

RUOLO DELL'INDUZIONE DELL'IMMUNOTOLLERANZA (ITI) OGGI

BERARDINO POLLIO

Centro di riferimento regionale per le malattie emorragiche e trombotiche in età pediatrica

Città della Salute e della Scienza di Torino

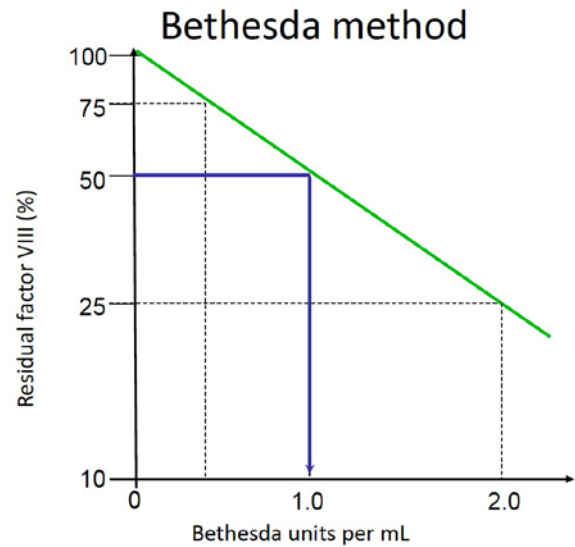
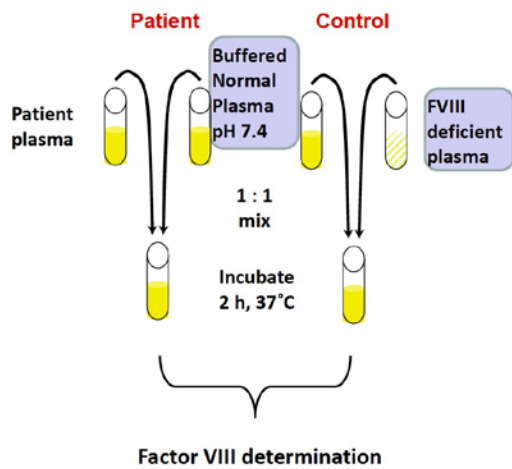
SSD Medicina Trasfusionale Regina Margherita

Responsabile: Dott. ROBERTO ALBIANI

DEFINIZIONE DI INIBITORI

- Gli inibitori sono alloanticorpi IgG contro il fattore VIII e molto più raramente fattore IX che neutralizzano la funzione del concentrato infuso
- Principale complicazione della terapia sostitutiva che colpisce fino al 35% dei soggetti affetti da emofilia A e 5% dei soggetti affetti da emofilia B
- Bisogna sospettare la presenza di inibitore ogni volta che un paziente dimostra una scarsa risposta o perdita di efficacia della terapia sostitutiva in atto o della profilassi
- Gli inibitori sono identificati e quantificati con il test di Bethesda modificato secondo il metodo Nijmegen

Bethesda- Modifications according to Nijmegen



Caratteristiche generali degli inibitori

- Gli inibitori si riscontrano più frequentemente nei pazienti con forma grave rispetto a quelli con emofilia moderata o lieve.
- Gli inibitori di FVIII o FIX sono associati ad un aumento del carico assistenziale, un aumento del rischio di complicanze muscolo-scheletriche, dolore, limitazioni fisiche e aumento della mortalità,
- Marcato deterioramento della qualità della vita

TO THE EDITOR:

Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A

H. Marijke van den Berg,¹ Kathelijn Fischer,² Manuel Carcao,³ Hervé Chambost,^{4,5} Gili Kenet,⁶ Karin Kurnik,⁷ Chris Königs,⁸ Christoph Male,⁹ Elena Santagostino,¹⁰ and Rolf Ljung,^{11,12} on behalf of the PedNet Study Group

¹PedNet Haemophilia Research Foundation, Baarn, The Netherlands; ²Van Creveld Kliniek, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ³Division of Haematology/Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada; ⁴Centre de Recherche en Cardiovasculaire et Nutrition (C2VN), Aix Marseille University, Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), INSERM, Marseille, France; ⁵Centre for Bleeding Disorders, La Timone Children Hospital, Assistance Publique-Hopitaux de Marseille (APHM), Marseille, France; ⁶National Hemophilia Center, Ministry of Health, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel; ⁷Dr V. Haunersches Kinderspital, University of Munich, Munich, Germany; ⁸Clinical and Molecular Hemostasis, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, J. W. Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany; ⁹Department of Paediatrics, Medical University Hospital of Vienna, Vienna, Austria; ¹⁰Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; and ¹¹Department of Clinical Sciences and ¹²Department of Pediatrics, Malmö-Lund University, Lund, Sweden

About 70% of inhibitors will present within the first 20 exposure days and over 95% by 50 exposure days.

e anche nuova definizione temporale dei pazienti PUPs.

