



Associazione Coagulopatici Emofilici Piemontesi "Massimo Chesta"
PROMUOVE IL CONGRESSO

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

**Follow up e trattamento delle recidive:
standard of care, unmet needs e nuovi approcci farmacologici**

Dott.ssa Federica Valeri
CRR Malattie Trombotiche ed emorragiche dell'adulto



Epidemiology

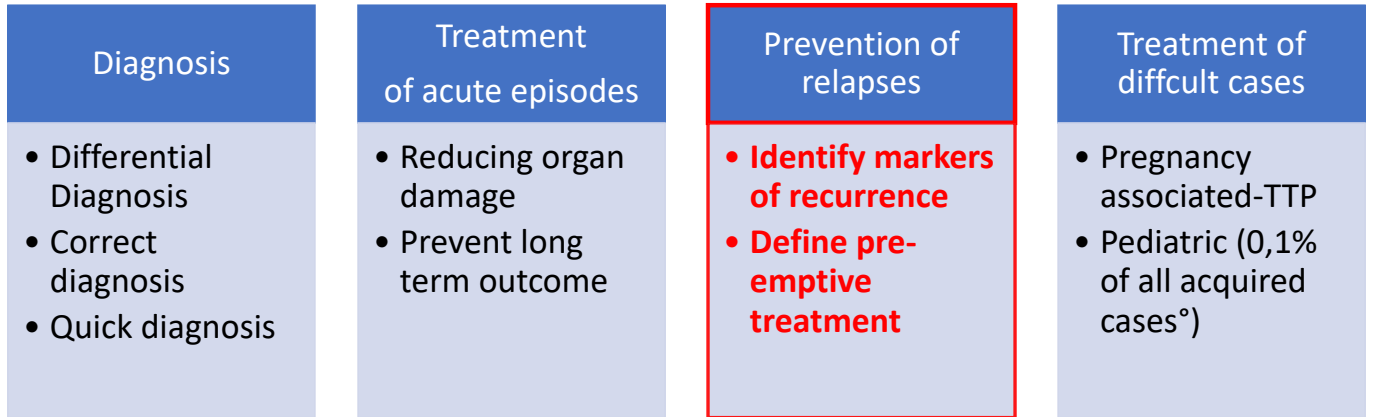
- Acute onset
- 1-6 cases /million/year
- **Recurrence rate: ~30-35%**
- M:F ratio 1:3
- Peak of incidence: III, IV decades
- **Refractoriness to appropriate treatment: up to 42%**
- Mortality rate up to 20% despite appropriate treatment
- Median time to death: 9 days after admission

Peyvandi et al, Haematologica 2010; Scully M et al. Br J Haematol. 2012;
Sayani FA, Abrams CS. Blood. 2015; Goel R, et al. Transfusion. 2016;

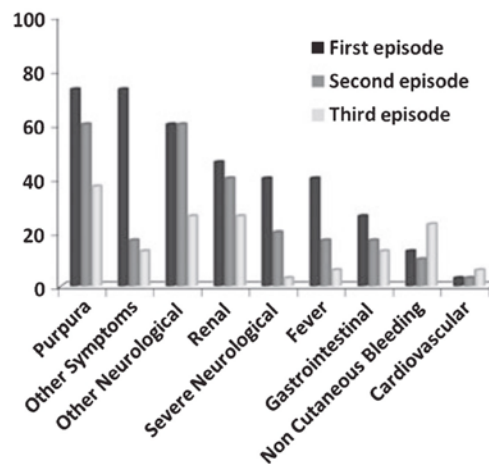
NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Open issues in aTTP



Manifestazioni cliniche della TTP in recidiva



Il rischio di recidive è maggiore nei pazienti che hanno già sviluppato almeno una recidiva

Fig 2. Clinical manifestations in 33 TTP patients with three or more disease episodes. The vertical axis represents the percentage of patients with the symptoms listed in the x-axis.

Lotta LA et al. Br J Haematol. 2010

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Received: 4 June 2020

Accepted: 10 July 2020

DOI: 10.1111/jth.15010

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

jth

ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

X. Long Zheng¹   | Sara K. Vesely² | Spero R. Cataland³  | Paul Coppo⁴ | Brian Geldziler⁵ | Alfonso Iorio^{6,7}  | Masanori Matsumoto⁸ | Reem A. Mustafa⁹ | Menaka Pai⁷ | Gail Rock¹⁰ | Lene Russell¹¹  | Rawan Tarawneh¹² | Julie Valdes¹³ | Flora Peyvandi^{14,15}

iTTP, relapsing episode

For patients with iTTP experiencing a relapse, the panel recommends addition of corticosteroids to TPE over TPE alone. (A strong recommendation in the context of very low certainty evidence.)

