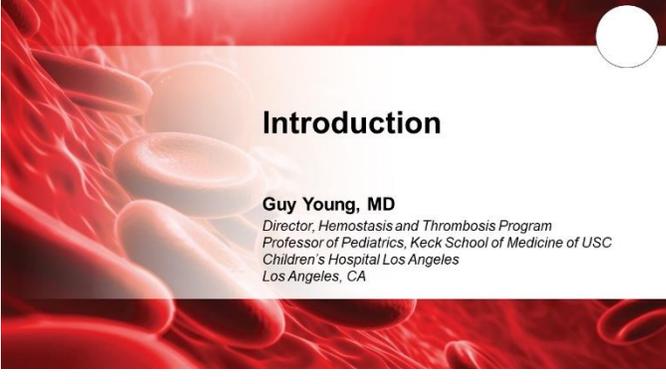
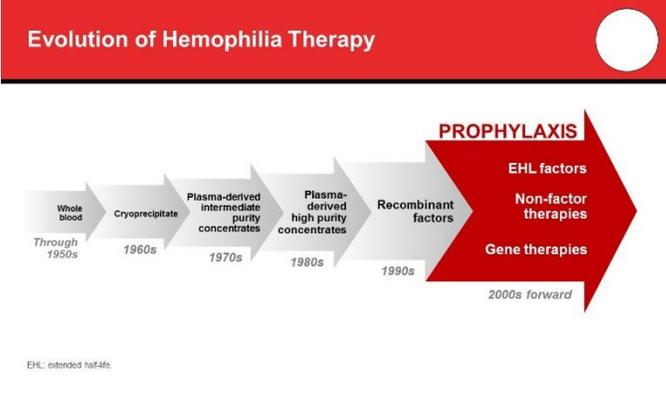


Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

1.		<p>[Dr. Guy Young]</p> <p>Buongiorno! Mi chiamo Guy Young e tra un attimo presenterò i co-relatori. Siamo qui per discutere un tema importante per l'emofilia A, ovvero "Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare le strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento".</p>
2.	 <p><b>Guy Young, MD (Course Director)</b> Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</p> <p><b>Angela C. Weyand, MD</b> Clinical Associate Professor Pediatric Hematology/Oncology, Pediatrics Ann Arbor, MI</p> <p><b>Michiel Coppens, MD, PhD</b> Internist, Vascular Medicine and Hemophilia Amsterdam UMC Acting Head, Hemophilia Treatment Center Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences Amsterdam, The Netherlands</p>	<p>Lavoro presso il Children's Hospital di Los Angeles, University of Southern California. I co-relatori sono la dr.ssa Angela Weyand, dell'Università del Michigan e il dr. Michiel Coppens, PhD, dell'Università di Amsterdam. Ascolteremo e discuteremo tra noi alcuni casi.</p>
3.	 <p><b>Guy Young, MD</b> Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics, Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</p>	<p>Cominciamo con l'introduzione.</p>
4.	 <p><b>Evolution of Hemophilia Therapy</b></p> <p>Through 1950s: Whole blood</p> <p>1960s: Cryoprecipitate</p> <p>1970s: Plasma-derived intermediate purity concentrates</p> <p>1980s: Plasma-derived high purity concentrates</p> <p>1990s: Recombinant factors</p> <p>2000s forward: <b>PROPHYLAXIS</b> EHL factors Non-factor therapies Gene therapies</p> <p><small>EHL: extended half-life</small></p>	<p>Sappiamo che si è verificata un'evoluzione nella cura dell'emofilia. Non vi descriverò tutti cambiamenti, ma chi di voi opera nel campo da abbastanza tempo sicuramente sa che abbiamo assistito a una vera rivoluzione negli anni 2000, in particolare negli ultimi 7-8 anni, con l'introduzione di fattori a emivita prolungata, terapie non basata su fattori e terapia genica.</p>

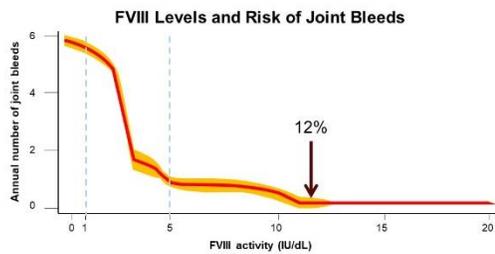
Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

<p>5.</p>	<p><b>Challenges With Factor Replacement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Requires venous access</li> <li>▪ Time consuming</li> <li>▪ Factor levels in blood not maintained at steady state</li> <li>▪ Trough levels of factor not fully protective against bleeding</li> </ul>	<p>Conosciamo tutti le sfide legate alla terapia sostitutiva dei fattori: la necessità di un accesso venoso e molto tempo. I livelli dei fattori nel sangue non vengono mantenuti allo stato stazionario, quindi si hanno in genere valori di picco e di valle netti e i livelli di valle non assicurano una protezione completa dal sanguinamento. Il target per il livello di valle si è spostato man mano che abbiamo ottenuto trattamenti sempre migliori. Quindi, nel complesso, le terapie sostitutive dei fattori che usiamo da molti decenni ormai impongono un elevato carico terapeutico e in definitiva la protezione fornita dai fattori non è costante.</p>
<p>6.</p>	<p><b>Patients Continue to Experience Bleeds Regardless of Disease Severity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modern hemophilia therapies allow for treatment optimization and a significant reduction in bleeding frequencies<sup>1,2</sup></li> <li>▪ Despite progress, patients with mild to severe hemophilia are still burdened by joint bleeds and impaired QOL<sup>3-7</sup></li> </ul> <div data-bbox="256 905 867 1087"> </div> <p><small>*Based on a cohort of 812 patients (adults aged &gt;18 years and 112 child patients aged &lt;18 years) with severe hemophilia A (FVIII&lt;sup&gt;A&lt;/sup&gt; &lt;0.1 IU/mL) in need of prophylactic replacement factor concentrates. †Based on a cohort of 102 men from 21 countries with a mean age of 72 years with mild hemophilia A (FVIII 0.1-0.5 IU/mL) in regular scheduled prophylaxis or on-demand treatment with FVIII concentrates. ‡CBDS - Centre for Disease Control - Centre for Disease Control and Prevention. §CBDS - Centre for Disease Control - Centre for Disease Control and Prevention.   UKHCDO - United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. ¶CBDS - Centre for Disease Control - Centre for Disease Control and Prevention. **CBDS - Centre for Disease Control - Centre for Disease Control and Prevention. ††CBDS - Centre for Disease Control - Centre for Disease Control and Prevention. ‡‡CBDS - Centre for Disease Control - Centre for Disease Control and Prevention. †††CBDS - Centre for Disease Control - Centre for Disease Control and Prevention. ††††CBDS - Centre for Disease Control - Centre for Disease Control and Prevention. †††††CBDS - Centre for Disease Control - Centre for Disease Control and Prevention.</small></p>	<p>Di conseguenza, i pazienti continuano a manifestare sanguinamenti indipendentemente dalla gravità della malattia. Esistono diverse pubblicazioni (alcune sono indicate in basso, inclusa questa dell'United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation sull'emofilia grave) che dimostrano che una percentuale elevata di adulti, oltre la metà, è affetta da emartrosi, che colpisce anche una percentuale notevole di bambini. Anche per i pazienti con emofilia lieve, diversi studi e registri, come lo studio PROBE, riportano che i pazienti possono sanguinare fino a 2 o 3 volte l'anno. I pazienti nello studio svedese presentano un rischio sostanzialmente più elevato di diagnosi di artropatia rispetto alle controparti non emofiliche e un rischio 9 volte più elevato di ricovero ospedaliero correlato all'artropatia. Pertanto, i pazienti con emofilia lieve possono, soprattutto negli anni, manifestare sanguinamenti che possono portare all'artropatia.</p>

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

7.

### Joint Bleeding and Hemophilia Severity



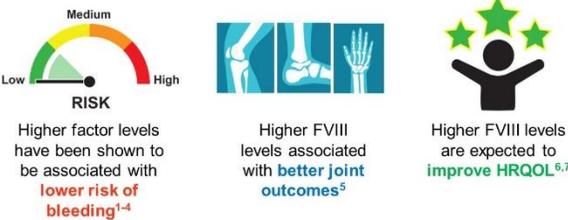
Reproduced for educational purposes only from Den Uijl IEM, et al. Hemophilia 2011;17:849-853.

