



Associazione Coagulopatici Emofilici Piemontesi "Massimo Chesta"



NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Terapia sostitutiva e non sostitutiva: potenzialità a confronto

Angelo Claudio Molinari

UOSD Emostasi e Trombosi

Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche Congenite

Cordinatore GdL qualità laboratori AICE

IRCCS Istituto Giannina Gaslini Genova

aclaudiomolinari@gaslini.org

Relazioni con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

- Ai sensi dell'art. 76 sul Conflitto di Interessi, pag. 34 dell'Accordo Stato-Regione del 2 febbraio 2017, dichiaro che negli ultimi due anni ho avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:
 - Bayer
 - CSL-Behring
 - Kedrion
 - NovoNordisk
 - Pfizer
 - Roche
 - Shire
 - SOBI
 - Werfen

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

- The standard of care for all patients with severe hemophilia is regular replacement therapy (prophylaxis) with CFCs, or other hemostasis products to prevent bleeding, started early in life (before age 3) to prevent musculoskeletal complications from recurrent joint and muscle bleeds.
- Episodic ("on demand") clotting factor replacement therapy should no longer be considered to be a long-term treatment option.
- Implementation of home-based prophylaxis programs increases compliance and allows people with hemophilia to live relatively normal lives. These programs should be accompanied by education of patients, families, and healthcare providers on the benefits of prophylaxis and the importance of adherence to treatment regimens.
- Prophylaxis in young children may be the best way for a country to begin implementing universal prophylaxis for people with hemophilia.



Srivastava Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158

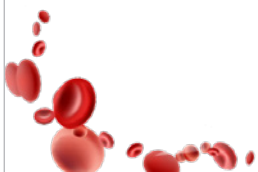
 UOSD ET 2021

2012

the treatment by intravenous injection of factor concentrate in order to prevent anticipated bleeding

2020

the regular administration of a hemostatic agent/agents with the goal of preventing bleeding in people with hemophilia while allowing them to lead active lives and achieve quality of life comparable to non-hemophilic individuals.



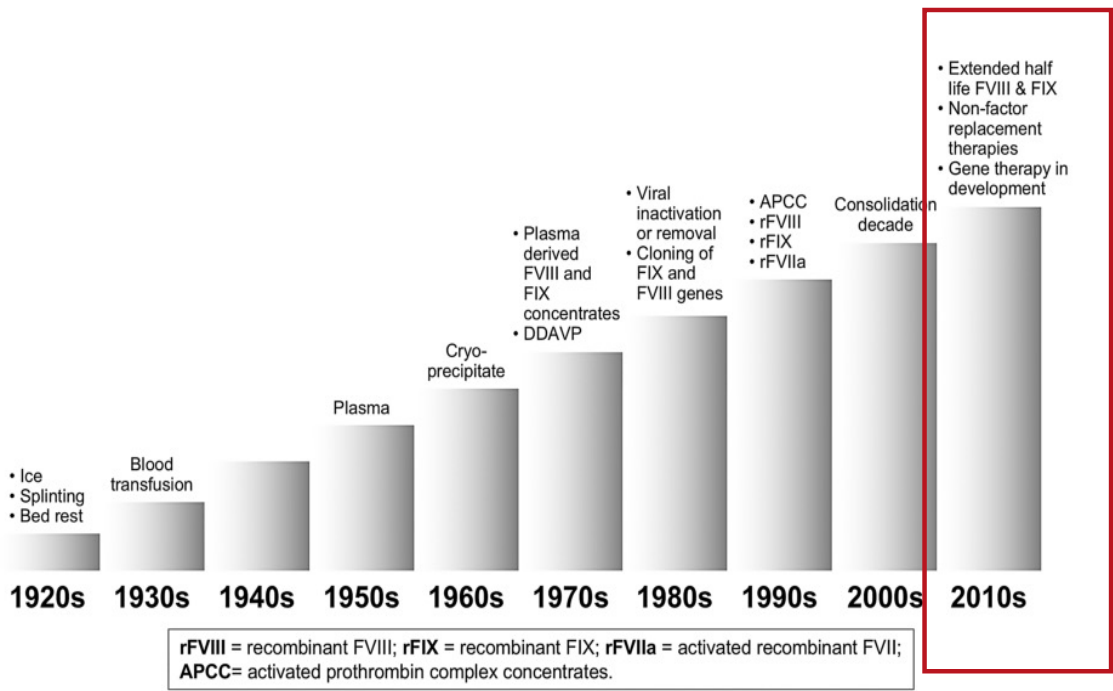
Srivastava Haemophilia. 2013 Jan;19(1):e1-47; Srivastava Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158

