

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



La gestione del paziente adulto con inibitore

Dr. Giuseppe Malcangi
Centro Emofilia e trombosi
Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico
Bari

Trattamento dell'emofilia

- La profilassi è estremamente efficace e sicuro nel prevenire la comparsa dell'artropatia
- Alcuni pazienti sviluppano anticorpi neutralizzanti (inibitori) il fattore infuso rendendo inefficace tale trattamento
- La comparsa dell'inibitore è, oggi, la più grave complicazione del trattamento dell'emofilia

Definizione

- Gli inibitori anti F VIII sono Ig di classe G che si legano ai domini funzionali del FVIII neutralizzandone l'attività emostatica
- In base al livello vengono distinti in
 - Low responder (LR)
 - High responder (HR)

Inibitori High / Low Responding

- High Responding: Livello >5 Unità Bethesda (UB)
 - Solo raramente sono trattabili con FVIII
 - ogni trattamento sostitutivo induce risposta anamnestic.
- Low Responding.
 - Veri: < 5 UB anche dopo stimolazione
 - Transitori: < 5 UB scompaiono continuando il trattamento sostitutivo a domanda entro 6 - 12 mesi.
 - Possono essere trattati con FVIII anche se a dosaggio più elevato (dose neutralizzante)

Gli inibitori nell'emofilia

- Impediscono la normale terapia sostitutiva e l'attuazione di regimi di profilassi con FVIII o FIX.
- Il trattamento degli episodi emorragici richiede l'uso di agenti bypassanti (aPCC, rFVIIa) la cui efficacia è minore, rispetto al FVIII o al FIX.

Epidemiologia

- L'incidenza nell'emofilia A grave è del 30%
- Più bassa nell'emofilia lieve o moderata (3-5%)
- Il 60% degli inibitori compaiono nei PUPs, sono HR e compaiono entro i primi 20 - 50 giorni di esposizione

Autore	Tipo concentrato	% inibitori	% HR
Klukowsa, 2011	Pd-FVIII	10	5
Lusher, 2004	rFVIII 1 [^] gen	29	23
Giangrande, 2002	rFVIII 2 [^] gen	10,5	5,3
Lusher, 2003	rFVIII B deleto	32	16
Aurswald, 2012	rFVIII 3 [^] gen	28	na

Come riconoscerlo?

- Il sospetto della comparsa di inibitore è suggerito dalla comparsa di manifestazioni emorragiche nonostante un trattamento sostitutivo adeguato per dosaggio e intervallo di somministrazione o per un insufficiente recovery o una ridotta emivita del farmaco

Perché compare l'inibitore?

- Cause non completamente conosciute
- La propensione a sviluppare l'inibitore è influenzata da variabili congenite ed acquisite
 - Tipo mutazione
 - Fattori di rischio relati al trattamento

Fattori di rischio per lo sviluppo degli Inibitori

Fattori che predispongono il paziente alla formazione di inibitori

- **Mutazioni del gene del FVIII**
- Storia familiare di inibitore
- Gravità dell'emofilia A
- Razza, gruppo etnico
- Genotipo HLA

Fattori che possono verosimilmente influenzare la formazione di inibitori

- Età della prima esposizione al FVIII
- Stimolazioni immunologiche (infezioni, vaccinazioni)
- Procedure invasive
- **Modalità di trattamento con il FVIII**
- **Tipo di concentrato, metodiche di inattivazione virale**
- Allattamento

Identifying Nongenetic Risk Factors for Inhibitor Development in Severe Hemophilia A

Samantha C. Gouw, MD, PhD¹ Karin Fijnvandraat, MD, PhD¹

Non-genetic risk factors	Level of certainty
FVIII exposure	Certainly a risk factor
FVIII product type: specific pasteurized plasma-derived product types	Certainly a risk factor
Periods of intensive treatment	Certainly a risk factor
Prophylaxis	Likely a protective factor
Surgical procedures	Likely a risk factor
Dose of FVIII treatment	Possibly a risk factor
FVIII product type: certain recombinant FVIII products	Possibly a risk factor
Source of FVIII product: recombinant versus plasma	Unlikely a risk factor
Switching between FVIII products	Not a risk factor
Age at first FVIII exposure	Not a risk factor
Breastfeeding	Not a risk factor
Vaccinations, infections, immune modulating medication, allergic constitution	Not enough available data
Extravasation of FVIII product	Not enough available data
Mode of infusion (bolus infusion, continuous infusion)	Not enough available data