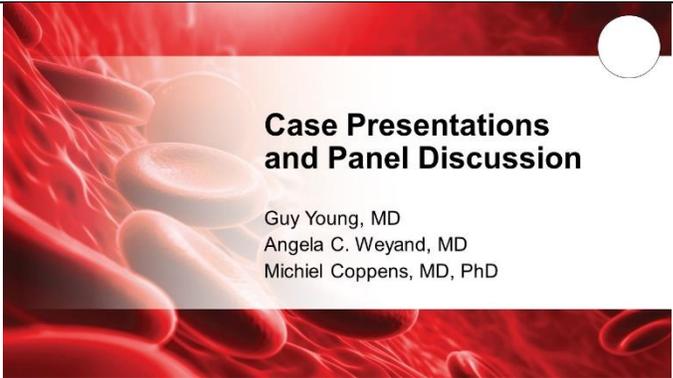
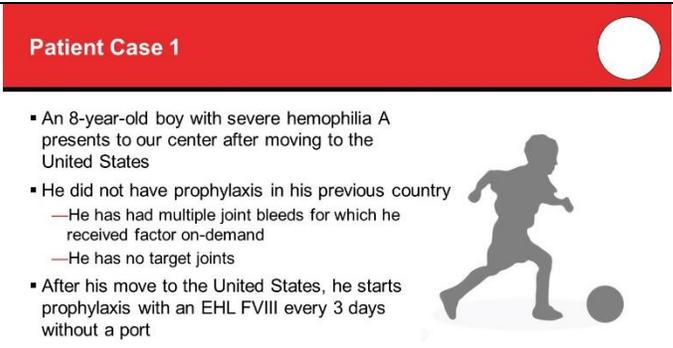
Questa è una diapositiva abbastanza famosa di un eccellente studio olandese. Lo studio ha esaminato la storia naturale dell'emofilia. Ha esaminato i pazienti con diversi livelli di fattore e ha valutato il numero annuale di ematridi. Si possono vedere diversi punti di flessione, uno in corrispondenza del 3%, mentre al di sotto del 3% si nota un forte aumento del numero di sanguinamenti annuali. Un altro piccolo punto di flessione in corrispondenza del 5%. Penso che il messaggio chiave qui sia che i pazienti con un livello basale di fattore VIII superiore al 12% sembrano avere un rischio molto basso di sanguinamenti articolari. Quindi, questo studio suggerisce che man mano che si raggiungono livelli di fattore VIII sempre più alti, si riducono le probabilità di sviluppare ematridi. In effetti, ci stiamo avvicinando a un numero di ematridi pari a zero.

NOTA:

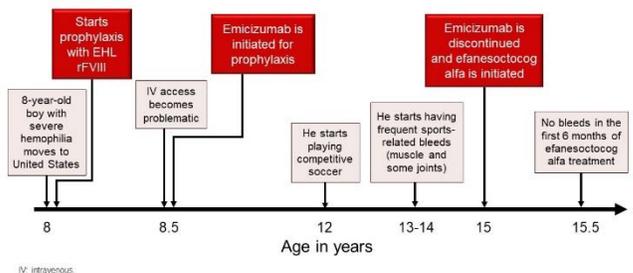
1. Clinical severity of hemophilia A...Den Uijl IE, et al. 2011, p850, col 2, Fig 2.
  - Al di sopra di 5 UI dL<sup>-1</sup> di fattore VIII, all'età alla diagnosi, all'inizio del trattamento, gli ematridi hanno continuato ad aumentare costantemente, mentre nei pazienti con più di 12 UI dL<sup>-1</sup> di fattore VIII gli episodi di ematroido sono diminuiti fino a circa zero
2. Documento 179 del MASAC NHF: suggerisce l'obiettivo di mantenere livelli di valle di fattore VIII o fattore IX superiori all'1% tra una dose e la successiva.

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

<p>8.</p>	<p><b>Clinicians Increasingly Favor Higher Target FVIII Levels</b></p> <p>Recommendations continue to be updated with the evolving therapeutic landscape<sup>1,2</sup></p> <p><b>2012 WFH Guidelines<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxis in patients with repeated bleeding, and prior to high-risk physical activity</li> <li>• Target FVIII levels of &gt;1 IU/dL</li> </ul> <p><b>2020 WFH Guidelines<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxis for patients with a severe hemophilia phenotype</li> <li>• Target FVIII levels of 3-5 IU/dL or higher</li> </ul> <p><small>WFH: World Federation of Hemophilia 1. Srivastava A, et al. <i>Hemophilia</i> 2013;19:e1-47. 2. Srivastava A, et al. <i>Hemophilia</i> 2020;26(suppl 6):1-158.</small></p>	<p>Ora anche le raccomandazioni si sono evolute. Nel 2012 sono state pubblicate le linee guida della Federazione Mondiale dell'Emofilia, che suggerivano un livello di valle target dell'1%. Ma le linee guida più recenti, che a questo punto sono state pubblicate circa 4 anni fa, indicano un livello target di fattore compreso tra il 3% e il 5%. E questo è avvenuto prima che avessimo l'approvazione di altri nuovi farmaci, come efanesoctocog alfa e la terapia genica. Quindi, penso che questo livello di valle target del fattore VIII sembra continuare a spostarsi verso livelli sempre più alti poiché disponiamo di trattamenti in grado di raggiungerli.</p>
<p>9.</p>	<p><b>Aiming for Higher Factor Activity Levels</b></p>  <p>Higher factor levels have been shown to be associated with <b>lower risk of bleeding</b><sup>1-4</sup></p> <p>Higher FVIII levels associated with <b>better joint outcomes</b><sup>5</sup></p> <p>Higher FVIII levels are expected to <b>improve HRQOL</b><sup>6,7</sup></p> <p><small>HRQOL: health-related quality of life. 1. Gernies F, et al. <i>J Thromb Haemostasis</i> 2023;23:1564-1571. 2. Tiede A, et al. <i>Haemostasiologia</i> 2021;100:1902-1909. 3. Klamroth R, et al. <i>Blood</i> 2021;137:1918-1927. 4. Valentino LA, et al. <i>Hemophilia</i> 2019;23:514-520. 5. Gooding R, et al. <i>J Blood Med</i> 2021;12:209-220. 6. Skinner MK, et al. <i>Hemophilia</i> 2020;26:11-21. 7. Chowdhary P, et al. <i>Thromb Haemostasis</i> 2020;120:728-736.</small></p>	<p>Sappiamo che livelli di attività del fattore più elevati sono associati a un minor rischio di sanguinamento. Penso che questo sia abbastanza ovvio. Di conseguenza, livelli più elevati di fattore VIII si tradurranno in risultati migliori per la funzione articolare. Sappiamo anche che i pazienti con emofilia molto lieve, con livelli superiori al 12%, o addirittura, diciamo tra il 15% e il 40%, spesso non presentano malattie articolari. E ciò si tradurrà in una qualità della vita più elevata e migliorata sotto il profilo della salute.</p>
<p>10.</p>	<p><b>Transformative Therapies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII modification: efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN)</li> <li>▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab</li> <li>▪ Re-balancers of hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>— siRNA                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• siRNA-AT for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> <li>— Inhibitors of inhibitors                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia</li> <li>• Anti-TFPI for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Cure or near-cure             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B</li> </ul> </li> </ul> <p><small>AT: antithrombin; rFVIII-VWF: recombinant factor VIII from Von Willebrand factor; siRNA: small-interfering RNA; TFPI: tissue factor pathway inhibitor</small></p>	<p>Quali sono queste terapie più recenti? Vediamone alcune. Abbiamo una nuova molecola di fattore VIII. È disponibile da circa un anno negli Stati Uniti (USA) e sta diventando sempre più disponibile anche in altri Paesi. Si chiama efanesoctocog alfa. Abbiamo i mimetici del fattore VIII, emicizumab, attualmente l'unico. Ma potrebbero essercene altri, o probabilmente ce ne saranno altri in futuro. Poi, abbiamo agenti che non sono ancora disponibili in commercio nella maggior parte dei Paesi, gli agenti riequilibranti, una terapia a base di RNA silenziante (siRNA, small interfering RNA) per l'inibizione dell'antitrombina, che potrebbe essere efficace per tutti i pazienti</p>

