

G. Malcangi, V. Iandolo, R. Marino,  
A. C. Molinari, R. C. Santoro, A. Tagliaferri

# Gestione del paziente con pregresso inibitore nell'emofilia A



**SEEd**

G. Malcangi, V. Iandolo, R. Marino,  
A. C. Molinari, R. C. Santoro, A. Tagliaferri

# **Gestione del paziente con pregresso inibitore nell'emofilia A**



**SEEd**

## A cura di

**Giuseppe Malcangi<sup>1</sup>, Valeria Iandolo<sup>1</sup>, Renato Marino<sup>1</sup>, Angelo Claudio Molinari<sup>2</sup>, Rita Carlotta Santoro<sup>3</sup>, Annarita Tagliaferri<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari, Centro Emofilia e Trombosi, Bari, Italia

<sup>2</sup> Istituto Giannina Gaslini, Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche, Genova, Italia

<sup>3</sup> Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Centro Regionale di Riferimento per le malattie Emorragiche e Trombotiche, Catanzaro, Italia

<sup>4</sup> Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Struttura Semplice Dipartimentale Centro Hub Emofilia e Malattie Emorragiche Congenite, Parma, Italia

© 2020 The Author(s)

Questo volume è pubblicato sotto licenza CC BY-NC 4.0

(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)

Il fee per l'open access è stato corrisposto da Swedish Orphan Biovitrum s.r.l.

Il permesso per il riutilizzo commerciale deve essere richiesto scrivendo a:

© **SEEd srl**

Via Magenta 35 – 10128 Torino, Italia

Tel. +39.011.566.02.58

[www.seedmedicalpublishers.com](http://www.seedmedicalpublishers.com)

[info@seedstm.com](mailto:info@seedstm.com)

Prima edizione Dicembre 2020

Tutti i diritti riservati

<https://doi.org/10.7175/952>

Immagine in copertina:

ID 19369928 © Danieltaeger | Dreamstime.com

ISBN 978-88-97419-95-2

SEEd S.r.l. declina ogni responsabilità derivante da un uso improprio delle informazioni contenute nel presente volume. Tali informazioni non devono essere utilizzate o interpretate come ausilio diagnostico e/o terapeutico e non devono essere intese come sostitutive del consulto del medico.

# Sommario

|  |    |
|--|----|
| <b>Prefazione</b> .....  | 1  |
| <b>Introduzione: l'emofilia di tipo A</b> .....  | 2  |
| <b>1 I concentrati con emivita prolungata (EHL)</b> .....  | 4  |
| 1.1 Che cosa sono .....  | 4  |
| 1.2 L'accoglienza da parte di medici e pazienti.....   | 5  |
| <b>2 L'insorgenza di inibitore: l'evento collaterale più temuto</b> .....  | 7  |
| 2.1 Gli inibitori.....   | 7  |
| 2.2 Le possibilità terapeutiche.....   | 8  |
| <b>3 ITI (prima linea)</b> .....   | 11 |
| <b>4 Rescue ITI (seconda linea)</b> .....  | 14 |
| <b>5 Emicizumab</b> .....  | 15 |
| <b>6 Eradicazione incompleta dell'inibitore: strategie nella pratica clinica</b> .....   | 22 |
| <b>7 Eradicazione completa dell'inibitore: quali farmaci somministrare dopo?</b><br>Strategie in letteratura e nella pratica clinica ..... | 24 |
| <b>8 Efmoroctocog alfa nell'ITI: dati dalla letteratura</b> .....  | 29 |
| <b>9 Switch a EHL in pazienti con pregresso inibitore</b> .....  | 32 |
| <b>10 Bibliografia</b> .....   | 36 |
| <b>Finanziamenti</b> .....   | 47 |
| <b>Conflitti di interesse</b> .....  | 47 |

# Prefazione

La gestione del paziente affetto da emofilia A con inibitore o con storia di inibitore è un tema controverso dell'ematologia.

Sebbene vi siano delle linee guida e diversi protocolli di trattamento siano stati sperimentati nel tempo, anche con un discreto successo, molti sono ancora i dubbi, dato che la variabilità interindividuale di risposta alle terapie, sia quelle volte all'eradicazione dell'inibitore, sia per la profilassi delle emorragie, che per la gestione dei sanguinamenti in acuto, rende difficile raccomandare una strategia invece di un'altra.

Inoltre negli ultimi anni si è assistito a importanti innovazioni nella terapia dell'emofilia grazie alla commercializzazione di nuovi prodotti, in particolare i concentrati di fattore VIII (FVIII) ricombinante con emivita prolungata (*extended half-life* – EHL) ed emicizumab, anticorpo monoclonale bispecifico a somministrazione sottocutanea. Ulteriori farmaci per tale patologia sono in corso di sperimentazione e potenzialmente in futuro offriranno agli emofilici ulteriori possibilità di trattamento, andando così ad affinare ulteriormente la personalizzazione della terapia, un tema caro a tutti coloro che sono affetti da patologie croniche.

