

CONVEGNO

**L'INIBITORE IN EMOFILIA:
QUALITÀ DELLA VITA
ASPETTI SOCIALI E CLINICI**

Bari, 14 novembre 2015

Aula Magna "G. De Benedictis" Policlinico di Bari



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO**

***la gestione
del paziente pediatrico con inibitore***

Prof. Paola Giordano

***Responsabile Clinico Ematologia
Policlinico di Bari - U.O. "F. Vecchio"
Tel: 0805592934 email: paola.giordano@uniba.it***

BACKGROUND

- L'Emofilia A Grave è una Malattia Emorragica Congenita caratterizzata dal deficit assoluto del FVIII della coagulazione
- I bambini in Profilassi presentano un discreto outcome ortopedico ed una buona qualità della vita
- Tuttavia circa il 25% dei bambini con Emofilia A Grave sviluppano anticorpi inibitori contro il FVIII infuso che rendono inefficace il programma terapeutico

BACKGROUND

- I bambini emofilici con inibitore possono presentare un aumentato rischio di emorragie, in particolare di quelle che possono mettere a rischio la vita
- Pertanto la terapia del bambino emofilico con inibitore è complessa e costosa
- L'induzione della tolleranza è l'unica strategia valida per eradicare l'inibitore, ma è una strategia impegnativa e non sempre efficace

LA FAMIGLIA E L'INIBITORE

- Il nucleo familiare dinanzi alla diagnosi d'inibitore entra in crisi per la terza volta
- La prima crisi si ha alla diagnosi: la paura di una nuova malattia che sembra essere ingestibile ed incurabile
- La seconda crisi si ha all'avvio della profilassi: la paura delle infusioni endovena, di essere legati agli infermieri del centro, di perdere l'autonomia
- La terza crisi si ha alla scoperta dell'inibitore: **quale farmaco? quando e come l'immunotolleranza?...?**

IL CENTRO EMOFILIA PEDIATRICO

- Il personale medico e paramedico di un Centro Emofilia Pediatrico si trova ad accompagnare bambino e famiglia durante tutte e tre le crisi
- DIAGNOSI
- PROFILASSI PRIMARIA
- INIBITORE/IMMUNOTOLLERANZA

ALLOANTICORPI **IgG** che NEUTRALIZZANO L'ATTIVITA' DEL FATTORE ESOGENO SOMMINISTRATO

L'INCIDENZA DI SVILUPPARE L'INIBITORE E' DI CIRCA:

- 20-30 % NELL'EMOFILIA A

(Astermark J et Al. European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. Haemophilia 2010;16:747-66)

- 5 % NELL'EMOFILIA B

(Bolton-Maggs PH et Al. Haemophilias A and B. Lancet 2003;24:361)

LA COMPARSA D'INIBITORE E' PIU' FREQUENTE NEI SOGGETTI CON EMOFILIA GRAVE RISPETTO A QUELLI CON EMOFILIA MODERATA O LIEVE

ANCHE SE...

NELL'EMOFILIA GRAVE LA COMPARSA D'INIBITORE NON MODIFICA TARGET, FREQUENZA E SEVERITA' DELLE EMORRAGIE MENTRE NELL'EMOFILIA MODERATA/LIEVE NEUTRALIZZANDO IL FVIII ENDOGENO SI PUO' AVERE UN PEGGIORAMENTO DEL FENOTIPO EMORRAGICO

PERCHE' L'INIBITORE

IL SISTEMA IMMUNITARIO RICONOSCE COME NON SELF IL FATTORE VIII ESOGENO

QUANDO L'INIBITORE

COMPARSA DOVUTA A DIVERSI FATTORI:

FATTORI GENETICI

- **MUTAZIONE GENICA**
- **STORIA FAMILIARE D'INIBITORE**
- **ETNIA**

FATTORI AMBIENTALI

- **ETA' ALLA PRIMA SOMMINISTRAZIONE DEL FATTORE**
- **TRATTAMENTI INTENSIVI**
- **CHIRURGIA**
- **PROFILASSI**

MUTAZIONI

- **ALTO RISCHIO: GRANDI DELEZIONI, INVERSIONI, MUTAZIONI NON SENSE**
- **BASSO RISCHIO: MUTAZIONI MISSENSE, PICCOLE DELEZIONI/INSERZIONI**

TRATTAMENTO INTENSIVO: > 3 GIORNI DI ESPOSIZIONE AL FATTORE AD UN DOSAGGIO DI ALMENO 50 UI/Kg

QUANDO DOSARE L'INIBITORE

NEI BAMBINI ANDREBBE RICERCATA LA SUA PRESENZA...