Gestione del paziente con inibitori

- Trattamento dell'episodio emorragico
- Prevenzione dell'emorragia (profilassi)
- Induzione dell'immunotolleranza

TRATTAMENTO DELL'EMORRAGIA

Trattamento dell'emorragia

La conseguenza dello sviluppo di inibitore è la maggiore difficoltà nel trattare l'emorragia e non l'aumento della frequenza di emorragia:

- Inibitore a basso titolo: continuare ad utilizzare il concentrato di fattore carente a dosi aumentate
- Inibitore ad alto titolo: terapia gli agenti bypassanti che portano alla formazione di trombina attraverso vie che non richiedono il fattore VIII o IX

Trattamento degli episodi emorragici

- Agenti bypassanti:
 - aCCP
 - rFVIIa
- Entrambi sono efficaci nel controllo delle emorragie (70-80% dei casi) ma non sempre equivalenti.
- È possibile che possano agire anche sinergisticamente.

Trattamento dell'emorragia

Fattore VIII porcino

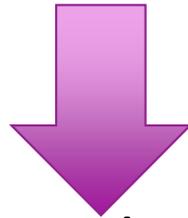
- Fattore plasmaderivato: la storia
 - FVIII porcino è efficace perché gli anticorpi anti-FVIII mostrano limitata cross-reattività con FVIII porcino
 - Frequenti reazione allergiche, ma ci sono segnalazioni di pazienti trattati per lunghi periodi di tempo col FVIII porcino senza cross-reattività dell'anticorpo e con costante buona risposta clinica
- Fattore ricombinante: il futuro (?)
 - FVIII ricombinante porcino (rpfVIII) ha mostrato efficacia in pazienti con emofilia acquisita e gravi sanguinamenti

PREVENZIONE DELL'EMORRAGIA

La profilassi nel paziente con inibitore

La profilassi con gli agenti bypassanti pur non correggendo completamente il difetto emostatico

- Previene l'emorragia
- Previene la comparsa degli emarti
- Previene o rallenta l'evoluzione dell'artropatia



Migliora la QoL

Uso dell'aCCP in profilassi

First author	Year	N	Unit/kg per wk	Bleeding reduction
Ewestein	2004	16	375	53%
Ewing	2005	7	210	68,5%
DiMichele	2006	14	245	53%
Cheng	2006	5		90%
Leissinger	2007	5	225	78%
Jmenez-Yuste	2009	5	150	43%
Valentino	2009	6	700	84%
Lambert	2009	13		58%
Antunes	2009	2	180	53%

Studio Pro-FEIBA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

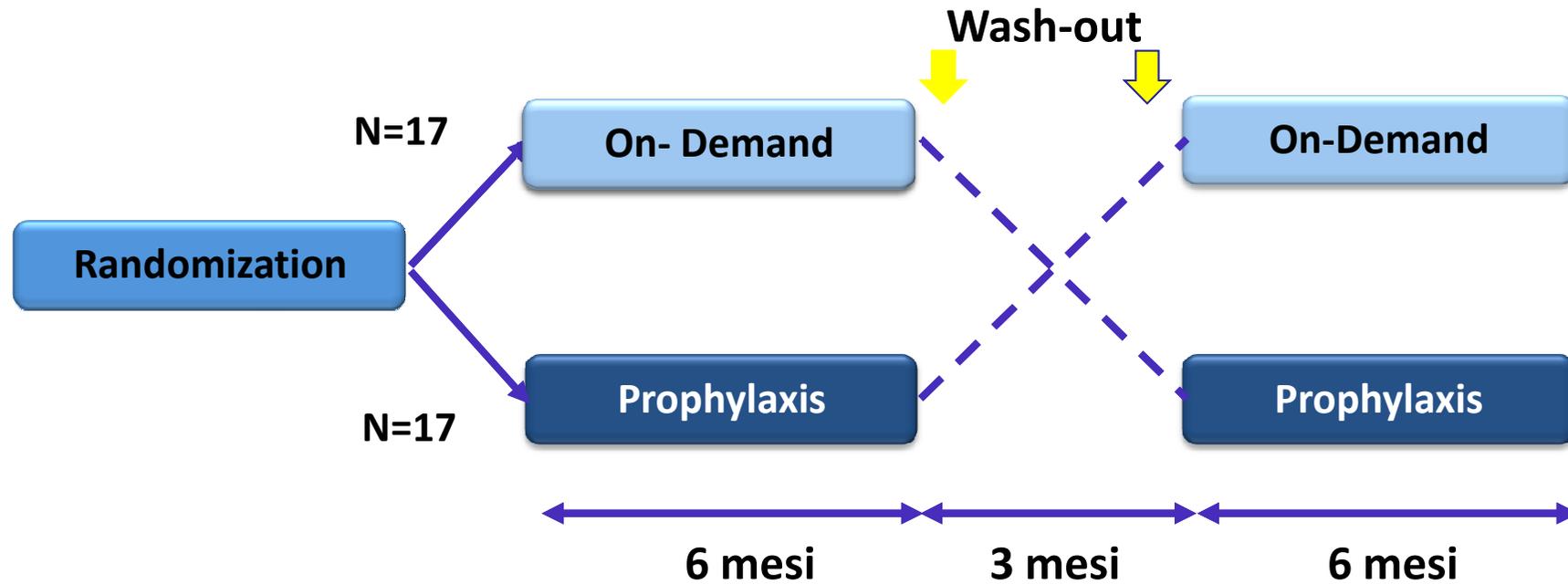
Anti-Inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with Inhibitors