Il presente volume nasce dal desiderio di alcuni medici esperti nella gestione dell'emofilia di condividere le esperienze di diversi centri emofilia italiani (Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari, Istituto Giannina Gaslini di Genova, Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio di Catanzaro e Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma) per stimolare la discussione sul miglior approccio di trattamento nei pazienti affetti da emofilia A con inibitore presente o pregresso. Pertanto SEEd Medical Publishers ha organizzato, con il contributo incondizionato di Swedish Orphan Biovitrum s.r.l. (SOBI) Italia, due meeting online focalizzati su alcuni aspetti della gestione del paziente con emofilia A. Le esperienze condivise e gli spunti di discussione emersi nel corso dei due incontri relativi a induzione dell'immunotolleranza e trattamento del paziente con pregresso inibitore sono illustrati in questo testo e sostanziati dalla letteratura più recente sul tema.

Ad agosto 2020 sono state pubblicate le più recenti linee guida della *World Federation of Hemophilia* [1], alle cui principali raccomandazioni si è fatto riferimento nel testo, che era in corso di stesura al momento della loro pubblicazione.

## Introduzione: l'emofilia di tipo A

L'emofilia di tipo A è una malattia rara congenita dovuta alla carenza del FVIII della coagulazione. I geni del FVIII sono localizzati sul cromosoma X: la malattia (*X-linked*) viene trasmessa come carattere recessivo e si manifesta nei maschi, mentre le femmine possono esserne portatrici sane e trasmetterla ai figli. La maggior parte delle mutazioni è familiare, ma si calcola che nel 30% circa dei casi le mutazioni possano essere sporadiche [1].

Si tratta di una malattia rara, per la quale si stima una prevalenza mondiale di maschi affetti pari a poco meno di un milione, cifra che tiene conto di una quota maggioritaria di pazienti a cui non è mai stata posta la diagnosi [1]. La prevalenza stimata alla nascita è di 24,6 casi ogni 100.000 maschi [1]. Dati recenti riportano poco più di 4.000 malati in Italia [2, 3], che fanno riferimento a 52 centri per il trattamento dell'emofilia distribuiti su tutto il territorio italiano [4], affiliati all'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Dal punto di vista clinico, l'emofilia A si manifesta con sintomi emorragici del tutto simili ma di maggiore o minore frequenza e gravità, a seconda della gravità del difetto coagulativo:

- **emofilia grave (FVIII < 1%):** frequenti emorragie spontanee o causate anche da minimi traumatismi;
- **emofilia moderata (FVIII > 1-5%):** occasionalmente emorragie spontanee, più spesso emorragie secondarie a traumatismi anche modesti, manovre invasive, interventi chirurgici;
- **emofilia lieve (FVIII > 5-40%):** emorragie in seguito a traumi di una certa entità o interventi chirurgici.

I distretti più colpiti dalle emorragie spontanee sono le articolazioni, con generazione di ematriti (in particolare caviglie, ginocchia e gomiti), e i muscoli [1]. Ematriti ripetuti e non adeguatamente trattati possono portare nel tempo a una complicanza cronica estremamente invalidante: **l'artropatia emofilica** [1].

I pazienti possono presentare emorragie in altre sedi: cerebrali, gastro-intestinali (ematemesi, melena, proctorragia), genito-urinari (ematuria), orofaringee, oculari, spinali e nelle cavità (emotorace, emoperitoneo, emopericardio). Sebbene rare, alcune di esse sono urgenze mediche, che devono essere diagnosticate e trattate precocemente, specie se possono mettere in pericolo

le funzioni vitali (es.: emorragie cerebrali, emoftoe, emorragie lingua e collo, ecc.).

L'approccio terapeutico ha subito una profonda e rapida evoluzione dalla seconda metà del XX secolo; la base del trattamento è la somministrazione del fattore coagulativo carente all'insorgenza della emorragia. Il gold standard di trattamento è la terapia sostitutiva endovenosa con concentrati di FVIII, che possono essere di origine plasmatica o ricombinanti [1] e che devono essere somministrati all'insorgenza della emorragia. Tanto più precoce è il trattamento, tanto maggiore sono l'efficacia e la rapidità della risoluzione dei sintomi. La somministrazione endovenosa di FVIII non solo consente di arrestare le emorragie, ma anche di prevenirle in caso di traumi o interventi chirurgici. Un regime terapeutico che sta modificando la storia naturale dell'Emofilia è la profilassi, che consiste nella somministrazione programmata dei concentrati al fine di prevenire o di ridurre la frequenza degli episodi emorragici. Può essere effettuata come profilassi primaria (iniziata in assenza di danno articolare documentato, prima del secondo emartro clinicamente evidente e prima dei 3 anni di età), secondaria (iniziata in assenza di danno articolare documentato, dopo o in corrispondenza del secondo emartro clinicamente evidente) o terziaria (iniziata in presenza di artropatia emofilica documentata) [1]. La somministrazione al bisogno, benché utile in acuto ai fini di far cessare il sanguinamento e ridurre il dolore, non cambia la storia naturale della malattia e dunque non impedisce la formazione del danno muscolo-scheletrico: pertanto si raccomanda di effettuare la profilassi [1].

