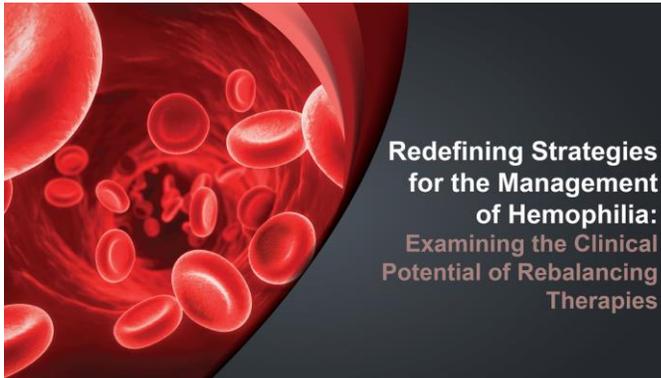
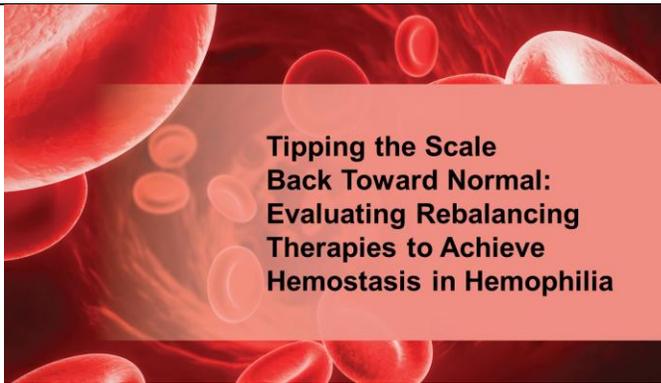
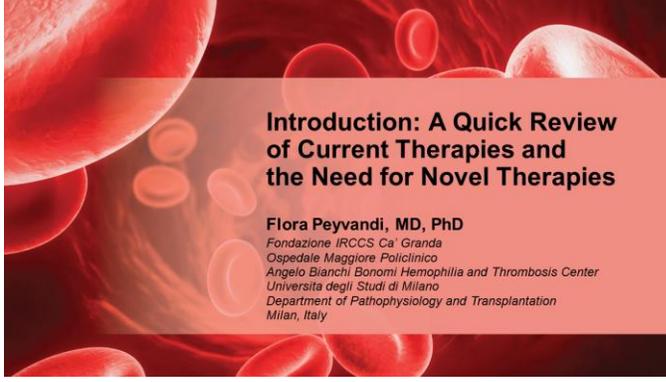


<p>1.</p>		<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Buongiorno a tutti. Mi chiamo Guy Young e lavoro presso il Children's Hospital di Los Angeles, University of Southern California. Sono davvero contento che Lei sia qui con noi per presentarci il Suo intervento su "Ridefinire le strategie per la gestione dell'emofilia". In particolare, come potete vedere nel sottotitolo, esamineremo il potenziale clinico delle terapie di riequilibrio.</p>
<p>2.</p>		<p>Un altro modo di vedere la cosa è spostare la bilancia verso la normalità. Valuteremo le terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia. Questa è davvero la prima parte di questo discorso.</p>
<p>3.</p>	<p><b>Faculty</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>Guy Young, MD</b> (Course Director) <small>Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</small></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Flora Peyvandi, MD, PhD</b> <small>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center Università degli Studi di Milano, Department of Pathophysiology and Transplantation Milan, Italy</small></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Allison P. Wheeler, MD, MSCI</b> <small>Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</small></p> </div> </div>	<p>Abbiamo docenti davvero eccellenti. Io sono il direttore del corso e mi sono già presentato. Abbiamo l'eccellente Flora Peyvandi. Flora è un medico con una straordinaria esperienza in ematologia degli adulti e un'esperta in emofilia. E come potete vedere lavora presso il Centro per l'emofilia e la trombosi Angelo Bianchi Bonomi dell'Università degli Studi di Milano, in Italia. E infine abbiamo la dottoressa Allison Wheeler che è professoressa associata di patologia, microbiologia e immunologia e professoressa associata di pediatria presso il Vanderbilt University. E condividerò con loro questa discussione e questi argomenti.</p>

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

<p>4.</p>	<p><b>Learning Objectives</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Explain</b> the latest clinical understanding of the secondary hemostasis cascade under physiological conditions, hemophilic conditions, and thrombosis conditions</li> <li>▪ <b>Describe</b> the mechanism of action and downstream clinical effects on hemostasis of non-factor rebalancing therapies under investigation for the management of hemophilia</li> <li>▪ <b>Evaluate</b> clinical data on emerging rebalancing therapies targeting anti-thrombin and other coagulation inhibitors considering varying outcomes, including PK/PD, joint bleeding, spontaneous bleeding, annual bleeding, and safety/tolerability</li> </ul> <p><small>PK/PD: pharmacokinetic/pharmacodynamic</small></p>	<p>Questo è il nostro programma: per prima cosa, la dottoressa Peyvandi ci accompagnerà in una rapida panoramica delle terapie attuali e della necessità di nuove terapie. Questo servirà come introduzione alla nostra sessione. Parlerò poi dell'esplorazione di nuovi meccanismi per ripristinare l'emostasi riequilibrando la coagulazione. E poi la dottoressa Wheeler parlerà del raggiungimento di nuovi obiettivi: è possibile una cura funzionale con le terapie emergenti che riequilibrano la coagulazione?</p>
<p>5.</p>		<p><i>[Flora Peyvandi, MD, PhD]</i></p> <p>Grazie mille, dottor Young, per la gentilissima presentazione. Presenterò una sessione sull'educazione all'emofilia e su quali sono le nuove strategie per il trattamento di questi tipi di malattie rare?</p>
<p>6.</p>	<p><b>Overview of Hemophilia A and B</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><b>Hemophilia A</b></p> <p><b>Prevalence:</b> 1:5000 males</p> <p><b>Mode of inheritance:</b> X-linked recessive</p> <p><b>Clinical symptoms:</b> Joint bleeding, muscle hematoma, soft tissue bleeding</p> <p><b>Characteristics of missing clotting factor (FVIII):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Function:</b> Cofactor</li> <li>• <b>Molecular weight:</b> 280 kDa</li> <li>• <b>Normal plasma concentration:</b> 0.1-0.25 µg/mL</li> </ul> </div> <div style="width: 10%; text-align: center;">  </div> <div style="width: 45%;"> <p><b>Hemophilia B</b></p> <p><b>Prevalence:</b> 1:25,000 males</p> <p><b>Mode of inheritance:</b> X-linked recessive</p> <p><b>Clinical symptoms:</b> Joint bleeding, muscle hematoma, soft tissue bleeding</p> <p><b>Characteristics of missing clotting factor (FIX):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Function:</b> Enzyme</li> <li>• <b>Molecular weight:</b> 55 kDa</li> <li>• <b>Normal plasma concentration:</b> 3-5 µg/mL</li> </ul> </div> </div> <p><small>FVIII: factor VIII. Image adapted for educational purposes from Castaman G, Manno D. Hematologia. 2019;154:1702-1709.</small></p>	<p>Innanzitutto, dobbiamo portare alla vostra attenzione che questo tipo di disturbo raro potrebbe essere dovuto alla carenza del fattore VIII, che è chiamata emofilia A, o dovuto alla carenza del fattore IX, che è chiamata emofilia B. E la prevalenza di questi 2 tipi di disturbi sta cambiando. L'emofilia B è molto più rara, mentre l'emofilia A è presente con 1 caso ogni 5.000 maschi. Entrambe sono malattie recessive legate al cromosoma X e le manifestazioni cliniche sono molto simili, principalmente con sanguinamento articolare, ematoma muscolare e sanguinamento dei tessuti molli. Ci sono alcuni dati in letteratura che riportano che la gravità del sanguinamento nei pazienti con emofilia B potrebbe essere inferiore a</p>

		<p>quella dell'emofilia A, ma direi che non ci sono dati sufficienti per confermare tale conclusione. Per quanto riguarda le proteine: per il fattore VIII, si può vedere che il ruolo del fattore VIII nell'emostasi è quello di cofattore. E per il fattore IX è di un enzima. La dimensione molecolare del fattore VIII è quasi 5 volte superiore a quella del fattore IX, quindi è molto più complesso. E la concentrazione di questa proteina è anche molto più bassa, circa 0,1-0,25 µg/mL. Tale concentrazione è significativamente più elevata, infatti, per il fattore IX, circa 3-5 µg/mL.</p>				
7.	<p><b>We've Come a Long Way...</b></p> <table border="1" data-bbox="264 905 829 1140"> <thead> <tr> <th data-bbox="264 905 524 947">1960</th> <th data-bbox="524 905 829 947">2024</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 947 524 1140"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Life expectancy 20-30 years</li> <li>▪ Crippling joint disease and physical disabilities by early teens</li> <li>▪ A life defined by pain and limitation</li> <li>▪ High risk of life-threatening bleeding</li> </ul> </td> <td data-bbox="524 947 829 1140"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal life expectancy</li> <li>▪ Widespread use of prophylactic therapies to prevent joint bleeding</li> <li>▪ Greatly reduced joint disease (nearly nonexistent in young patients with no inhibitor)</li> <li>▪ Low risk of life-threatening bleeding</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	1960	2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Life expectancy 20-30 years</li> <li>▪ Crippling joint disease and physical disabilities by early teens</li> <li>▪ A life defined by pain and limitation</li> <li>▪ High risk of life-threatening bleeding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal life expectancy</li> <li>▪ Widespread use of prophylactic therapies to prevent joint bleeding</li> <li>▪ Greatly reduced joint disease (nearly nonexistent in young patients with no inhibitor)</li> <li>▪ Low risk of life-threatening bleeding</li> </ul>	<p>In questa diapositiva possiamo vedere come l'aspettativa di vita di questi pazienti a cui mancano il fattore VIII e il fattore IX, che quindi sono affetti da emofilia A e B, è cambiata negli ultimi 50 anni. L'aspettativa di vita negli anni '60 era di circa 20-30 anni. Tuttavia, i pazienti affetti da emofilia hanno ora un'aspettativa di vita normale. Negli anni '60 e '70 avevamo pazienti con gravi danni alle articolazioni, significative limitazioni fisiche e scarsa qualità della vita a causa del dolore e di un alto rischio di emorragie potenzialmente letali. Nel 2024, abbiamo ora a disposizione diversi farmaci innovativi che stanno migliorando la qualità della vita dei nostri pazienti con un trattamento profilattico più semplice, un maggiore miglioramento clinico e anche un basso rischio di emorragie potenzialmente letali. Negli ultimi 50 anni si è fatto molto per quanto riguarda la diagnosi e il trattamento.</p>
1960	2024					
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Life expectancy 20-30 years</li> <li>▪ Crippling joint disease and physical disabilities by early teens</li> <li>▪ A life defined by pain and limitation</li> <li>▪ High risk of life-threatening bleeding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normal life expectancy</li> <li>▪ Widespread use of prophylactic therapies to prevent joint bleeding</li> <li>▪ Greatly reduced joint disease (nearly nonexistent in young patients with no inhibitor)</li> <li>▪ Low risk of life-threatening bleeding</li> </ul>					

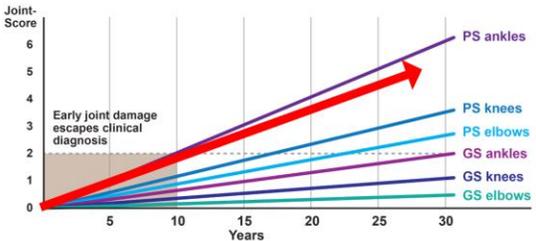
Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

<p>8.</p>	<h3 style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Evolution of Hemophilia Therapy</h3> <p style="font-size: small;">EHL, extended half-life.</p>	<p>Negli anni '50, i pazienti venivano curati con sangue intero. Negli anni '80, dopo la clonazione del fattore VIII nel 1984 e del fattore IX nel 1989, sono stati sviluppati prodotti ricombinanti. E poi, di recente, negli ultimi 20 anni, abbiamo visto nascere prodotti con emivita prolungata, terapie non sostitutive e terapia genica. Quello che farò ora è discutere un po' di questi risultati e di come è cambiato il trattamento dei pazienti.</p>												
<p>9.</p>	<h3 style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Currently Available Hemophilia Therapies</h3> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: small;"> <thead> <tr style="background-color: #333; color: white;"> <th style="padding: 5px;">FVIII and FIX CFCs</th> <th style="padding: 5px;">Bypassing Agents</th> <th style="padding: 5px;">Nonfactor Therapies</th> <th style="padding: 5px;">Gene Therapies</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plasma-derived CFC</li> <li>▪ SHL rFVIII and FIX</li> <li>▪ EHL FVIII and FIX</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</p> </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aPCC</li> <li>▪ rFVIIa<sup>a</sup></li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</p> </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII mimetic (emicizumab)</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</p> </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valoctocogene roxaparvovec</li> <li>▪ Etranacogene dezaparvovec</li> <li>▪ Fidanacogene elaparvovec</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</p> </td> </tr> <tr style="background-color: #f08080;"> <td colspan="2" style="padding: 5px; text-align: center;"> <b>Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery</b>                      Individuals with hemophilia A or B without inhibitors                 </td> <td colspan="2" style="padding: 5px; text-align: center;"> <b>Prophylaxis</b>                      Individuals with hemophilia A with or without inhibitors      Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B                 </td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: x-small; margin-top: 5px;"> <sup>a</sup>Indicated for on-demand treatment and perioperative management.                  aPCC, activated prothrombin complex concentrate; CFC, clotting factor concentrate; FX, factor X; rFVIIa, activated recombinant factor VII; rFVIII, recombinant factor VIII; SHL, standard half-life.                  Shattuck A, et al. Hemophilia. 2022;36(suppl 6):1-158.             </p>	FVIII and FIX CFCs	Bypassing Agents	Nonfactor Therapies	Gene Therapies	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plasma-derived CFC</li> <li>▪ SHL rFVIII and FIX</li> <li>▪ EHL FVIII and FIX</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aPCC</li> <li>▪ rFVIIa<sup>a</sup></li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII mimetic (emicizumab)</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valoctocogene roxaparvovec</li> <li>▪ Etranacogene dezaparvovec</li> <li>▪ Fidanacogene elaparvovec</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</p>	<b>Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery</b> Individuals with hemophilia A or B without inhibitors		<b>Prophylaxis</b> Individuals with hemophilia A with or without inhibitors      Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B		<p>Al momento, abbiamo a disposizione diversi prodotti, a seconda di dove si vive nel mondo. Abbiamo il fattore VIII e il fattore IX, prodotti derivati dal plasma, uno standard. Per i prodotti ricombinanti disponiamo sia di prodotti con emivita standard sia di prodotti con emivita prolungata. Per i pazienti che presentano inibitori, sono disponibili agenti bypassanti, che potrebbero essere il fattore VIIa ricombinante con un'emivita più breve, e abbiamo concentrati di complesso protrombinico attivato, che hanno un'emivita più lunga. Ed entrambi sono stati davvero molto importanti nel trattamento del paziente con inibitori, fino all'arrivo di emicizumab, un mimetico del fattore VIII. Questa terapia senza fattore è stata davvero rivoluzionaria e ha cambiato la vita dei nostri pazienti affetti da emofilia, in particolare di quelli con inibitori o anticorpi neutralizzanti contro il fattore VIII e il fattore IX. E infine abbiamo la terapia genica. Sono disponibili 3 prodotti di terapia genica. Le terapie geniche, insieme alle terapie senza fattori, sono utili per la profilassi. Il livello di espressione genica della terapia genica consente di utilizzarla non solo per la profilassi, ma anche per piccoli interventi chirurgici e, forse, persino per interventi chirurgici regolari. Quindi,</p>
FVIII and FIX CFCs	Bypassing Agents	Nonfactor Therapies	Gene Therapies											
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plasma-derived CFC</li> <li>▪ SHL rFVIII and FIX</li> <li>▪ EHL FVIII and FIX</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aPCC</li> <li>▪ rFVIIa<sup>a</sup></li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII mimetic (emicizumab)</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valoctocogene roxaparvovec</li> <li>▪ Etranacogene dezaparvovec</li> <li>▪ Fidanacogene elaparvovec</li> </ul> <p style="font-size: x-small; color: red; margin-top: 5px;">Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</p>											
<b>Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery</b> Individuals with hemophilia A or B without inhibitors		<b>Prophylaxis</b> Individuals with hemophilia A with or without inhibitors      Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B												