- L'aggiunta di steroide può **ridurre la mortalità** in situazioni a rischio di vita
- **Buon rapporto rischio/beneficio** (in particolare sul breve periodo)
- Dati risultanti dall'osservazione degli effetti degli steroidi nel **primo episodio** (pochi dati sulla recidiva, registri o studi a singolo braccio)
- Viene enfatizzata l'importanza del cortisone, anche a favore del rituximab, per il **basso costo e il facile accesso alla cura**
- **Effetti cumulativi di multipli cicli** di alte dosi di steroide che potrebbero essere di volta in volta progressivamente peggio tollerati



Non vengono fornite indicazioni su tipo e dose dello steroide

Warning verso pazienti ipertesi, diabetici, anziani e con comorbidità psichiatriche

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

For patients with iTTP experiencing a relapse, the panel suggests the addition of rituximab to corticosteroids and TPE over corticosteroids and TPE alone. (A conditional recommendation in the context of very low certainty evidence.)

- **Livello di certezza molto basso**
- I dati di utilizzo di Rituximab in aggiunta a steroide + Pex in prima linea suggeriscono che l'utilizzo di Rituximab abbia **il beneficio di ridurre il tasso di recidive**.
- Nonostante il piccolo sottogruppo di evidenze disponibili, gli esperti suggeriscono di **considerare fortemente** l'aggiunta di rituximab agli steroidi + PEX in particolare in chi ha **nota comorbidità autoimmune**

Comparison on the long term remission of rituximab and conventional treatment for aTTP: a systematic review and meta-analysis

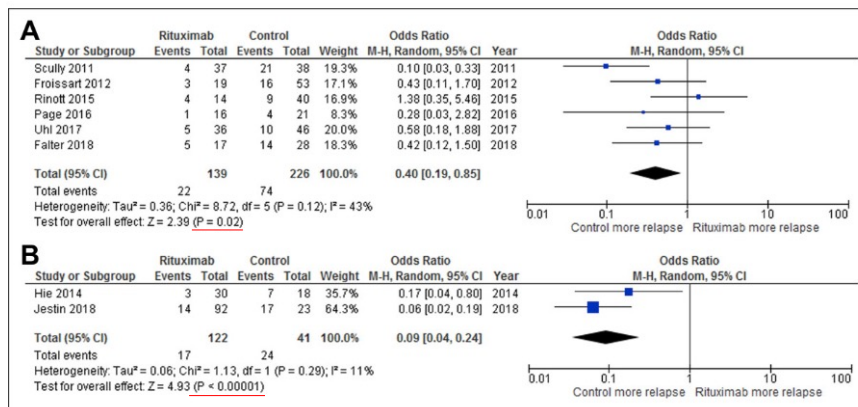


Figure 2. Forest plots of the odds ratio of the relapse rates after complete remission of the rituximab and conservative treatment arms dividing on roles of rituximab therapy: (A) acute treatment; (B) preemptive treatment.

- A: tasso di recidiva significativamente inferiore nel gruppo **rituximab** vs **trattamento convenzionale** in **acuto**
- B: tasso di recidiva significativamente inferiore nel gruppo **rituximab** in **fase pre-emptive** vs **trattamento convenzionale**