Tra le altre terapie che possono essere utilizzate, vi sono desmopressina, efficace nei pazienti con forma lieve di emofilia A, acido tranexamico, utile soprattutto per i sanguinamenti a livello delle mucose, gli agenti bypassanti, che favoriscono la formazione del coagulo agendo a monte o a valle del FVIII, ed emicizumab, un anticorpo monoclonale bispecifico che mima l'azione del fattore VIII [1]. Gli agenti bypassanti ed emicizumab risultano particolarmente utili in caso di insorgenza di inibitore, evento meglio descritto nel Capitolo 2 del presente volume.

# 1 I concentrati con emivita prolungata (EHL)

## 1.1 Che cosa sono

Grazie all'entrata in commercio dei concentrati di FVIII, è stato possibile ridurre notevolmente la frequenza delle emorragie, migliorando lo status delle articolazioni e la qualità di vita dei pazienti [3].

Tuttavia, i primi concentrati di FVIII utilizzati erano esclusivamente plasma-derivati e la loro infusione ha purtroppo determinato il diffondersi, tra i pazienti con emofilia, di infezioni da virus quali HBV, HCV e HIV [4]. Nel 1992 sono stati introdotti i primi FVIII ricombinanti [5] e per entrambe le categorie di prodotti – plasma-derivati e ricombinanti – nel tempo sono state sviluppate e affinate le tecniche di inattivazione virale e di altri patogeni. Grazie a tali progressi, nessun caso di trasmissione di HBV, HCV o HIV è stato registrato negli ultimi 25 anni a seguito dell'utilizzo di FVIII plasma-derivato [4]. Per quanto riguarda i FVIII ricombinanti, dall'immissione in commercio non sono state rilevate trasmissioni virali riconducibili al loro uso [4], ragion per cui l'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) stessa li raccomanda come prodotti di scelta nei pazienti mai o minimamente trattati e in coloro che sono già stati precedentemente trattati con prodotti ricombinanti [4]. Benché nessun prodotto biologico possa garantire l'assenza totale di rischio, i FVIII attualmente in commercio possono essere considerati virologicamente sicuri.

Una volta arginato il rischio infettivo, la ricerca ha affrontato un'altra questione, che riduce la qualità di vita e l'aderenza alla terapia [6]: la necessità di effettuare numerose infusioni endovenose. La breve emivita del FVIII rende infatti indispensabile l'elevata frequenza di somministrazione. Per superare questi problemi sono stati prodotti in laboratorio dei fattori con emivita prolungata (*extended half-life* – EHL). Attualmente in Italia sono commercializzati 4 concentrati EHL: tre PEGilati (rurioctocog alfa pegol, damoctocog alfa pegol e turoctocog alfa PEGilato [7, 8]) e uno coniugato con Fc (efmorococog alfa [9]). Quest'ultimo è l'unico ad avere anche l'indicazione pediatrica, mentre i PEGilati possono essere utilizzati solo nei pazienti con età  $\geq 12$  anni.

Efmorococog alfa è stato il primo EHL a essere commercializzato in Italia, a luglio 2016, ed è stato l'unico fino a gennaio 2020 [6].



## 1.2 L'accoglienza da parte di medici e pazienti

Secondo l'esperienza dei clinici scriventi, i concentrati EHL sono stati accolti con un certo entusiasmo. Hanno, infatti, modificato gli schemi di profilassi e le modalità di trattamento e approccio alla malattia sia da parte dei pazienti, sia da parte dei medici che li hanno in cura, permettendo di superare i protocolli che venivano usati da 20 anni e favorendo la personalizzazione della terapia, con un notevole vantaggio per i pazienti. Tuttavia, alcuni clinici restano refrattari al cambiamento e non hanno riconosciuto il vantaggio dello switch da *standard half-life* (SHL) a EHL.

Lo studio retrospettivo a singolo centro condotto da Tagliaferri e colleghi [6] su 18 pazienti con emofilia A ha dimostrato che, a seguito di tale switch, è stato possibile ridurre la frequenza di infusione di circa il 30% fin dall'inizio della profilassi con il prodotto EHL. Un'ulteriore riduzione della frequenza di somministrazione di circa il 40% è stata osservata nella maggior parte dei pazienti, insieme all'incremento, al contempo, della soddisfazione per il trattamento, e alla diminuzione del consumo settimanale e annuale di concentrato mediamente del 12%, migliorando la gestione delle emorragie intercorrenti e mantenendo stabili i tassi di sanguinamento e i *trough level* del FVIII, che in alcuni casi sono aumentati [6].