		<p>con emofilia. In altre parole, trattamenti per l'emofilia A e B con e senza inibitori, e anche con inibitori di altri inibitori come l'inibitore della proteina C attivata e l'inibitore della via del fattore tissutale. E poi abbiamo questa cura, o quasi-cura. Si può discutere di cosa dovremmo usare o di cosa avremmo bisogno per definire la parola "cura" nell'emofilia. Comunque sia, le terapie geniche per l'emofilia A e B approvate in diversi Paesi del mondo dovrebbero essere monodosi. Possono essere somministrate solo una volta, ma l'obiettivo è somministrarle una volta per raggiungere livelli di fattore VIII o IX che reentrino almeno in quello che io chiamo "intervallo terapeutico", intendendo un numero di sanguinamenti prossimo allo zero, ovvero che renda improbabile un'emorragia, o forse per i più fortunati, che rientri nell'intervallo di normalità.</p>
11.	 <p><b>Case Presentations and Panel Discussion</b></p> <p>Guy Young, MD Angela C. Weyand, MD Michiel Coppens, MD, PhD</p>	<p>Detto questo, mi fermo perché ora entreremo nel vivo delle presentazioni dei nostri casi e nel dibattito. Presenterò un caso e poi ci sarà una discussione tra me, la dr.ssa Angela Weyand e il dr. e professor Michiel Coppens. Infine il dr. Michiel presenterà i suoi casi e ne terremo una discussione dopo ogni caso.</p>
12.	 <p><b>Patient Case 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ An 8-year-old boy with severe hemophilia A presents to our center after moving to the United States</li> <li>▪ He did not have prophylaxis in his previous country             <ul style="list-style-type: none"> <li>—He has had multiple joint bleeds for which he received factor on-demand</li> <li>—He has no target joints</li> </ul> </li> <li>▪ After his move to the United States, he starts prophylaxis with an EHL FVIII every 3 days without a port</li> </ul>	<p>Il mio caso riguarda un bambino e tra poco ascolteremo alcuni casi di adulti. Si tratta di un bambino di 8 anni affetto da emofilia A grave. Si è presentato presso il nostro centro dopo essersi trasferito negli Stati Uniti. Non aveva potuto ricevere la profilassi nel Paese in cui risiedeva e aveva una storia di più emartri, per i quali poteva ricevere fattori su richiesta. Fortunatamente, non presentava alcuna "articolazione target". Una volta trasferitosi negli Stati Uniti, abbiamo deciso di sottoporlo a profilassi, che è il nostro standard di cura per ogni bambino con</p>

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

		<p>emofilia grave. Gli è stato somministrato un fattore VIII a emivita prolungata ogni 3 giorni e siamo riusciti a farlo senza catetere venoso.</p>
13.	<p><b>Patient Case 1 (cont)</b></p>  <p>The diagram is a horizontal timeline titled "Patient Case 1 (cont)". The x-axis is labeled "Age in years" and has markers at 8, 8.5, 12, 13-14, 15, and 15.5. Above the timeline, several events are marked with boxes and arrows pointing to the timeline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>At age 8: "8-year-old boy with severe hemophilia moves to United States" (grey box).</li> <li>At age 8: "Starts prophylaxis with EHL rFVIII" (red box).</li> <li>At age 8.5: "IV access becomes problematic" (grey box).</li> <li>At age 8.5: "Emicizumab is initiated for prophylaxis" (red box).</li> <li>At age 12: "He starts playing competitive soccer" (grey box).</li> <li>At age 13-14: "He starts having frequent sports-related bleeds (muscle and some joints)" (grey box).</li> <li>At age 15: "Emicizumab is discontinued and efanesoctocog alfa is initiated" (red box).</li> <li>At age 15.5: "No bleeds in the first 6 months of efanesoctocog alfa treatment" (grey box).</li> </ul> <p>Below the timeline, there is a small note: "IV: intravenous".</p>	<p>Ora, vi mostro la cronologia, perché il caso inizia quando il bambino aveva 8 anni, ma, come potete vedere, finisce quando ha quasi 16 anni. Quindi, una volta trasferitosi negli Stati Uniti, abbiamo iniziato la profilassi con il fattore a emivita prolungata. Entro 6 mesi l'accesso endovenoso (EV) ha iniziato davvero a diventare un problema. Abbiamo tentato di utilizzare un catetere venoso, ma è stato piuttosto impegnativo. All'epoca, emicizumab era già disponibile negli Stati Uniti, quindi abbiamo potuto iniziare il trattamento con emicizumab per la profilassi. Tre o quattro anni dopo, il paziente inizia a giocare a calcio a livello agonistico. Comincia ad avere frequenti sanguinamenti legati allo sport, ematomi muscolari e alcuni ematomi, anche se per prevalentemente ematomi muscolari. Così, all'età di 15 anni abbiamo avuto una lunga discussione con lui, il calcio era diventato davvero una parte importante della sua vita. Si stava unendo alla squadra di calcio del liceo e semplicemente i sanguinamenti avuti durante il trattamento con emicizumab non erano accettabili. Durante la terapia con emicizumab i sanguinamenti erano solo legati all'attività e allo sport. Non aveva avuto sanguinamenti spontanei. Quindi, nel complesso, emicizumab era stato efficace per diversi anni. Ma quando siamo arrivati a questo punto, abbiamo deciso di interromperlo e di avviare la terapia con efanesoctocog alfa non appena fosse diventato disponibile. E così, ha iniziato la nuova terapia. Non abbiamo una lunga storia a riguardo. Come sapete negli Stati Uniti è disponibile solo da circa un anno, ma almeno nei primi 6 mesi, continuando a praticare il calcio agonistico, non ha avuto ulteriori sanguinamenti.</p>

		<p>Quindi, abbiamo un caso in cui un paziente abbastanza giovane è passato da un trattamento a un altro e poi a un altro ancora. Penso che la cosa interessante in questo caso sia che era in terapia con un fattore e poi è passato a un farmaco sottocutaneo perché l'accesso EV era diventato un problema. Tuttavia il farmaco sottocutaneo, quando il soggetto è diventato molto più attivo, è diventato per lui un problema, nel senso che non era così protettivo rispetto al sanguinamento come avremmo sperato. Ovviamente, una volta cresciuto, l'accesso EV è diventato più facile. Intendo dire, che era più maturo, più grande e le sue vene erano più facilmente accessibili. Inoltre, efanesoctocog alfa veniva somministrato solo una volta alla settimana, anziché ogni 3 giorni, ovvero il piano per l'altro fattore VIII con emivita prolungata che assumeva in precedenza.</p>
14.	<div data-bbox="233 982 902 1071" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>Patient Case 1: Panel Discussion</b> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Shared decision-making is essential to tailor treatment according to patient goals and preferences</li> <li>▪ Management plans should remain adaptable to evolving clinical needs and activity levels, at times necessitating switches in therapy</li> <li>▪ High-sustained FVIII replacement therapy with efanesoctocog alfa warrants consideration for highly active patients to effectively prevent bleeds during sports and other physical activities</li> </ul> 	<p>Questo è il caso di cui volevo discutere, lo so perché ho già parlato in passato con il dr. Weyand di questa esatta situazione. Vorrei chiederle innanzitutto qual è stata la sua esperienza con efanesoctocog alfa ora che è diventato disponibile, assieme alle nostre altre opzioni?</p> <p><i>[Dr.ssa Angela Weyand]</i></p> <p>Come Lei ha affermato, è passato circa un anno e mi aspettavo che molti pazienti fossero interessati perché abbiamo partecipato alla sperimentazione e c'erano persone che non hanno potuto arruolarsi nella sperimentazione perché non c'erano posti disponibili. Abbiamo avuto pazienti simili al suo paziente che stavano semplicemente svolgendo attività fisica a più alto livello. Penso che sia sempre difficile per me valutare quanto un'attività sia effettivamente di livello più alto e perché alcune persone tendono ancora a stare bene con i non fattori mentre altri no. Ma</p>

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

		<p>abbiamo sicuramente avuto pazienti simili che sono passati da emicizumab a efanesoctocog alfa proprio per questo motivo. E penso che ciò evidenzi l'importanza di questo processo decisionale condiviso perché quando è stato immesso in commercio emicizumab, una delle caratteristiche di maggiore successo in pediatria era stata la somministrazione sottocutanea, e ho avuto l'impressione che fosse in effetti la soluzione preferita da tutti i pazienti. Ma ho avuto anche altri pazienti che preferivano la somministrazione EV perché si erano abituati. E probabilmente hanno sviluppato come una piccola cicatrice, che rende la somministrazione meno dolorosa. Questo tipo di conversazioni è incentrato su quanto sia attivo esattamente un paziente e se questo tipo di attività richiederà un trattamento con fattore o senza fattore. Ci sono inoltre aspetti quali la somministrazione, perché credo che noi abbiamo i nostri preconcetti su ciò che sia meglio, e questi non riflettono sempre necessariamente quello che pensa il paziente.</p> <p><i>[Dr. Guy Young]</i></p> <p>Grazie per questo contributo. Uno degli altri punti che ha sottolineato è che emicizumab ha funzionato bene per molti pazienti. Non tutti i miei ragazzi che svolgevano attività fisica hanno dovuto cambiare trattamento, ma sicuramente alcuni hanno avuto bisogno di farlo perché la loro terapia non assicurava una protezione sufficiente. E non so se questo ragazzo avesse qualche malattia articolare che non era necessariamente visibile perché non era stato sottoposto a profilassi fino all'età di 8 anni e si era manifestata in quel modo, o se presentasse qualche altra condizione a livello muscolare o articolare, o se dipendesse dal modo in cui gioca, forse gioca in modo un po' più</p>
--	--	--