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

		<p>direi che non c'è dubbio che tutti questi prodotti potrebbero aiutarci a curare meglio i nostri pazienti sia in condizioni di terapia su richiesta che di profilassi, e anche durante l'intervento chirurgico. Dobbiamo tenere presente che le terapie senza fattori sono utilizzate solo per la profilassi e solitamente sono sottocutanee.</p>		
10.	<p><b>Prophylaxis With Factor Replacement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Regular replacement of FVIII or FIX to <b>prevent</b> bleeding             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Original goal of prophylaxis was to maintain factor levels &gt;1%-2%</li> </ul> </li> <li>▪ Hemophilia A             <ul style="list-style-type: none"> <li>—FVIII <math>t_{1/2}</math> 12 hours</li> <li>—FVIII 3 times weekly (sometimes every other day)</li> </ul> </li> <li>▪ Hemophilia B (FIX)             <ul style="list-style-type: none"> <li>—FIX <math>t_{1/2}</math> 18-24 hours</li> <li>—FIX twice weekly</li> </ul> </li> </ul> <p><small><math>t_{1/2}</math> half-life</small></p>	<p>Cominciamo con la profilassi mediante sostituzione dei fattori. Concettualmente, questo era il trattamento iniziale per il paziente: la sostituzione regolare dei fattori mancanti, sia il fattore VIII che il fattore IX, per prevenire le emorragie. Il trattamento originale si basava principalmente sul mantenimento dei livelli del fattore al di sopra dell'1% o del 2%, poiché l'emivita del prodotto per il fattore VIII era di circa 8-12 ore e ciò richiedeva un'infusione endovenosa trisettimanale. Per l'emofilia B, l'emivita era di circa 18-24 ore, il che significa due volte alla settimana. Quindi, il trattamento a emivita breve e a emivita standard non ci consentivano di mantenere un livello minimo superiore all'1% o al 2%. Quindi, la protezione dei nostri pazienti era molto più elevata nelle prime 24 ore, ma poi si riduceva nei giorni successivi.</p>		
11.	<p><b>EHL Factor (First-Generation)</b></p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p><b>FVIII</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII attached to Fc or PEG (single-chain FVIII)</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 1.5 times —~18 hours</li> <li>▪ <b>Given twice weekly</b> or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)</li> <li>▪ <b>Trough levels ~5% (variable)</b></li> </ul> <p><small>PEG: polyethylene glycol</small></p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p><b>FIX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FIX attached to Fc, albumin, or PEG</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 4-5 times —~4-5 days</li> <li>▪ <b>Given once every 7-14 days</b></li> <li>▪ <b>Trough levels &gt;10%-15%</b></li> </ul> </td> </tr> </table>	<p><b>FVIII</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII attached to Fc or PEG (single-chain FVIII)</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 1.5 times —~18 hours</li> <li>▪ <b>Given twice weekly</b> or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)</li> <li>▪ <b>Trough levels ~5% (variable)</b></li> </ul> <p><small>PEG: polyethylene glycol</small></p>	<p><b>FIX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FIX attached to Fc, albumin, or PEG</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 4-5 times —~4-5 days</li> <li>▪ <b>Given once every 7-14 days</b></li> <li>▪ <b>Trough levels &gt;10%-15%</b></li> </ul>	<p>Con l'introduzione della prima generazione di prodotti a emivita prolungata, utilizzando strategie diverse (principalmente prodotti di fusione Fc o PEGilati), si è verificato un grande cambiamento in termini di emivita, in particolare per il fattore IX. Ciò ha consentito una riduzione sostanziale del numero di infusioni, passando da due volte a settimana a ogni 7 giorni o addirittura ogni 14 giorni. E il livello minimo è molto più alto, oltre il 10% - 15%. Ciò è dovuto all'estensione dell'emivita</p>
<p><b>FVIII</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII attached to Fc or PEG (single-chain FVIII)</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 1.5 times —~18 hours</li> <li>▪ <b>Given twice weekly</b> or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)</li> <li>▪ <b>Trough levels ~5% (variable)</b></li> </ul> <p><small>PEG: polyethylene glycol</small></p>	<p><b>FIX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FIX attached to Fc, albumin, or PEG</li> <li>▪ <math>t_{1/2}</math> extended 4-5 times —~4-5 days</li> <li>▪ <b>Given once every 7-14 days</b></li> <li>▪ <b>Trough levels &gt;10%-15%</b></li> </ul>			

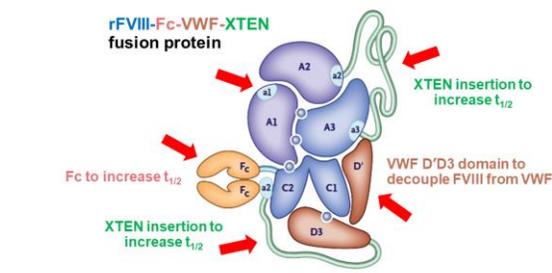
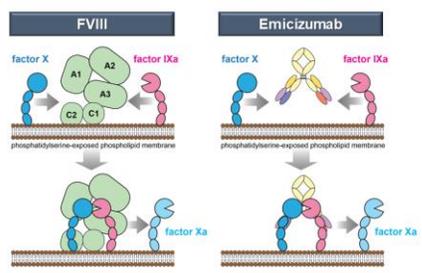
		<p>del prodotto di circa 4 o 5 volte. Con il fattore VIII non si è ottenuto lo stesso risultato. E il motivo è l'emivita del fattore di von Willebrand. Come sapete, il fattore VIII viaggia con il fattore di von Willebrand. È possibile estendere l'emivita del fattore VIII, ma a causa della limitazione dell'emivita del fattore di von Willebrand, l'emivita del fattore VIII è limitata a circa 17-18 ore. Ed è per questo che, al massimo, si potrebbe aumentare l'intervallo da ogni 2-3 giorni a ogni 4-5 giorni. E il livello minimo è stato aumentato fino al 5%.</p>		
12.	<p><b>Current Factor Therapy</b></p> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="228 863 532 1050"> <p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul> </td> <td data-bbox="548 863 821 1075"> <p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/wk for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul> </td> </tr> </table> <p><small>IV intravenous</small></p>	<p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul>	<p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/wk for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul>	<p>Quali sono quindi i pro di questa terapia sostitutiva dei fattori? Sostituire significa introdurre ciò che manca. Con questo tipo di strategia, è possibile pianificare il livello di protezione di cui si ha bisogno e si può stabilire un obiettivo per raggiungerlo. Come ho detto, esiste una lunga storia, quasi 30-50 anni, di utilizzo di questi farmaci. Sono sicuri, fatta eccezione per lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti anti-fattore VIII (in particolare) e, in una certa misura, anche anti-fattore IX (molto meno), durante i primi 20-50 giorni di esposizione. Ma dopo quel periodo di tempo, lo sviluppo di inibitori è decisamente molto raro. Il livello di picco rientra nell'intervallo normale. Dopo 15-30 minuti, possiamo avere un livello di fattore completamente normale e somministrare dosi extra quando necessario per un intervento chirurgico o per un'emorragia acuta. Lo stesso prodotto può essere utilizzato per trattare le emorragie. Ciò significa che è possibile avere un singolo prodotto e che tale singolo prodotto potrebbe essere misurato con lo stesso test e gestito ogni volta sia per la profilassi sia per l'emorragia acuta.</p>
<p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replacing what is missing</li> <li>▪ Long history of use</li> <li>▪ Safe (except inhibitor risk)</li> <li>▪ Peak levels are in normal range</li> <li>▪ Can give extra doses</li> <li>▪ Same product to treat bleeds</li> </ul>	<p><b>Cons</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Must be given as an IV</li> <li>▪ 2-4 times/wk for FVIII</li> <li>▪ 1 per week/2 weeks for FIX</li> <li>▪ Difficult to adhere</li> <li>▪ Many kids need ports</li> <li>▪ Factor levels fluctuate</li> <li>▪ Trough levels lead to bleed risk</li> </ul>			

		<p>Quali sono gli svantaggi? Gli svantaggi sono il metodo di infusione, che è endovenoso e nei bambini questo era un grosso problema, e la frequenza che è da 2 a 4 volte a settimana per il fattore VIII e quasi 2 volte a settimana per il fattore IX. Nell'adolescenza si riscontrano difficoltà di aderenza. Molti bambini hanno bisogno di port per mantenere l'accessibilità delle vene (facile accesso per la somministrazione endovenosa). Inoltre, i livelli dei fattori fluttuano e influenzano le capacità fisiche. Ciò significa che i livelli cambiano, sia nel tempo che da individuo a individuo, e il livello minimo comporta un rischio di sanguinamento, infatti mentre il livello si abbassa, aumenta il rischio di sanguinamento.</p>
<p>13.</p>	<p><b>Joint Scores Worsen Despite Intensive Prophylaxis</b></p>  <p>GS: Gilbert score; PS: Patterson score. Reproduced for educational purposes only from Oldenburg J. Blood 2015;125:2038-2044.</p>	<p>Ora, qual è la condizione e la situazione delle articolazioni? Sappiamo che potrebbero essere colpite tutte le articolazioni dei pazienti. Tuttavia, è possibile notare che con l'avanzare dell'età dei pazienti, il danno ad alcune articolazioni aumenta e le caviglie diventano un grosso problema per i pazienti. E, in particolare, questo avviene dopo i 20 anni. Tuttavia, si può notare che la conservazione delle articolazioni nei primi 5-10 anni è davvero molto importante. Quindi, come possiamo vedere, caviglie, ginocchia, gomiti sono i tipi di articolazioni su cui dobbiamo lavorare per preservarle e cercare di evitare qualsiasi tipo di danno utilizzando la profilassi. Tuttavia, nonostante l'uso di questi prodotti e la profilassi intensiva, nei nostri pazienti si può osservare un peggioramento delle condizioni di queste articolazioni con l'avanzare dell'età.</p>

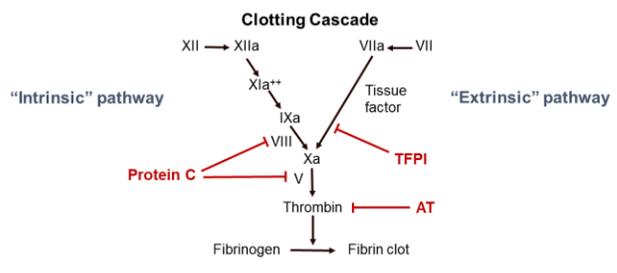
Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

<p>14.</p>	<p><b>Beyond Standard Factor Replacement</b></p> 	<p>Quali sono quindi gli attuali obiettivi per la terapia avanzata? Ce ne sono diversi. Per i motivi che abbiamo spiegato, sono più convenienti, hanno modalità di somministrazione meno invasive, mostrano efficacia nei pazienti con inibitori, hanno una minore immunogenicità, forniscono uno stato di protezione stabile, migliorano l'accesso al trattamento ed evitano periodi di bassa concentrazione. Quindi, per tutti questi motivi, avere prodotti con emivita prolungata è stato davvero un grande vantaggio.</p>
<p>15.</p>	<p><b>Transformative Therapies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN)</b></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; VWF: von Willebrand factor; siRNA: small interfering RNA; TFPI: tissue factor pathway inhibitor.</small></p>	<p>Vediamo ora la seconda generazione di prodotti a emivita prolungata, ovvero quelli che stanno raggiungendo una quasi normalizzazione dei livelli dei fattori. Il nuovo prodotto, denominato efa (efanesoctocog alfa), è una combinazione del fattore di von Willebrand ricombinante, ottenuto aggiungendo un frammento del fattore di von Willebrand, ovvero D'D3, e Fc più XTEN. La combinazione di tutti questi diversi componenti rende l'emivita di questo prodotto significativamente più elevata. E lo vedremo. Quindi, i mimetici dei fattori e gli agenti di riequilibrio rappresentano un concetto completamente nuovo nell'emostasi. Vedremo cosa significa e come funziona. E finalmente ci stiamo dirigendo verso una quasi cura. Non abbiamo ancora trovato una cura, ma forse ci arriveremo in futuro. Per ora stiamo valutando le risposte a lungo termine con la terapia genica sia per l'emofilia A che per quella B.</p>

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

<p>16.</p>	<p><b>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog Alfa (BIVV001) Fusion Protein</b></p>  <p><small>Reproduced for educational purposes only from Korife DA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1018-1027.</small></p>	<p>Cominciamo con il primo componente, che è l'efanesoctocog alfa o BIVV001. Questo prodotto, come ho detto, è costituito da Fc/von Willebrand/fattore VIII/XTEN ricombinante ed è un prodotto molto interessante e affascinante, che riduce significativamente il numero di episodi emorragici nei nostri pazienti con l'aumento dell'emivita del fattore VIII e anche una minore degradazione del prodotto. Con questa molecola si riesce effettivamente ad avere una protezione pari a circa il 40% per i primi 3 giorni e a circa il 10-15% dopo una settimana.</p>
<p>17.</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>▪ <b>FVIII mimetics: eg, emicizumab</b></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>E che dire dei mimetici del fattore VIII?</p>
<p>18.</p>	<p><b>Emicizumab: FVIII Mimetic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humanized bispecific antibody</li> <li>▪ <b>Exerts FVIII mimetic activity</b></li> <li>▪ Not affected by FVIII inhibitors</li> <li>▪ Good subcutaneous absorption</li> <li>▪ Long <math>t_{1/2}</math> (4-5 weeks)</li> </ul>  <p><small>Shima M, et al. N Engl J Med. 2016;374:2044-2053.</small></p>	<p>Ad esempio, emicizumab. Quella molecola, come ho detto, è stata rivoluzionaria e ha cambiato la storia del trattamento dei pazienti. Si tratta di un anticorpo bispecifico umanizzato che imita l'attività del fattore VIII mediante l'uso di 2 bracci anticorpali. Uno si lega al fattore IX e l'altro al fattore X, attivando il fattore X nel fattore Xa. Non è influenzato dagli inibitori del fattore VIII. Ciò significa che potrebbe essere utilizzato sia nell'emofilia A con inibitori e senza. Non è possibile utilizzarlo nell'emofilia B. L'infusione è sottocutanea e l'emivita è di circa 4-5 settimane. Sono stati condotti diversi studi clinici. Inoltre, ora</p>