Weerapat O, Clinical and applied Thrombosis/Haemostasis 2019

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

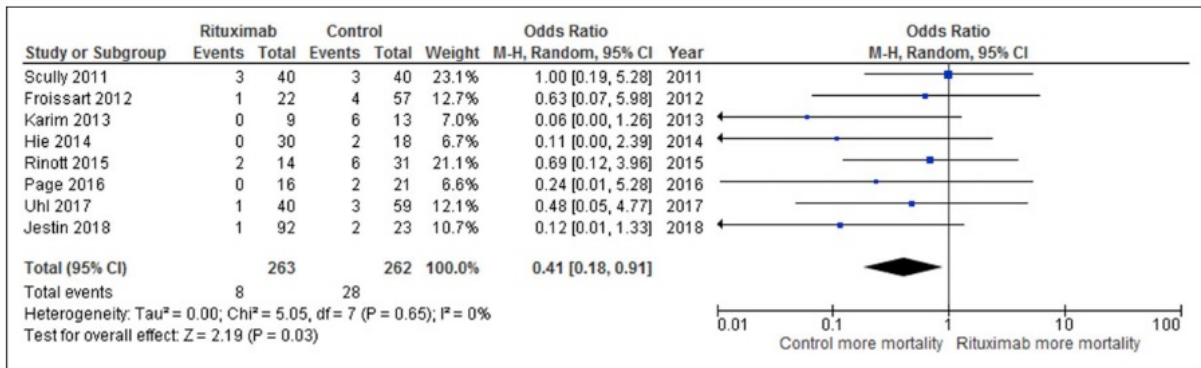


Figure 3. Forest plots of the odds ratios of the mortality rates of the rituximab and conservative treatment arms.

Minor tasso di mortalità nei pazienti trattati con **rituximab** vs gruppo trattato con **terapia convenzionale**

➡ I dati supportano l'uso del Rituximab sia in acuto che in profilassi delle recidive

Nessuno è uno studio randomizzato controllato

Studi con bias di selezione (terapie immunosoppressive diverse, età, percentuale di pazienti in fase di recidiva)

Weerapat O, Clinical and applied Thrombosis/Haemostasis 2019

Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens

Westwood PJ et al, Blood Advances 2017

Table 3. Outcome measures for patients receiving rituximab prophylaxis

Measure	Total (N = 76)			Standard dose (n = 24)			Reduced dose (n = 19)			Intermediate dose (n = 17)			Other doses (n = 16)		
	n/N	%	Months (range)	n/N	%	Months (range)	n/N	%	Months (range)	n/N	%	Months (range)	n/N	%	Months (range)
No. of patients in CR (ADAMTS13 ≥60%)	60/76	78.9		18/24	75		16/19	84.2		12/17	70.6		14/16	87.5	
No. of patients in PR (ADAMTS13 30%-59%)	10/76	13.2		3/24	12.5		2/19	10.5		4/17	23.5		1/16	6.25	
No. of patients achieving at least a PR (ADAMTS13 ≥30%)	70/76	92.1		21/24	87.5		18/19	94.7		16/17	94.1		15/16	93.4	
Time to ADAMTS13 recovery			1 (<1-5)			1 (<1-5)			2 (<1-4)			1 (<1-3)			2 (<1-4)
Median overall follow-up			15 (1-141)			17.5 (1-141)			25 (9-43)			10 (3-20)			21 (3-112)
No. of patients requiring re-treatment	38/76	50		12/24 *	50		14/19 *	73.7		3/17	17.6		10/16	62.5	
Re-treatment episodes per year		0.25			0.17†			0.38†			0.20			0.29	

n/N, number/total.

*There was no significant difference in proportion of patients requiring re-treatment in standard- vs reduced-dose groups (P = .13).

†The rate of re-treatment was significantly lower in the standard- vs reduced-dose group (0.17 vs 0.38 episodes per year, respectively; P = .039).

- ➡ 78.9% dei pazienti ha presentato un completo recupero dei valori di ADAMTS 13 (mediana: 1 mese dalla prima somministrazione)
- ➡ 10% dei pazienti ha mostrato un aumento dei valori di ADAMTS13 pari al 30% del normale (mediana: 1 mese dalla prima somministrazione)
- ➡ 3 recidive su 76 pazienti (4%) a 9, 10 e 32 mesi dalla terapia con Rituximab, tutti trattati con dose ridotta
- ➡ 50% retreatment (mediana di 17.5 mesi) -> 92% per ridotti livelli di attività ADAMTS13 e 8% per recidiva

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

iTTP in remission

For patients with iTTP who are in remission, but still have low plasma ADAMTS13 activity with no clinical signs/symptoms, the panel suggests the use of rituximab over nonuse of rituximab for prophylaxis. (A conditional recommendation in the context of very low certainty evidence.)