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

		<p>aggressivo. Professor Coppens, credo che anche i Paesi Bassi godano di una cultura calcistica. Può dirci come gestisce i giovani adulti che praticano uno sport aggressivo? E ci sono altri sport ovviamente oltre al calcio nei Paesi Bassi, quando pensa alle scelte per la profilassi con fattore VIII?</p> <p><i>[Dr. Michiel Coppens, PhD]</i></p> <p>Grazie, Guy. Sì, certamente. Amo il football (calcio). Quindi, questo paziente emofiliaco che vuole essere un calciatore mi tocca nel vivo ed è un desiderio che mi piacerebbe permettere di realizzare nelle cliniche per quanto possibile. La discussione che abbiamo regolarmente è questa. Penso che la maggior parte dei pazienti con emofilia A grave siano passati a emicizumab qualche anno fa. E la domanda che in realtà continuiamo a porgerci è: in che misura si può praticare l'attività sportiva grazie all'attività raggiunta da emicizumab, e in quali circostanze si ha bisogno di boli extra, picchi extra per gli sport aggressivi? Penso che in generale nei Paesi Bassi osserviamo che con la maggior parte delle strategie adottate con emicizumab nei pazienti pediatrici, la maggior parte di loro è in grado di praticare sport con emicizumab, ma passando all'età adulta il calcio diventa molto più fisico e molto più aggressivo. Purtroppo, devo ammettere che la maggior parte dei pazienti adulti con emofilia prima o poi abbandona il calcio. Immagino che se si vuole una sorta di approccio ideale e su misura, emicizumab potrebbe essere una soluzione, ma poi sarebbe necessario il fattore VIII per le attività sportive aggressive.</p>
--	--	---

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

15.

Patient Case 1: Panel Discussion (cont)

- Tailored therapy should prioritize flexible treatment schedules to align FVIII levels with periods of increased activity
- Evaluation of sports and activities should be proactive, balancing patient desires with associated risks, guided by organizations such as the National Bleeding Disorder Foundation<sup>1</sup>



1. National Bleeding Disorder Foundation. Table of Activity Ratings. <https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/Playing-it-Safe.pdf>

Riguardo a questo paziente in trattamento con efanesoctocog alfa, di solito nei Paesi Bassi ci si allena 2 volte a settimana e poi 1 volta a settimana si gioca a calcio, come si può gestire un regime con una somministrazione settimanale per non avere i picchi durante l'intera settimana?

*[Dr. Guy Young]*

Questo è un ottimo punto. Penso che possiamo provare ad aggirare il programma del paziente. Negli Stati Uniti la domenica è solitamente il giorno in cui i bambini non giocano. Quindi, se si allena martedì, giovedì e gioca sabato, le diverse opzioni sarebbero dargli una dose martedì e sperare che sia protetto abbastanza bene sabato, o semplicemente permettergli di allenarsi martedì. Bisognerebbe spiegarglielo e far sapere al suo allenatore che non dovrebbe essere eccessivamente aggressivo. Può fare l'allenamento e alcuni semplici esercizi, e poi magari somministrare la dose giovedì in modo da poter fare un allenamento più aggressivo e giocare sabato. Ma hai sollevato un buon punto, ovvero che, dopo circa il quarto o quinto giorno, i livelli scendono più vicino al 30%, 20%. E a quel punto probabilmente non avrà molti più benefici da emicizumab. In alcuni dei nostri incontri è stato anche sollevato l'argomento dell'uso off-label e dei costi, che si dovrebbe prendere in considerazione. Ma ho anche sentito gruppi di pazienti dire che dovremmo somministrare efanesoctocog due volte a settimana, in modo che i pazienti non scendano mai al di sotto del 40%. Angela, ne ha sentito parlare? E qual è la sua opinione a riguardo?

*[Dr.ssa Angela Weyand]*

Sì, l'ho sicuramente sentito. Come sapete, sono un po' più nuova nel settore rispetto ad alcune persone con cui lavoro. E penso che

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

		<p>quando puntavamo a più dell'1%, avevamo questo target perché era quello che potevamo ottenere. Mentre ora abbiamo questi prodotti con cui potremmo ipoteticamente mantenere qualcuno "a livelli normali" per una settimana. Ritengo che il problema più grande negli Stati Uniti siano i costi, e qualcuno pagherà per questo? Perché personalmente penso che dovremmo mettere le persone in una condizione di normalità. Voglio dire, lo facciamo per altre malattie e condizioni. Se si presenta un paziente con una pressione sanguigna di 220 su 180, non diciamo: "Bene, ti porteremo a 210 su 170 e sarà fantastico", giusto? Vogliamo che sia effettivamente a un livello normale e abbia i risultati clinici desiderati piuttosto che semplicemente "Ti faremo stare un pochino meglio di quanto stai attualmente".</p> <p><i>[Dr. Guy Young]</i></p> <p>Sì. Penso che un altro aspetto da considerare sia guardare avanti e vedere se potrebbero esserci altri trattamenti disponibili in futuro. In particolare per i pazienti adulti, sentiremo parlare un po' di terapia genica e vedremo quali opzioni potrebbe rendere disponibili. Ma questa terapia sarebbe indirizzata solo ai pazienti di almeno 18 anni di età. Penso che il punto centrale sia volere che i pazienti siano più attivi possibile. Negli Stati Uniti abbiamo anche il football americano o il tackle football, due sport che abbiamo sempre vietato ai pazienti. E ho spezzato il cuore di alcuni papà perché questo è uno sport che fa parte della cultura della famiglia. Per famiglie come la mia, dove il calcio faceva parte della nostra cultura, era semplicemente qualcosa che legava in particolare gli uomini della famiglia. Con ciò non voglio dire che le donne non possono giocare a calcio. Possono e lo fanno anche bene. Ma sono cresciuto con 2 fratelli e un padre che era un calciatore</p>
--	--	--

		<p>professionista. Quindi è davvero una parte importante della nostra educazione. Quindi, quando si tratta di football americano, che è uno sport molto più violento, abbiamo sempre detto semplicemente "No". E questo è stato impegnativo. Spero che un giorno raggiungerò un punto in cui, pur comprendendo i rischi associati al tackle football che tutti affrontano, il rischio per un paziente emofiliaco non sarà maggiore rispetto agli altri. E credo che non siamo ancora arrivati a quel punto, ma forse con efanesoctocog alfa due volte a settimana, potrebbe essere potenzialmente possibile. Quindi chiederò semplicemente al professor Coppens se ha altri punti da sollevare e, in caso negativo, possiamo passare agli altri casi.</p> <p><i>[Dr. Michiel Coppens, PhD]</i></p> <p>Beh, ero piuttosto interessato a questo: potrebbe definire gli sport che secondo Lei le persone non possono praticare con emicizumab? Perché sono sicuro che ci saranno problemi. Ci sono tipi di sport che i pazienti emofiliaci non possono davvero fare? Penso che abbia toccato questo argomento con il football americano, il tackle football. Come valuterebbe il calcio? Normalmente come affronta il passaggio del paziente a un altro composto e ottenendo dei picchi in modo più reattivo o proattivo?</p> <p><i>[Dr. Guy Young]</i></p> <p>Questo è un buon punto. Penso sia stato un approccio reattivo, ma forse dovrebbe essere proattivo. Ritengo che abbia sollevato un aspetto molto interessante e, come ho detto, uno dei motivi per cui i primi pazienti sono passati da emicizumab a efanesoctocog alfa, è stata l'inefficacia di emicizumab. E penso che il lato negativo è che ora abbiamo un farmaco che probabilmente protegge meglio in base ai livelli di fattore VIII e a ciò che</p>
--	--	---