- OGNI 5 ESPOSIZIONI FINO A 20 ESPOSIZIONI
- OGNI 10 ESPOSIZIONI TRA 21 E 50 ESPOSIZIONI
- DUE VOLTE L'ANNO FINO A 150 ESPOSIZIONI

... ED IN TUTTI I PAZIENTI CHE HANNO RICEVUTO UN TRATTAMENTO INTENSIVO DI PIU' DI 5 GIORNI, ENTRO UN MESE DALL'ULTIMA INFUSIONE...

... E PRIMA DI UN INTERVENTO CHIRURGICO SE IL RECOVERY NON DA' IL VALORE ATTESO...

... E DOPO OGNI INTERVENTO CHIRURGICO SOPRATTUTTO SE LA RISPOSTA CLINICA E' SUBOTTIMALE...

de Moerloose P et al, Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia, Haemophilia , 2012

L'inibitore può essere

- Transitorio: scompare entro 6 mesi dalla prima rilevazione
- Low Responding (< 5 UB): l'ostacolo può essere superato utilizzando una dose neutralizzate di fattore ed una dose incrementante
- High responding (> 5 UB): la terapia sostitutiva con FVIII è inefficace, bisogna utilizzare bypassing agents

Berntorp E. et al, Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. Haemophilia, 2006

rFVIIa NOVOSEVEN

L'agente bypassante fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) (NovoSeven[®], NovoNordisk), è prodotto in cellule renali di criceto coltivate in mezzo contenente siero bovino. La purificazione avviene mediante cromatografia a scambio ionico e immunoaffinità con MoAb di origine murina. Il preparato è formulato senza aggiunta di albumina umana ed è sottoposto ad inattivazione virale mediante trattamento con detergente (Triton X-100). Il prodotto finito contiene saccarosio, come stabilizzante, e metionina, quale antiossidante.

rFVIIa NOVOSEVEN

Il rFVIIa alla dose di 90-120 µg/Kg ogni 4-6 ore è risultato efficace nel 90-95% delle emorragie moderate e lievi, essendo maggiore quanto più il trattamento è iniziato precocemente.

Il rFVIIa si è dimostrato efficace nel 62-88% delle emorragie gravi, ed in particolare nel 78-88% delle emorragie del SNC.

La terapia deve essere sempre monitorata per l'evenienza di eventi tromboembolici, soprattutto in pazienti con fattori predisponenti.

LINEE GUIDA AICE 2004 PER LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON INIBITORI DEI FATTORI PLASMATICI DELLA COAGULAZIONE

Complesso Protrombinico Attivato FEIBA

L'agente bypassante **plasmaderivato**, FEIBA[®] (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, Baxter) viene prodotto dal sopranatante del crioprecipitato sottoposto ad un processo di attivazione controllata e contiene FII, FVII, FIX, FX in forma attivata e di zimogeno e minime tracce di FVIII. Dopo alcune successive fasi di purificazione mediante adsorbimento e filtrazione, cromatografia a scambio ionico, il preparato viene sottoposto a nanofiltrazione e, prima di essere liofilizzato, subisce un trattamento di inattivazione virale al vapore a 60° C per 10 ore e a 80° C per 1 ora.

Complesso Protrombinico Attivato FEIBA

Gli APCC si sono dimostrati efficaci nel 64-91% delle emorragie a dosi uguali o superiori a 50 U/Kg ripetute 2-3 volte

Il APCC non dovrebbe essere mai somministrato a dosaggi superiori a 120 U/Kg e per più di 200 U/Kg die. Non si devono associare antifibrinolitici per via sistemica. Tutti i pazienti devono comunque essere monitorati per l'evenienza di tromboembolismo.

LINEE GUIDA AICE 2004 PER LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON INIBITORI DEI FATTORI PLASMATICI DELLA COAGULAZIONE

Complesso Protrombinico Attivato FEIBA

Before ITI therapy, high-responding patients should avoid FVIII products to allow inhibitor titers to fall and to avoid persistent anamnestic rise. As noted, some patients may develop an anamnestic response to the inactive FVIII molecules in APCC as well.

DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl. 1): 216–25.

Quando dosare l'inibitore?

Nei pazienti che abbiano sviluppato l'inibitore, è consigliabile eseguire il dosaggio almeno ogni 3 mesi, affinché in casi di emergenza si possa disporre di una titolazione recente sulla quale orientare le scelte terapeutiche.

Kulkarni R et al, Therapeutic choices for patients with hemophilia and high-titer inhibitors, *Am J Hematol*, 2001.