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

		<p>disponiamo di un'ampia mole di evidenze nel mondo reale che dimostrano un'efficacia molto elevata di questo prodotto e una buona sicurezza.</p>
<p>19.</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>▪ <b>Re-balancers of hemostasis</b> <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>E gli agenti riequilibranti? Si tratta, ancora una volta, di un concetto diverso e nuovo di trattamento dell'emofilia. Come funzionano?</p>
<p>20.</p>	<p><b>Rebalancing Hemostasis</b></p>  <p>The diagram illustrates the Clotting Cascade. It is divided into two main pathways: the "Intrinsic" pathway and the "Extrinsic" pathway. The Intrinsic pathway starts with XII, which is activated to XIIa. XIIa then activates XI to XIa. XIa, along with VIII, activates IX to IXa. IXa, along with VIII and X, activates X to Xa. The Extrinsic pathway starts with VII, which is activated to VIIa. VIIa, along with Tissue factor, activates X to Xa. Xa, along with V, activates Thrombin. Thrombin then activates Fibrinogen to Fibrin clot. Three natural anticoagulants are highlighted in red: Protein C (inhibits VIII and Xa), TFPI (inhibits XIa, IXa, and Xa), and AT (inhibits Thrombin).</p>	<p>Nella diapositiva potete osservare la cascata della coagulazione con circa 12 proteine procoagulanti. E in rosso potete vedere anche i 3 anticoagulanti naturali: antitrombina, inibitore della via del fattore tissutale (TFPI) e proteina C. Il nuovo concetto di questo approccio terapeutico consiste nel ridurre l'attività di questi anticoagulanti naturali, invece di aumentare l'attività procoagulante di ogni singolo fattore mediante la sua somministrazione.</p>
<p>21.</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>▪ <b>Re-balancers of hemostasis</b> <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>E con questo approccio è possibile utilizzare una strategia terapeutica diversa, come il silenziamento della trascrizione dell'RNA dell'antitrombina nel fegato. Riducendo l'antitrombina, si aumentano i livelli di attività procoagulante e tale riduzione porta a livelli di antitrombina dal 15% al 35%, che hanno dimostrato di essere molto efficaci nella riduzione del numero di episodi emorragici. Altre strategie includono un inibitore della proteina C attivata, che potrebbe essere utilizzato per tutti i pazienti con emofilia A ed emofilia B con e senza inibitori. Inoltre, l'uso di anti-TFPI per</p>

		<p>tutti i pazienti con emofilia è un'altra strategia innovativa e può essere utilizzato per i pazienti sia con emofilia A e sia con emofilia B con e senza inibitori.</p>
<p>22.</p>	<div data-bbox="207 380 878 464" style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;"> <p><b>Emerging Rebalancing Therapies Mostly Target Natural Anticoagulants</b></p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antithrombin             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fitusiran</li> </ul> </li> <li>▪ TFPI             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Concizumab</li> <li>– Marstacimab</li> <li>– Befovacimab</li> </ul> </li> <li>▪ Protein C             <ul style="list-style-type: none"> <li>– SerpinPC</li> <li>– SR604</li> </ul> </li> </ul> <div data-bbox="591 485 834 596" style="background-color: #f0e68c; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Subcutaneous administration</li> <li>▪ Long half-lives, stable PK</li> <li>▪ Hemophilia A and B</li> <li>▪ Also patients with inhibitors</li> </ul> </div> <div data-bbox="591 611 834 716" style="background-color: #d9e1f2; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p><b>But:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ How to measure?</li> <li>▪ Thrombosis risk</li> <li>▪ Antidrug antibodies</li> </ul> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">PK: pharmacokinetic.</p>	<p>Per la riduzione dell'attività dell'antitrombina la molecola si chiama fitusiran. Per quanto riguarda gli anti-TFPI, ci sono 3 molecole, concizumab, marstacimab e befovacimab, che sono in fase di sperimentazione clinica. In Canada il concizumab è stato approvato per l'emofilia B con inibitori. SerpinPC e SR604 agiscono sulla proteina C. Tutte queste molecole vengono somministrate tramite infusione sottocutanea. Hanno una lunga emivita e una farmacocinetica stabile. Potrebbero essere utilizzati nell'emofilia A e B con inibitori e senza. La differenza con questo tipo di trattamento rispetto alla terapia sostitutiva è che non si hanno picchi e minimi e che la protezione dei pazienti è stabile nel tempo. E questa stabilità dovrebbe aiutare il paziente ad avere più sicurezza, stabilità e protezione e ad essere più produttivo.</p> <p>Tuttavia, ci sono alcune difficoltà dovute alla novità di queste terapie, e ciò richiederà ulteriori studi in futuro. Dobbiamo imparare a misurarli. La generazione della trombina è stata utilizzata ma non è ancora standardizzata. I test di generazione della trombina vengono utilizzati nella ricerca ma non nell'attività clinica dei centri [emofilia], per la gestione dei pazienti. Potrebbe esserci un rischio di trombosi, perché se si aumenta il livello di protezione in questi pazienti, essi diventano sempre più normali e molto simili alla popolazione generale. E la popolazione generale potrebbe avere la trombosi. Ecco perché dobbiamo imparare da ogni singolo</p>



Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

prodotto. Dobbiamo armonizzare la comunicazione e i dati per renderli disponibili e trasparenti per medici e pazienti, così che in futuro potremo comprendere la potenza, l'efficacia e i benefici di ciascun prodotto e determinare quale tipo di prodotto è adatto per ciascun tipo di paziente. Quindi, l'individualizzazione sarebbe il futuro. E non esiste un prodotto che possa essere adatto a tutti i pazienti. Fortunatamente, disponiamo di diversi prodotti che potrebbero essere utilizzati per diversi pazienti.

Grazie mille per l'attenzione.

24.

**Exploring New Mechanisms to Restore Hemostasis: Rebalancing Coagulation**

**Guy Young, MD**  
 Director, Hemostasis and Thrombosis Program  
 Professor of Pediatrics, Keck School of Medicine of USC  
 Children's Hospital Los Angeles  
 Los Angeles, CA

*[Guy Young, MD]*

Bene. Grazie, dottoressa Peyvandi, per questa eccellente introduzione a questa sessione. Ora prenderò la parola e parlerò dell'esplorazione di questi nuovi meccanismi per ripristinare l'emostasi, fondamentalmente questi meccanismi di riequilibrio.

25.

**Hemophilia Is a Bleeding Disorder Caused by Defective Thrombin Generation**

Overview of a cell-based model of coagulation: (1) initiation, (2) amplification, and (3) propagation leading to thrombin generation.

**1 INITIATION PHASE**  
 A small amount of thrombin is formed on TF-bearing cells.

**2 AMPLIFICATION PHASE**  
 Thrombin amplifies the procoagulant signal to activate the platelet.

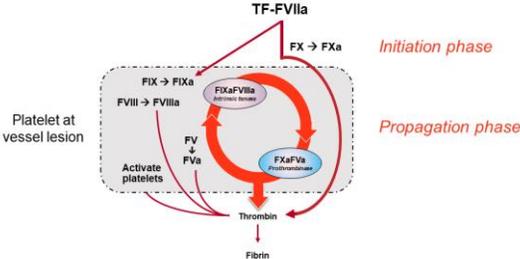
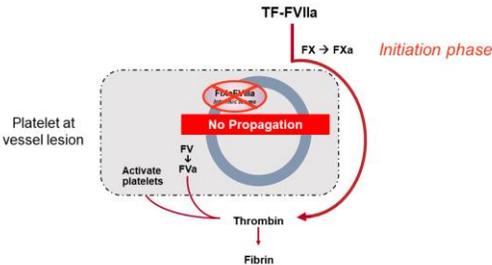
**3 PROPAGATION PHASE**  
 Activated platelets facilitate thrombin burst.

FV/VIII/IX: factor V/VIII/IX; FXa/VIIa/IXa/IIa: activated factor V/VIII/IX; TF: tissue factor; vWF: von Willebrand factor  
 Image adapted for educational purposes only from Sibrowski et al. Res Pract Thromb Haemost 2022;7:100016.

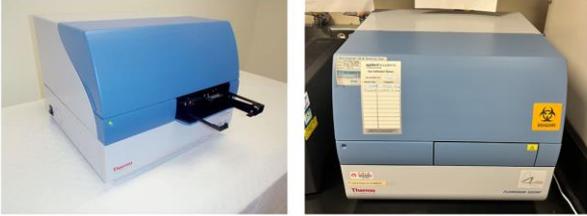
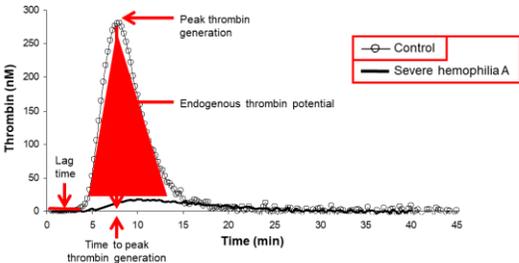
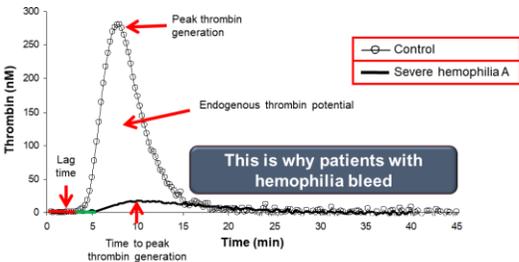
Diamo quindi un'occhiata al ruolo della generazione della trombina nella cascata della coagulazione. Il sistema di coagulazione non è realmente a cascata. Ma comporta 3 passaggi: inizio, amplificazione e propagazione.

Nella fase di inizio, piccole quantità di trombina vengono generate sulle cellule che contengono il fattore tissutale tramite la via del fattore tissutale. Ora, questa quantità di trombina, o questa quantità fondamentale piccola di trombina che si forma, ha molteplici funzioni. Come potete vedere, le sue funzioni sono quelle di attivare il fattore V in Va, il fattore VIII in VIIIa e

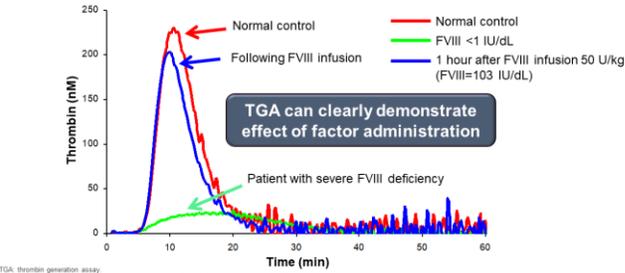
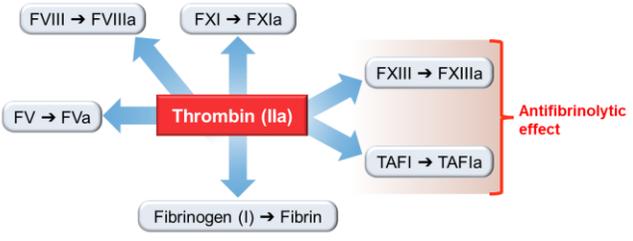
Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

		<p>anche il fattore XI in XIa. Ciò avviene sulla superficie delle piastrine. Con il fattore VIII attivato e il fattore V attivato e, se necessario, il fattore XI attivato, si entra quindi nella fase della propagazione della trombina. E questa è davvero la fase di amplificazione e propagazione. Poiché abbiamo realmente bisogno di una scarica di trombina per generare fibrina nella sua forma corretta, oltre a ciò che non è presente nella diapositiva, il fattore XIII e l'inibitore della fibrinolisi attivabile dalla trombina, che alla fine aiutano a formare un coagulo di fibrina stabile.</p>
26.	<p><b>Healthy Hemostasis</b></p>  <p>The diagram illustrates the coagulation cascade on a platelet surface. It starts with 'Platelet at vessel lesion' leading to 'Activate platelets'. This activates 'TF-FVIIa' (Initiation phase) and 'FVIII → FVIIIa' and 'FV → FVa' (Propagation phase). The 'Initiation phase' shows 'FX → FXa'. The 'Propagation phase' shows 'FIX → FIXa' and 'FVIIIa' binding to 'FIXa' to form 'FIXaFVIIIa' (intrinsic tenase), which then activates 'FX → FXa'. 'FXa' then activates 'FII → FIIa' (Thrombin) and 'FXI → FXIa'. 'Thrombin' leads to 'Fibrin'. 'FXIa' leads to 'FXIaFIIa' (intrinsic prothrombinase), which activates 'FII → FIIa'. 'FIIa' then activates 'FX → FXa'.</p>	<p>Un altro modo più semplice è questo. Anche in questo caso, la fase di inizio è avviata con il fattore tissutale. Quando il fattore tissutale viene esposto al subendotelio tramite VIIa e Xa, una piccola quantità di trombina attiva le piastrine e sulla superficie di queste piastrine attivate vengono attivati il fattore VIII e il fattore V. E il fattore VIII, il cofattore del fattore IX, e il fattore V, il cofattore del fattore X, danno origine a questa fase di propagazione, in cui generiamo una grande quantità di trombina. E quella grande quantità di trombina genererà quindi una grande quantità di fibrina per formare un coagulo.</p>
27.	<p><b>Hemostatic System Without FVIII or FIX</b></p>  <p>The diagram illustrates the coagulation cascade on a platelet surface in the absence of FVIII or FIX. It starts with 'Platelet at vessel lesion' leading to 'Activate platelets'. This activates 'TF-FVIIa' (Initiation phase) and 'FV → FVa' (Propagation phase). The 'Initiation phase' shows 'FX → FXa'. The 'Propagation phase' shows 'FII → FIIa' (Thrombin) and 'FXI → FXIa'. 'Thrombin' leads to 'Fibrin'. 'FXIa' leads to 'FXIaFIIa' (intrinsic prothrombinase), which activates 'FII → FIIa'. 'FIIa' then activates 'FX → FXa'. A red box labeled 'No Propagation' is placed over the area where FVIII and FIX would normally be involved, indicating that the cascade cannot proceed beyond the initiation phase.</p>	<p>Quindi, come funziona il sistema emostatico senza il fattore VIII o il fattore IX? Se si soffre di emofilia A o emofilia B, si avvia la fase di inizio. Si genera una piccola quantità di trombina. E questo è importante perché quando parliamo di alcuni di questi inibitori della coagulazione e degli inibitori di quegli inibitori della coagulazione, in altre parole, dell'agente riequilibrante, è importante capire che i pazienti affetti da emofilia possono generare piccole quantità di trombina. Il problema è</p>