Non differenza tra **prima remissione e successive**

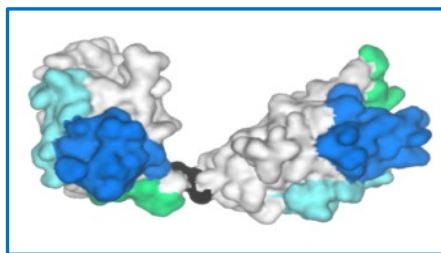
Riserve pratiche su **costi, utilizzo di risorse, possibilità di monitoraggio dell'attività di ADAMTS 13**

Non evidenze sull'appropriato **intervallo di monitoraggio** dell'ADAMTS 13

La profilassi con rituximab non è consigliata nell'impossibilità di monitorare i livelli di ADAMTS13 per evitare utilizzo improprio

For patients with iTTP experiencing an acute event (first event or relapse), the panel suggests using caplacizumab over not using caplacizumab. (A conditional recommendation in the context of moderate certainty evidence.)

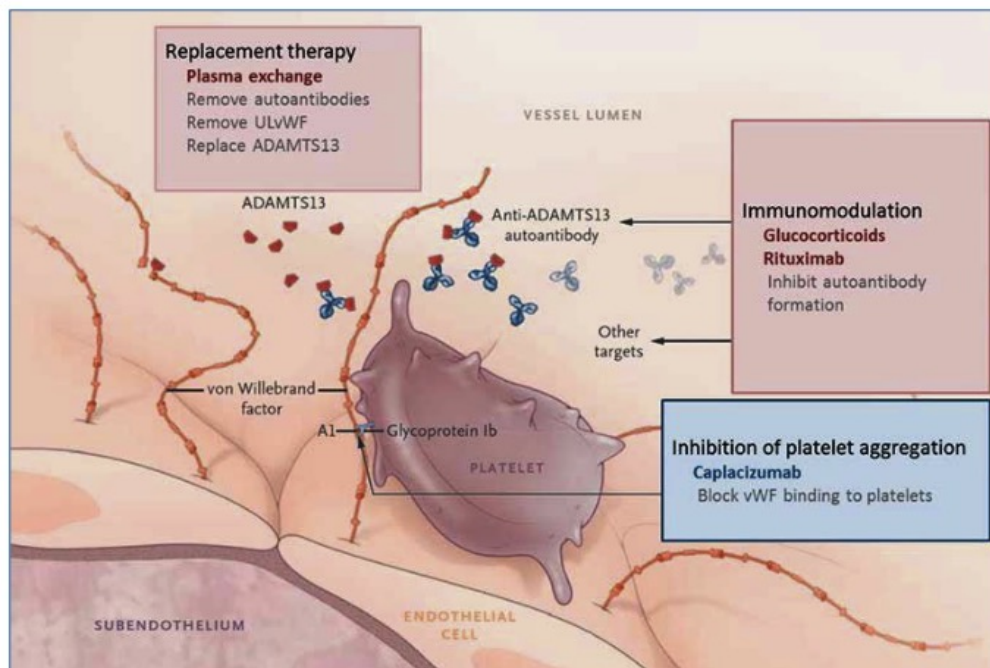
- **Nanoanticorpo bivalente umanizzato che blocca l'interazione dei multimeri del vWF con le piastrine**
- Il **Caplacizumab** lega il dominio A1 del vWF e inibisce in modo specifico l'interazione tra il vWF e la Gp (GP) 1b-IX-V espressa dalle piastrine
- Elevata affinità per il target (~4 pM)
- Neutralizza in modo specifico il legame mediato dal recettore GPIb senza alcun effetto sul legame del vWF con il collagene, l'ADAMTS 13 o il FVIII



NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombotici

Torino, 12-13 novembre 2021

Fig. 3: Diagram of Mechanism of action of caplacizumab and standard of care in aTTP



Posologia

Prima dose

Iniezione endovenosa di 10 mg di caplacizumab prima della plasmaferesi.

Dosi successive

Somministrazione giornaliera di 10 mg di caplacizumab per via sottocutanea dopo il completamento di ciascuna aferesi per tutta la durata del trattamento aferetico quotidiano, seguita da un'iniezione sottocutanea giornaliera di 10 mg di caplacizumab nei 30 giorni successivi all'interruzione del trattamento aferetico quotidiano.

Se al termine di questo periodo si riscontrano evidenze di malattia immunologica non risolta, si raccomanda di ottimizzare il regime immunosoppressivo e continuare la somministrazione giornaliera di 10 mg di caplacizumab per via sottocutanea fino a quando i segni della malattia immunologica di base si risolvono (ad es. normalizzazione protratta nel tempo del livello di attività di ADAMTS13).