IMMUNOTOLLERANZA

- L'IMMUOTOLLERANZA E' L'UNICA STRATEGIA

ADEGUATA PER TENTARE DI ERADICARE L'INIBITORE

- QUANDO INIZIARE L'IMMUNOTOLLERANZA?
- COME ESEGUIRE L'IMMUNOTOLLERANZA?

Quando iniziare?

BLOOD, 27 NOVEMBER 2014 • VOLUME 124, NUMBER 23

Kempton CL

Table 2. Predictors of successful ITI

Clinical characteristics

Younger age ³⁴
Inhibitor titer <10 BU/mL before start of ITI ³²⁻³⁴
Historical peak titer <200 BU/mL ³²
Peak titer after start of ITI <100 BU/mL ³²
<5 y between diagnosis of inhibitor and start of ITI ³⁴
Low-risk F8 genotype (small insertions, small deletions, and missense mutations) ³²

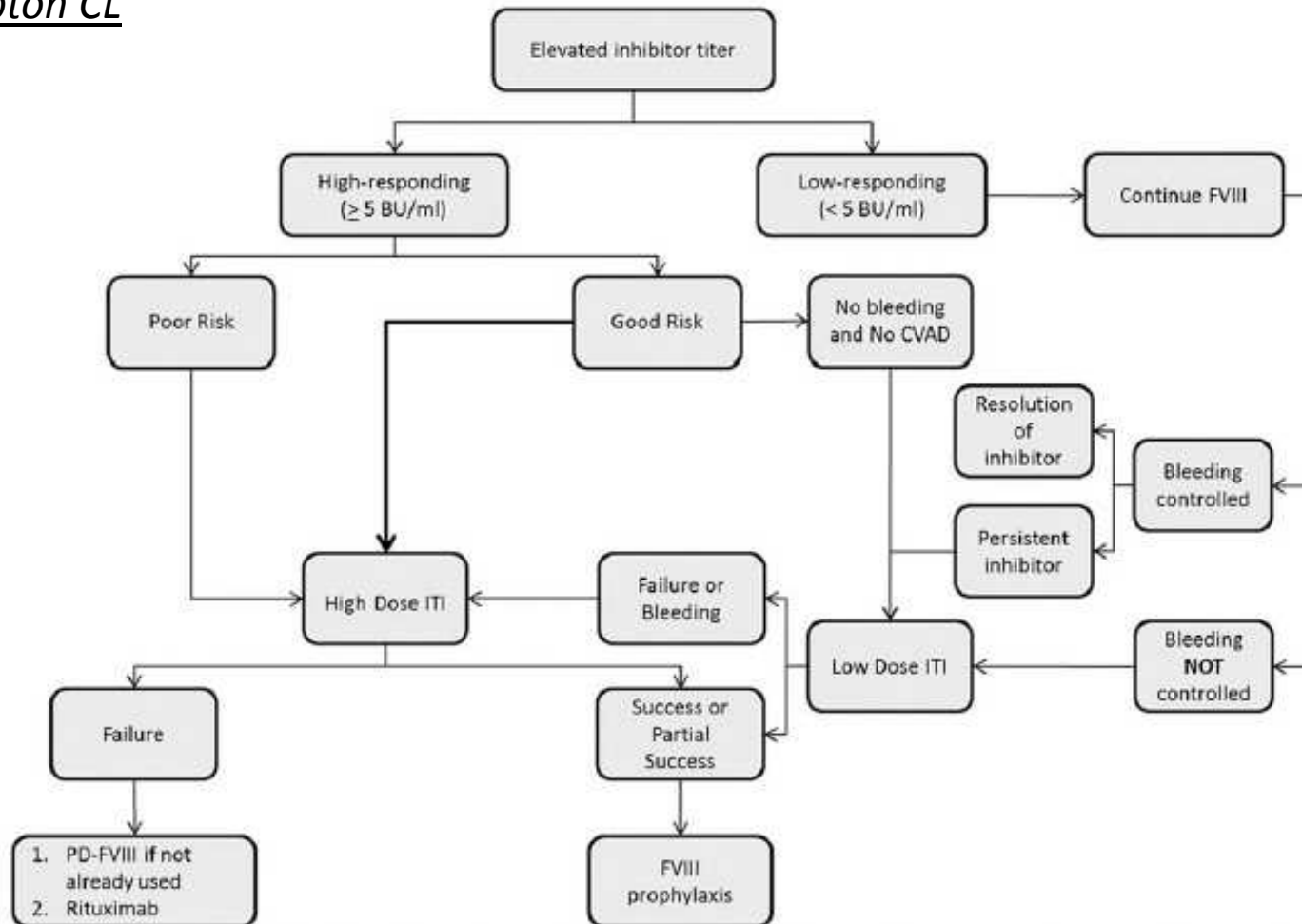


Figure 1. Proposed algorithm for ITI in patients with severe hemophilia A. CVAD indicates central venous access device; and PD, plasma-derived.