In generale, con l'introduzione dei concentrati EHL, sono cambiati gli algoritmi decisionali del medico, che ora deve tener conto di diverse variabili che influiscono sul processo decisionale:

- età;
- *trough level* del FVIII;
- emivita del FVIII;
- stato articolare;
- storia di inibitore;
- aderenza alla terapia;
- storia clinica;
- tipo di attività e stile di vita;
- eventi avversi;
- accesso venoso;
- regime terapeutico precedente.

Parallelamente si sono modificate anche le richieste da parte del paziente, che ora ha aspettative diverse anche in merito alla qualità di vita.

Una survey condotta in Germania, Austria e Svizzera poco prima dell'immissione in commercio degli EHL ha raccolto circa un migliaio di questionari da soggetti affetti da emofilia di tipo A e di tipo B (dovuta a carenza di fattore

IX della coagulazione) e dai loro genitori [10]. I dati raccolti riguardavano per l'83% pazienti con emofilia A, per lo più di grado grave. Le loro aspettative nei confronti degli EHL sono risultate essere principalmente una minor frequenza di infusione (55,2%) e una maggiore efficacia (32,1%). Il 59,5% dei pazienti intervistati si è dichiarato disponibile a effettuare lo switch a EHL, quando disponibile sul mercato, se tale prodotto garantisce un'emivita prolungata e lo stesso profilo di sicurezza del fattore in uso.

Che l'esigenza prioritaria del paziente sia la riduzione del numero di infusioni in misura nettamente maggiore rispetto alla maggior efficacia del prodotto è stato ulteriormente confermato da una survey online che ha coinvolto 89 tra pazienti e parenti di bambini affetti da emofilia A [11].

## 2 L'insorgenza di inibitore: l'evento collaterale più temuto

### 2.1 Gli inibitori

In emofilia si utilizza il termine “inibitori” per indicare gli anticorpi policlonali anti-FVIII ad alta affinità con azione neutralizzante sviluppati nei confronti dei concentrati del fattore della coagulazione che vengono infusi [1, 12]. La loro presenza deve essere sospettata in tutti i casi in cui il paziente non presenta risposta clinica alla somministrazione di FVIII, specialmente se prima era responsivo. Lo sviluppo di inibitori è una delle complicanze più gravi correlate al trattamento nell'emofilia A [1] e determina un aumento del rischio di emorragie cerebrali fatali e complicanze muscoloscheletriche, dolore e limitazioni fisiche, oltre a costituire un grosso problema per il prosieguo del trattamento per la malattia di base.

Il paziente ha sviluppato inibitori se il metodo Bethesda rivela la presenza di un titolo di anticorpi anti-FVIII > 0,6 unità Bethesda (UB). Inoltre, si parla di “inibitore *Low Responder* (LR)” con un titolo anticorpale < 5,0 UB e di “inibitore *High Responder* (HR)” se  $\geq 5,0$  UB [1].

Benché la risposta immunitaria alla base del loro sviluppo non sia ancora ben compresa, sono state comunque identificate alcune caratteristiche: il gruppo di Whelan e colleghi ha rivelato che gli inibitori sono IgG4, tipologia di IgG non rilevata nei pazienti senza inibitori [13].

Sono stati individuati alcuni fattori di rischio che possono concorrere a determinare l'insorgenza di inibitori [1]:

- storia familiare di inibitori;
- ascendenza africana nera;
- ascendenza ispanica e afro-americana;
- mutazioni genetiche del FVIII (esistono dei database utili a classificare quelle note e a indicare la gravità e la propensione a sviluppare inibitori [14]);
- esposizione a massicce quantità di FVIII (in occasione di emorragie e, soprattutto, di chirurgie).

L'incidenza cumulativa di sviluppo di inibitori tra pazienti che non sono mai stati trattati con FVIII è del 30%; tra questi, il 79% dei pazienti sviluppa

inibitori nel corso delle prime 20 esposizioni e il 21% nel corso delle prime 75 esposizioni [1].

È stato osservato che gli inibitori si sviluppano nel 25-30% dei pazienti con emofilia grave [15] e nel 5-10% dei pazienti con emofilia lieve o moderata [16]. Tuttavia, in questi ultimi, l'esposizione a elevati livelli di fattore VIII per infusione continua può contribuire in maniera determinante all'insorgenza di inibitore [17]. Mentre nei pazienti con inibitore LR le emorragie possono essere trattate con la somministrazione di dosi elevate di fattore VIII che riescono a saturare e neutralizzare l'anticorpo, nei pazienti con inibitore HR tale strategia non dà gli stessi risultati; pertanto gli episodi emorragici, in questa categoria di soggetti, risultano più difficili da controllare e comportano rischi elevati di morbilità [18], mortalità [19] e disabilità, che a loro volta determinano pesanti ricadute sulla qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) [20] e sui costi sanitari, che risultano 3 volte più elevati [21, 22].

In particolare, secondo lo studio NIS [20], la qualità di vita degli adolescenti affetti da emofilia A grave con inibitore ad alto titolo viene inficiata soprattutto negli aspetti riguardanti le attività sportive e scolastiche, l'ambito familiare e la percezione di se stessi. Negli adulti gli ambiti più colpiti sono risultati essere le attività sportive e ricreative e la percezione del futuro.