- Lattanti che iniziano presto la profilassi con emicizumab sono considerabili dei PUPs per un periodo di tempo molto più lungo di quello che eravamo finora abituati ad osservare
- Particolare attenzione andrà riposta nel monitoraggio dell'inibitore in occasione degli eventuali trattamenti con fattore VIII on demand di episodi emorragici intercorrenti durante la profilassi con emicizumab

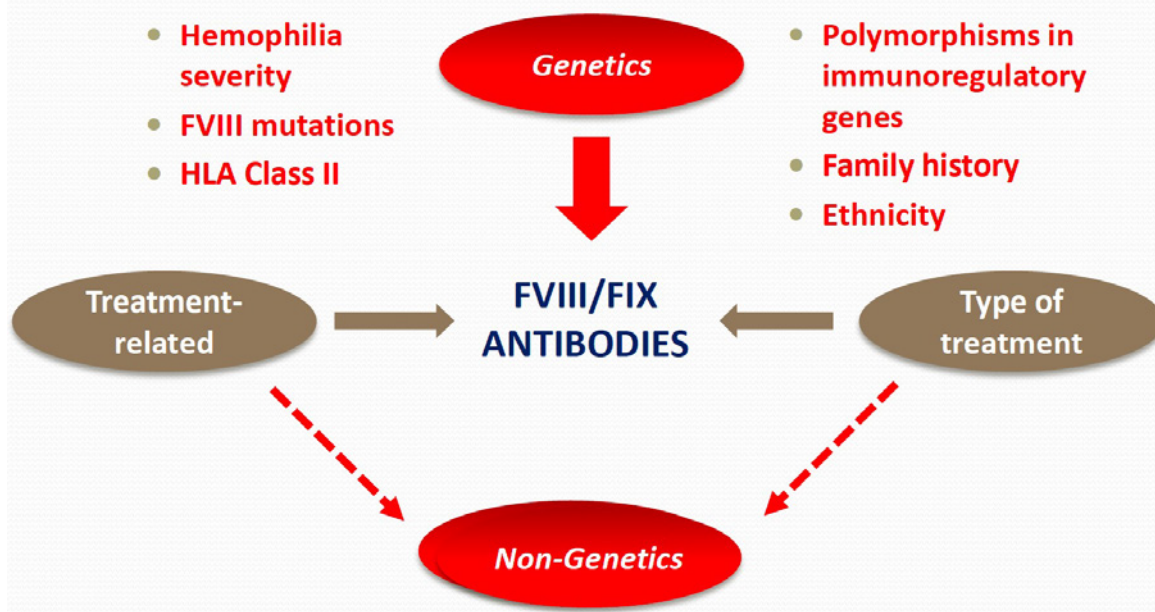
NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Quando cercare gli inibitori

1. Durante i primi cento giorni di esposizione (EDs) ogni 4-5 EDs fino a 20 EDs poi ogni 10 EDs fino a 100 EDs
2. Sanguinamenti ricorrenti o inaspettati nonostante una terapia sostitutiva adeguata
3. Mancata risposta alla terapia sostitutiva
4. Dati di laboratorio non ottimali
5. Prima della chirurgia elettiva e in caso di controllo dell'emostasi non ottimale durante chirurgia
6. Dopo trattamenti intensivi (almeno 5 giorni consecutivi di trattamento)
7. Periodicamente almeno una volta l'anno in tutti i pazienti
8. Sindrome nefrosica o reazione anafilattica (emofilia B)

Risk Factors for Inhibitor Development



NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Mutazioni del fattore VIII ad alto rischio

- Large deletions (multidomain)
- Nonsense (light chain)
- (Inversions)
- Small deletions/insertions without A-runs
- Splice site mutation at conserved nucleotides at position 1/2
- Missense mutations: Arg₅₉₃>Cys, Tyr₂₁₀₅>Cys, Arg₂₁₅₀>His, Arg₂₁₆₃>His, Trp₂₂₂₉>Cys, Pro₂₃₀₀>Leu

Caratteristiche generali degli inibitori

	Low responding	High responding
Titolo UB	< 5	>5
Durata	Possibile regressione spontanea entro sei mesi	Persistenti anche se il titolo può ridursi spontaneamente fino a diventare non detectabile; ma aumenta rapidamente entro 3-5 giorni dopo una nuova esposizione al fattore
Trattamento con concentrato	Possibile a dosaggi incrementati	Vanificato dall'effetto inibitore dell'inibitore

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Ruolo dell'ITI

- Maggior rischio di ospedalizzazione.
- Mortalità più elevata
- Consenso sull'opportunità di effettuare almeno un tentativo di ITI



Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(7): 1217-1225.