Cindy Leissinger, M.D., Alessandro Gringeri, M.D., Bülent Antmen, M.D.,
Erik Berntorp, M.D., Chiara Biasoli, M.D., Shannon Carpenter, M.D.,
Paolo Cortesi, M.Sc., Hyejin Jo, M.S., Kaan Kavakli, M.D., Riitta Lassila, M.D.,
Massimo Morfini, M.D., Claude Négrier, M.D., Angiola Rocino, M.D.,
Wolfgang Schramm, M.D., Margit Serban, M.D., Marusia Valentina Uscatescu, M.D.,
Jerzy Windyga, M.D., Bülent Zülfikar, M.D., and Lorenzo Mantovani, D.Sc.

ABSTRACT

N Engl J Med 2011; 365: 1684-92

Disegno dello studio Pro-FEIBA



Profilassi: APCC 85 U/Kg \pm 15% 3 giorni non consecutivi per settimana

On-demand : APCC 85U/Kg \pm 15%

Pro-FEIBA: Risultati

In confronto a trattamento a domanda con APCC



*Good responders mostravano una riduzione $\geq 50\%$ del numero di episodi emorragici.

Studio PROOF

Haemophilia

The Official Journal of the World Federation of Hemophilia,
European Association for Haemophilia and Allied Disorders and
the Hemostasis & Thrombosis Research Society