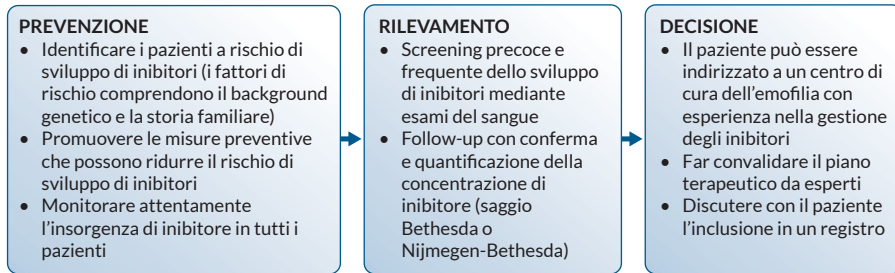
L'impegno (il *disease burden* per gli anglosassoni) richiesto per la gestione dell'emofilia complicata dalla presenza di inibitore, nel caso dei pazienti pediatrici, ricade soprattutto sui caregiver. Uno studio [23] basato sulla somministrazione di questionari ai caregiver di pazienti pediatrici emofilici con (n=30) e senza inibitore (n=274) ha rilevato un burden mediano totale significativamente superiore (99,0 vs. 76,5;  $P < 0,0001$ ) nei caregiver dei pazienti con inibitore rispetto ai caregiver dei soggetti senza inibitore. Gli aspetti più interessati sono risultati essere quelli del sacrificio personale e delle questioni logistiche.

Lo studio retrospettivo di Walsh e colleghi [19] ha analizzato i dati di 7.386 pazienti affetti da emofilia A grave in un periodo di 13 anni, rilevando che il numero di decessi legati alle emorragie è significativamente maggiore nei pazienti con inibitore (41,7% vs 12,0%).

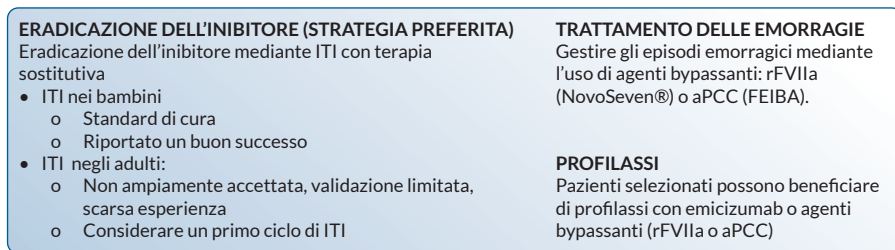
## 2.2 Le possibilità terapeutiche

Appare evidente come la risoluzione di un problema così impattante sulla salute del paziente emofilico sia di primaria importanza. Dello stesso avviso

## Monitorare i pazienti affetti da emofilia a rischio di sviluppo di inibitori



## Attuale gestione dei pazienti con emofilia e inibitori



### RISPOSTA DEL PAZIENTE ALLA ITI

- Quantificare il titolo dell'inibitore
- Valutare la farmacocinetica del fattore VIII
- Monitorare il fenotipo clinico del paziente

### Valutazione della risposta alla ITI

#### SUCCESSO

- Successo pieno secondo la definizione standard
- Continuare la profilassi con lo stesso concentrato usato durante la ITI

#### INSUCCESSO O SUCCESSO PARZIALE

- Occorre considerare:
- il titolo dell'inibitore residuo
  - la risposta clinica al FVIII
  - il fenotipo emorragico, l'età, la risposta clinica agli agenti bypassanti e lo stato delle articolazioni del paziente

## Attuali opzioni terapeutiche nei pazienti con inibitori persistenti dopo fallimento della ITI

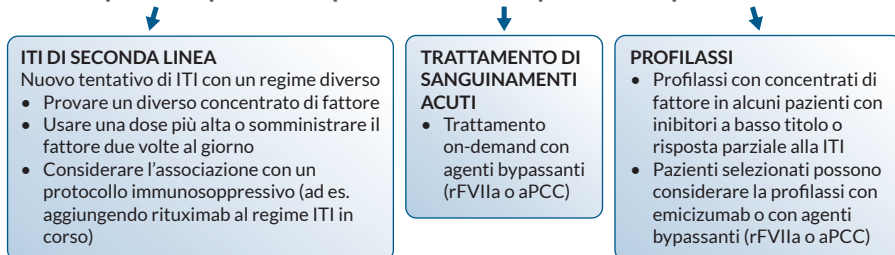


Figura 1. Monitoraggio dell'insorgenza di inibitori e flowchart di gestione del paziente con inibitori secondo Ljung e colleghi. Modificato da [16]

appaiono anche le recentissime linee guida della *World Federation of Hemophilia* (WFH) [1], che confermano quanto già sostenuto da più parti e cioè che l'eradicazione dell'inibitore è l'obiettivo principale da perseguire ogni volta che ciò sia possibile [4, 24].