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

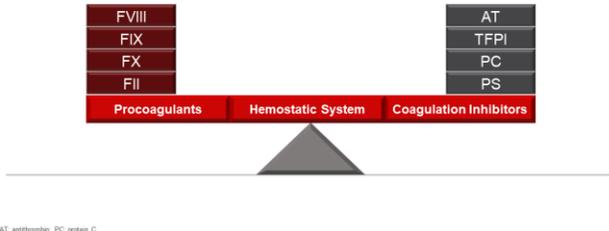
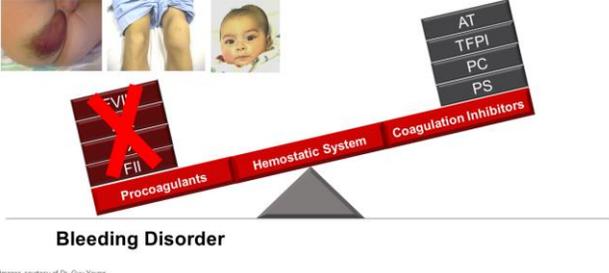
		<p>che non riescono ad arrivare alla fase di propagazione e non riescono a generare grandi quantità di trombina. Ed è qui che qualsiasi farmaco per curare l'emofilia deve trovare il modo di superare questo problema.</p>
28.	<p><b>Thrombin Generation Device</b></p>  <p><small>Images used for educational purposes only from Riley P. Genet Eng Biotechnol News. 2012;32:52 (left) and courtesy of Guy Young, MD (right)</small></p>	<p>Un modo per valutare la generazione della trombina è attraverso un dispositivo di generazione della trombina, che si può vedere qui. Questo è quello che si trova nel mio laboratorio, sul lato destro. E c'è una foto da un articolo di una rivista sul lato sinistro dove si vede la camera aperta.</p>
29.	<p><b>Thrombin Generation Curve</b></p>  <p><small>Image adapted for educational purposes only from Young G, et al. Blood 2013;121:1944-1950</small></p>	<p>Esaminiamo una curva di generazione della trombina normale o controllata e una con emofilia grave. Quindi, l'asse y rappresenta la quantità di trombina formata e l'asse x rappresenta il tempo. Inizialmente c'è un po' di ritardo. Ed è normale in ogni situazione avere un ritardo, qualche minuto prima che la trombina inizi a formarsi. Poi abbiamo il picco di generazione della trombina, il punto più alto raggiunto dalla curva. Abbiamo tempo fino alla vetta. E, cosa importante, quindi è quest'area sotto la curva. Quest'area sotto la curva è chiamata potenziale endogeno della trombina.</p>
30.	<p><b>Thrombin Generation Curve (cont)</b></p>  <p><small>Image adapted for educational purposes only from Young G, et al. Blood 2013;121:1944-1950</small></p>	<p>Questa è la curva normale. Osserviamo un paziente affetto da emofilia grave. La fase di ritardo è più o meno la stessa, ma leggermente più lunga. Ma ecco la grande differenza: sebbene il tempo per raggiungere il picco della trombina potrebbe essere simile, guardiamo la differenza nel picco della trombina, nel caso di normalità siamo ben oltre i 250 nm, mentre nel caso di emofilia</p>

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

		<p>grave siamo appena a 10 o 20 nm. Questa è la differenza. I pazienti affetti da emofilia non possono generare trombina. Quest'area sotto la curva è chiamata potenziale endogeno della trombina. Non c'è bisogno del calcolo infinitesimale per sapere che quella zona è molto più grande della piccola area sotto questa curva. Ed è per questo che i pazienti affetti da emofilia sanguinano. Non possono generare trombina.</p>
<p>31.</p>	<p><b>Thrombin Generation Curve (cont)</b></p>  <p>TGA: thrombin generation assay. Image adapted for educational purposes only from Young G, et al. Blood 2013;121:1944-1950.</p>	<p>Quindi, cosa succederebbe se prendessimo un paziente emofiliaco e gli somministrassimo il fattore VIII, per esempio? Potete osservare la curva normale, la curva in caso di emofilia con grave carenza del fattore VIII. E la curva se diamo a un paziente 50 unità/kg di fattore VIII, correggendo il suo fattore VIII sostanzialmente a valori normali, ovvero una curva di generazione della trombina normale. Quindi, questo è un buon esperimento che mostra che possiamo vedere la differenza con i trattamenti per l'emofilia, in particolare quelli che generano trombina come il fattore VIII.</p>
<p>32.</p>	<p><b>Procoagulant/Antifibrinolytic Effects of Thrombin on Coagulation Factors</b></p>  <p>TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. TAFIa: activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor.</p>	<p>Ora, la trombina svolge molti ruoli diversi. Abbiamo iniziato a mostrarvelo in una diapositiva, ma voglio assicurarvi di averli tutti qui. Avete già parlato dell'attivazione dei fattori V e VIII, i cofattori della cascata della coagulazione. Anche dell'attivazione del fattore XI. Il fattore XI è in genere necessario solo in situazioni di intervento chirurgico, stress o stress emostatico. Ed è per questo che i pazienti con deficit del fattore XI generalmente non sanguinano a meno che non abbiano stress emostatico. La trombina, ovviamente, converte il fibrinogeno in fibrina come funzione chiave per aiutare a formare il coagulo, e la fibrina è il materiale effettivo</p>

		<p>della proteina che costituisce il coagulo. Ma la trombina attiva anche altre 2 proteine: fattore XIII e fattore XIIIa. Il fattore XIII lega i coaguli di fibrina, rendendoli molto più forti, e il TAFI o inibitore della fibrinolisi attivabile dalla trombina. Il nome dice tutto. È attivato dalla trombina e inibisce la fibrinolisi, quindi è un'altra proteina che aiuta a creare e ad aumentare la forza del coagulo e la sua resilienza. Quindi, questi due insieme costituiscono l'effetto antifibrinolitico della trombina, mentre il resto è l'effetto procoagulante della trombina.</p>
33.	<p><b>Mechanisms of Action of Novel Therapeutics</b></p> <p>APC: activated protein C; mAb: monoclonal antibody; PS: protein S; siRNA: small interfering RNA.</p>	<p>Diamo quindi un'occhiata ai meccanismi d'azione delle nuove terapie. Abbiamo in verde le terapie sostitutive, in blu le terapie di sostituzione e in rosso gli agenti riequilibranti. Quindi, efanesoctocog alfa, una terapia sostitutiva del fattore VIII relativamente nuova. Funziona proprio a livello del fattore VIII. Abbiamo l'emicizumab. E a un certo punto in futuro, Mim8. Si tratta di anticorpi bispecifici che sostanzialmente sostituiscono la funzione del fattore VIII attivato, portando i fattori IX e X nell'allineamento corretto per generare il fattore Xa. E poi abbiamo gli agenti riequilibranti. La linea tratteggiata indica le inibizioni. Fitusiran inibisce l'antitrombina che, come suggerisce il nome, inibisce la trombina. Inoltre inibisce il fattore Xa e in realtà altre proteine nella cascata. Ma soprattutto, l'effetto principale è l'inibizione della trombina, come suggerisce il nome. Abbiamo SerpinPC e anche un anticorpo monoclonale anti-proteina C attivata, entrambi in fase di sviluppo clinico, che inibiscono la proteina C attivata. E poi abbiamo farmaci che inibiscono TFPI,</p>

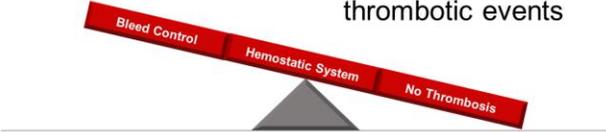
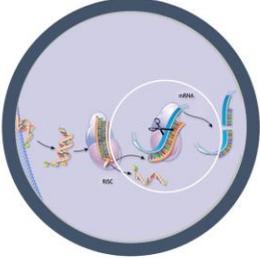
Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

		<p>concizumab e marstacimab. Probabilmente ne avete sentito parlare, sono in fase di sperimentazione clinica da parecchio tempo. E poi MG1113, che è un prodotto coreano che è anch'esso in fase di sperimentazione clinica. E infine, ci sono aziende che lavorano sull'anti-proteina S, sugli anticorpi monoclonali e sui piccoli RNA interferenti (siRNA) anti-proteina S. Questi agiscono, ovviamente, inibendo la proteina S, che è il cofattore della proteina C. La proteina S funge anche da cofattore per TFPI.</p>
34.	<p><b>Rebalancing Agents</b></p>  <p><small>AT: antithrombin, PC: protein C.</small></p>	<p>Quindi, cosa intendiamo per agenti di riequilibrio? Bene, il sistema di coagulazione è normalmente in un equilibrio emostatico. Qui potete osservare l'equilibrio su un'altalena.</p>
35.	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p>  <p><b>Bleeding Disorder</b></p> <p><small>Images courtesy of Dr. Guy Young</small></p>	<p>Se manca una proteina sul lato procoagulante, abbiamo un disturbo emorragico. Ecco alcune foto di miei pazienti con diversi tipi di sanguinamento.</p>

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

<p>36.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p>Images courtesy of Dr. Guy Young</p>	<p>Se manca una proteina dall'altro lato tipicamente la carenza di proteina C, antitrombina, proteina S, sappiamo che si tratta di un disturbo trombotico. La carenza di TFPI suscita dei punti interrogativi, perché non è del tutto chiaro se una carenza di TFPI determini un aumento della trombosi. In realtà non ci sono prove concrete a sostegno di ciò.</p>
<p>37.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p>	<p>Tuttavia, se manca, ad esempio, il fattore VIII come si vede sul lato sinistro, e inibiamo anche l'antitrombina, allora possiamo riequilibrare il sistema di coagulazione senza aggiungere nuovamente il fattore VIII. Quindi, è un modo per riequilibrare il sistema lavorando sull'altro lato, quello dell'inibitore della coagulazione della cascata della coagulazione. E lo stesso potrebbe accadere se, ad esempio, bloccassimo il fattore IX o TFPI. Quindi, l'equilibrio viene ripristinato e l'obiettivo è quello di evitare sanguinamenti e coaguli.</p>
<p>38.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p>But, can we get the balance right?</p>	<p>Possiamo trovare il giusto equilibrio?</p>

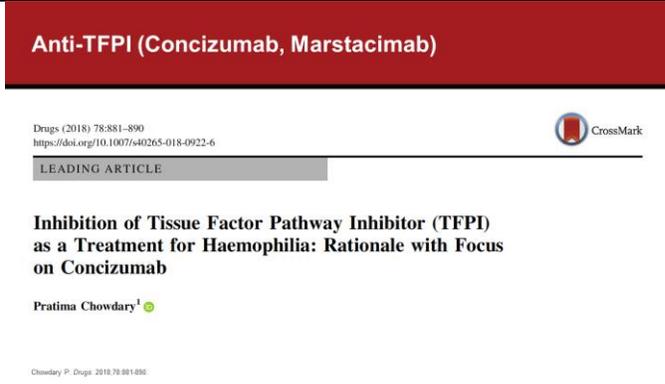
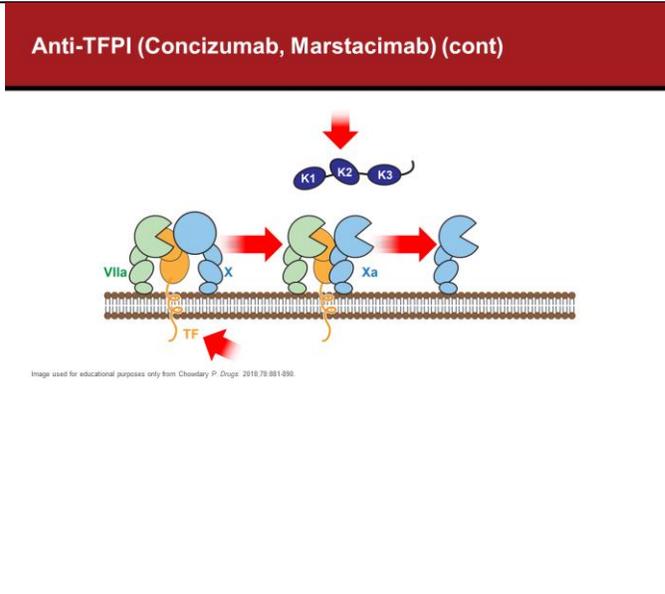
Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

<p>39.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p>Poor bleed control, no thrombosis</p> 	<p>Se non riusciamo a correggere completamente l'equilibrio in questo modo, potremmo avere un controllo scarso dell'emorragia ma è improbabile che si verifichi una trombosi.</p>
<p>40.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p>Good bleed control, thrombotic events</p> 	<p>Se spostiamo troppo la bilancia, potremmo avere un controllo delle emorragie davvero buono, ma potremmo finire con eventi trombotici. Quindi, dobbiamo davvero trovare il giusto equilibrio.</p>
<p>41.</p>	<p><b>Rebalancing Agents (cont)</b></p> <p><small>LETTERS</small></p> <p><b>nature medicine</b></p> <p>An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia</p> <p><small>Alfica Sehgal<sup>1</sup>, Scott Barros<sup>1</sup>, Lacramioara Ivanciu<sup>2</sup>, Brian Cooley<sup>3</sup>, June Qin<sup>1</sup>, Tim Racie<sup>1</sup>, Julia Hettinger<sup>1</sup>, Mary Carioto<sup>1</sup>, Yongfeng Jiang<sup>1</sup>, Josh Brodsky<sup>4</sup>, Harsha Prabhala<sup>1</sup>, Xuemei Zhang<sup>1</sup>, Husain Attarwala<sup>1</sup>, Renta Hutabarat<sup>1</sup>, Don Foster<sup>1</sup>, Stuart Milstein<sup>1</sup>, Klaus Charisse<sup>1</sup>, Satya Kuchimanchi<sup>1</sup>, Martin A Maier<sup>2</sup>, Labeo Nechev<sup>5</sup>, Pachamuthu Kandhasamy<sup>6</sup>, Alexander V Ke'Im<sup>1</sup>, Jayaprakash K Nair<sup>1</sup>, Kallanthottathil G Rajeev<sup>1</sup>, Muthiah Manoharan<sup>1</sup>, Rachel Meyers<sup>1</sup>, Benny Sorensen<sup>1</sup>, Amy B Simon<sup>1</sup>, Yesim Dargaud<sup>4</sup>, Claude Negrier<sup>4</sup>, Rodney M Camire<sup>2</sup> &amp; Akin Akin<sup>1</sup></small></p> <p><small>Sehgal A, et al. <i>Nat Med</i> 2016;21:492-497</small></p>	<p>Con questo, vorrei iniziare a parlare di alcuni degli agenti riequilibranti e dei loro meccanismi d'azione. Si tratta di un articolo molto completo pubblicato su <i>Nature Medicine</i>, che sostanzialmente esamina il programma di sviluppo preclinico per fitusiran, un farmaco terapeutico basato sull'interferenza dell'RNA. Ora lo chiamiamo siRNA.</p>
<p>42.</p>	<p><b>RNAi Therapeutics</b></p> <p><b>A New Class of Innovative Medicines</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Harness natural pathway             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Catalytic mechanism</li> <li>—Mediated by small interfering RNA or "siRNA"</li> </ul> </li> <li>▪ Therapeutic gene silencing             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Any gene in genome</li> <li>—Distinct mechanism of action vs. other drug classes</li> <li>—Unique opportunities for innovative medicines</li> </ul> </li> <li>▪ Clinically validated platform             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Human POC in multiple programs</li> </ul> </li> </ul>  <p><small>Image reproduced for educational purposes only courtesy of Alnylam.</small></p>	<p>Quindi, in sostanza, come funziona? Ebbene, gli siRNA rappresentano una nuova classe di farmaci innovativi. Esistono già diversi di questi prodotti sul mercato per usi diversi dall'emofilia. In questo caso abbiamo un siRNA che agisce contro l'antitrombina. Il meccanismo generale del siRNA, come potete vedere qui, è sostanzialmente una sequenza di RNA che è essenzialmente un meccanismo di silenziamento genico. Quindi, questa piccola sequenza di questo siRNA</p>