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

		<p>sappiamo dell'attività di emicizumab, ma invece delle iniezioni sottocutanee ogni 2 settimane, ci sono ora le iniezioni EV ogni settimana. Quindi, c'è da considerare un po' il carico terapeutico e i costi che ne derivano. Ma penso di essere potenzialmente proattivo nei confronti di soggetti che intendono praticare qualsiasi sport a un livello relativamente alto. Il basket è un altro. La National Bleeding Disorders Foundation negli Stati Uniti ha un sistema di classificazione per sport e attività. Penso che nel complesso sia abbastanza buono, anche se mettono il calcio e il basket ad alto rischio. Non il rischio più alto in assoluto, ma comunque a un livello di rischio alto. Eppure ho sempre pensato che quelli fossero gli sport che avrei permesso ai pazienti di praticare. Penso che per classificare gli sport ci si debba porre una domanda: "Per praticare questo sport, si devono indossare tutti i tipi di protezione?" Se la risposta è "Sì", allora forse dovremmo pensarci due volte. Negli Stati Uniti questi sport sarebbero il tackle football, l'hockey su ghiaccio e uno sport molto americano chiamato lacrosse. Penso che certo si devono indossare i parastinchi per giocare a calcio, ma è un'aggiunta all'attrezzatura non così importante. Quindi, questo è più o meno il punto in cui ho stabilito il confine. Ma comunque, grazie per questa discussione. Penso che trattiamo sempre più pazienti che diventano sempre più attivi e considerato che abbiamo queste diverse opzioni, dobbiamo davvero prenderle in considerazione. E pensarci in modo proattivo. Mi piace molto il commento che ha fatto, professor Coppens, sul pensare in modo più proattivo piuttosto che aspettare che si verificano i sanguinamenti. Comunque, chiuderei questo caso per passare al caso successivo.</p>
--	--	---

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

16.	<p><b>Patient Case 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 52-year-old man, high school physics teacher</li> <li>▪ Severe hemophilia A, brother also has it</li> <li>▪ HIV positive, well-controlled by ART</li> <li>▪ Successfully treated for HCV in 1990s; no chronic liver damage on ultrasound</li> </ul>  <p><small>ART: antiretroviral therapy, HCV: hepatitis C virus.</small></p>	<p><i>[Dr. Michiel Coppens, PhD]</i></p> <p>Va bene. E ora veniamo al secondo caso. Questo è quello che ho portato con me da Amsterdam. Si tratta di un paziente del mio ambulatorio. Ora è un uomo di 52 anni. Di professione è insegnante di educazione fisica alle scuole superiori. Quindi è un uomo piuttosto intelligente. È nato con emofilia A in forma grave, come anche suo fratello. Era uno dei pazienti che divennero positivi per l'HIV e anche per l'epatite C a causa di prodotti contaminati, derivati del plasma, negli anni '80, ed è ben controllato con la terapia antiretrovirale. L'epatite C è stata curata negli anni '90 e successivamente con gli ultrasuoni, non era ancora disponibile il FibroScan a quell'epoca, nessun segno di danno epatico cronico.</p>
17.	<p><b>Patient Case 2 (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A lifelong episodic/on-demand treatment with SHL FVIII</li> <li>▪ Never wanted regular prophylaxis             <ul style="list-style-type: none"> <li>—“3 times a week is just too much”</li> <li>—“My bleeds are usually easy managed with 1 or 2 shots of FVIII”</li> <li>—[Psychological factors must also play a role]</li> </ul> </li> <li>▪ Has serious arthropathy in ankles and knees, clear muscle atrophy in lower extremities             <ul style="list-style-type: none"> <li>—“Due to being too wild when I was younger. Don't have big joint bleeds anymore.”</li> </ul> </li> <li>▪ Regularly does not show up for outpatient clinic appointment; does not really see the need             <ul style="list-style-type: none"> <li>—“Experienced enough to manage his disease the way he wants”</li> </ul> </li> </ul> <p><small>SHL: standard half-life.</small></p>	<p>Pertanto, storicamente il suo trattamento è sempre stato un ciclo permanente di trattamenti episodici al bisogno, con prodotti a base di fattore VIII a emivita standard. Abbiamo avuto davvero molte discussioni nel corso degli anni in ambulatorio, e lui non è mai stato pronto per la profilassi regolare. Le discussioni erano del tipo: "Tre volte a settimana è semplicemente troppo per me". Inoltre, ne era piuttosto entusiasta. I suoi sanguinamenti venivano in genere gestiti abbastanza facilmente con 1 sola o forse a volte 2 iniezioni di fattore VIII. Quindi, il peso dei sanguinamenti nel mio caso non è così pesante come lo è potenzialmente in altri. Ma immagino, ed è per questo che lo cito qui, che probabilmente ci siano anche molti fattori psicologici che devono entrare in gioco per la sua preferenza verso il trattamento e il concentrato di fattore a causa della sua particolare storia. Come conseguenza del trattamento a vita al bisogno, perché nei Paesi Bassi, ovviamente, la profilassi e quasi la profilassi primaria sono considerate lo standard di cura, il soggetto soffre di una grave</p>

		<p>artropatia alle caviglie e alle ginocchia e, tipicamente, presenta un'atrofia muscolare nelle estremità inferiori. Ma comunque, anche se ne discutiamo in ambulatorio, dice: "Sì, ma non ora. Avevo quei sanguinamenti quando ero troppo selvaggio, quando ero più giovane. Ma negli ultimi anni non ho più avuto emartri. Quindi, anche se ho tutti i segni del danno causato dai sanguinamenti, al momento non ho problemi di sanguinamento". Questo è un atteggiamento che vediamo regolarmente. Inoltre generalmente non si presenta agli appuntamenti in ambulatorio. Non è riluttante, ma non ne vede la necessità. Non sono in cima alla sua lista. Si è dimenticato dell'appuntamento e, in una certa misura, scopre, e almeno ha ragione, di avere abbastanza esperienza per gestire le sue emorragie come vuole.</p>
18.	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>Patient Case 2 (cont)</span>  </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2021 admission for melena and anemia</li> <li>▪ Gastro-duodenoscopy: Small amounts of older blood in duodenum, no lesions/origin</li> <li>▪ Started prophylaxis with emicizumab every 2 weeks             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Has not had a bleed since</li> <li>—Has been reasonably adherent</li> <li>—Says it changed his life, he can do more now</li> <li>—Yet still has significant joint limitations</li> </ul> </li> </ul>	<p>Ma tutto è cambiato nel 2021 quando è stato ricoverato per melena e successiva anemia. È stato sottoposto, come tutti i pazienti con melena, a gastroduodenoscopia e hanno trovato piccole quantità di sangue più vecchio nel duodeno, ma nessuna lesione evidente o indicazione della provenienza del sangue. Questa condizione a volte viene chiamata lesione di Dieulafoy e chi ne soffre ha la tendenza a sanguinare nuovamente. E forse l'emofilia sta anche scalfendo il limite oltre il quale tali sanguinamenti possono diventare vere e proprie emorragie cliniche. Questo è stato proprio come si è sentito e, con il potenziale di emorragie gastrointestinali ricorrenti, ha pensato: "Beh, forse questo è il momento in cui la mia vecchia strategia sta in un certo senso fallendo". Inoltre in quel momento forse era il candidato ideale per emicizumab e ha iniziato la profilassi ogni 2 settimane. E da allora non ha più avuto sanguinamenti. Ha mostrato una ragionevole aderenza alla terapia. Ma non è tanto la mancanza di aderenza in sé. Si tratta di una persona</p>

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

		<p>attiva. Cerca davvero di prolungare leggermente l'intervallo. E la sua motivazione non è perché non vuole eseguire le autoiniezioni. Dice: "Voglio ridurre i costi per la società, quindi sto allungando il limite a 3 settimane. Tre sono sufficienti e poi non mi vengono quei piccoli dolori alle articolazioni".</p> <p>Ma è molto chiaro che questo trattamento gli ha completamente cambiato la vita. Ha notato che la sua condizione generale a livello di articolazioni è migliorata. Ora è un nuotatore quotidiano. Può fare tantissimi giri con la sua bicicletta, andare più o meno dove vuole. In Olanda, almeno ad Amsterdam, la bicicletta è il mezzo di trasporto preferito. In passato non poteva nuotare né andare in bicicletta senza avere almeno un sanguinamento articolare ogni 2 o 3 volte che lo faceva. Tuttavia, presenta ancora notevoli limitazioni a livello articolare. E in una certa misura viaggia anche, e talvolta svolge attività ad alto rischio. A volte ci chiediamo se emicizumab andrebbe bene anche per quei casi.</p> <p>Quindi, il motivo per cui ho portato questo caso è che a volte abbiamo pazienti che mostrano una scarsa aderenza. E penso che queste saranno le mie prime domande per i miei colleghi, ovvero se possono riconoscere questo paziente nei loro ambulatori e come lo tratterebbero. E in generale, quando emicizumab è arrivato sul mercato, c'era ovviamente preoccupazione per il prezzo. Inoltre è stato affermato chiaramente che i pazienti che non aderiscono alle terapie con fattore VIII potrebbero non essere i migliori candidati per emicizumab perché potrebbero non aderire anche a questa terapia. E penso che questo sia un caso tipico in cui il carico terapeutico, ovvero il passaggio dalla somministrazione EV 3 volte a settimana alla profilassi sottocutanea una volta ogni 2 settimane, è stato un cambiamento tale nel carico della malattia che questo paziente è</p>
--	--	---