Come eseguire l'immunotolleranza

Un buon accesso venoso è cruciale per:

- evitare interruzioni nel percorso d'immunotolleranza
- evitare stimolazioni immunogeniche che comprometterebbero il buon esito della stessa

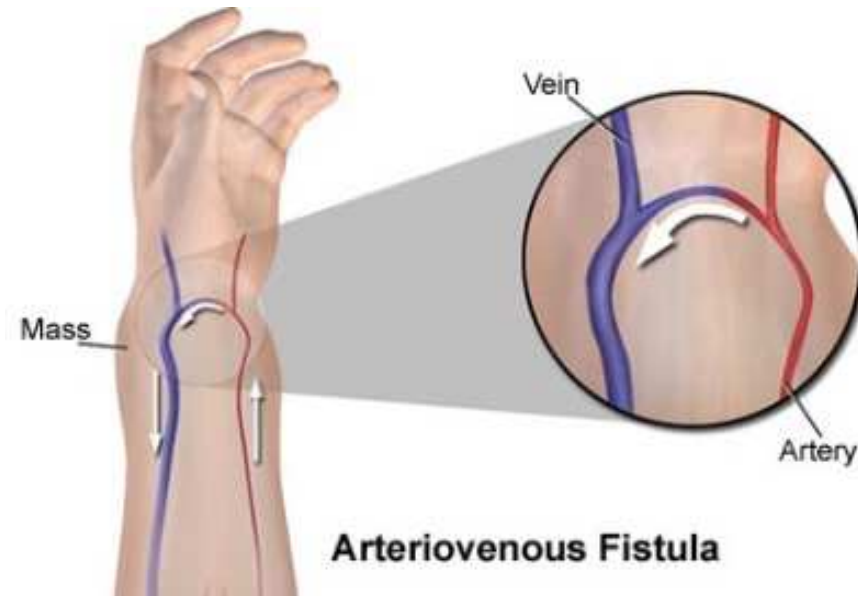
Come eseguire l'immunotolleranza

- Accesso venoso periferico standard
- Accesso venoso periferico mediante fistola artero-venosa
- Catetere venoso centrale tipo Broviac
- Catetere venoso centrale tipo PORT

Accesso venoso periferico standard

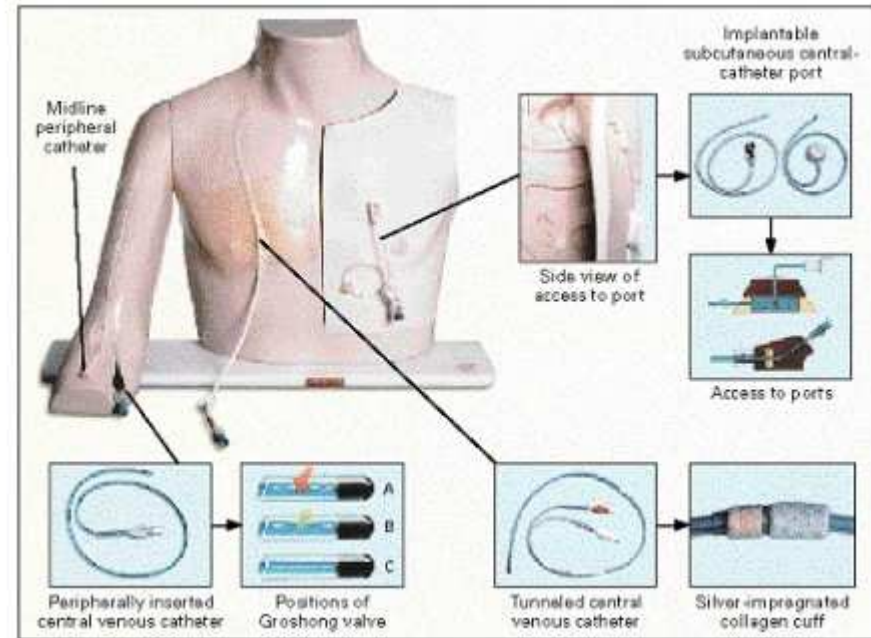
- Difficile garantire l'accesso per 365/365
- Dolore
- Difficile gestione dalla famiglia