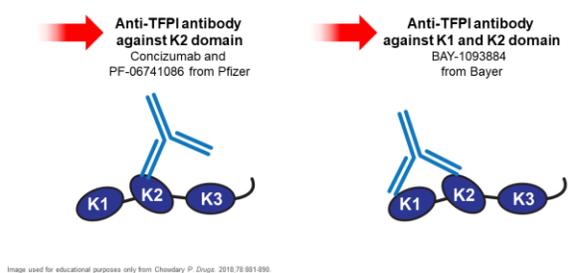
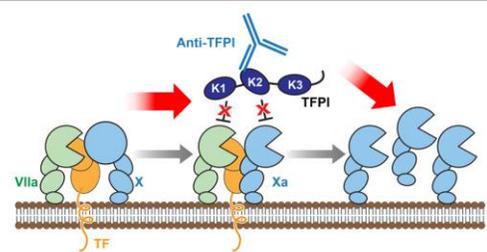
Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

		<p>si legherà al suo RNA messaggero complementare. L'RNA messaggero di qualsiasi proteina di cui si desidera ridurre la quantità nel corpo. Quindi attiva il meccanismo di silenziamento e sostanzialmente riduce la produzione di quella specifica proteina. Ci sono molti più dettagli sul modo in cui funziona in quell'articolo.</p>
<p>43.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Fitusiran</b></p> <p style="text-align: center;">SC-administered GalNAc-conjugated siRNA-targeting antithrombin</p> <p style="font-size: small;">ASGPR: asialoglycoprotein receptor; GalNAc: N-acetylgalactosamine; PBS: phosphate-buffered saline; QW: every week; RISC: RNA-induced silencing complex; SC: subcutaneous. Image on right reproduced for educational purposes only from Gehlert A, et al. Nat Med 2015;21:432-437.</p>	<p>Quindi, qui abbiamo fitusiran. Questo è un siRNA, come ho già detto, che blocca l'antitrombina. Ha un coniugato che lo porta essenzialmente al fegato. È possibile osservare il processo cellulare in un'immagine leggermente diversa sulla sinistra, dove viene incorporato nel complesso di silenziamento indotto dall'RNA (RISC) e quindi impedisce all'RNA messaggero di essere trascritto nella proteina. Sulla destra ci sono gli esperimenti sugli animali riportati nell'articolo, che mostrano che ci vuole un po' di tempo, qualche settimana. Ma dopo poche settimane, è possibile sostanzialmente inibire la produzione di antitrombina. Sull'asse y è riportato il livello relativo di antitrombina. Possiamo davvero abbassarlo abbastanza vicino a 0, e possiamo vedere che lo si può fare in modo dose-dipendente.</p>
<p>44.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Fitusiran Mechanism of Action</b></p>	<p>Diamo un'occhiata a quest'immagine sull'RNA.</p> <p>Fitusiran è una terapia siRNA che agisce come agente riequilibrante per bloccare la produzione di antitrombina e ripristinare i livelli di trombina, determinando un riequilibrio tra procoagulazione e anticoagulazione.</p>

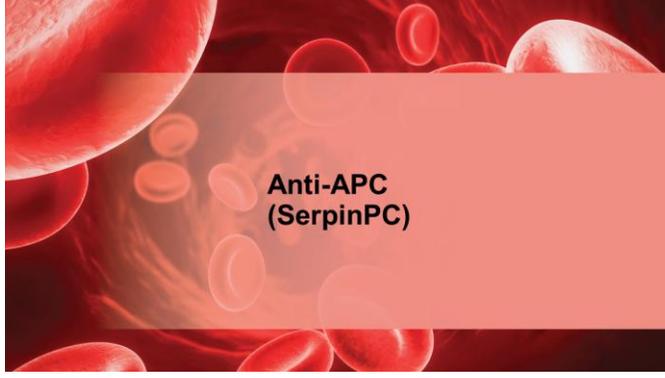
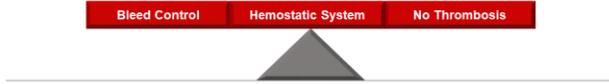
Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

45.		<p>Spero che voi abbiate imparato qualcosa da quell'animazione sulla funzione o sul meccanismo d'azione di fitusiran. Adesso parleremo delle molecole anti-TFPI. E ci concentreremo su concizumab e marstacimab. Sono i due che sono più avanti nella sperimentazione clinica.</p>
46.		<p>Questo documento presenta una figura molto bella, che utilizzerò. Dice "concentratevi su concizumab". Ma in sostanza questo è il meccanismo d'azione sia di concizumab che di marstacimab.</p>
47.		<p>Bene, per prima cosa diamo un'occhiata al fattore tissutale. Il fattore tissutale è una proteina transmembrana che si trova principalmente nel subendotelio. Quando l'endotelio si rompe, si verifica un'attivazione, che aiuta a portare il fattore VIIa o attiva il fattore VIIa, che, insieme al fattore X, genera un fattore Xa che potete vedere qui. TFPI è un inibitore di proteine con dominio Kunitz. E fondamentalmente si possono vedere K1, K2, K3, ovvero i diversi domini Kunitz. Il suo compito, come suggerisce il nome, è quello di inibire la via del fattore tissutale.</p>

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

<p>48.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</b></p>  <p><small>Image used for educational purposes only from Choudhary P. Drugs. 2018;78:881-890.</small></p>	<p>E così, si trova fondamentalmente qui sul complesso fattore VIIa/fattore tissutale/fattore Xa o complesso fattore X e gli impedisce di generare il fattore Xa. Quindi, se inibiamo il TFPI, possiamo sostanzialmente ripristinare il fattore Xa. La produzione tornerà sostanzialmente allo stato in cui eravamo prima, in cui la via del fattore tissutale funziona correttamente e genera il fattore Xa.</p> <p>Concizumab e marstacimab. Quindi quel PF seguito da numeri lunghi di Pfizer ora si chiama [concizumab]. Sono inibitori a dominio singolo. Inibiscono il dominio K2 del TFPI. Sul lato destro c'era un prodotto che era in fase di sviluppo da parte di Bayer (non è più in fase di sviluppo) che inibiva 2 domini, i domini K1 e K2. Questo prodotto, il prodotto Bayer, ha portato ad alcuni eventi trombotici insoliti e pertanto il suo sviluppo è stato interrotto.</p>
<p>49.</p>	<p><b>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</b></p>  <p><small>Image used for educational purposes only from Choudhary P. Drugs. 2018;78:881-890.</small></p>	<p>Quindi questa è essenzialmente la funzione. Se si ha un anti-TFPI, si sta bloccando TFPI. Ciò consente al complesso fattore tissutale/fattore VIIa/Xa di funzionare e di rilasciare ulteriore fattore Xa. Quindi, ovviamente, Xa genera trombina insieme al fattore Va. Ed è lì che avviene l'inibizione. Ed è qui che avviene la generazione del fattore Xa extra.</p>

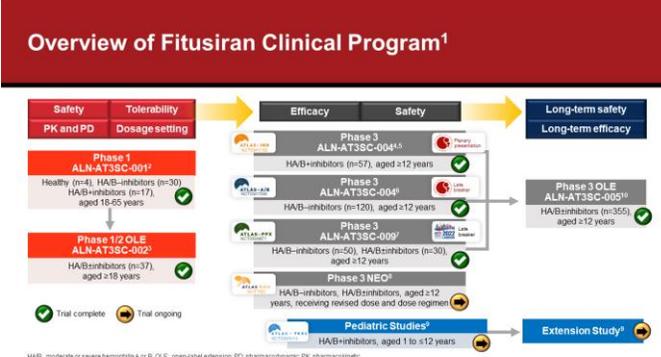
Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

50.		<p>Quindi, passiamo a un'altra molecola chiamata anti-proteina C attivata. Questo è il meccanismo. La molecola si chiama SerpinPC.</p>
51.	<p><b>Anti-APC (SerpinePC)</b></p> <p>But, can we get the balance right?</p> <p>SerpinePC was designed to restore thrombin generation without increasing the risk for thrombosis</p> 	<p>Ora, questa molecola ha imparato un po' dalle altre perché abbiamo osservato eventi trombotici nei primi studi. Quindi, la molecola anti-TFPI di Bayer non è stata ulteriormente sviluppata a causa di eventi trombotici. Si sono verificati eventi trombotici con concizumab. Si sono verificati eventi trombotici con fitusiran. Nessuno ancora con marstacimab, ma con gli altri farmaci sì. Quindi, in questo caso, c'è un progetto razionale. SerpinPC è stato progettato per ripristinare la generazione della trombina senza aumentare il rischio di trombosi. Si può pensare che sia come rompere l'altalena in modo da ottenere un buon controllo dell'emorragia ma senza aumentare la trombosi.</p>
52.	<p><b>Anti-APC (SerpinePC) (cont)</b></p> 	<p>È così, questo è stato lo sviluppo preclinico di questa molecola che gli inventori hanno chiamato SerpinPC.</p>

53.	<p><b>Primary APC Is the Target of SerpinPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ APC shuts down prothrombinase</li><li>▪ Primary APC refers to the APC that is circulating</li><li>▪ Secondary APC is generated only after thrombin generation</li><li>▪ Inhibition of primary APC allows early prothrombinase (initiation stage) more time to make thrombin</li><li>▪ Efficacy is achieved from inhibition of primary APC</li><li>▪ No further bleeding reduction by inhibiting secondary APC</li><li>▪ Secondary APC is important in preventing thrombosis</li></ul> <p><small>NHP: nonhuman primates Polderijk SCJ, et al. Blood 2017;129:105-113.</small></p>	<p>Fondamentalmente, il bersaglio principale è la proteina C primaria attivata, che è diversa dalla proteina C stessa. Questa è la forma attivata della proteina C, e la proteina C attivata sostanzialmente spegne il complesso protrombinasi, che è il fattore Va e X. E, in realtà, inibisce anche il fattore VIII intrinseco. Quindi sostanzialmente inibisce il fattore Va e il fattore VIIIa. E la proteina C primaria attivata si riferisce alla proteina C attivata che circola. La proteina C attivata secondaria o formazione secondaria avviene solo dopo la generazione della trombina e il suo obiettivo è impedire che la formazione del coagulo sia troppo eccessiva per impedire alla trombina attorno all'area del coagulo di causare trombosi intravascolare. L'inibizione della proteina C primaria attivata consente alla fase iniziale di inizio della protrombinasi di avere più tempo per produrre trombina, ed è così che può generare più trombina. Ma poiché inibiamo solo la proteina C attivata e non la proteina C, il pool secondario di proteina C attivata, che viene poi generato tramite la trombina, è ancora disponibile per prevenire la trombosi. Quindi, questa è l'idea alla base di questa molecola, che è essenzialmente quella di migliorare la generazione della trombina, ma senza aumentare il rischio di trombosi e, in questo caso, preservando il pool di proteina C secondaria attivata.</p>
-----	--	--

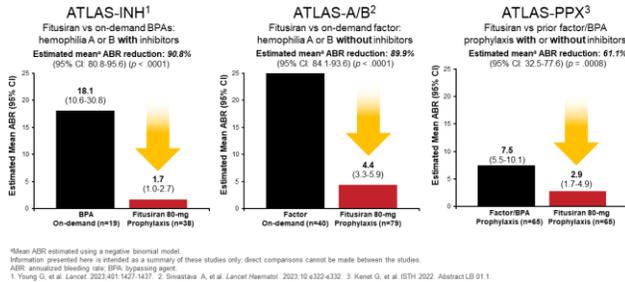
<p>54.</p>	<p><b>Primary APC Is the Target of SerpinPC (cont)</b></p> <p>Prothrombin →<sup>Prothrombinase</sup> Thrombin</p> <p>Xa + Va</p> <p>APC (Primary APC 40 pM)</p> <p>PC →<sup>+ TM</sup> APC</p> <p>After excessive thrombin generation, secondary APC is formed (signaling and antithrombotic pool)</p> <p><small>TM: thrombomodulin</small></p>	<p>Quindi, più o meno è così. La protrombinasi è costituita dal fattore Xa e dal fattore Va, e la protrombina viene quindi convertita in trombina dal complesso della protrombinasi. Una volta formata la generazione della trombina, la trombomodulina si legherà alla trombina e convertirà la proteina C in proteina C attivata, che inibirà quindi il complesso protrombinasi. Quindi, SerpinPC è qui essenzialmente per bloccare il pool primario di proteina C attivata che è già in circolazione. Ma il pool secondario che si genera dopo la generazione della trombina viene preservato.</p>
<p>55.</p>	<p><b>Attaining New Goals: Is a Functional Cure Possible With Emerging Therapies That Rebalance Coagulation?</b></p> <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p>	<p>E quindi, con questo, mi fermo e passo il testimone alla dottoressa Wheeler. Che si concentrerà su alcune di queste molecole e porrà la domanda: è possibile una cura funzionale con le terapie emergenti che riequilibrano la coagulazione? Dottoressa Allison, a Lei la parola.</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Grazie, dott. Young. Sono Allison Wheeler e parleremo un po' di come raggiungere nuovi obiettivi. È possibile una cura funzionale con le terapie emergenti che riequilibrano la coagulazione?</p>
<p>56.</p>	<p><b>Outline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clinical trial data of rebalancing therapies: Efficacy considering varying endpoints, including joint bleeds, and safety; regulatory status discussion             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fitusiran</li> <li>– TFPI inhibitors</li> <li>– Introduction to early phase/preclinical data on other rebalancing therapies</li> </ul> </li> <li>▪ Focus on thrombotic events with rebalancing therapy</li> <li>▪ Clinical practice implications of rebalancing therapies             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Shifting goals to a functional cure: What that means for patients in terms of physical activity, invasive procedures, QOL, and ADL</li> <li>– Considerations for potential AEs: Thrombosis, liver enzyme elevations, etc.</li> </ul> </li> </ul> <p><small>ADL: activities of daily living; AE: adverse event; QOL: quality of life; TFPI: tissue factor pathway inhibitor</small></p>	<p>Lo schema di questa parte del programma è discutere i dati degli studi clinici sulle terapie di riequilibrio. Parleremo di efficacia considerando diversi endpoint, tra cui emorragie articolari e sicurezza. Ne parleremo nel contesto di fitusiran, una molecola anti-antitrombina, e di 2 TFPI. E poi, introdurrò brevemente i dati preclinici e di fase iniziale su altre terapie di riequilibrio. Parleremo di eventi avversi, concentrandoci sugli eventi trombotici. E poi</p>