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

		<p>passato da paziente non aderente a paziente abbastanza aderente e ora finalmente si vedono i benefici della profilassi.</p>
19.	<div data-bbox="233 327 906 415" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>Patient Case 2: Panel Discussion</b> </div> <div data-bbox="259 428 604 604"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients may initially benefit from switching to emicizumab from traditional FVIII replacement therapy, but may later encounter adherence challenges as they adapt to their revised treatment schedule</li> <li>▪ The long half-life of emicizumab may mask immediate consequences of non-adherence, making it challenging to recognize adherence issues solely based on bleeding patterns</li> </ul> </div> <div data-bbox="633 445 876 667" style="text-align: center;">  </div>	<p>Anche se, personalmente, penso che ci siano già stati molti danni e molti sanguinamenti "sotto i ponti", se posso dire così. Quindi concludiamo questo caso e partiamo dalla domanda che ho citato, cosa ne pensate? È un caso tipico della vostra clinica e come lo avreste gestito?</p> <p><i>[Dr.ssa Angela Weyand]</i></p> <p>Sì, sicuramente abbiamo pazienti che lottano con l'aderenza. La situazione è interessante con emicizumab, perché ci sono stati pazienti che sono passati dalle infusioni 3 volte a settimana a emicizumab ogni 2 settimane o ogni 4 settimane, e poi hanno iniziato ad avere problemi con l'aderenza alla terapia! Probabilmente pensano che questo trattamento sia molto meglio, e credo che si adattino come se fosse la loro nuova normalità e poi, per qualsiasi motivo, iniziano a scivolare in quei problemi di aderenza. Penso anche che abbiamo visto molti casi, perché emicizumab ha un'emivita così lunga, che abbiamo pazienti che sono fortemente non aderenti ma in qualche modo stanno bene nonostante la loro non aderenza grazie all'emivita del farmaco. E quindi, penso che questo non sia necessariamente lo stesso feedback di alcuni dei nostri pazienti che, quando assumevano il fattore VIII e si dimenticavano le dosi, sanguinavano abbastanza velocemente dopo quelle dosi dimenticate e in un certo senso il messaggio era del tipo: "Oh, devo ricordarmi la mia dose in tempo". E non penso che abbiamo visto questa situazione altrettanto bene nei nostri pazienti pediatrici trattati con emicizumab che potrebbero saltare le dosi o essere in ritardo con le dosi, ma non presentare un sanguinamento così immediato.</p>

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

20.

Patient Case 2: Panel Discussion (cont)

- Adherence issues may arise from various factors beyond mode of administration, including lifestyle considerations, perceived importance of treatment, and forgetfulness
- Switching to emicizumab may not resolve all adherence issues, particularly those related to attitudes towards treatment or hemophilia management
- The shift to emicizumab may introduce cost and reimbursement considerations that can impact treatment decisions and adherence, varying across countries



[Dr. Guy Young]

Sì, penso che la questione dell'aderenza sia un aspetto importante. E la domanda è sempre: "perché qualcuno non è aderente", se dipende semplicemente dal fatto che non è in grado di fare l'infusione endovenosa, se si tratta di bambini i cui genitori non vogliono il port, se è un adulto che non riesce a trovare molto bene le proprie vene, magari si sono bloccate così tante volte, o forse semplicemente, invecchiando, hanno meno destrezza, meno capacità di accedere alle vene. Se ciò è proprio vero solamente per il tipo di somministrazione EV dei concentrati di fattore, allora penso che il passaggio a emicizumab, che è per via sottocutanea, aiuti il paziente. E penso che in questi casi l'aderenza in genere sia abbastanza buona. Se un paziente non aderisce perché ci tiene al suo stile di vita o non ritiene che sia così importante assumere i farmaci, non sanguina spesso, o se è più una questione di dimenticanza, semplicemente non considerano l'emofilia una priorità per la propria salute medica il passaggio a emicizumab a volte aiuta all'inizio, ma non aiuta più in seguito. Ho un numero piuttosto sorprendente di pazienti che non aderiscono a emicizumab e si dimenticano di portare le loro prescrizioni o lo fanno, in base a come si sentono, ogni mese, ogni 2 mesi.

Quindi, se il problema dell'aderenza riguarda davvero solo le infusioni EV, allora ovviamente emicizumab aiuterà quei pazienti ad aderire. Ma sappiamo che l'aderenza è una questione più complessa e in molti casi il problema dell'accesso EV è un aspetto, ma ci sono altre cause della mancata aderenza, nel qual caso tali questioni devono essere affrontate separatamente. E queste sono molto più difficili da affrontare. Nel caso di problemi relativi allo stile di vita, l'emofilia non è così

		<p>importante, il paziente ripete "Sono andato avanti così tutta la mia vita". Questo tipo di atteggiamento spesso non si traduce in una migliore aderenza quando si passa a emicizumab. E quelli sono pazienti dei quali possiamo forse discutere nel prossimo caso sulla terapia genica, perché in quel caso il soggetto non deve necessariamente aderire ad alcun farmaco. Sebbene ci siano alcuni problemi di aderenza rispetto agli esami di laboratorio, ma ciò può emergere un po' più tardi.</p> <p><i>[Dr. Michiel Coppens, PhD]</i></p> <p>Grazie mille. E proprio per chiudere questo caso a livello nazionale, prima o poi entrano in gioco costi e rimborsi? Nei Paesi Bassi, quando emicizumab è stato valutato e alla fine ne è stato approvato il rimborso, c'era la sensazione che i costi totali dell'emofilia nel Paese non potessero superare quelli attuali. Ma se si considera questa prospettiva, questi sono i pazienti che sono particolarmente impegnativi perché sono in terapia al bisogno e nel caso di questo paziente l'ha ricevuta nel modo più economico possibile, e penso che dal punto di vista clinico non sia stata una buona terapia per lui. Passando questo paziente a emicizumab, è diventato improvvisamente un paziente in profilassi con molti costi di cura. Tali questioni hanno fatto parte del processo di rimborso degli Stati Uniti?</p> <p><i>[Dr. Guy Young]</i></p> <p>È interessante, perché le questioni relative ai costi sono così diverse tra i diversi Paesi. Dirò semplicemente che negli Stati Uniti il costo di emicizumab per la profilassi non è diverso dal costo del fattore VIII per la profilassi. Quindi, non ha importanza quale farmaco prendeva prima un paziente e ciò è valido più o meno per qualsiasi marca di fattore VIII. Certo, alcune marche sono</p>
--	--	---

		<p>diventate piuttosto economiche a causa della concorrenza, ma quando emicizumab è stato concesso in licenza per la prima volta, il costo del passaggio era davvero neutro. Ora, ovviamente, se si prende un paziente che assume il farmaco al bisogno e lo si passa alla profilassi, indipendentemente dal prodotto, il costo aumenterà. Ma in realtà non abbiamo avuto questo problema di costi con emicizumab passando da profilassi a profilassi, perché, in generale, si tratta di una variazione dei costi neutra o di nessuna variazione dei costi.</p> <p><i>[Dr. Michiel Coppens, PhD]</i></p> <p>Grazie mille. Penso che questa sia un bella conclusione del caso numero 2. E ora passiamo al terzo paziente.</p>
21.	<div data-bbox="233 905 902 989" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>Patient Case 3</b>  </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 26-year-old man from Bulgaria, came to the Netherlands at age 19 years</li> <li>▪ Lifelong on-demand (or no) therapy</li> <li>▪ Horrible arthropathy in left knee; realistically needs an arthroplasty</li> <li>▪ Started SHL FVIII prophylaxis; seemed effective, though he has chronic undulating pain in the knee</li> <li>▪ Starts to not show up at the clinic, does not re-order SHL FVIII, and does not respond to calls             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Sits at home all day on the couch playing video games; says he does not need prophylaxis because he doesn't do anything</li> </ul> </li> <li>▪ 2 years later he shows up in the clinic with his stepfather             <ul style="list-style-type: none"> <li>—“I want a knee arthroplasty, and I want gene therapy for my hemophilia A”</li> </ul> </li> </ul> 	<p>Il caso numero 3 riguarda un uomo di 26 anni nato in Bulgaria e arrivato nei Paesi Bassi all'età di 19 anni. In Bulgaria ha seguito un ciclo di terapia al bisogno per tutta la vita o, abbastanza spesso, nessuna terapia. Quindi, quando lo abbiamo visto per la prima volta, soffriva di una terribile artropatia al ginocchio sinistro, con un angolo davvero sfavorevole. In sostanza era evidente che avesse davvero bisogno di un'artroplastica, anche se così giovane. Arrivato nei Paesi Bassi, ha iniziato la profilassi con il fattore VIII a emivita standard, che sembrava efficace, ma soffriva di dolore cronico al ginocchio. Inoltre stavamo lavorando con i nostri chirurghi ortopedici per vedere se potevamo migliorare la sua mobilità. Infine, abbiamo capito che stavamo davvero lavorando per arrivare all'artroplastica totale del ginocchio. Ma poi il paziente ha iniziato a non presentarsi in clinica. In pratica, capiamo quando i pazienti non sono aderenti alla profilassi, semplicemente perché non ordinano il concentrato di fattore in tempo per avere una profilassi normale e adeguata.</p>