Accesso venoso periferico mediante fistola artero-venosa



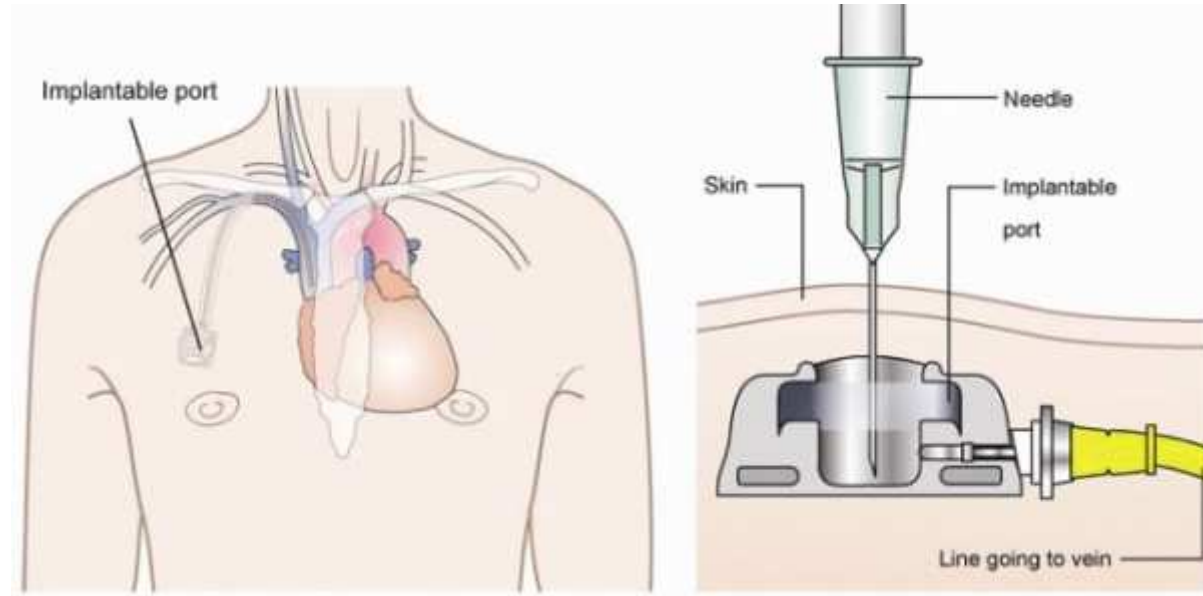
- Dolore
- Monitoraggio cuore
- Monitoraggio vascolarizzazione arti

Catetere venoso centrale tipo Broviac



- Infezioni
- Eparinizzazione
- Otturazione

Catetere venoso centrale tipo PORT



- Dislocazioni
- Dolore
- Occlusione

Come eseguire l'immunotolleranza

A crucial issue affecting ITI start and management is the availability of a stable and long-lasting venous access. This is essential for avoiding interruptions of treatment and immunological stimulations that could potentially compromise ITI outcome. **Peripheral venipuncture is considered the first choice however, CVADs are often necessary in young children for enabling long-term daily infusions.** Fully implantable subcutaneous ports are preferable to external catheters because of the lower risk of infections and other complications. Accurate training for CVAD management and prevention of infection is needed

(Ljung 2007; DiMichele et al, 2007).

Come eseguire l'immunotolleranza

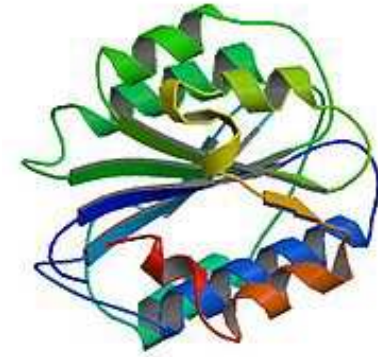
Recently, the use of arteriovenous fistulae (AVF) was shown to be a suitable option, allowing ITI completion in 21/22 children. No infection was reported and other complications were relatively rare and managed without the need for ITI interruptions (Mancuso et al, 2009). **On this basis, AVF should be considered in children who experience repeated CVAD failures (DiMichele et al, 2007) and may be considered as first-choice venous access in centres with adequate surgical and clinical expertise (McCarthy et al, 2007; Mancuso et al, 2009).**

Come eseguire l'immunotolleranza

E' pratica comune quella di instaurare un regime di induzione dell'immunotolleranza con lo stesso prodotto che ha indotto la comparsa di inibitore. Alcuni Autori suggeriscono un possibile ruolo dei concentrati contenenti fattore di von Willebrand come trattamento di salvataggio in caso di insuccesso con concentrati privi di fattore di von Willebrand, o come trattamento di prima linea, in pazienti con alto rischio di insuccesso. Non ci sono ancora sufficienti evidenze in letteratura a sostegno di queste tesi.