 UOSD ET 2021

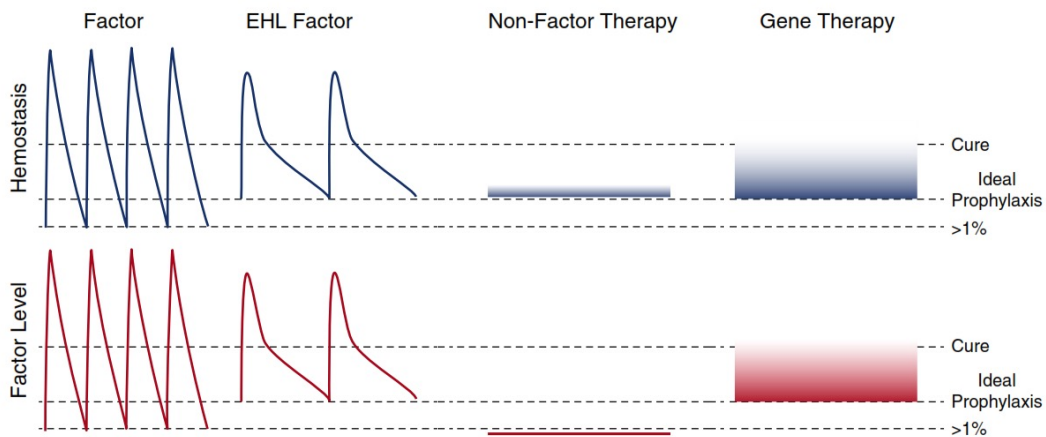
NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021



Mannucci. Haematologica 2020 Mar;105(3):545-53



Arruda, Blood 2017 Nov 23;130(21):2251-6

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Key Questions When Using Emicizumab in Children

At what age should emicizumab be started and should it be used in previously untreated patients (PUPs)?

Key Drivers to Decision-making

Before 9 months of age:
Very early bleeding requiring long-term prophylaxis when IV therapy is impossible or extremely difficult (intracranial hemorrhage)

ClinicalTrials.gov

A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Emicizumab in Participants From Birth to 12 Months of Age With Hemophilia A Without Inhibitors (HAVEN 7)

For which noninhibitor patients should emicizumab be prescribed?

Poor responders to factor replacement therapy
Poor adherence to factor replacement therapy
Lower ABR with emicizumab (based on inpatient comparison from HAVEN 3)
Parental/patient preference