Ad oggi il trattamento più consolidato per l'eradicazione dell'inibitore è l'induzione dell'immunotolleranza (*immune tolerance induction* – ITI), cioè la somministrazione prolungata di dosi elevate di fattore VIII [4, 16]. L'ITI è efficace nel 70-80% dei pazienti con emofilia A grave, mentre nei pazienti con emofilia lieve o moderata la percentuale di successo è inferiore [1]. I criteri per la valutazione del successo della ITI sono clinici, ma soprattutto farmacocinetici: infatti, l'eradicazione viene definita come un titolo Bethesda persistentemente negativo, accompagnato da farmacocinetica normale (recupero del fattore > 66% ed emivita > 6 ore per FVIII standard) [1]. L'ITI si considera fallita quando non si ottiene l'eradicazione dell'inibitore in 2-3 anni [1].

Nei pazienti con inibitore, per la prevenzione del sanguinamento in proflassi possono essere utilizzati gli agenti bypassanti (fattore VII ricombinante attivato – rFVIIa e complesso protrombinico attivato – aPCC) o emicizumab, mentre per il trattamento in acuto di episodi emorragici è possibile ricorrere all'uso *on demand* di agenti bypassanti, quali aPCC e rFVIIa [16].

La Figura 1 riporta gli algoritmi di monitoraggio e gestione dei pazienti con inibitore secondo il gruppo di Ljung e colleghi [16].

### 3 ITI (prima linea)

L'ITI può essere effettuata somministrando fattore VIII a dosaggio alto (200 UI per kg di peso corporeo ogni giorno), come ad esempio nel protocollo di Bonn [25], o intermedio (100 UI per kg di peso corporeo ogni giorno). Benché i protocolli che prevedevano un dosaggio basso (25-50 UI per kg di peso corporeo a giorni alterni) [26] siano caduti in disuso alcuni anni fa, ultimamente hanno riacquisito importanza a seguito dell'avvento di emicizumab e della possibilità di combinarne l'uso in profilassi, come illustrato nel Capitolo 5.

Alcuni autori hanno proposto, soprattutto in pazienti HR, protocolli che prevedono l'utilizzo combinato con immunosoppressori e immunomodulatori [27, 28]. In particolare, il protocollo di Malmö prevede, in presenza di concentrazioni elevate di inibitore, l'immunoassorbimento extracorporeo, l'immunosoppressione mediante ciclofosfamide e l'immunomodulazione con IVIG, oltre alla somministrazione di concentrato di fattore VIII (per mantenere nel paziente livelli di FVIII compresi tra 40 e 100 UI/dL): tale protocollo presenterebbe il vantaggio, rispetto ai regimi ad alto dosaggio di fattore VIII, di poter raggiungere la tollerizzazione in 3-4 settimane [28].

Le linee guida italiane (AICE) [4], europee (*European Association for Haemophilia and associated disorders* – EHAD) [24] e mondiali (WFH) [1] sono concordi nel sostenere che l'eradicazione dell'inibitore è l'obiettivo principale, perché l'eliminazione dell'inibitore permette il ripristino della terapia sostitutiva e quindi il miglioramento della malattia. Suggestiscono, pertanto, di iniziare l'ITI appena possibile.

Secondo l'AICE [4], l'ITI deve essere proposta a tutti i pazienti con emofilia A grave e inibitore, se la loro risposta anamnestica, bassa o alta che sia, interferisce con la profilassi o il trattamento *on demand* a regimi standard di FVIII. Dal momento che l'inibitore insorge di solito entro 50-100 giorni di esposizione al FVIII, i soggetti più colpiti sono i pazienti pediatrici. Se l'eradicazione precoce ha successo, tali pazienti avranno la possibilità in tempi successivi di effettuare la profilassi con FVIII, con grande vantaggio anche in vista di possibili eventi traumatici o interventi chirurgici; è stato calcolato che l'eradicazione precoce dell'inibitore sia in grado di far ottenere un rapporto di costo-utilità ottimale nel lungo termine [29]. L'AICE, pertanto, suggerisce di iniziare l'ITI il prima possibile, ma consiglia di attendere che i livelli di inibitore scendano al di sotto della soglia di 10 UB/ml perché, a seguito di alcuni

studi, era stato ipotizzato che valori non troppo elevati costituissero un fattore favorevole per il successo dell'eradicazione dell'inibitore [4, 30–32]. Tuttavia lo studio di Nakar e colleghi [33] ha rilevato, al contrario, che la somministrazione tempestiva di ITI, cioè entro un mese dall'insorgenza dell'inibitore, in soggetti con livelli di inibitore superiori a 10 UB/ml possa essere un fattore che favorisce l'eradicazione dell'inibitore, dal momento che l'eradicazione è avvenuta con successo nel 100% (13/13) dei pazienti studiati. A seguito di tale esperienza si è iniziato a ipotizzare che i livelli di inibitore pre-ITI > 10 UB non siano un criterio sfavorevole per il successo dell'eradicazione.