		<p>E quando abbiamo iniziato a contattarlo, è stato davvero difficile raggiungerlo e la maggior parte delle volte non ci riuscivamo. Successivamente sua madre, che era portatrice sana e aveva bisogno di sottoporsi a un intervento chirurgico al ginocchio, un intervento traumatico al ginocchio, ci ha riferito che stava seduto a casa tutto il giorno sul divano a giocare ai videogiochi, dicendo di non aver più bisogno della profilassi perché tanto non faceva altro che sedersi sul divano. È stato triste. Abbiamo cercato di incoraggiare sua madre a provare a mandarlo da noi, perché questo atteggiamento probabilmente non avrebbe portato da nessuna parte. Ma poi 2 anni dopo, all'improvviso si presenta in clinica con il suo patrigno e con un piano molto chiaro e sostanzialmente dice: "Bene, voglio un'artroplastica del ginocchio e una terapia genetica per l'emofilia A".</p>
22.	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>Patient Case 3 (cont)</span>  </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Switched to emicizumab             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Hard to distinguish <i>arthropathy pain</i> from <i>bleed in arthropathic joint</i></li> <li>—Most patients do not want to come in for evaluation</li> <li>—Cost aspects of regular FVIII infusion next to emicizumab prophylaxis</li> </ul> </li> <li>▪ Re-building trust in relationship</li> <li>▪ Trying to get in better shape/preparing for knee arthroplasty             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Working hard in rehabilitation is crucial for good functional results after arthroplasty</li> </ul> </li> <li>▪ How suitable would he be for gene therapy (when/if reimbursed in the Netherlands)?</li> </ul>	<p>Diciamo che avevamo avuto una sorta di primo contatto anomalo e di nuovo un primo contatto davvero strano. Recentemente lo abbiamo passato a emicizumab. Una delle difficoltà costanti nell'aver qualcuno che assume emicizumab con artropatia è: come fa un paziente a distinguere tra dolore artropatico e sanguinamento in un'articolazione artropatica? Ebbene, bisogna rendersi conto che la maggior parte dei pazienti affetti da emofilia A grave non vuole sottoporsi a una valutazione obiettiva più adeguata, indipendentemente dal fatto che si tratti o meno di un emartro o di un dolore artropatico. E se iniziano la somministrazione di boli per la comparsa di sanguinamenti, allora i costi in generale, vicini alla già piuttosto costosa profilassi con emicizumab, iniziano ad aumentare. E come medico curante si ha la sensazione di perdere il controllo. Quindi, penso che l'obiettivo in questo momento sia ricostruire la fiducia nella relazione con il paziente. Penso che negli ultimi due anni questo</p>

		<p>rapporto sia stato in parte danneggiato. E ritengo che parte del suo non presentarsi in clinica fosse una sorta di rinuncia alle cure e parzialmente a noi come ospedale. Stiamo cercando di prepararlo affinché sia più in forma per un'artroplastica del ginocchio e siamo convinti che dovrebbe sottoporsi all'intervento. Vogliamo vedere degli sforzi da parte sua, perché sappiamo che il risultato funzionale di un'artroplastica del ginocchio dipende proprio dal lavoro e dalla qualità della riabilitazione immediatamente successiva all'artroplastica. A volte, prendiamo la fase preoperatoria come una sorta di caso di prova per capire se un paziente effettuerà la riabilitazione postoperatoria. E, naturalmente, l'ultima domanda mi è venuta dal cielo, più o meno. Ma quanto sarebbe idoneo alla terapia genica quando e se questa venisse rimborsata nei Paesi Bassi? E quali sarebbero i passi da compiere prima di pensare che il paziente sia pronto per la terapia genica, se così possiamo chiamarla?</p>
23.	<div data-bbox="233 1094 906 1178" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>Patient Case 3: Panel Discussion</b> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trust building is crucial before considering gene therapy, ensuring patient understanding of potential outcomes and commitment to necessary post-treatment monitoring</li> <li>▪ Valoctocogene roxaparvovec shows promise in patients with hemophilia A, with around 90% experiencing sustained prophylaxis-free periods and minimal bleeding at three years</li> <li>▪ Nevertheless, a subset of around 10% to 12% of patients eventually resume prophylaxis, with this proportion potentially increasing over time</li> </ul> 	<p>Ci sono molti aspetti da discutere in merito. Ma, Guy, partendo da quest'ultimo, quali pensa che sarebbero i passi da compiere se il paziente fosse un candidato alla terapia genica e se questa nei Paesi Bassi venisse rimborsata? Quale sarebbe la sua opinione su come consigliare questo paziente e quando avrebbe la sensazione che lui sappia cosa sta scegliendo?</p> <p><i>[Dr. Guy Young]</i></p> <p>Penso che lo abbia spiegato bene nella sua diapositiva, cosa significa creare fiducia. E credo che quando si tratta di terapia genica, non ci siano altri trattamenti di cui disponiamo per l'emofilia per i quali la fiducia sia così fondamentale. E il motivo per cui lo affermo è perché dobbiamo confidare che il paziente, dopo la terapia genica, seguirà la procedura richiesta,</p>

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

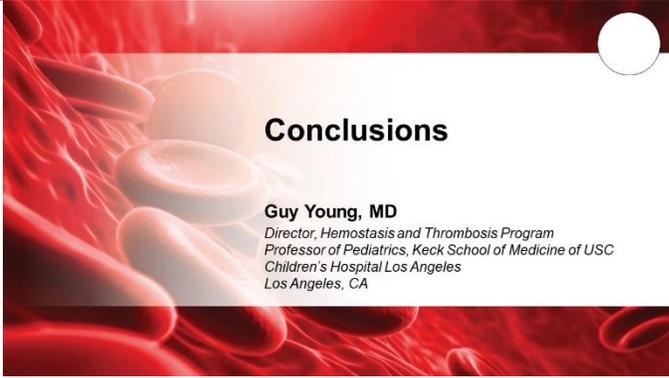
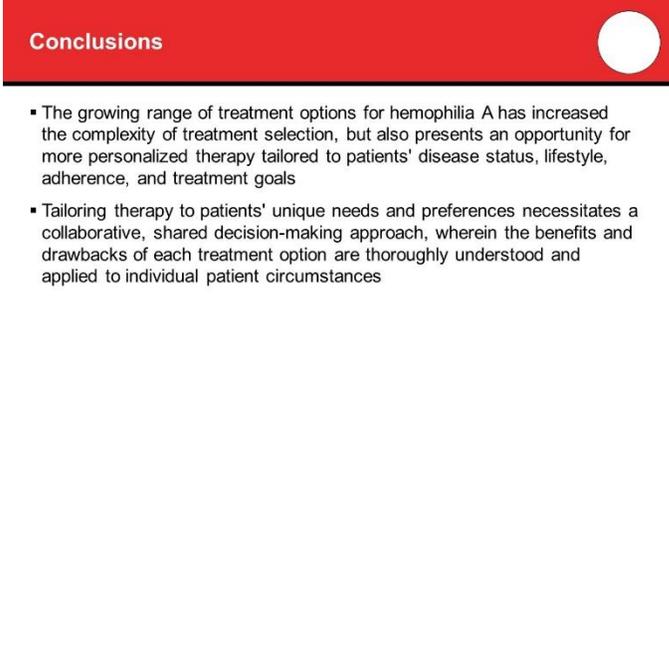
		<p>ovvero gli esami di laboratorio settimanali e la possibilità di iniziare il trattamento con gli steroidi. L'altra parte della fiducia, però, sta nel fatto che capiscano quali sono i potenziali risultati perché sappiamo che, sebbene la maggior parte dei pazienti ha risposto e i dati della terapia genica per l'emofilia con valoctocogene roxaparvec mostrano che a 3 anni, circa il 90% dei pazienti non ha dovuto iniziare la profilassi, la maggior parte di loro non ha emorragie e ovviamente non ha avuto bisogno di alcuna infusione, allo stesso tempo, ciò significa che circa il 10-12% è tornato alla profilassi. E quel numero sembra aumentare anno dopo anno. Ce ne sono alcuni altri che finiscono per dover tornare alla profilassi. Quindi, l'altra parte della fiducia è che dobbiamo assicurarci che comprendano tutti i possibili risultati in modo che in seguito non abbiano quello che chiamiamo rimorso dell'acquirente, quando ti dicono "Se avessi saputo che non avrebbe funzionato" o "Se avessi saputo che dovevo tornare alla profilassi, non l'avrei fatto." Quindi penso che sia una situazione in cui dobbiamo davvero spiegare in grande dettaglio e assicurarci che il paziente capisca quali sono i possibili risultati, cosa è necessario dopo la terapia genica, il fatto che la maggior parte dei pazienti nella sperimentazione ha avuto bisogno di prendere gli steroidi, che hanno i loro effetti collaterali.</p> <p>Quindi, nel caso di un paziente come questo, penso che probabilmente impiegherei molti mesi per consigliarlo, parlare con lui, conoscerlo, capirlo e per permettergli di conoscermi: questo fa ovviamente parte della costruzione di una relazione di fiducia prima di procedere con la terapia genica. Al contrario di un paziente che era un paziente modello, che forse conosco da 10 o 15 anni, con cui penso che abbiamo già quel tipo di relazione. Ma detto tutto questo, penso che davvero qualsiasi paziente adulto</p>
--	--	--