Cosa sappiamo sull'ITI

similar to that of high-dose regimens.¹¹ The shortcomings of low-dose/low-frequency regimens are that they are associated with more bleeds (in the I-ITI study,¹¹ the rate of bleeding in the low-dose arm was 2-fold higher than the rate of bleeding in the high-dose arm: 0.62 vs 0.28 bleeds/mo) and take longer to achieve inhibitor tolerance (in the I-ITI study 15.5 vs 10.6 months). These drawbacks may

Hay C, DiMichele D, on behalf of the International Immune Tolerance Study. a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119:1335-1344.

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

'Good risk patient'	'Bad risk patient'
Pre-ITI titre <10BU	Pre-ITI titre >10BU
Historical peak <200BU	Historical peak >200BU
Peak on ITI <100BU	Peak on ITI >100BU
Time inhibitor – ITI <5y	Time inhibitor – ITI >5y
Low age?	High age?
Low risk mutation	High risk mutation

Should the same principles apply for 'when to start' and 'when to stop' in these two different risk groups?

Cosa sappiamo sull'ITI

- I dati dei registri fra gli anni 1990 e 2000 indicano che chi iniziava l'ITI con un titolo

Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia*. 2017; 23 (5): 654 - 659 .

Historical peak	<10 BU/mL	≥200 BU/mL
Pre-ITI titre	<10 BU/mL	≥10 BU/mL
Time inhibitor – ITI	<24 months	≥24 months

BU, Bethesda units.

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Immune tolerance induction with moroctocog-alpha (Refacto/ Refacto AF) in a population of Italian haemophilia A patients with high-titre inhibitors: Data from REF.IT Registry

Ezio Zanon¹  | Samantha Pasca¹  | Berardino Pollio² | Elena Santagostino³ |
Silvia Linari⁴ | Annarita Tagliaferri⁵  | Cristina Santoro⁶  | Angiola Rocino⁷ |
Renato Marino⁸ | Brigida Aru⁹ | Alessandra Borchiellini¹⁰ | Sergio Siragusa¹¹ |
Antonio Coppola⁵

Predictors of inhibitor eradication by primary immune tolerance induction in severe haemophilia A with high responding inhibitors

Giovanni Di Minno¹  | Antonio Coppola¹  | Maurizio Margaglione² |
Angiola Rocino³ | Maria Elisa Mancuso⁴  | Annarita Tagliaferri⁵  | Silvia Linari⁶  |
Ezio Zanon⁷  | Cristina Santoro⁸  | Chiara Biasoli⁹ | Giancarlo Castaman¹⁰  |
Elena Santagostino⁴ | Pier Mannuccio Mannucci⁴  | the AICE PROFIT Study Group*

Variable	Complete response (n = 70)	Non-complete response ^a (n = 67)	P (univariate) OR (95% CI)	Multivariate logistic regression model, P adj OR (95% CI)
Age at ITI start, years ^b	4.9 (9-56)	4.3 (3-53)	.69	Not included
< 8 years	43 (61.4%)	39 (58.2%)	1.1 (.6-2.3)	
Interval between diagnosis and ITI start, months ^b	21 (0-332)	24 (0-240)	.57	Not included
< 24 months	43 (61.4%)	38 (56.7%)	1.2 (.6-2.4)	
Same FVIII brand at inhibitor detection and on ITI, n (%)	46 (65.7%)	43 (64.2%)	.84	Not included
			1.1 (.6-3.6)	
Daily FVIII dose, IU/kg/d ^d	100 (21-220)	138 (13-200)	.57	Not included
> 100 IU/Kg/d	58 (68.6%)	53 (79.1%)	1.3 (.5-3.0)	
Daily regimen, n (%)	51 (72.8%)	54 (80.5%)	.28	Not included
			.6 (.2-1.4)	
Type of concentrate				Not included
Plasma-derived (n = 37)	16 (43.2%)	21 (56.8%)	.26 ^c	
Recombinant (n = 100)	54 (54.0%)	46 (46.0%)	.7 (.3-1.4)	
Historical inhibitor peak titre, BU/ml ^b	87.2 (6-900)	130.0 (6-920)	.02	.033
< 200 BU/ml	57 (81.4%)	48 (71.6%)	2.4 (1.1-5.4)	1.9 (1.1-3.3)
Inhibitor titre at ITI start, BU/ml ^b	2.4 (0-56)	7.3 (0-200)	.01	.001
< 10 BU/ml	60 (85.7%)	45 (67.1%)	2.9 (1.2-6.8)	.001
< 5 BU/ml	49 (70.0%)	27 (40.2%)	3.5 (1.7-7.0)	2.3 (1.3-4.1) ^d
Inhibitor peak on ITI, BU/ml ^b	21.5 (1.4-18)	246 (4-16384)	<.001	<.001
< 100 BU/ml	55 (78.5%)	22 (32.8%)	7.5 (3.4-16.1)	4.8 (2.5-9.2)
F8 mutation type ^{e,f}				
High-risk (n = 107)	48 (44.9%)	59 (55.1%)	.002	.027
Low-risk (n = 24)	19 (79.2%)	5 (20.8%)	4.7 (1.6-13.4) ^e	1.9 (1.1-3.3) ^e