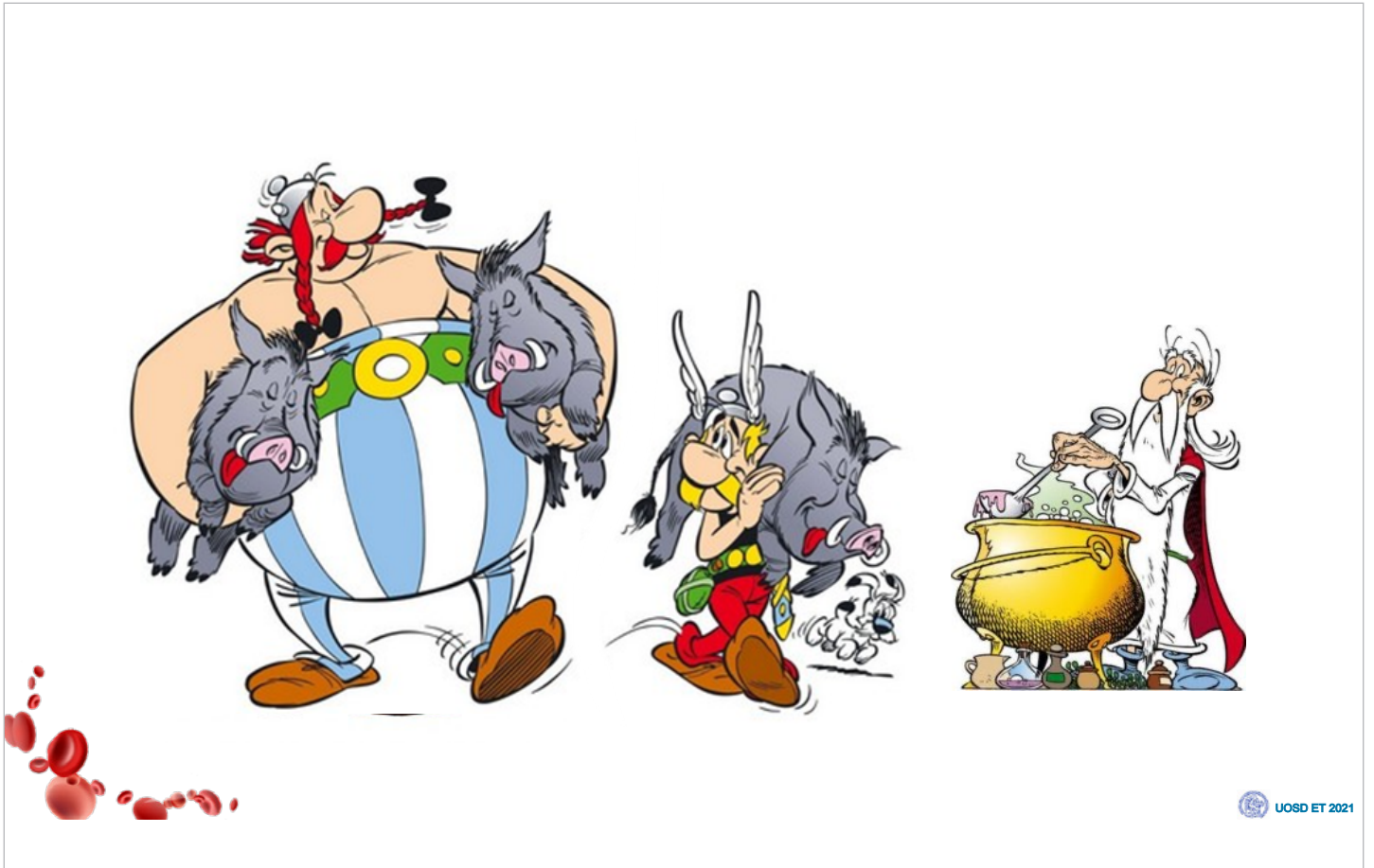


Young . J Thromb Haemost 2021 Jul;19(7):1629-37.



NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021



NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

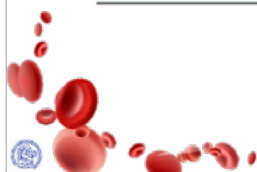
Torino, 12-13 novembre 2021

PRODOTTI A BASE DI FATTORE VIII A EMIVITA PROLUNGATA

Table 2. Extended half-life factor VIII products.