Haemophilia (2014), 20, 65–72

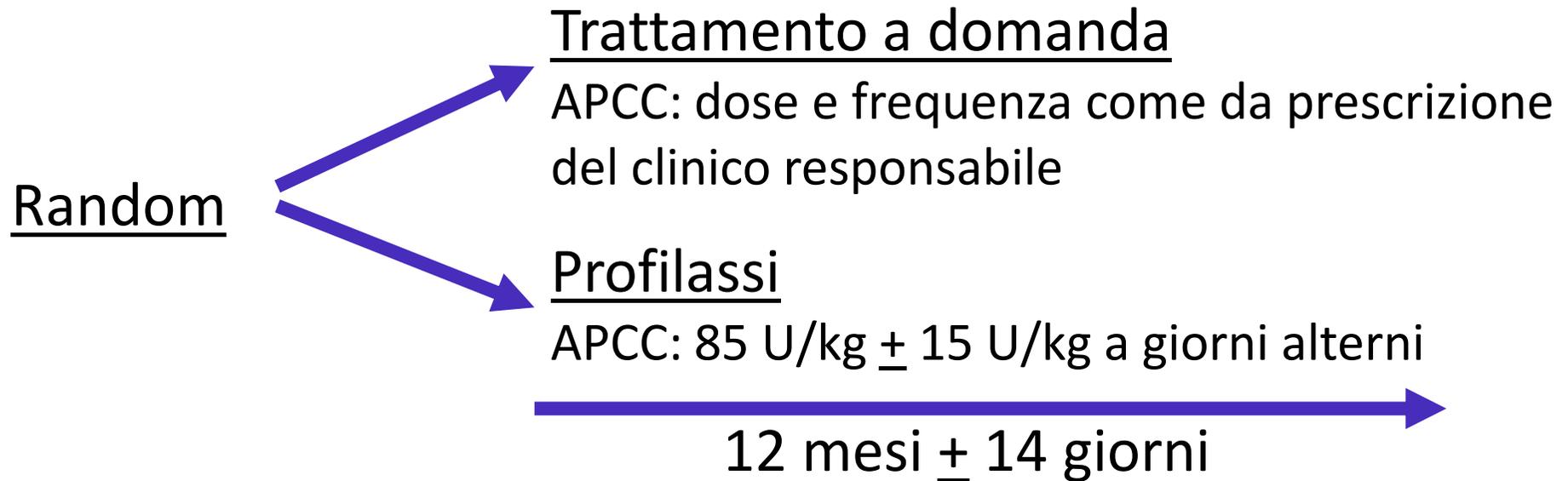
DOI: 10.1111/hae.12246

ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*

Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors

S. V. ANTUNES,* S. TANGADA,† O. STASYSHYN,‡ V. MAMONOV,§ J. PHILLIPS,¶
N. GUZMAN-BECERRA,† A. GRIGORIAN,† B. EWENSTEIN† and W.-Y. WONG†

Disegno dello studio PROOF



Criteri d'inclusione: età 4-65 anni

Emofilia A or B con inibitore HR

≥ 12 episodi emorragici nei 12 mesi precedenti

PROOF: Risultati

In confronto a trattamento a domanda con APCC



Uso del rFVIIa in profilassi

First author	Year	N	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Frequency	Reduction in bleeds/months
Borel-Derlon	2005	1	120	3 times/week	59 %
Young	2005	2	200	Every 6-8 h or every 12 h	75%/66%
Konkle	2007	22	90 or 270	Once daily	45%/59%
Marquèz-Verdier	2007	1	160	Once daily	74%
Molina	2007	1	Not specified	Not specified	100 %
Morfini	2007	13	60-330	Twice daily to once weekly	75%
Breen	2009	6	90-180	Once daily	54%
Cermelj	2009	2	90	3 times/week	100%
Jimenez-Yuste	2009	5	90-100	Once daily	75%
Lopez-Fernandez	2009	11	90 90 120	Once daily 3 times/week Every 2 days	53%
Smejkal	2009	1	117 114.3	Once daily Twice daily	55-50%
Sedano	2010	9	60-270	Once daily, every 2 days or every 3 days	60%

STUDIO rFVIIa randomizzato: disegno



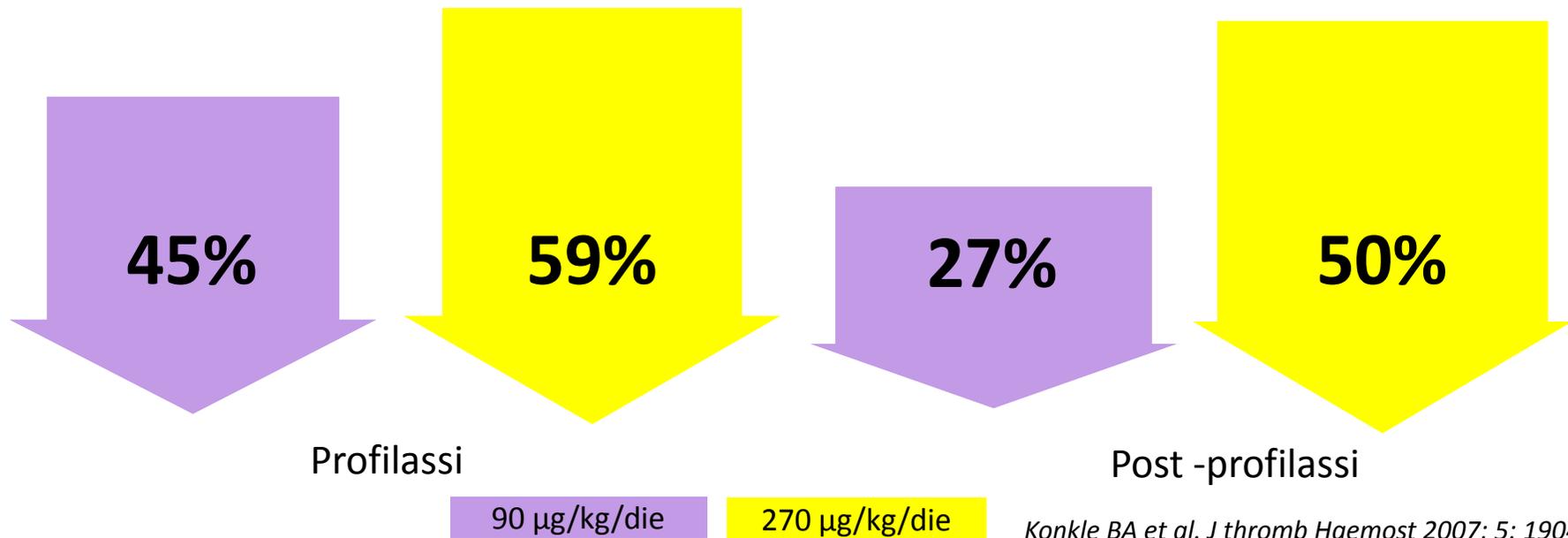
2 bracci di trattamento:

10 pazienti trattati con 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ rFVIIa per 3 mesi

10 pazienti trattati con 270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ per 3 mesi

Profilassi Secondaria con rFVIIa

Significativa riduzione del numero di eventi emorragici anche nei 3 mesi di osservazione post-profilassi



Konkle BA et al. *J thromb Haemost* 2007; 5: 1904-13

Studio PRO-PACT



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres



Regular Article

PRO-PACT: Retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors

Guy Young ^{a,*}, Guenter Auerswald ^b, Victor Jimenez-Yuste ^c, Thierry Lambert ^d, Massimo Morfini ^e,
Elena Santagostino ^f, Victor Blanchette ^g

Thrombosis Research 2012; 130:864-70

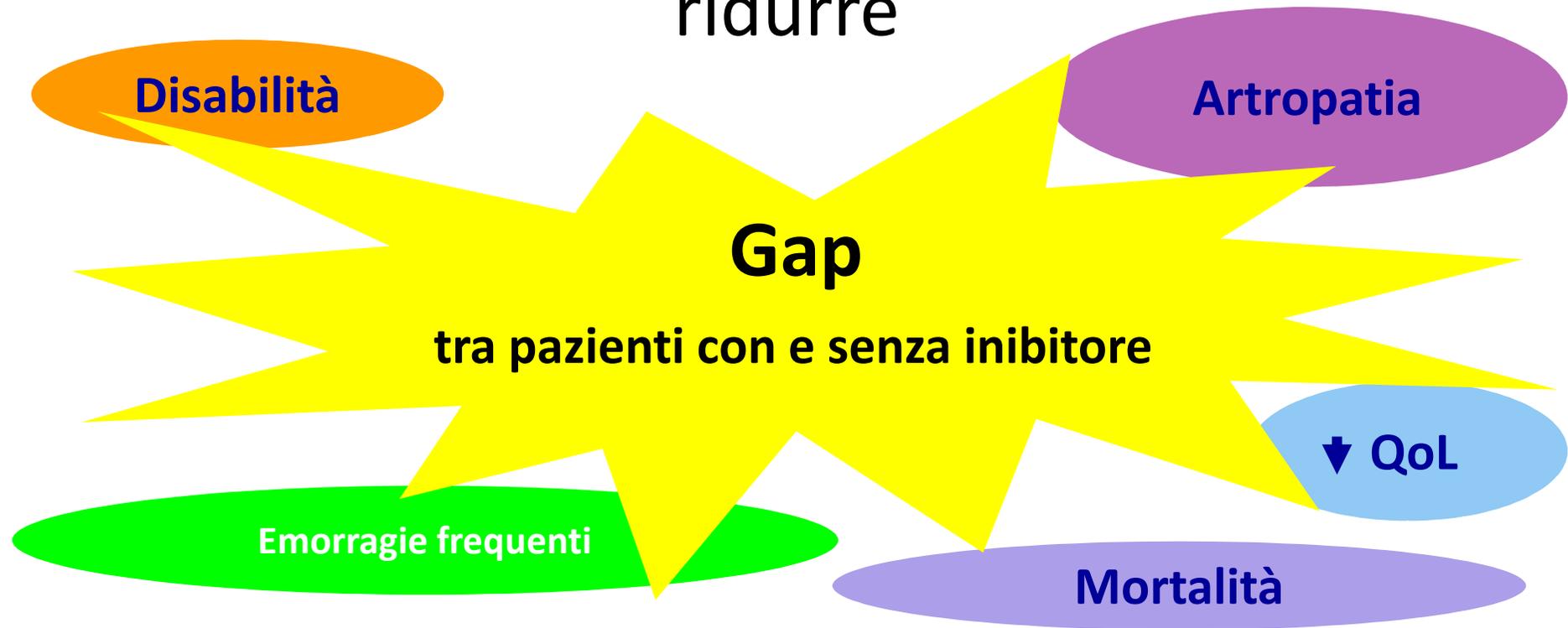
Studio PRO-PACT

- Pazienti con sanguinamenti frequenti (≥ 1 emorragia pre-profilassi/mese)