Auerswald G et al, The role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the treatment of hemophilia A patients, *Haematologica*, 2003.

Il Fattore Von Willebrand



- glicoproteina sintetizzata da endotelio e megacariociti...
- ... ergo favorisce l'adesione e l'aggregazione piastrinica
- stabilizza il FVIII in circolo
- ... carrier del FVIII

Teorie su ITI con FVIII/VWF

- Ritardata degradazione del FVIII e quindi prolungata esposizione dell'antigene che favorisce la tolleranza immunologica
- Maschera l'epitopo C2 spesso target dell'anticorpo inibitore
- VWF ruolo d'immunomodulante

Kurth MAH et al, Immune tolerance therapy utilizing factor VIII/von Willebrand factor concentrate in haemophilia A patients with high titre factor VIII inhibitors, *Haemophilia*, 2008.

L'esperienza del G-ITI study

- Il gruppo più numeroso di pazienti trattati con un singolo pdFVIII/VWF concentrato (n°95)
- Dati raccolti retrospettivamente (1996-2011)
- Spagna, Italia, Germania, USA
- 24% prima ITI
- 76% secondo tentativo di ITI

Santagostino et al, PDFVIII/VWF in immune tolerance induction, *Haemophilia*, 2013.

L'esperienza del G-ITI study

	Primary ITI (<i>n</i> = 8)	Rescue ITI (<i>n</i> = 25)
Age at start of ITI (months)	55 (6–137)	86 (11–278)
Inhibitor peak (BU)	621 (5–2898)	537 (8–2582)
Titre at start of ITI (BU)	75 (0–416)	100 (0–848)
Duration of ITI (months)	16.5 (5–34)	20.9 (6–34)

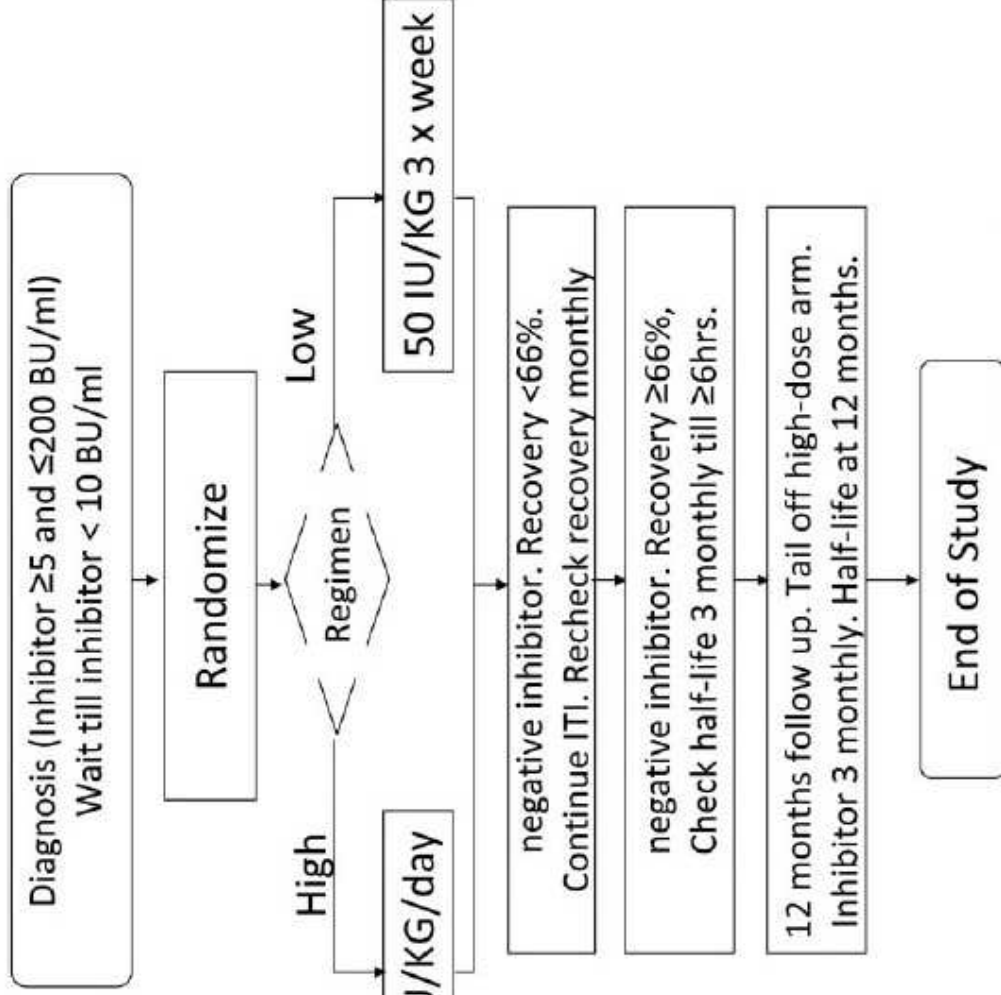
Table 6. Outcomes data from the Grifols Immune Tolerance Induction (ITI) Study – US cohort [9].