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

		<p>parleremo delle implicazioni nella pratica clinica e di come pensare alle terapie di riequilibrio nel contesto dei nostri pazienti.</p>
<p>57.</p>	 <p><b>Overview of Fitusiran Clinical Program<sup>1</sup></b></p> <p>The flowchart illustrates the clinical program for Fitusiran, starting with Safety and Tolerability studies (PK and PD, Dosage setting) leading to Phase 1 (ALN-AT3SC-001<sup>2</sup>), Phase 1/2 OLE (ALN-AT3SC-002<sup>3</sup>), and Phase 3 studies (ALN-AT3SC-004<sup>4,5</sup>, ALN-AT3SC-004<sup>6</sup>, ALN-AT3SC-009<sup>7</sup>, NED<sup>8</sup>). It also shows Pediatric Studies<sup>9</sup> and Extension Study<sup>9</sup> leading to Long-term safety and Long-term efficacy. Status indicators show completed trials (green check) and ongoing trials (yellow circle).</p> <p><small>HAB: moderate or severe hemophilia A or B; OLE: open-label extension; PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetic.  <sup>1</sup> Beyerle et al. <i>Presented at</i> ASH 2020. <sup>2</sup> ClinicalTrials.gov: NCT03035958. <sup>3</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02054773. <sup>4</sup> ClinicalTrials.gov: NCT03417102. <sup>5</sup> Young G. et al. <i>Lancet</i> 2023;401:1427-1437. <sup>6</sup> ClinicalTrials.gov: NCT03417245. <sup>7</sup> ClinicalTrials.gov: NCT03549871. <sup>8</sup> ClinicalTrials.gov: NCT05562319. <sup>9</sup> ClinicalTrials.gov: NCT03974113. <sup>10</sup> ClinicalTrials.gov: NCT03754792.</small></p>	<p>Quindi, per cominciare, vorrei prima esaminare brevemente il programma di sperimentazione clinica di fitusiran. Ci concentreremo davvero sulle sperimentazioni che valutano l'efficacia, le tre sperimentazioni fondamentali di fase 3 che sono state eseguite per questo farmaco: lo studio ATLAS-inibitore che esamina pazienti con emofilia A o B con inibitori di età pari o superiore a 12 anni; lo studio ATLAS-A/B che esamina la stessa popolazione di pazienti di età pari o superiore a 12 anni, i pazienti senza inibitori; e poi lo studio sulla profilassi ATLAS che confronta i pazienti con emofilia A o B con o senza inibitori che stanno assumendo una profilassi con fattori standard o agenti bypassanti rispetto alla profilassi con fitusiran, sempre di età pari o superiore a 12 anni. Prima di queste sperimentazioni di fase 3 esisteva un programma di sperimentazione di fase 1 che esaminava la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la dinamica e stabiliva la dose per le sperimentazioni di fase 3. Ma oggi non esamineremo questi dati. Da notare che sono in corso studi pediatrici per questo farmaco, così come sperimentazioni sulla sicurezza e sull'efficacia a lungo termine per tutti e 3 gli studi clinici di fase 3 che ho menzionato prima.</p>

58.

**Fitusiran Phase 3 Efficacy Data**



Quindi, esaminando nuovamente i dati sull'efficacia: studio sugli inibitori ATLAS, studio ATLAS-A/B e studio sulla profilassi ATLAS. Qui stiamo esaminando il tasso medio annualizzato di sanguinamento (ABR) stimato per ciascuna di queste popolazioni di confronto. Si può vedere che la profilassi con fitusiran ha dimostrato una diminuzione statisticamente significativa di questo ABR medio nel corso dello studio. E in questa popolazione di pazienti, pazienti con inibitori, confrontando i pazienti con terapia su richiesta con profilassi con fitusiran, si è verificata una riduzione del 90,8% nella media stimata dell'ABR. Per lo studio ATLAS-A/B, nei pazienti senza inibitori, tale riduzione è stata dell'89,9%. Entrambi gli studi hanno dimostrato differenze statistiche abbastanza significative tra questi due gruppi. Per quanto riguarda lo studio sulla profilassi ATLAS, riscontriamo una differenza minore tra i 2 gruppi. I pazienti sottoposti a profilassi con fattori o agenti bypassanti avevano un ABR di 7,5, mentre quelli sottoposti a profilassi con fitusiran avevano un ABR di 2,9. Si tratta di una riduzione del 61,1%, statisticamente significativa. Ma solo per sottolineare ancora una volta, questo è il confronto tra 2 gruppi di profilassi in contrapposizione agli altri 2 studi che confrontano la terapia su richiesta con la profilassi.

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

<p>59.</p>	<p><b>Fitusiran: Percentage of Participants With Zero Bleeds in the Efficacy Period</b></p> <p>Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies.          1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Srinastana A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kenei G, et al. ISTH 2022. Abstract LB 01.1</p>	<p>Un altro modo per valutare l'efficacia è quello di osservare la percentuale di partecipanti con 0 sanguinamenti nel periodo di efficacia. E qui si possono vedere le percentuali dei pazienti che stanno ricevendo la profilassi con fitusiran in questo programma di sperimentazione clinica e che hanno avuto 0 sanguinamenti: 65,8% nello studio sugli inibitori, 50,6% nello studio A/B e 63,1% nello studio sulla profilassi. Questo è stato confrontato con numeri molto più piccoli nei pazienti che non ricevevano profilassi: il 5,3% dei pazienti riceveva agenti bypassanti su richiesta, il 5% dei pazienti riceve fattori su richiesta e il 16,9% riceveva profilassi con fattori.</p>
<p>60.</p>	<p><b>Fitusiran Prophylaxis Improved HRQOL as Measured by Haem-A-QoL Physical Health Domain</b></p> <p>*MCOVA model includes treatment arm and randomization strata of number of bleeds in the 6 months prior to study (0, &gt;0) as fixed effects, baseline score as a covariate. The MMRSM model includes change from baseline in each study period (change from month 0 to day 7 and change from month 0 to month 7) as response variable, study period (factor/BPA prophylaxis period and Fitusiran treatment period) and baseline score at month -6 as fixed effects, and a robust sandwich covariance matrix is constructed to account for the within-subject dependence. Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies.          ANCOVA, analysis of covariance; Haem-A-QoL, Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HRQOL, health-related quality of life; MMRSM, mixed model for repeated measures.          1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Srinastana A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kenei G, et al. ISTH 2022. Abstract LB 01.1</p>	<p>Un altro modo per valutare l'efficacia dei nuovi farmaci è considerare la qualità della vita. Pertanto, per il programma fitusiran, hanno utilizzato il questionario sulla qualità della vita dell'emofilia per adulti (Haem-A-QoL), un questionario specifico per l'emofilia. È importante notare che i numeri più bassi in questo questionario sulla qualità della vita, o numeri più negativi, sono la misurazione utile che stiamo cercando. Quindi, queste tabelle dimostrano il dominio della salute fisica del questionario Haem-A-QoL. E come si può vedere negli studi sull'inibitore ATLAS e ATLAS-A/B c'è stata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti che hanno ricevuto una terapia su richiesta, sia con un agente bypassante che con un fattore, e i pazienti che hanno ricevuto una profilassi con fitusiran, con un miglioramento della qualità della vita per i pazienti sottoposti a profilassi con fitusiran. Per quanto riguarda lo studio di profilassi ATLAS, è possibile notare una</p>

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

		<p>tendenza verso un punteggio più basso nel gruppo di profilassi con fitusiran, ma questo numero non era statisticamente significativo. Pertanto, confrontando i pazienti sottoposti a un tipo di profilassi rispetto a un altro, abbiamo riscontrato un impatto minore rispetto al confronto tra coloro che ricevevano una terapia su richiesta e la profilassi con fitusiran.</p>
<p>61.</p>	<p><b>Fitusiran Prophylaxis Improved HRQOL as Measured by Haem-A-QoL Total Score</b></p> <p> <b>ATLAS-INH<sup>1</sup></b>          EPA On-demand (n=18) vs Fitusiran 80mg Prophylaxis (n=32)          Mean difference of -15.27          Fitusiran vs on-demand BPAs; hemophilia A or B with inhibitors<sup>2</sup> </p> <p> <b>ATLAS-A/B<sup>2</sup></b>          Factor On-demand (n=34) vs Fitusiran 80mg Prophylaxis (n=69)          Mean difference of -9.68          Fitusiran vs on-demand factor; hemophilia A or B without inhibitors<sup>2</sup> </p> <p> <b>ATLAS-PPX<sup>3</sup></b>          Factor/EPA Prophylaxis (n=48) vs Fitusiran 80mg Prophylaxis (n=69)          Mean difference of -7.62          Fitusiran vs prior factor/EPA prophylaxis; hemophilia A or B, with or without inhibitors<sup>2</sup> </p> <p><small> <sup>1</sup>WOCOVA model includes treatment arm and randomization status of number of bleeds in the 6 months prior to study (≤10, &gt;10) as fixed effects, baseline score as a covariate. <sup>2</sup>No (M)SD model includes change from baseline in each study period (change from month -6 to day 7 and change from month -6 to month 7) as response variable, study period (Factor/EPA prophylaxis period and Fitusiran treatment period) and baseline score at month -6 as fixed effects, and a robust sandwich covariance matrix is constructed to account for the within-subject dependence. Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies. <sup>3</sup>Yang G, et al. <i>Lancet</i>. 2023;401:1427-1437. <sup>2</sup>Shivastava A, et al. <i>Lancet Haematol</i>. 2023;10:e322-e332. <sup>3</sup>Kemel G, et al. <i>ISTH</i>. 2022. Abstract LB 01.1         </small></p>	<p>Utilizzando lo stesso questionario sulla qualità della vita, ma esaminando il punteggio totale Haem-A-QoL, è possibile osservare modelli simili con miglioramenti più significativi nella qualità della vita nei pazienti sottoposti a profilassi con fitusiran rispetto alla terapia con agente bypassante o con fattore su richiesta. Ma in questa misurazione, è possibile in realtà vedere che c'era una differenza statisticamente significativa tra i 2 diversi tipi di profilassi nello studio di profilassi ATLAS.</p>
<p>62.</p>	<p><b>Overview of the Concizumab Clinical Trial Program</b></p> <p> <b>Safety</b>   <b>PK and PD</b>   <b>Efficacy</b>   <b>Safety</b> </p> <p> <b>Phase 1 Explorers<sup>1-3</sup></b>          Healthy (n=28), HA (n=21), HB (n=3), aged 18-65 years ✓     </p> <p> <b>Phase 1 Explorers<sup>2-3</sup></b>          Healthy (n=4), aged 18-64 years ✗     </p> <p> <b>Phase 1b Explorers<sup>3a-b</sup></b>          HA-inhibitors (n=24), aged 18-64 years ✓     </p> <p> <b>Phase 2 Explorers<sup>4-5</sup></b>          HA/B-inhibitors (n=20), aged ≥18 years ✓     </p> <p> <b>Phase 2 Explorers<sup>5</sup></b>          HA-inhibitors (n=30), aged ≥18 years ✓     </p> <p> <b>Phase 3 Explorers<sup>6</sup></b>          HA/B-inhibitors (n=231), aged ≥12 years ✓     </p> <p> <b>Phase 3 Explorers<sup>7-10</sup></b>          HA/B-inhibitors (n=130), aged ≥18 years ⚠          HA/B-inhibitors (n=158), aged ≥12 years ⚠          HA/B-inhibitors (n=90), aged &lt;12 years ⚠     </p> <p>         ✓ Trial complete   ⚠ Trial ongoing   ✗ Trial terminated     </p> <p><small> <sup>1</sup>ClinicalTrials.gov: NCT02020695 <sup>2</sup>Phase 5, <i>J Blood Med</i>. 2022;13:191-199. <sup>3</sup>ClinicalTrials.gov: NCT01631042 <sup>4</sup>ClinicalTrials.gov: NCT02490787 <sup>5</sup>Eichler H, et al. <i>J Thromb Haemost</i>. 2018;18:2184-2195. <sup>6</sup>ClinicalTrials.gov: NCT01196204 <sup>7</sup>ClinicalTrials.gov: NCT01196209 <sup>8</sup>ClinicalTrials.gov: NCT01374181 <sup>9</sup>ClinicalTrials.gov: NCT04037181 <sup>10</sup>ClinicalTrials.gov: NCT04030429 <sup>11</sup>ClinicalTrials.gov: NCT00130553         </small></p>	<p>Passando al programma di sperimentazione clinica di concizumab, è possibile osservare un andamento simile a quello osservato nel programma di studio di fitusiran. I pazienti con emofilia A o B con inibitori sono stati studiati nello studio di fase 2 Explorers 4 e poi in questo studio di fase 3 Explorers 7. I pazienti senza inibitori sono stati studiati nello studio di fase 2 Explorers 5 e poi nello studio di fase 3 Explorers 8. E come si può vedere è in corso anche uno studio pediatrico di fase 3 su pazienti con o senza inibitori. Anche in questo caso, il programma di sperimentazione clinica di fase 3 e fase 2 è stato preceduto da studi di fase 1 che hanno esaminato la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica. E ancora, ci sono</p>

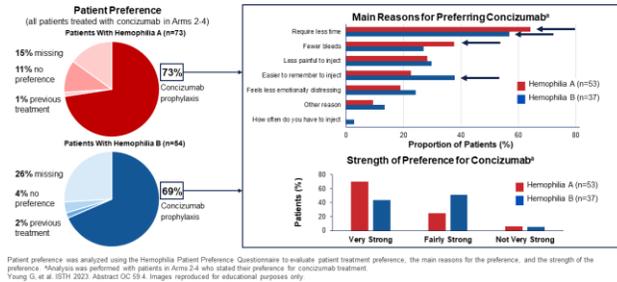
Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