		<p>potenzialmente idoneo alla terapia genica dovrebbe avere l'opportunità di avere questa discussione. E se desidera davvero la terapia genica e soddisfa tutti gli altri criteri, allora dovrebbe avere l'opportunità di riceverla. Ma dobbiamo assicurarci che conosca tutti gli aspetti che ho menzionato prima in termini di risultati e follow-up.</p> <p><i>[Dr. Michiel Coppens, PhD]</i></p> <p>Sì, immagino che abbia alcuni aspetti ideali, nel senso che se funziona davvero, porta l'attività del fattore a un livello pari all'assenza di emofilia. Ma abbiamo visto una certa diminuzione dell'effetto nel corso del tempo, specialmente nella terapia genica registrata per l'emofilia A in questo momento.</p>
24.	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>Patient Case 3: Panel Discussion (cont)</span>  </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ For patients with significant arthropathy, optimizing prophylactic therapy and targeting higher trough levels to reduce bleeding can aid in distinguishing between bleeds and arthropathic pain</li> <li>▪ Selective COX2 inhibitors offer effective management of arthropathic pain while preserving platelet function</li> <li>▪ Long-term management of hemophilic arthropathy requires careful consideration of the timing and frequency of arthroplasty, balancing pain relief with the potential need for multiple surgeries, and prioritizing the patient's QOL through shared decision-making discussions</li> </ul> 	<p>Ora diamo un'altra occhiata all'altro aspetto di questo caso. Per me è difficile ogni giorno con alcuni pazienti che hanno già un'artropatia pronunciata, come gestisce i pazienti che riferiscono o presentano molti ematridi, che sappiamo avere un'artropatia significativa, non vogliono veramente mettersi in gioco, semplicemente vogliono che il fattore VIII sia iniettato senza altri problemi, come hanno fatto in passato? A un certo punto si fa profilassi con il fattore VIII ed emicizumab più o meno uno accanto all'altro. E poi arriva, ovviamente, il momento in cui questo non può andare avanti per sempre. Quindi, come si lavora con questi pazienti affetti da grave artropatia, quando è quasi impossibile distinguere tra sanguinamenti e dolore artropatico?</p> <p><i>[Dr. Guy Young]</i></p> <p>Sì, quelli sono casi davvero difficili. Penso che per prima cosa si debba massimizzare la profilassi per quanto possibile e qualunque sia questa opzione, un fattore VIII con emivita standard o prolungata o</p>

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

		<p>efanesoctocog alfa, come abbiamo discusso in un altro caso o emicizumab. Penso che tutti potrebbero funzionare per cercare di massimizzare la profilassi. E penso che ciò che possiamo fare sia solo attraverso quella conversazione e facendo ciò di cui abbiamo bisogno, o facendo ciò che possiamo per convincere un paziente a essere davvero diligente riguardo alla profilassi. E forse puntando a livelli di valle ancora un po' più alti, sia che si tratti di un fattore VIII con emivita prolungata o di efanesoctocog alfa. Penso che sia tutto ciò che possiamo fare, dal punto di vista medico, per affrontare l'emofilia, cercare di ridurre al minimo i sanguinamenti o sentirci a nostro agio nel sapere che quando compaiono i dolori, probabilmente non si tratta di sanguinamenti.</p> <p>Poi l'altro lato consiste nella gestione dell'artropatia stessa. Usiamo farmaci antinfiammatori, quelli che non influenzano la funzione piastrinica, quindi quelli che sono inibitori della COX-2 o inibitori selettivi della COX-2. Sembra che ci piaccia il meloxicam; sembra funzionare abbastanza bene. In passato abbiamo utilizzato il celecoxib, anche se riteniamo che il meloxicam sembri funzionare meglio per i pazienti, almeno così ci dicono. E poi, a lungo termine, probabilmente i pazienti avranno bisogno di un'artroplastica del ginocchio. E per un giovane come questo, mi chiedo se l'equilibrio sia quanto velocemente si agisce per alleviare il dolore che sta soffrendo come evento secondario, rispetto al numero di artroplastiche del ginocchio di cui potrebbe aver bisogno, se si sottopone alla prima a 30 anni. Quanto dureranno? E di questo si deve parlare con i chirurghi ortopedici. Capisco che la tecnologia, ovviamente, come nel caso dell'emofilia, continua a migliorare anche per queste protesi. E forse, storicamente, pensavamo che durassero 10 o 15 anni.</p>
--	--	--

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

		<p>Voglio dire, forse possono durare più a lungo, ma è un buon equilibrio. E credo che, pensando alla qualità di vita del paziente, dobbiamo tenerne conto e poi prendere una decisione condivisa come facciamo con tutto il resto.</p> <p><i>[Dr. Michiel Coppens, PhD]</i></p> <p>Bene, grazie mille, questo è molto utile perché domani avrò effettivamente una videoconsultazione con il paziente per discutere alcuni di questi aspetti. Quindi, la ringrazio per la sua opinione. E penso che questo sia in realtà un bella conclusione dei nostri casi e di questo caso in particolare.</p>
25.	 <p><b>Conclusions</b></p> <p><b>Guy Young, MD</b>          Director, Hemostasis and Thrombosis Program          Professor of Pediatrics, Keck School of Medicine of USC          Children's Hospital Los Angeles          Los Angeles, CA</p>	<p><i>[Dr. Guy Young]</i></p> <p>Quindi, con questo concludiamo. Avete visto un caso pediatrico, un caso di un adulto anziano e un caso di un giovane adulto. Questi sono tutti casi reali. Sono tutte situazioni reali che emergono quotidianamente nella nostra pratica.</p>
26.	 <p><b>Conclusions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ The growing range of treatment options for hemophilia A has increased the complexity of treatment selection, but also presents an opportunity for more personalized therapy tailored to patients' disease status, lifestyle, adherence, and treatment goals</li> <li>▪ Tailoring therapy to patients' unique needs and preferences necessitates a collaborative, shared decision-making approach, wherein the benefits and drawbacks of each treatment option are thoroughly understood and applied to individual patient circumstances</li> </ul>	<p>E penso che, poiché abbiamo sempre più opzioni per l'emofilia A, dai fattori VIII con emivita standard, ai fattori VIII con emivita prolungata, ora efanesoctocog alfa, emicizumab, la terapia genica, e in un futuro non troppo lontano ci saranno opzioni aggiuntive, alcune delle quali hanno meccanismi d'azione davvero nuovi diventerà molto più complicato decidere quale paziente dovrà ricevere quale trattamento, ma questo ci dà anche l'opportunità di personalizzare davvero la terapia. Avete visto 3 casi davvero molto diversi. E penso che l'opportunità di fornire a ciascun paziente un tipo di terapia su misura e personalizzata in base al suo attuale stato della malattia, alle sue attività, ai suoi obiettivi di vita, in base anche alla sua</p>

Raggiungere e mantenere livelli più alti di FVIII nell'emofilia A: esplorare strategie per il trattamento e il monitoraggio dei livelli di valle in contesti reali considerando nuove opzioni di trattamento

		<p>aderenza e al suo tipo di approccio mentale all'emofilia, ci permettono di scegliere il trattamento migliore per ciascun paziente. E, a seconda della loro disponibilità in tutti i diversi Paesi del mondo, si spera che avremo queste opzioni. Inoltre poter personalizzare davvero i trattamenti in base ai desideri dei pazienti e prendere decisioni insieme a loro richiede un approccio decisionale condiviso, la comprensione dei pro e dei contro di ciascun trattamento e il modo in cui verrebbero applicati a ciascun paziente. Vi ringrazio. Spero che abbiate potuto apprendere qualcosa da tutti quei casi.</p>
--	--	---