	Complete success	Partial success	Complete & partial success	Failure
Primary ITI (<i>n</i> = 8)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	6 (75%)	2 (25%)
Rescue ITI (<i>n</i> = 25)	8 (32%)	5 (20%)	13 (52%)	12 (48%)

Santagostino et al, PDFVIII/VWF in immune tolerance induction, *Haemophilia*, 2013.

The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison

Charles R. M. Hay and Donna M. DiMichele



Come eseguire l'immunotolleranza

Table III. Pharmacokinetic criteria for assessing ITI outcome (DiMichele *et al*, 2007).|

Success

- Negative inhibitor titre
- Normal FVIII recovery ($\geq 66\%$ of expected values)
- Normal FVIII half-life* (≥ 6 h)
- Absence of anamnestic response upon subsequent FVIII exposure

Partial success

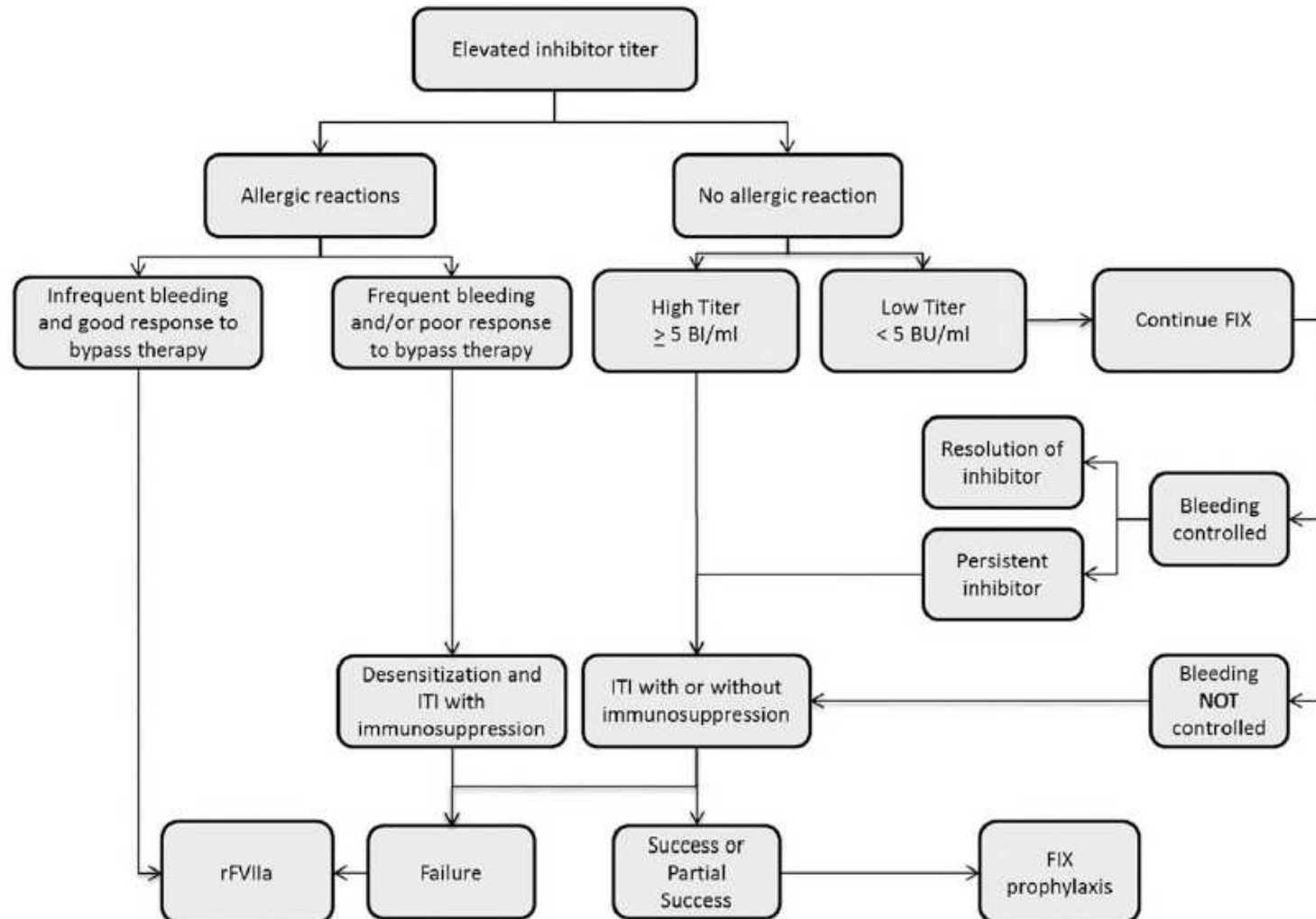
- Inhibitor titre < 5 BU/ml and/or
- FVIII recovery $< 66\%$ of expected values and/or
- FVIII half-life* < 6 h
- Clinical response to FVIII infusions
- No increase of inhibitor titre > 5 BU/ml over a 6-month period of on-demand treatment or a 12-month period of prophylaxis