TABLE 6 Prognostic scores combining significant predictors of success, assessed at ITI start and on ITI

Type of score ^a	Primary ITI Outcome Variables Analysed	Prediction score development: Number of unfavourable predictors					PPV/NPV	Pvalue	OR (95% CI)
		0	1	2	3	4			
<u>3-predictor score</u> (at ITI start)	Patients' numbers, n (% of total)	16 (12.2)	52 (39.7)	49 (37.4)	14 (10.7)	/	.662/.651 ^b	.0003	3.65 (1.77-7.50) ^b
	Complete response, n	13	32	21	1				
	Success rate (% of total)	81.3	61.5	42.9	7.1				
<u>4-predictor score</u> (on ITI)	Patients' numbers, n (% of total)	11 (8.4)	39 (29.8)	47 (35.9)	21 (16.0)	13 (9.9)	.82/.679 ^c	.000001	9.64 (4.09-23.41) ^f
	Complete response, n	10	31	20	5	1			
	Success rate (% of total)	90.9	79.5	42.6	23.8	7.7			

Abbreviations: CI, confidence interval; NPV, negative predictive value; OR odds ratio; PPV, positive predictive value.

^aBased on significant variables in the multivariate logistic regression model, the 3-predictor score and the 4-predictor score were defined as follows: 3-predictor score: pre-ITI inhibitor titre, Historical inhibitor peak titre, F8 genotype; 4-predictor score: pre-ITI inhibitor titre, Historical inhibitor peak titre, F8 genotype, Inhibitor peak titre on ITI. With respect to each predictor, a score 0 or 1 are assigned as follows: pre-ITI inhibitor titre: ≤ 5 BU/ml / > 5 BU/ml; Historical inhibitor peak titre: ≤ 200 BU/ml / > 200 BU/ml; F8 genotype: low risk/high risk; Inhibitor peak titre on ITI: ≤ 100 BU/ml / > 100 BU/ml.

^bScore 0-1 versus 2-3: ITI success 45/68 (66%) versus 22/63 (35%).

^cScore 0-1 versus 2-4: ITI success 41/50 (82%) versus 26/81 (32%).

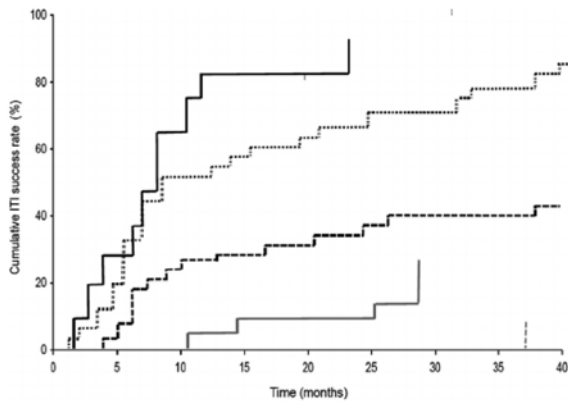


FIGURE 2 Success rates and time to success in primary ITI courses according to prognostic score categories. The lower the score, the higher the success rates and the lower the time to success. Score 0: solid black line; score 1: dotted black line; score 2: dashed black line; score 3: solid grey line; score 4: dashed grey line. Median time to success (months) and ranges were score 0: 7 (2–24); score 1: 8 (1.5–55); score 2: 9 (4–40); score 3: 26 (10–42). A single patient with score 4 achieved success after 37 months