Product	Approval year	Modification	Cell line	Mean half-life, hours	Comparator mean half-life (product)	Prophylaxis regimen
rFVIII Fc (Eloctate®) ⁴²	2014	BDD rFVIII with fused Fc	HEK	19	12.4 (Advate®)	50 IU/kg every 4 days
rFVIII-pegylated (Adynovate®) ⁴⁸	2015	Full-length rFVIII with 20 kDa non-specific pegylation	CHO	14.3	10.4 (Advate®)	40–50 IU/kg 2× per week
N8-GP ⁵¹	–	B-domain truncated rFVIII with 40 kDa site-specific pegylation	CHO	19	11.7 (patients' previous product)	50 IU/kg every 4 days
BAY 94-9027 ⁵⁴	–	BDD rFVIII with 60 kDa site-specific pegylation	BHK	18.7	13 (Kogenate® FS)	30–40 IU/kg 2 X per week or 45–60 IU/kg every 5 days

BDD: B-domain deleted; BHK: baby hamster kidney; CHO: Chinese hamster ovary; Fc: fragment crystallizable; HEK: human embryonic kidney; IU: international unit; kDa: kilodalton; rFVIII: recombinant factor VIII.



Lorraine A. Cafuir and Christine L. Kempton Ther Adv Hematol 2017, Vol. 8(10) 303–313



CONFRONTO STUDI CLINICI: OUTCOME

	Efmoroctocog		Damoctocog alfa pegol			Rurioctocog alfa pegol	Turoctocog alfa pegol
	25-65 U/Kg ogni 3-5 gg	65 U/kg ogni 7 gg	2/sett	Ogni 5 gg	Ogni 7 gg	2/sett	50 U/kg ogni 4 gg
Posologia	25-65 U/Kg ogni 3-5 gg	65 U/kg ogni 7 gg	2/sett	Ogni 5 gg	Ogni 7 gg	2/sett	50 U/kg ogni 4 gg
ABR	1,6	3,6	2,3	2,7	3,4	1,9	1,3
Efficacia con 2 dosi/ Dose media	97,8 27 U/Kg		90,6 34 U/kg			95,9 30 U/Kg	97,0 41 U/Kg



Giangrande, Thromb Haemost 2017; Konkle, Blood 2015; Mahlangu, Blood 2014; Kavakli, J Thromb Hemost 2014; Mahlangu, Blood 2016; Negrier, Haemophilia 2017; Reding, Thromb Haemost 2017



NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

	A-LONG (n=165) Efmoctocog	PROLONG-ATE (N=101) Rurioctocog a.pegol	PROTECT (N=110) Damoctocog alfa pegol	PATHFINDER (N=175) Turoctocog alfa pegol
2/sett.				
Trough	25-65 UI/Kg: $\geq 1\%$ in 70-89% ¹			
ABR		1,9	ext: 1.7	
No bleeding %		39,6	46 % (15 % senza variabile)	
1/4 gg				
Trough				50 UI/kg: $\geq 3\%$ in 100%
ABR				1.2 ext: 0
No bleeding %		45.3		53
1/5 gg				
Trough	50 UI/Kg: $\geq 1\%$ in 43%		<ul style="list-style-type: none"> • 50UI/Kg: $\geq 1\%$ in 49% (adol) & 52% (ad) • 50UI/Kg: $\geq 3\%$ in 15% (adol) & 23% (ad) 	
ABR			ext: 1.2	
No bleeding %			44	
1/7 gg				
Trough	65 UI/Kg: $\geq 1\%$ in 16%		60UI/Kg: $\geq 1\%$ in 11% (adol) & 19% (ad)	75 UI/kg: $\geq 1\%$ in 100%
ABR	ext: 2.2		ext: 0.7	ext: 0
No bleeding %		17	37	58

UOSD ET 2020

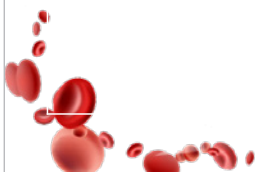
1 – calcolato in base alla PK

Giangrande P et al. Thromb Haemost 2017;117(2):252-61; Chowdary P et al. Res Pract Thromb Haemost 2019;3:542-554. Solms A et al. Clin Pharmacokinet 2019. DOI: 10.1007/s40262-019-00832-7. Shapiro AD et al. J Thromb Haemost 2014; 12: 1788-800.