Tuttavia successivamente Ljung [34], nello stilare un elenco dei fattori prognostici positivi e negativi di successo della ITI in prima linea, ha incluso anche il titolo di inibitore pre-ITI < 10 UB/ml tra i fattori prognostici positivi, che risultano essere:

- titolo inibitore pre-ITI < 10 UB/ml;
- titolo del picco storico < 200 UB/ml;
- picco in corso di ITI < 100 UB/ml;
- periodo tra diagnosi di inibitore e inizio della ITI < 5 anni;
- giovane età del paziente;
- nessuna interruzione in corso di ITI.

Anche negli adulti è possibile iniziare la ITI, soprattutto se l'inibitore determina una elevata frequenza di manifestazioni emorragiche e se presentano fattori prognostici favorevoli al raggiungimento del successo completo o parziale [4].

Nei pazienti con prognosi favorevole è consigliabile iniziare l'ITI a dosi intermedie o alte (almeno 100 UI/kg/die o 200 UI/kg/die) [4]. Tuttavia, secondo la nostra esperienza, diversamente da quanto riportato nelle linee guida AICE, è consigliabile proporre la ITI ad alte dosi anche nei pazienti con prognosi sfavorevole, poiché la pratica clinica dimostra che è possibile raggiungere l'eradicazione. Invece è poco indicato il dosaggio basso di ITI da solo (50 UI/kg tre volte alla settimana), specialmente nella popolazione pediatrica, dal momento che si associa a un maggior tempo per l'eradicazione e a un numero più elevato di sanguinamenti intercorrenti [4].

Nello studio randomizzato *International Immune Tolerance* [35], in 115 pazienti affetti da emofilia A con elevato titolo di inibitore e fattori prognostici positivi non sono state riscontrate differenze tra le ITI a dose alta (200 UI/kg/die) o bassa (50 UI/kg 3 giorni a settimana) in termini di successo nell'eradicazione, ma nei pazienti che assumevano dosi basse il successo è stato raggiunto più tardi e si è manifestato un numero maggiore di emorragie, che sono un fattore prognostico negativo per la buona riuscita dell'eradicazione [36, 37]. A



supporto di quest'ultima osservazione, infatti, il report prospettico [36] dello studio osservazionale ObsITI ha analizzato 48 pazienti che ricevevano ITI e ha dimostrato che il tempo di raggiungimento del successo completo dell'eradicazione era influenzato da: titolo dell'inibitore al momento dell'inizio della ITI ( $\leq$  o  $>$  di 10 UB), numero di fattori prognostici negativi già noti (nessuno oppure 1 o più), numero di sanguinamenti al mese ( $\leq$  o  $>$  di 0,5) e titolo del picco dell'inibitore nel corso della ITI ( $\leq$  50 UB o compreso tra 50 e 200 UB o  $>$  200 UB). Similmente, lo studio retrospettivo multicentrico ITER [37], che ha analizzato 71 pazienti, ha consentito agli autori di concludere che l'incidenza di sanguinamenti in corso di ITI era inversamente associata al tempo di ottenimento del successo in termini di eradicazione dell'inibitore.

L'ITI viene generalmente effettuata con lo stesso prodotto che ha determinato l'insorgenza di inibitore [4], ma la letteratura scarseggia di dati a supporto di tale pratica comune. Secondo le linee guida americane [38] e italiane [4], non vi è evidenza sufficiente per preferire un prodotto a un altro; inoltre un FVIII plasma-derivato contenente fattore von Willebrand (vWF) potrebbe essere una buona opzione dal momento che il vWF, secondo alcuni studi [36, 39-41], sembra aumentare la probabilità di tollerizzazione. Altri studi, comunque, non hanno rilevato associazioni tra outcome e tipo di concentrato di FVIII [42, 43].

## 4 Rescue ITI (seconda linea)

Ancor più complessa e priva di certezze appare la seconda linea, da attuare a seguito di comprovato insuccesso della ITI di prima linea, secondo i criteri riportati nel Capitolo 2.

In caso di fallimento dell'ITI di prima linea, Brackmann e colleghi [44] suggeriscono diverse strategie: interrompere la ITI con FVIII e utilizzare i fattori bypassanti in profilassi, oppure riprendere l'ITI aumentando le dosi del FVIII precedentemente utilizzato o cambiando prodotto a favore di un FVIII plasma-derivato ricco di vWF e valutare eventualmente l'aggiunta di un immunosoppressore. È possibile anche ricorrere a combinazioni diverse delle strategie sopra riportate. Brackmann e colleghi giudicano l'esperienza con gli EHL troppo limitata per poter fornire delle raccomandazioni in merito [44].