Type of events	Patients	
	Numbers	%
All (at least 1)	52	37.9
Infections	22 ^a	16.1
Severe or highly frequent bleeding ^b	20	14.6
ITI withdrawing ^c	16	11.7
≥ 15 days	11	8.0
Venous access dysfunction/change	11	8.0
Severe trauma/surgery	6	4.4
Cancer	1	.7
Vaccination	1	.7

Chapter 8: Inhibitors to Clotting Factor

Margaret V. Ragni¹ | Erik Berntorp² | Manuel Carcao³ |
 Carmen Escuriola Ettingshausen⁴ | Augustas Nedzinskas⁵ | Margareth C. Ozelo⁶ |
 Enrique D. Preza Hernández⁷ | Andrew Selvaggi⁸ | H. Marijke van den Berg⁹ |
 Glenn F. Pierce¹⁰ | Alok Srivastava¹¹

¹Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

²Malmö Centre for Thrombosis and Haemostasis, Lund University, Malmö, Sweden

³Department of Paediatrics, University of Toronto, Division of Haematology/Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada

⁴Haemophilia Centre Rhein Main, Frankfurt-Mörfelden, Germany

⁵Ariogala, Lithuania

⁶INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

⁷Mexico City, Mexico

⁸Melbourne, Australia

⁹PedNet Haemophilia Research Foundation, Baarn, the Netherlands

¹⁰World Federation of Hemophilia, Montreal, QC, Canada

¹¹Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, India

Ruolo dell'induzione dell'immunotolleranza oggi?

CRITERI DI RISPOSTA

COMPLETA: INIBITORE < 0.6 BU/ml, FVIII recovery \geq 66% dei valori attesi, half-life \geq 6 h;

PARZIALE: INIBITORE < 5 BU/ml and/or recovery < 66% and/or half-life < 6 h


FAILURE: inhibitor decline < 20% of the peak on ITI every 6 months after the first 3 months

Received: 17 November 2018 | Revised: 20 March 2019 | Accepted: 28 March 2019




DOI: 10.1111/hae.13762

ORIGINAL ARTICLE

Clinical haemophilia

WILEY Haemophilia 

The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab

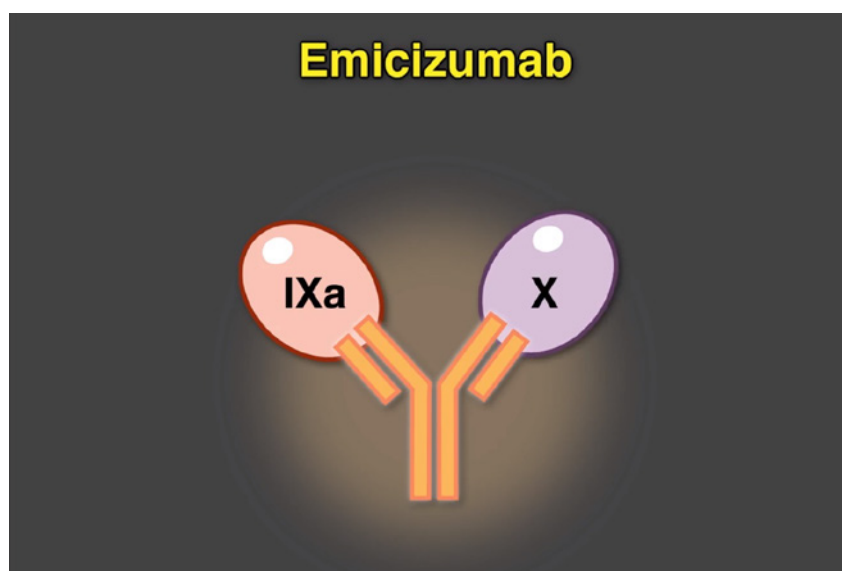
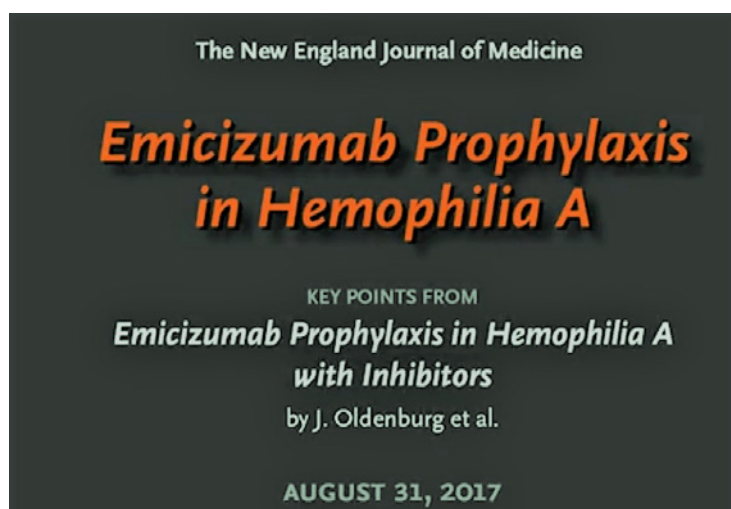
Manuel Carcao¹  | Carmen Escuriola-Ettingshausen² | Elena Santagostino³ | Johannes Oldenburg⁴  | Ri Liesner⁵ | Beatrice Nolan⁶ | Angelika Bátorová⁷ | Saturnino Haya⁸ | Guy Young⁹  Future of Immunotolerance Treatment Group