		<p>sperimentazioni di estensione a lungo termine per tutti questi programmi di fase 3.</p>																						
<p>63.</p>	<p><b>Explorer7 and Explorer8: Phase 3 Efficacy Data for Concizumab</b></p> <p><b>Explorer7<sup>1</sup></b> ABR at primary analysis cutoff in people with hemophilia A or B with inhibitors ABR ratio 0.14 (0.07-0.20) (p &lt; .001, 88% reduction)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No Prophylaxis (Arm 1; n=19)</td> <td>11.8 (7.0-19.9)</td> </tr> <tr> <td>Concizumab Prophylaxis (Arm 2; n=33)</td> <td>1.7 (1.0-2.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Explorer8<sup>2</sup></b> ABR at 56-week cutoff in people with hemophilia A or B with inhibitors</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concizumab Prophylaxis (Hemophilia A, n=80)</td> <td>3.8 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>Concizumab Prophylaxis (Hemophilia B, n=64)</td> <td>6.4 (14.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Includes participants previously on-demand that were randomized to receive concizumab prophylaxis (Arm 2; n=33), participants that transferred from the Explorers trial, and an additional group of participants that were on prior prophylaxis or on-demand (Arms 3 and 4, respectively; n=33). <sup>1</sup>Novos arms 1-4, a total of 144 patients (n=60, n=80, n=62) were exposed to concizumab prophylaxis (107 patients [arm 2, n=42; arm 3, n=5]; arm 4, n=76) randomized or allocated. 17 of 21 patients in arm 1 switched to concizumab prophylaxis after the main part of the trial. <sup>2</sup> Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-764. 2. Astermark J, et al. Blood. 2023;142(suppl 1):2609. Images reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	No Prophylaxis (Arm 1; n=19)	11.8 (7.0-19.9)	Concizumab Prophylaxis (Arm 2; n=33)	1.7 (1.0-2.9)	Group	Estimated Mean ABR (SD)	Concizumab Prophylaxis (Hemophilia A, n=80)	3.8 (6.6)	Concizumab Prophylaxis (Hemophilia B, n=64)	6.4 (14.2)	<p>Quindi, esaminando i dati sull'efficacia (di nuovo, la stima dell'ABR medio) per i programmi explorer. Lo studio Explorer7 ha confrontato i pazienti senza profilassi, quindi con terapia su richiesta, con i pazienti con profilassi con concizumab. Ed è possibile vedere che c'è stata una diminuzione significativa dell'ABR medio stimato in questa popolazione di pazienti: una riduzione dell'86%. Quando esaminiamo i dati dello studio clinico Explorer8, prendiamo in considerazione solo i pazienti sottoposti a profilassi con concizumab che avevano l'emofilia A, con un ABR medio stimato di 3,9. E nei pazienti con emofilia B, un ABR medio stimato di 6,4 (senza quel gruppo di confronto che abbiamo visto in precedenza).</p>										
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)																							
No Prophylaxis (Arm 1; n=19)	11.8 (7.0-19.9)																							
Concizumab Prophylaxis (Arm 2; n=33)	1.7 (1.0-2.9)																							
Group	Estimated Mean ABR (SD)																							
Concizumab Prophylaxis (Hemophilia A, n=80)	3.8 (6.6)																							
Concizumab Prophylaxis (Hemophilia B, n=64)	6.4 (14.2)																							
<p>64.</p>	<p><b>Explorer7: HRQOL Was Improved With Concizumab</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>SF-36v2 Domain or Component</th> <th>Estimated Treatment Difference in Score, Concizumab Prophylaxis vs. No Prophylaxis (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bodily pain</td> <td>6.96 (-1.64 to 15.57)</td> </tr> <tr> <td>Physical functioning</td> <td>3.30 (-3.76 to 10.36)</td> </tr> <tr> <td>Role — physical</td> <td>4.71 (-2.70 to 12.12)</td> </tr> <tr> <td>General health</td> <td>10.18 (4.05 to 16.32)</td> </tr> <tr> <td>Vitality</td> <td>8.54 (1.74 to 15.33)</td> </tr> <tr> <td>Social functioning</td> <td>1.30 (-7.85 to 10.45)</td> </tr> <tr> <td>Role — emotional</td> <td>7.15 (1.76 to 12.53)</td> </tr> <tr> <td>Mental health</td> <td>11.10 (3.27 to 18.93)</td> </tr> <tr> <td>Physical health component</td> <td>2.34 (-3.81 to 8.48)</td> </tr> <tr> <td>Mental health component</td> <td>8.65 (1.07 to 16.22)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>SF-36: 36-Item Short Form Health Survey. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-764. Image reproduced for educational purposes only.</small></p>	SF-36v2 Domain or Component	Estimated Treatment Difference in Score, Concizumab Prophylaxis vs. No Prophylaxis (95% CI)	Bodily pain	6.96 (-1.64 to 15.57)	Physical functioning	3.30 (-3.76 to 10.36)	Role — physical	4.71 (-2.70 to 12.12)	General health	10.18 (4.05 to 16.32)	Vitality	8.54 (1.74 to 15.33)	Social functioning	1.30 (-7.85 to 10.45)	Role — emotional	7.15 (1.76 to 12.53)	Mental health	11.10 (3.27 to 18.93)	Physical health component	2.34 (-3.81 to 8.48)	Mental health component	8.65 (1.07 to 16.22)	<p>Considerando gli studi sulla qualità della vita correlata alla salute condotti per il programma concizumab, è stata scelta la versione 2 del questionario Short Form (SF-36) composto da 36 item. Si tratta di un questionario sulla qualità della vita molto generale, che esamina vari ambiti o aspetti della vita, ma non si concentra specificamente su un tipo specifico di malattia. In questo grafico a foresta è possibile osservare che c'era una tendenza per la maggior parte di quei domini o componenti, se non tutti, a propendere per un miglioramento in caso di profilassi con concizumab. Ma ce n'erano anche alcuni in cui c'erano differenze statisticamente significative e miglioramenti nel gruppo di profilassi con concizumab (salute generale, vitalità, salute mentale, miglioramento emotivo).</p>
SF-36v2 Domain or Component	Estimated Treatment Difference in Score, Concizumab Prophylaxis vs. No Prophylaxis (95% CI)																							
Bodily pain	6.96 (-1.64 to 15.57)																							
Physical functioning	3.30 (-3.76 to 10.36)																							
Role — physical	4.71 (-2.70 to 12.12)																							
General health	10.18 (4.05 to 16.32)																							
Vitality	8.54 (1.74 to 15.33)																							
Social functioning	1.30 (-7.85 to 10.45)																							
Role — emotional	7.15 (1.76 to 12.53)																							
Mental health	11.10 (3.27 to 18.93)																							
Physical health component	2.34 (-3.81 to 8.48)																							
Mental health component	8.65 (1.07 to 16.22)																							

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

65.

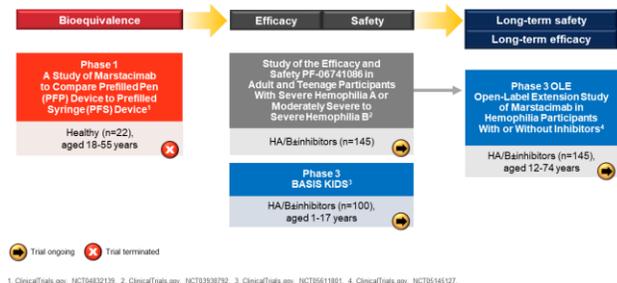
**Explorer8: Majority of Respondents Preferred Concizumab Over Their Previous Treatment**



Per lo studio Explorer8, è stato somministrato anche un questionario per verificare se i pazienti preferissero o meno il trattamento precedente rispetto al trattamento profilattico con concizumab. E come si può vedere sia nei pazienti con emofilia A in rosso che nei pazienti con emofilia B in blu, la maggior parte dei pazienti ha preferito la profilassi con concizumab al precedente regime profilattico. A questi pazienti è stato poi chiesto perché preferissero la profilassi con concizumab. E qui si possono vedere una serie di motivi. I motivi principali per cui i pazienti affetti da emofilia A o B preferivano la profilassi con concizumab erano il minor tempo necessario per ricevere la profilassi e il minor numero di emorragie. E questo era valido sia per l'emofilia A che per l'emofilia B. Ma i pazienti con emofilia B sentivano anche che era più facile ricordarsi di farsi un'iniezione che seguire il loro precedente programma profilattico. Considerando la forza della preferenza per concizumab, la maggior parte dei pazienti ha ritenuto molto fortemente o abbastanza fortemente di preferire la profilassi con concizumab al precedente regime profilattico.

66.

**Overview of the Marstacimab Clinical Trial Program**



Infine, esaminando il programma di sperimentazione clinica di marstacimab, possiamo vedere che lo studio BASIS ha combinato tutti i pazienti nei suoi singoli studi, esaminando pazienti con emofilia A o B con o senza inibitori, nel suo studio di fase 3 sia per adulti che per pazienti pediatrici. Questi studi di fase 3 sono ancora in corso, così come lo studio di estensione a lungo termine. E ancora una volta, sono stati preceduti da uno studio di fase 1 che esaminava la farmacocinetica del farmaco.

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

<p>67.</p>	<p><b>Marstacimab: Phase 3 Efficacy Data</b></p> <p><b>Basis (On-demand)</b> On-demand vs ATP: Marstacimab Prophylaxis (ATP<sup>®</sup>) Rate estimate (95% CI): 0.084 (0.059, 0.119) (p &lt; .0001), <b>92% reduction</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control (On-demand Factor)</td> <td>36.00 (31.03-46.54)</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>ATP</td> <td>3.38 (2.09-4.85)</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>LTE</td> <td>3.86 (2.02-7.37)</td> <td>29</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Basis (RP)</b> RP vs Marstacimab Prophylaxis (ATP<sup>®</sup>) Difference estimate (95% CI): -2.77 (-5.37, -0.16) (p = .0376), <b>36% reduction</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control (Factor Prophylaxis)</td> <td>7.85 (5.09-10.61)</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>ATP</td> <td>5.08 (3.49-6.77)</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>LTE</td> <td>2.27 (1.40-3.67)</td> <td>58</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Mean (range) duration of marstacimab treatment: 12.1 (11.5-13.1) months. †Mean (range) duration of marstacimab treatment: 11.6 (9.3-12.8) months. ATP: active treatment phase; LTE: long-term extension; RP: routine prophylaxis. Maitino D, et al. Blood. 2023;142(suppl 1):265.</small></p>	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	n	Control (On-demand Factor)	36.00 (31.03-46.54)	33	ATP	3.38 (2.09-4.85)	23	LTE	3.86 (2.02-7.37)	29	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	n	Control (Factor Prophylaxis)	7.85 (5.09-10.61)	83	ATP	5.08 (3.49-6.77)	83	LTE	2.27 (1.40-3.67)	58	<p>Per quanto riguarda il programma di sperimentazione clinica su marstacimab, abbiamo appena ricevuto dati sull'efficacia sulla stima dell'ABR medio. Ma come si può vedere qui nella tabella di sinistra per i pazienti che hanno ricevuto solo il fattore su richiesta, c'è stata una differenza statisticamente significativa o una riduzione del 92% tra il gruppo su richiesta e il gruppo in fase di trattamento attivo della sperimentazione di fase 3. Ed è anche possibile vedere che i dati della fase di trattamento attivo sono rimasti tali nel gruppo di estensione a lungo termine. Sul lato destro, si possono vedere i pazienti che ricevevano la profilassi con fattori confrontati con i pazienti nella fase di trattamento attivo che ricevevano la profilassi con marstacimab. E si può osservare una riduzione del 36% in quella stima media dell'ABR. E ancora, continuando in quella fase di estensione a lungo termine.</p>
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	n																								
Control (On-demand Factor)	36.00 (31.03-46.54)	33																								
ATP	3.38 (2.09-4.85)	23																								
LTE	3.86 (2.02-7.37)	29																								
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	n																								
Control (Factor Prophylaxis)	7.85 (5.09-10.61)	83																								
ATP	5.08 (3.49-6.77)	83																								
LTE	2.27 (1.40-3.67)	58																								
<p>68.</p>	<p><b>Overall Efficacy: Key Takeaways</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bleeding rates in phase 3 clinical trials were higher than ideal (ABR 1.3-6.4).</li> <li>▪ QOL is comparable to on-demand in most instances; however, demonstrates improvement/benefit toward rebalancing agents</li> </ul>	<p>Quindi, qual è la conclusione generale da tutti questi dati sull'efficacia? Abbiamo visto che i tassi di sanguinamento in questi programmi di sperimentazione clinica di fase 3 hanno mostrato miglioramenti rispetto alla terapia su richiesta e anche rispetto alla profilassi con fattori negli studi che hanno preso in esame questi trattamenti. Ma gli ABR erano un po' più alti di quanto forse ci saremmo aspettati, con il numero più alto pari a 6,4 sanguinamenti all'anno. Quindi, c'è qualcosa su cui riflettere e da tenere in considerazione quando si pensa a questi farmaci per i nostri pazienti. Abbiamo anche notato che, sebbene la qualità della vita fosse paragonabile ad altri regimi profilattici, sembrava esserci un miglioramento o un beneficio significativo verso gli agenti di</p>																								