Failure

- Decline of inhibitor titre $< 20\%$ every 6 months (after the first 3 months) during ITI or
 - Lack of criteria for full or partial success within 33 months of treatment
-

*Evaluated after a 72-h FVIII wash-out period.

INIBITORE ED EMOFILIA B



INIBITORE ED EMOFILIA B

- Il 50% dei pazienti con inibitore può sviluppare gravi reazioni allergiche (anche anafilassi) alla somministrazione di rFIX... tali reazione possono essere il primo sintomo di comparsa inibitore
- La prima esposizione al rFIX deve avvenire in ambiente protetto

PROFILASSI ED INIBITORE

- Brackmann nel 2000, per primo, propose l'utilizzo del rFVIIa come profilassi (da 90 µg/kg due volte al giorno a due/tre volte a settimana) per ridurre sanguinamenti durante l'immunotolleranza. Non si segnalano eventi avversi.
- Saxon nel 2001 ha descritto un caso di Emofilia A Grave con inibitore ad alto titolo in profilassi con rFVIIa (90 µg/kg daily) per target joint (caviglia). Prima della profilassi: 2.1 sanguinamenti per settimana. Durante la profilassi 0.4 sanguinamenti per settimana. Non si segnalano eventi avversi.

**Tagliaferri et al, The expanding role of prophylaxis with recombinant activated factor VII.
Blood Transfus. 2013 Jan;11(1):12-3.**

PROFILASSI ED INIBITORE

- Morfini nel 2007 ha pubblicato una survey europea su 13 pazienti con inibitore in profilassi con rFVIIa (da 220 µg/kg giornalmente a 200-250 µg/kg/settimana). 12/13 hanno mostrato una riduzione dei sanguinamenti (da 0.37-8.33 sanguinamenti per mese a 0-2.25). 8/9 si sono ritenuti soddisfatti della profilassi
- Konkle nel 2007 ha condotto uno studio randomizzato in doppio cieco con due regimi di rFVII (standard dose of 90 µg/kg/day and high dose of 270 µg/kg/day) in 22 pazienti con inibitore. La frequenza di sanguinamento si è ridotta di 45% e 59% rispettivamente (in profilassi) e di 27% e 50% rispettivamente (nei 3 mesi di follow-up).

**Tagliaferri et al, The expanding role of prophylaxis with recombinant activated factor VII.
Blood Transfus. 2013 Jan;11(1):12-3.**

PROFILASSI ED INIBITORE

	Recombinant FVIIa	aPCC
Contents	fVIIa	fII, fIX, and fX and fVIIa and fXa
Mechanism of action	Activate fX on the platelet surface	Action of fXa and fII
Half-life	2-3 h	8-12 h
Infusion volume*	5 mL	~90 mL
Bleeding treatment⁴⁴		
Dose/frequency	90-120 μ g/kg every 2-3 h (or 270 μ g/kg \times 1)	50-100 U/kg every 8-12 h
Efficacy	~80%	~80%
Prophylaxis^{24,26}		
Dose/frequency	90 or 270 μ g/kg/d	85 U/kg 3 times/wk
Efficacy	45%–59% reduction in bleeding frequency	62% overall reduction in bleeding frequency†

*Based on a 50 kg person receiving 5mg of rFVIIa or 4000 U of aPCC.

†An 84% reduction in the group of patients with good response and 28% reduction in group of patients with poor response.

grazie