UOSD ET 2021

RCP SEZIONE 4.2

Efmoctocog	Rurioctocog	Damoctocog	Turoctocog
<p>Per la profilassi a lungo termine, la dose raccomandata è di 50 UI/kg ogni 3-5 giorni.</p> <p>La dose può essere regolata in base alla risposta del paziente in un intervallo compreso tra 25 e 65 UI/kg (vedere paragrafo 5.1 e 5.2). In alcuni casi, in particolare nei pazienti più giovani, possono rendersi necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi più elevate.</p>	<p>Per la profilassi a lungo termine, la dose raccomandata è di 40 – 50 UI di per kg di peso corporeo 2 volte alla settimana con intervalli di 3-4 giorni.</p> <p>Aggiustamenti delle dosi e degli intervalli tra le somministrazioni possono essere presi in considerazione sulla base dei livelli di FVIII raggiunti e della predisposizione individuale al sanguinamento.</p>	<p>Tutte le decisioni volte ad individuare il regime profilattico appropriato devono basarsi su una valutazione clinica che tenga in considerazione le caratteristiche individuali del paziente e la sua risposta al trattamento.</p> <p>Per la profilassi, la dose è di 45-60 UI/kg ogni 5 giorni. A seconda delle caratteristiche cliniche del paziente, tale dose può anche essere di 60 UI/kg ogni 7 giorni o di 30-40 UI/kg due volte alla settimana (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).</p> <p>Nei pazienti in sovrappeso, la dose profilattica massima per infusione non deve superare le 6.000 UI.</p>	<p>La dose iniziale raccomandata è di 50 UI di Esperoct per kg di peso corporeo ogni 4 giorni. La dose singola massima è di 75 UI / kg.</p> <p>Aggiustamenti della dose e intervalli di somministrazione possono essere considerati sulla base dei livelli di fattore VIII e della tendenza individuale al sanguinamento.</p>



UOSD ET 2021

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombotici

Torino, 12-13 novembre 2021

VANTAGGI DEI CONCENTRATI EHL

Maggior intervallo tra le infusioni

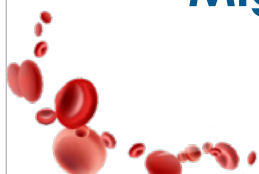
- Pazienti meno attivi
- Bambini all'inizio della profilassi
- Pazienti con accesso venoso difficile

Raggiungimento di livelli trough maggiori

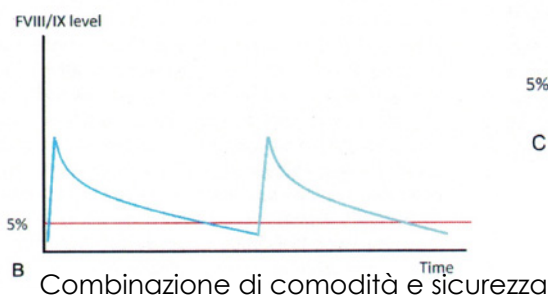
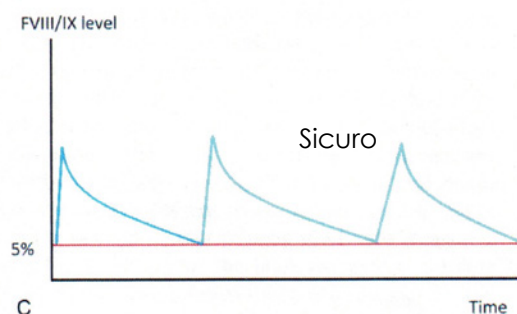
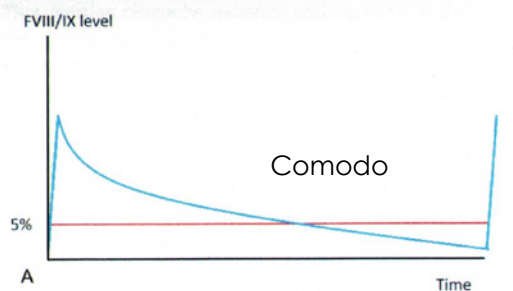
- Pazienti più attivi
- Accesso venoso migliore
- Aumentano le terapie standard