- Sicurezza: Nessun evento tromboembolico o decesso con somministrazione di rFVIIa fino a 4 anni

Sempre più evidenze dimostrano che la profilassi con agenti bypassanti può ridurre



IMMUNOTOLLERANZA

Induzione dell'immunotolleranza

- Il trattamento degli episodi emorragici con agenti by-passanti (aPCC, rFVIIa) è utile ed efficace
- Ha grandemente contribuito a migliorare la QoL dei pazienti con inibitore e a prolungarne l'aspettativa di vita
- L'uso di agenti by-passanti non consente di prevenire al meglio le manifestazioni cliniche dell'artropatia emofilica severa (invalidità e disabilità)
- **Eradicare l'inibitore consente, invece, di re-istituire la terapia sostitutiva con FVIII (dosi standard) e di intraprendere regimi di profilassi.**

Registri Immunotolleranza

	Pazienti	% successo
IITR	263	48,7%
GITR	126	78,6%
NAITR	130	69,2%
Spagnolo	38	68,4%

Predittori di successo di ITI

- Predittori del successo riconosciuti
 - Picco storico di inibitore ≤ 200 BU
 - Titolo dell'inibitore < 10 BU prima dell'inizio di ITI
 - Picco dell'inibitore durante ITI ≤ 200 BU
- Altri fattori predittivi di risultati positivi
 - Età < 8 anni all'inizio di ITI
 - ITI iniziata entro 5 anni dalla diagnosi di inibitore
 - Periodi di interruzione minori di 2 settimane

ITI: quale prodotto?

- Nessun dato definitivo per la superiorità di un qualsiasi prodotto FVIII
- La maggior parte dei pazienti ottengono la tolleranza con lo stesso prodotto in uso al momento della rilevazione dell'inibitore
- Alcuni dati suggeriscono che l'uso di pdFVIII ricchi di fattore di von Willebrand (mascheramento epitopi, aumento stabilità ed emivita del FVIII) aumenta la probabilità di successo dell'ITI

Dimichele et al, Haemophilia 2007
Rocino et al, Blood Transfus 2014
Valentino et al, Haemophilia, 2015

ITI: a chi

- Gli adulti affetti da emofilia A grave e con inibitori > 5 BU, indipendentemente dalla durata dell'inibitore, dovrebbe essere considerati eleggibili alla ITI, in particolare quelli con frequenti emorragie o una scarsa risposta alla terapia con agenti bypassanti

ITI: quando cominciare ?

- Al più presto possibile ma quando il titolo dell'inibitore si è ridotto a < 10 UB
- Generalmente, ciò richiede 3 - 6 mesi
 - Frequente monitoraggio del livello dell'inibitore
 - Evitare la riesposizione a FVIII (Uso di rFVIIa)
- Considerare inizio ITI a > 10 UB se sono trascorsi > 1 - 2 anni e/o se presenti gravi emorragie

ITI: per quanto tempo

- La ITI dovrebbe essere continuata fino a quando l'inibitore sia non più dosabile, il recupero del FVIII sia $\geq 66\%$ del previsto e l'emivita del FVIII sia ≥ 7 h. A questo punto, dovrebbe iniziare profilassi con FVIII.
- Si dovrebbe interrompere la ITI al raggiungimento di una risposta parziale sufficiente per consentire l'utilizzo di FVIII.
- Si dovrebbe interrompere la ITI in pazienti che non hanno mostrato una riduzione nel titolo dell'inibitore di $\geq 20\%$ in un periodo di 6 mesi dopo i primi 3 mesi di ITI o che non sono riusciti a raggiungere la tolleranza o risposta parziale dopo 33 mesi .
- Nel complesso, un periodo di 3-5 anni potrebbe essere necessario per valutare la risposta alla ITI.

Adulti con inibitore

Pro

- Basso titolo dell'inibitore
- In genere accesso venoso non problematico
- Danno articolare inveterato, spesso grave

Contro

- Inibitore di lunga durata
- Resistenze psicologiche e percezione di prognosi sfavorevole
- Costi elevati

Valutazione individuale del rapporto costo-utilità (tendenza al sanguinamento, co-morbidità, qualità della vita, necessità di chirurgia ortopedica)