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

TERAPIE INNOVATIVE NON SOSTITUTIVE



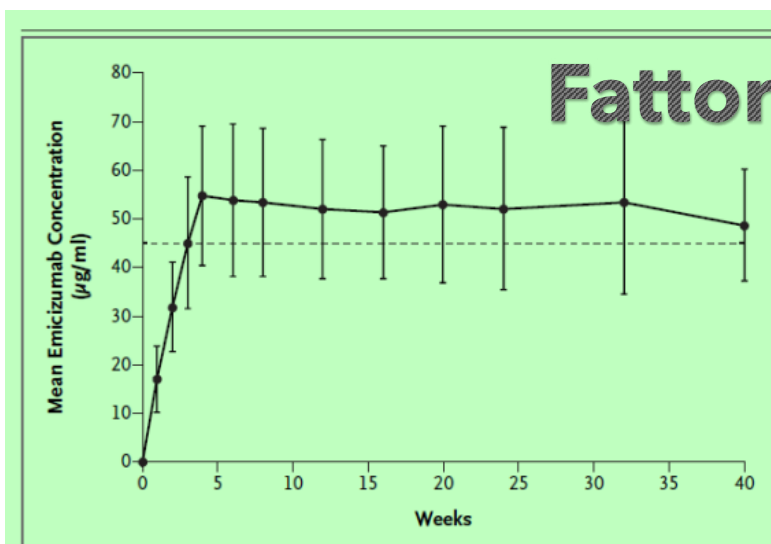
**TERAPIE
INNOVATIVE
NON
SOSTITUTIVE**

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Gli studi HAVEN

Studio	Regime di dosaggio	ABR mediano	Percentuale ABR=0
HAVEN 1	1x sett. (1.5 mg/kg) (n=35)	2,9	63%
	No profilassi (n=18)	23,3	6%
HAVEN 2	1 × sett profilassi (1.5 mg/kg) (n = 68)	0.3	76.9%
	Ogni 2 sett. profilassi (3.0 mg/kg) (n = 10)	0.2	90%
	Ogni 4 sett, profilassi (6 mg/kg) (n = 10)	2.2	60%
HAVEN 3	1 × sett profilassi (1.5 mg/kg) (n = 36)	1.5	50%
	Ogni 2 sett. profilassi (3.0 mg/kg) (n = 35)	1.3	40%
	No profilassi (n=18)	38.2	0
HAVEN 4	Ogni 4 sett. profilassi (6 mg/kg) (n=41)	4.5	NR



Fattore VIII > 15%

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
 attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Prospettive aperte nei pazienti con inibitori

Possibile utilizzo di emicizumab durante l'ITI

Possibilità di utilizzare emicizumab rimandando il trattamento con fattore VIII ad un'età maggiore in modo da rendere l'ITI meno invasiva

Possibilità di utilizzo di emicizumab nei PUPs per minimizzare l'impatto della terapia endovenosa e ridurre il rischio d'insorgenza dell'inibitore

La frequenza di sanguinamento durante profilassi con emicizumab!

0.3%



I 4 bambini con inibitore con un follow up di 4 anni sono liberi da sanguinamento senza fattore VIII

Young G, Liesner R, Sidonio RF Jr, et al. Emicizumab prophylaxis provides flexible and effective bleed control in children with hemophilia A with inhibitors: results from the Haven 2 study. Blood. 2018;132(S1):632.