Nel programma di sviluppo clinico, caplacizumab è stato somministrato giornalmente fino a 65 giorni. Non sono disponibili dati su caplacizumab relativi al ritrattamento.

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

X. Long Zheng¹ | Sara K. Vesely² | Spero R. Cataland³ | Paul Coppo⁴ | Brian Geldziler⁵ | Alfonso Iorio^{6,7} | Masanori Matsumoto⁸ | Reem A. Mustafa⁹ | Menaka Pai⁷ | Gail Rock¹⁰ | Lene Russell¹¹ | Rawan Tarawneh¹² | Julie Valdes¹³ | Flora Pevvandi^{14,15}

- I dati non consentono di differenziare gli effetti di caplacizumab utilizzato in corso di primo episodio o recidiva, i pazienti sono considerati insieme. *Raccomandazione basata su due RTC (di cui uno in doppio cieco)*
- I pazienti che hanno ricevuto caplacizumab hanno sperimentato una **significativa riduzione nel numero di esacerbazioni** (durante la terapia o entro 30 giorni dallo stop) ma **non di recidive a 12 mesi** (dopo 30 o più giorni dalla sospensione del farmaco)
 -> **evita la recidiva entro i primi 30 giorni dalla sospensione della PEX**
 -> *le recidive sono comunque legate al deficit di ADAMTS 13 e alla presenza di ab*
- Maggiori benefici del caplacizumab se utilizzato in **fase molto precoce di presentazione dei sintomi**, anche prima della conferma diagnostica (ma sovrautilizzo nei casi in cui poi non viene confermata PTT)
- Importanza di utilizzo insieme alla terapia immunosoppressiva
- Dubbi circa la sostenibilità economica e i problemi di accesso al farmaco in alcuni paesi

TABLE 1 Novel therapies in TTP

Novel therapies for TTP	Mechanism	Evidence
Caplacizumab	VWF A1 antagonist - blocks VWF and platelet interaction	Phase II showed decrease time to recover from acute episodes and lower exacerbation rate, Phase III completed
Anfibatide	Platelet Gplb antagonist - block VWF and platelet interaction	Inhibits adhesion and thrombus formation in murine models
rADAMTS13	Restoration of ADAMTS13 function	Phase I in cTTP have shown good safety and tolerability
N-acetylcysteine	Reduce the ULVWF	Pre-clinical studies showing mechanism. Case reports with mixed results.
Bortezomib	Eliminates plasma cells, thereby decreases the production of autoantibodies against ADAMTS13	Case reports and case series showing clinical improvement for refractory TTP
Splenectomy	Reduce the autoimmune response/Eliminate B-cell reservoir	Case reports and Case series for its use in prevention of relapses
Rituximab	Aim at decreasing the production of anti-ADAMTS13 autoantibodies by B-cell depletion	Cohort and Case control studies for its use as first line therapy (with fewer and later relapses than PEX and steroids alone) and also for prevention of relapses.

Masias C, Novel therapies in TTP, RPTH 2017

guidelines will evolve. Future research should focus on high-quality randomized clinical trials to evaluate the role of TPE in conjunction with various pharmacologic regimens for the treatment of TTP.

Although clinicians may find the treatment guidelines, in conjunction with the guidelines for the diagnosis of TTP and the good practice statement, useful aiding in the management of patients with TTP, these guidelines are not the replacement for ongoing dialogs and discussions between treating physicians and patients, which determines the most appropriate treatment option. It is such a shared decision-making process that is most appropriate in the case of a rare disease like TTP, where the quality of the published data is limited. The field of TTP is rapidly evolving with the development of novel therapeutic approaches, which will undoubtedly lead to the accumulation of additional knowledge and likely the revisions of these guidelines in the near future.

senting with a recurrent or relapsed iTTP.¹⁴⁻¹⁷ While published data to date have suggested that rituximab is effective in preventing or delaying iTTP relapse, the lack of high-quality data, the need for parenteral administration, and concern for drug cost were all important factors for the panel to issue a conditional (rather than a strong) recommendation for the use of rituximab in addition to TPE and corticosteroids for the first and relapsed TTP events.


Associazione Coagulopatici Emofilici Piemontesi "Massimo Chesta"
PROMUOVE IL CONGRESSO

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Grazie per l'attenzione

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021