Migliore personalizzazione della profilassi



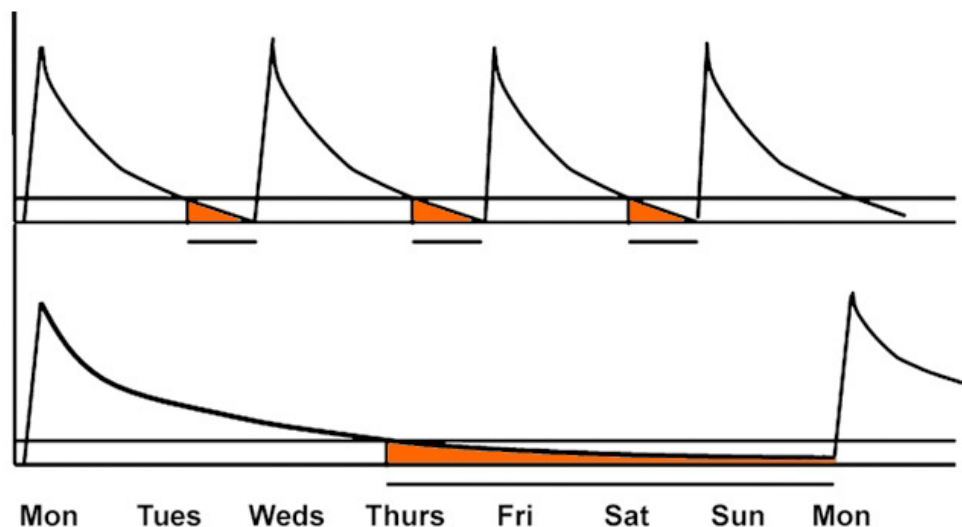
ALCUNI VANTAGGI DEI CONCENTRATI EHL



NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombotici

Torino, 12-13 novembre 2021



Collins Haemophilia. 2012 Jul;18 Suppl 4:131-5.

UOSD ET 2021

haematologica

Journal of The Ferrata Storti Foundation

Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of haemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies

by Flora Peyvandi, Karin Berger, Rainer Seitz, Anneliese Hilger, Marie-Laure Hecquet, Michael Wierer, Karl-Heinz Buchheit, Brian O'Mahony, Amanda Bok, Mike Makris, Ulrich Mansmann, Wolfgang Schramm, and Pier Mannuccio Mannucci

Recommendation 3

With extended half-life therapies, a minimum trough level of 3-5% should be achieved to preserve joint status.

Peyvandi Haematologica 2020 Aug;105(8):2038-43

UOSD ET 2021

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Association Between Physical Activity and Risk of Bleeding in Children With Hemophilia

JAMA

Table 1. Characteristics of Study Participants (N = 104)

	No. (%) of Participants
Age, mean (SD), y	9.5 (4.0)
Range	4-18
Hemophilia type	
A	85 (81.7)
B	19 (18.3)
Hemophilia severity	
Moderate	18 (17.3)
Severe	86 (82.7)
Treatment	
Prophylaxis	89 (85.6)
On-demand	15 (14.4)
Target joints ^a	45 (43.3)
Inhibitors	13 (12.5)
Weekly prophylactic dose in IU/kg ^b	
Factor VIII, median (IQR)	107 (84-151)
Factor IX, median (IQR)	99 (63-150)

Context Vigorous physical activity is thought to increase risk of bleeds in children with hemophilia, but the magnitude of the risk is unknown.

Objective To quantify the transient increase in risk of bleeds associated with physical activity in children with hemophilia.

Conclusions In children and adolescents with hemophilia, vigorous physical activity was transiently associated with a moderate relative increase in risk of bleeding. Because the increased relative risk is transient, the absolute increase in risk of bleeds associated with physical activity is likely to be small.

JAMA. 2012;308(14):1452-1459

www.jama.com

For every 1% increase in clotting factor level, bleeding incidence was lower by 2% (95% CI, 1%-3%;P=.004)