		<p>riequilibrio, soprattutto se confrontati con la terapia su richiesta.</p>															
<p>69.</p>	<p><b>Fitusiran and Concizumab: Thromboembolic Risks</b></p> <p>Both fitusiran and concizumab were safe and well-tolerated in phase 3 clinical trials, but carry a potential risk of thromboembolic events</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Agent</th> <th>Clinical Trial</th> <th>Thromboembolic Events</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Fitusiran</td> <td>ATLAS-INH<sup>1</sup></td> <td>4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients                      • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious)                      • AT activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-A/B<sup>2</sup></td> <td>No suspected/confirmed thromboembolism</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-PPX<sup>3</sup></td> <td>2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients                      • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye)                      • After treatment restart, no thromboembolic events were reported</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Concizumab</td> <td>Explorer7<sup>4</sup></td> <td>During "on-treatment" period<sup>5</sup>                      • Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction, non-fatal)                      During "on-treatment, without data on initial regimen" period<sup>6</sup>: 0 events</td> </tr> <tr> <td>Explorer8<sup>7</sup></td> <td>4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients                      • DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal</td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>1</sup>The period during which patients were exposed to OD treatment with BPA or concizumab treatment. <sup>2</sup>The period during which patients were exposed to OD treatment with BPA or concizumab treatment, with the inclusion of the data on the initial concizumab regimen. <sup>3</sup>DVT, deep vein thrombosis; TEAE, treatment-emergent adverse event; VTE, venous thromboembolism. <sup>4</sup>Young G, et al. <i>Lancet</i>. 2023;401:1427-1437. <sup>5</sup>Shenoi A, et al. <i>Lancet Haematol</i>. 2023;10:e322-e332. <sup>6</sup>Kanet G, et al. <i>ISTH</i> 2022. Abstract LB011.4. <sup>7</sup>Matsushita T, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2023;389:763-774. <sup>8</sup>Adelman J, et al. <i>Blood</i>. 2023;142(suppl 1):2601.</small></p>	Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events	Fitusiran	ATLAS-INH <sup>1</sup>	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious) • AT activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%	ATLAS-A/B <sup>2</sup>	No suspected/confirmed thromboembolism	ATLAS-PPX <sup>3</sup>	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) • After treatment restart, no thromboembolic events were reported	Concizumab	Explorer7 <sup>4</sup>	During "on-treatment" period <sup>5</sup> • Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction, non-fatal) During "on-treatment, without data on initial regimen" period <sup>6</sup> : 0 events	Explorer8 <sup>7</sup>	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients • DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal	<p>Ma che dire dei rischi o degli eventi avversi associati a questi farmaci? Il programma di sperimentazione clinica di marstacimab non ha identificato alcun rischio tromboembolico o pazienti che abbiano manifestato trombosi. Tuttavia, sia i programmi di sperimentazione clinica di fitusiran che quelli di sperimentazione clinica di concizumab hanno avuto pazienti che hanno manifestato trombosi durante i loro studi di fase 3. Qui si può vedere lo schema dei vari studi in cui si sono verificati eventi tromboembolici.</p> <p>Lo studio sull'inibitore ATLAS: si sono verificati 4 eventi avversi associati al trattamento di particolare interesse, in particolare tromboembolia venosa sospetta o confermata, e ciò si è verificato in 2 pazienti. Lo studio ATLAS-A/B: non sono stati osservati eventi tromboembolici, ma lo studio di profilassi ATLAS ha avuto 2 eventi tromboembolici sospetti o confermati in 2 pazienti. Inoltre, nel programma di sperimentazione clinica di concizumab, il programma Explorer7, 1 paziente ha avuto un evento tromboembolico, mentre nel programma Explorer8, 2 pazienti hanno avuto eventi tromboembolici.</p>
Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events															
Fitusiran	ATLAS-INH <sup>1</sup>	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious) • AT activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%															
	ATLAS-A/B <sup>2</sup>	No suspected/confirmed thromboembolism															
	ATLAS-PPX <sup>3</sup>	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) • After treatment restart, no thromboembolic events were reported															
Concizumab	Explorer7 <sup>4</sup>	During "on-treatment" period <sup>5</sup> • Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction, non-fatal) During "on-treatment, without data on initial regimen" period <sup>6</sup> : 0 events															
	Explorer8 <sup>7</sup>	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients • DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal															
<p>70.</p>	<p><b>Fitusiran and Concizumab: Safety and Risk Mitigation</b></p> <p>Fitusiran and concizumab: In both trial programs, patients experienced thrombosis, resulting in clinical and laboratory evaluation and subsequent risk mitigation</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="235 1606 544 1816"> <p><b>Concizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ELISA-based concizumab dose adjustments                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Therapeutic: 200-4000 ng/mL</li> </ul> </li> <li>Decreased factor dosing for mild/moderate bleeds</li> </ul> </div> <div data-bbox="560 1606 852 1816"> <p><b>Fitusiran</b></p> </div> </div> <p><small>aPCC: activated prothrombin complex concentrate; AT: antithrombin; FVIII: factor VIII. Young G, et al. <i>Res Pract Thromb Haemost</i>. 2023;7:e101179. <i>Seminels</i> SV, et al. <i>Blood</i>. 2020;136(suppl 1):40.</small></p>	<p>Quindi, cosa è successo con questi eventi tromboembolici? Hanno causato pause nei programmi di sperimentazione clinica e hanno spinto le aziende che studiavano questi farmaci a indagare sul motivo per cui questi pazienti avevano sviluppato trombosi e quali misure di mitigazione del rischio potevano essere adottate per prevenirla. Per la sperimentazione su concizumab, una volta</p>															

		<p>implementata la strategia di mitigazione del rischio, i pazienti vengono sottoposti a un aggiustamento della dose di concizumab basato sul test immunoenzimatico (ELISA). Dopo 4 settimane di trattamento, ai pazienti viene testato il livello di concizumab e poi la dose viene aggiustata per raggiungere un intervallo terapeutico compreso tra 200 e 4.000 ng/mL. Oltre a ciò, sulla base di studi sulla generazione della trombina, sono state ridotte le raccomandazioni per il dosaggio del fattore nei pazienti con emorragie lievi e moderate. Nel programma di sperimentazione clinica di fitusiran, è stato raccomandato un aggiustamento della dose più specifico in base all'attività dell'antitrombina. E come potete vedere nella figura sul lato destro di questa diapositiva, ci sono molteplici opzioni di aggiustamento della dose per questi pazienti in base alla loro attività antitrombinica. Se l'antitrombina è superiore al 35%, si raccomanda di aumentare la dose, mentre se l'antitrombina è inferiore al 15%, si raccomanda di ridurre la dose con la possibilità di sospendere il farmaco se il livello di antitrombina non riesce a raggiungere quel range specifico. Oltre a ciò, e non indicato in questa diapositiva, c'è anche una riduzione del dosaggio del fattore per le emorragie da lievi a moderate la cui assunzione è raccomandata contemporaneamente a fitusiran.</p>
--	--	---

71.

**Fitusiran, Concizumab, and Marstacimab:  
Overall Favorable Safety Profiles in Phase 3 Trials**

Fitusiran (ATLAS-INH, <sup>1</sup> ATLAS-A/B, <sup>2</sup> ATLAS-PPX <sup>3</sup> )	Concizumab (Explorer7 <sup>4</sup> and Explorer8 <sup>5</sup> )	Marstacimab (Basis <sup>6</sup> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Common AEs across trials:</b> Liver enzyme elevations, URTI, headache, nasopharyngitis, and abdominal pain</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> Elevated liver enzymes (&gt;3x ULN), cholecystitis, cholelithiasis, and thromboembolic events (rare)</li> <li>• <b>Reported TEAEs leading to discontinuation:</b> Spinal vascular disorder and suspected spinal vessel thrombosis in 1 patient (ATLAS-INH), cholecystitis in 1 patient, increased alanine aminotransferase concentrations in 1 patient (ATLAS-A/B)</li> <li>• <b>No treatment-related deaths reported</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Common AEs:</b> Arthralgia, injection-site erythema, URTI, and elevation of prothrombin fragments 1 and 2</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> Thromboembolic events (rare)</li> <li>• <b>Explorer7:</b> 1 death related to COVID-19/respiratory complications; patient had ceased concizumab treatment 10 days prior and had additional risk factors (obesity and hypertension)</li> <li>• <b>Explorer8:</b> 1 serious AE resulting in fatal intra-abdominal hemorrhage; 6 patients withdrew due to AEs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Most common AEs (reported in phase 2):</b> Hemarthrosis, injection-site reactions, arthralgia, and hematomas</li> <li>• <b>Special AEs of interest:</b> COVID-19, hemorrhages, hypersensitivity, hypertension, injection-site reactions, gastrointestinal varices, and hepatic disorders</li> <li>• <b>No discontinuations due to AEs, no deaths or thromboembolic events reported</b></li> </ul>

ULN, upper limit of normal; URTI, upper respiratory tract infection.  
 1. Young G, et al. *Lancet*. 2023;401:1437-1457. 2. Onozawa A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332. 3. Kaveh G, et al. *ISTH 2022 Abstract LB01.1*. 4. Maruyama T, et al. *N Engl J Med*. 2023;369:783-794. 5. Astermark J, et al. *Blood*. 2023;142(suppl 1):2809. 6. Mattio D, et al. *Blood*. 2023;142(suppl 1):285. 7. Mahalinge J, et al. *Br J Haematol*. 2023;200:240-248.

Se consideriamo le ulteriori preoccupazioni sulla sicurezza per ciascuno di questi programmi di sperimentazione clinica, in realtà essi sono molto rassicuranti e nel complesso presentano un profilo di sicurezza molto favorevole. Nella sperimentazione su fitusiran una cosa da notare in termini di eventi avversi è stato l'aumento degli enzimi epatici. In alcuni pazienti questi aumenti degli enzimi epatici erano superiori a 3 volte il limite superiore della norma. E quindi, c'è qualcosa a cui pensare quando si considera questo farmaco per i pazienti. Nello studio su concizumab sono state notate anche modifiche dei valori di laboratorio, in particolare aumenti del D-dimero e innalzamento dei frammenti di protrombina 1 e 2. E poi nello studio su marstacimab possiamo vedere che non ci sono stati eventi avversi specifici attribuiti al farmaco stesso. Ma in tutti e 3, possiamo vedere aumenti nelle reazioni al sito di iniezione e quindi negli eventi avversi attesi che ci aspetteremmo nella popolazione generale (ad esempio, infezioni delle vie respiratorie superiori, mal di testa, dolore addominale) e poi condizioni specifiche associate alla popolazione emofiliaca (emartro o artralgie) che sono associate all'emofilia di lunga durata.

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

72.

**Other Hemostatic Rebalancing Agents**

MOA	Agent	Development Stage	Clinical Trial Progress
Anti-TFPI	MG1113	Phase 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Animal models show restoration of thrombin generation and reduction in bleeds</li> <li>Preclinical and phase 1 data show non-linear PK similar to concizumab</li> <li>NCT05493631: Ascending weekly doses in patients with severe hemophilia: recruiting</li> </ul>
	BAX 499	Phase 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 1 trial terminated due to increased bleeding and increased full-length TFPI</li> </ul>
	Befovacimab	Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terminated because of 3 CNS VTEs in phase 2 without concurrent factor (n=24); not targeted to Kunitz domain 1 and 2</li> </ul>
Anti-APC	SerpinPC	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>First in-human study demonstrated safety and preliminary efficacy (reduced ABR)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 2 (NCT05789524; PRESent-2): 3 years of extension data with low ABR (n=20); all bleed ABR reported as 1.0 (96% reduction from baseline)</li> <li>Phase 3 trial (NCT05789537; PRESent-3): Open to recruiting for HB+inhibitors in 07/2023</li> </ul> </li> </ul>
	HAPC1573 → SR604	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proof of concept was successful; animal studies showed high bioavailability of SC injected SR604</li> <li>No ClinicalTrials.gov study identified</li> </ul>
Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Proof of concept was successful; current status unknown
	Anti-PS mAb	Preclinical	Proof of concept was successful; current status unknown

APC: activated protein C, CNS: central nervous system, mAb: monoclonal antibody, MOA: mechanism of action, PS: protein S, TFPI: tissue factor pathway inhibitor. Giallombardo R, et al. Pharmacokinetics (Blood) 2022;18:1183. Tagliaferri A, et al. ADQ 2022. Alami MB, Mallatrago JH. Front Med (Lausanne) 2021;8:679526. Jiang M, et al. Blood Adv 2022;6:3304-3314. Zhao X-Y, et al. Nat Commun 2020;11:2982. Prince R, et al. Blood 2018;131:1360-1371. Jiang M, et al. Blood 2023;142:1071-1081.

Esaminando altri agenti riequilibranti, possiamo vedere che molti di essi sono nella fase di sperimentazione clinica. Sono stati presi in considerazione 3 agenti anti-TFPI. È terminata una sperimentazione clinica di fase 1 con l'agente MG1113 ed è in corso l'arruolamento nella fase successiva, e mostra dati preclinici e di fase 1 simili ad altre molecole anti-TFPI. Tuttavia, ci sono stati 2 precedenti studi su molecole anti-TFPI che sono stati interrotti a causa di un aumento del sanguinamento o di un aumento degli eventi tromboembolici venosi. Per quanto riguarda le molecole anti-proteina C attivata, il programma di sperimentazione clinica su SerpinPC è il più avanzato, attualmente in fase 3 di sperimentazione clinica. Gli studi clinici PRESent-3 sono attualmente aperti all'arruolamento di pazienti. E poi possiamo vedere che ci sono una serie di studi preclinici: una molecola anti-proteina C attivata e 2 molecole anti-proteina S che sono attualmente in fase di studio.

73.

**Clinical Practice Implications of Rebalancing Therapies: A Functional Cure?**

Advantages	Potential Drawbacks/Complications
<ul style="list-style-type: none"> <li>Significant ABR improvement, including joint and traumatic bleeding                             <ul style="list-style-type: none"> <li>ADL is no longer the goal for patients, especially younger patients, with hemophilia</li> <li>Allowance of increased physical activity and minor procedures                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>How much is too much? When do we still say "no"?</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>QOL reported as improved, however for most trial comparison is "on-demand"</li> <li>Rebalancing agents with improved/steady-state hemostasis and ease of administration allows for more normalization of activities and ADLs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombotic concerns                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Adjustment of factor dosing = huge educational change for patients and providers</li> </ul> </li> <li>Major surgical procedures and combination of rebalancing agents and factor products                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Best to discontinue prophylaxis product or co-treat</li> </ul> </li> <li>AEs/laboratory tests: Expected abnormalities that could affect medical evaluation for other concerns                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Fitsusiran: Elevated LFTs (10 [24%] of 41 participants)</li> <li>Concizumab: Elevated D-dimer</li> </ul> </li> </ul>

LFT: liver function test

Cosa significa questo per i nostri pazienti? Nella mia mente, significa che le cose stanno diventando un po' più complicate. Ma significa anche che abbiamo molte più opzioni. Quindi, pensando specificamente agli agenti riequilibranti e ai vantaggi di questi agenti. C'è un miglioramento nell'ABR. Ora la domanda è: poiché i nostri pazienti hanno una diminuzione dei loro ABR, le loro attività quotidiane possono essere un po' più facili per loro? Possono avere più esperienze, come un aumento dell'attività fisica e della partecipazione agli sport, rispetto a prima? È possibile eseguire interventi minori con un aumento minimo del trattamento profilattico

		<p>o con un trattamento aggiuntivo dopo gli interventi? Queste sono tutte cose che sono possibili con questi farmaci. Man mano che ne sapremo di più, riusciremo a capire dove si traccia quella linea. Quanto è troppo? Cosa possiamo permettere ai nostri pazienti di fare e quando dovremmo ancora dire di no ai nostri pazienti?</p> <p>Man mano che osserviamo miglioramenti nella qualità della vita, iniziamo a vedere una maggiore equità sanitaria in questi pazienti e siamo in grado di offrire loro più opportunità. E gli agenti riequilibranti hanno il potenziale per mostrare miglioramenti in tutti questi aspetti della vita, soprattutto con l'emostasi allo stato stazionario e la facilità di somministrazione che tutti consentono. Tuttavia, ci sono alcuni svantaggi. I problemi trombotici che ho menzionato non devono essere ignorati né sottovalutati. E anche le strategie di mitigazione del rischio che richiedono dosi di fattori inferiori per emorragie lievi e moderate sono qualcosa che richiederà molta formazione sia per i nostri pazienti che per gli altri operatori sanitari che potrebbero visitare i nostri pazienti in situazioni di emergenza o urgenza. Dovremo davvero iniziare a pensare di più alle procedure di chirurgia maggiore e a come tratteremo i nostri pazienti in queste circostanze. Avremo il tempo di interrompere questi trattamenti profilattici riequilibranti oppure dovremo co-trattarli con l'agente riequilibrante e i prodotti fattori? Di nuovo, bisogna pensare a quegli aggiustamenti della dose a seconda delle circostanze dell'intervento chirurgico. E dovremo anche fare attenzione alle anomalie di laboratorio che ci si aspetta con questi</p>
--	--	--

Spostare la bilancia verso la normalità: valutazione delle terapie di riequilibrio per raggiungere l'emostasi nell'emofilia

		<p>farmaci. L'aumento dei valori dei test di funzionalità epatica che vediamo con fitusiran, l'aumento dei D-dimeri che abbiamo visto con concizumab: sono aspetti di cui dovremo informare i nostri pazienti e che dovremo considerare nel contesto della loro salute totale. E se dovremmo o meno prendere in considerazione un farmaco piuttosto che un altro a causa di altri problemi di salute o complicanze relative ad altri problemi di salute per ogni singolo paziente.</p>
--	--	--