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

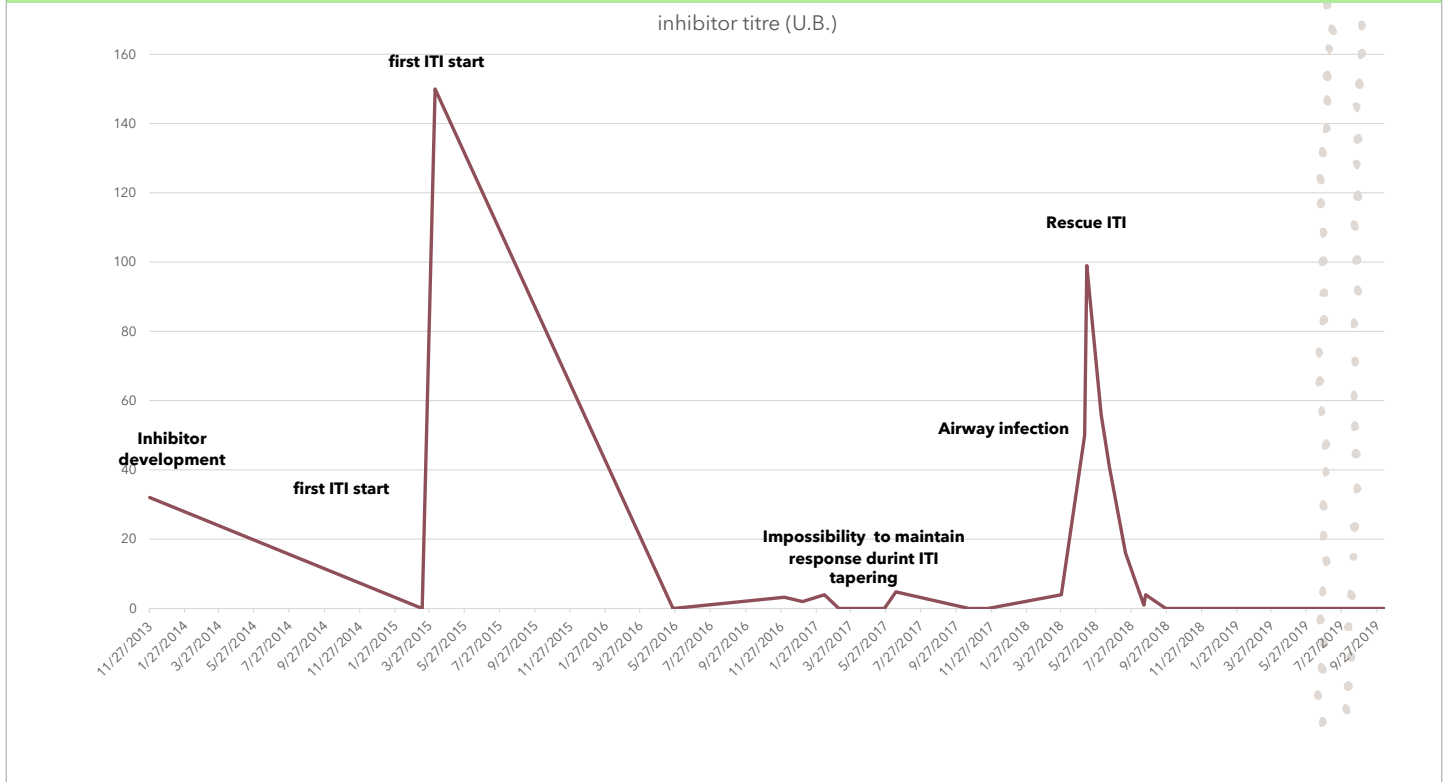
Caso clinico lattante con inibitore

- Nato nell'ottobre 2019
- A gennaio 2020 ematoma dell'ileopsoas che ha richiesto un trattamento intensivo
- A aprile 2020: riscontro di inibitore high responding: 16 UB
- Inizia emicizumab
- ABR: 0

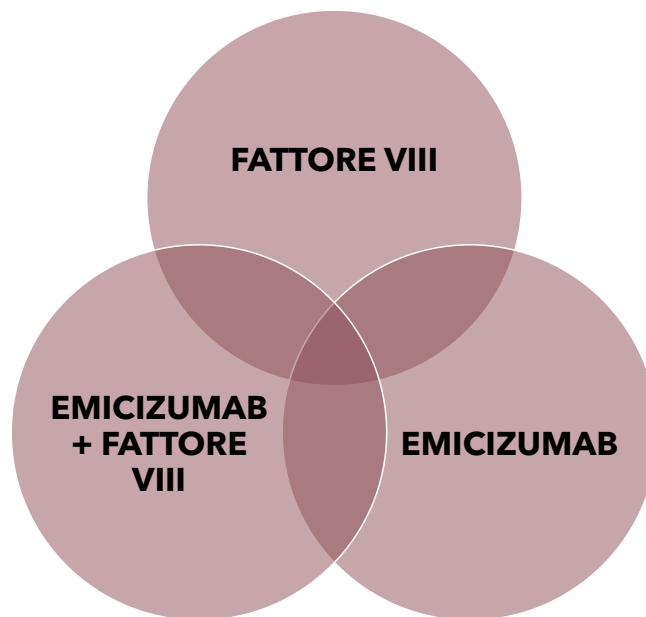
Caso clinico lattante con inibitore

- A giugno 2020: inibitore 8 U.B.
- A febbraio 2021: inibitore 1.6 U.B.
- In teoria adesso senza ITI questo lattante potrebbe essere trattato con concentrato di fattore VIII per la gestione di un episodio emorragico

Caso di ITI rescue con successo



UNA VOLTA ERADICATO L'INIBITORE?



NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Tante domande che necessitano di risposte

- Quando iniziare l'ITI?
- È verosimile che l'ITI sarà un unico tentativo nel quale ci si giocherà il meglio delle opzioni disponibili?
- Una volta ottenuta l'eradicazione dell'inibitore, perché il paziente deve sospendere emicizumab e troverà la volontà di farlo?
- Se il paziente rimane in emicizumab deve continuare un trattamento con fattore VIII allo scopo di conservare la tolleranza immunitaria?

MOTIVATE STUDY

Study design and endpoints

MOTIVATE will include patients who are treated with FVIII ITI, emicizumab, or FVIII ITI with emicizumab prophylaxis.

For patients on ITI, results will be compared in those treated with ITI alone and those treated with both ITI and emicizumab.

The rate of bleeding will be compared across all three groups.

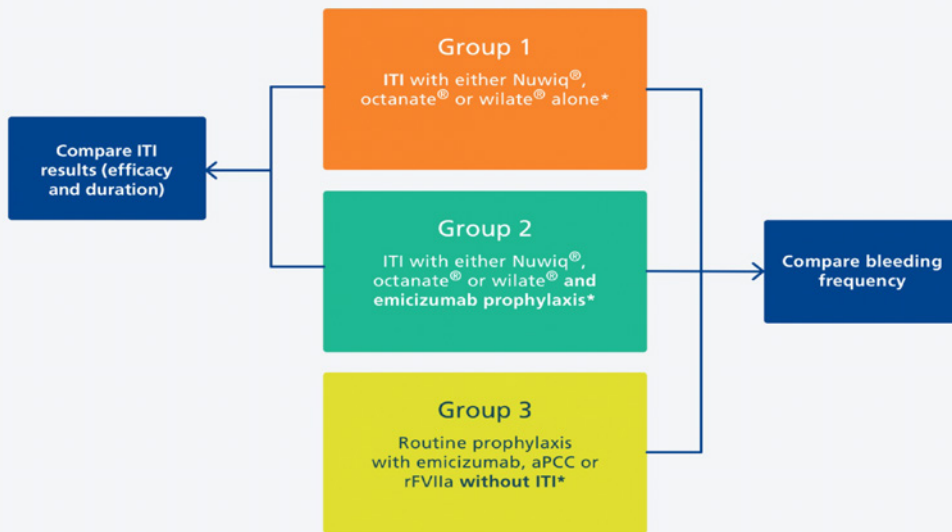
A number of other measures will also be compared, including the severity of bleeds, treatment safety and treatment costs.

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Study design and primary endpoints



Conclusioni

- E' verosimile che emicizumab sarà la profilassi standard antiemorragica per tutti i casi di inibitore
- L'opportunità di iniziare un'ITI sarà una scelta personalizzata basata sull'ABR e il fenotipo emorragico e lo stato articolare durante il trattamento con emicizumab
- E' verosimile che l'ITI sarà una opzione «one shot» in cui si cercheranno le migliori opzioni sulla base delle evidenze disponibili
- E' verosimile che l'ITI verrà rimandata ad un momento in cui il paziente potrà fare a meno di CVC e sarà disposto a sopportare il carico di un trattamento endovenoso

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombotici

Torino, 12-13 novembre 2021

Conclusioni

- L'induzione dell'immunosoppressione è e rimane l'unico modo per tentare di eradicare l'inibitore contro il fattore VIII
- I dati dai registri internazionali e soprattutto il registro PROFIT di AICE ci consentono una migliore definizione prognostica di chi avrà maggiori probabilità di successo
- Probabilità di successo pari a 60-70%
- L'età adulta può offrire le stesse probabilità di successo dell'età pediatrica che a questo punto non può essere più considerato in linea generale il momento ideale per iniziare un'ITI che può essere procrastinata in sicurezza con le opzioni terapeutiche di cui disponiamo.



NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombotici

Torino, 12-13 novembre 2021