All'incertezza sul protocollo ottimale da seguire si aggiunge il fatto che la ITI è una terapia impegnativa per il paziente, ma anche per la famiglia, ampiamente coinvolta nella maggior parte dei casi, in quanto molto spesso si tratta di pazienti pediatrici. In effetti l'elevata frequenza di infusioni determina in molti casi la necessità di impiantare accessi venosi centrali e/o fistole artero-venose, con tutte le problematiche e le possibili complicanze infettive che ne derivano. Se il primo ciclo di ITI non dà il successo sperato, si deve ricorrere al secondo o al terzo ciclo, di cui però non sono noti i regimi ottimali e i prodotti più efficaci. Inoltre la somministrazione protratta nel tempo di dosaggi elevati di FVIII porta a un incremento dei costi a carico del sistema sanitario.

Anche la profilassi con agenti bypassanti presenta delle problematiche. In particolare, la risposta varia su base sia inter-, sia intraindividuale, dal momento che l'efficacia in alcuni pazienti è risultata variare nel tempo. Inoltre mancano test validati per il monitoraggio della profilassi e l'uso prolungato comporta costi notevoli. Infine il 10-20% degli episodi emorragici non risulta trattato adeguatamente, fattore che, come visto sopra, oltre a ritardare il buon esito dell'eradicazione, rischia di peggiorare l'artropatia emofilica del paziente.

## 5 Emicizumab

Da gennaio 2019 è disponibile un nuovo farmaco per la terapia del paziente con storia di inibitore ad alto titolo ( $> 5$  BU): emicizumab. Questo anticorpo monoclonale bispecifico, che mima l'azione del FVIII [45, 46], consentendo alla reazione a catena della coagulazione di avviarsi, non è influenzato dalla presenza di anticorpi anti-FVIII [46], caratteristica che ha determinato l'immissione in commercio con indicazione esclusiva per pazienti con emofilia A con inibitori del FVIII (in seguito l'indicazione è stata estesa anche ai pazienti con emofilia A grave senza inibitori del FVIII) [47]. Lo studio di fase I ha dimostrato che l'emivita di emicizumab è di 4-5 settimane [48]. Studi successivi ne hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre il sanguinamento [49] e l'elevato livello di soddisfazione da parte dei pazienti, che possono beneficiare di una più maneggevole modalità di somministrazione (sottocutanea invece che endovenosa) e di una ridotta frequenza di somministrazione; tali caratteristiche potenzialmente favoriscono l'aderenza al trattamento e migliorano la qualità di vita [50].

Lo studio HAVEN 1 [51], di fase 3, ha randomizzato pazienti  $\geq 12$  anni affetti da emofilia A con inibitore in tre bracci di trattamento. I pazienti che prima ricevevano agenti bypassanti *on-demand* sono stati randomizzati 2:1 a ricevere la profilassi con emicizumab ( $n=35$ , gruppo A) o nessuna profilassi ( $n=18$ , gruppo B). Un terzo braccio di trattamento era costituito da 49 partecipanti che prima ricevevano agenti bypassanti in profilassi e durante lo studio hanno ricevuto la profilassi con emicizumab (gruppo C). La maggior parte dei pazienti era affetta da emofilia grave. Il confronto tra il gruppo A e il gruppo B dopo 24 settimane ha fatto emergere che emicizumab è in grado di ridurre dell'87% il tasso annualizzato di sanguinamento (*annualized bleeding rate* - ABR). Nei 24 pazienti del braccio C per i quali erano presenti i dati, è stato calcolato che la profilassi con emicizumab ha comportato una riduzione del tasso di sanguinamento del 79% rispetto alla profilassi con agenti bypassanti che ricevevano precedentemente. Lo stesso tipo di analisi nello studio HAVEN 2 [52], di fase 3, ha rilevato, invece, nei 15 pazienti pediatrici ( $< 12$  anni) per i quali erano disponibili i dati, una riduzione di ABR del 99% rispetto alla precedente profilassi con agenti bypassanti.

Emicizumab, una volta raggiunto lo *steady state*, fornisce un livello di protezione efficace e sostenuto nel tempo, dal momento che la sua emivita è di

alcune settimane [48]. Il fascino che ricopre per il paziente dipende in larga parte dalla modalità di somministrazione, non più endovenosa, ma sottocutanea, e dalla frequenza di somministrazione, generalmente ogni 1-2 settimane. È anche stato dimostrato che la profilassi con emicizumab è associata a miglioramenti sostanziali e significativi nella qualità di vita correlata alla salute [53].

Alla luce di questi importanti risultati di emicizumab nel controllo delle emorragie e della migliore maneggevolezza rispetto alle somministrazioni endovenose che caratterizzano gli altri prodotti generalmente usati in emofilia, è lecito domandarsi se abbia ancora senso effettuare l'ITI.

Dal fronte clinico, la domanda che i partecipanti agli incontri si sono posti è stata se fosse ancora opportuno effettuare il trattamento per l'eradicazione dell'inibitore, vista l'innovazione che ha portato emicizumab: la risposta che è emersa dal dibattito vede ancora l'eradicazione con il fattore VIII come gold standard. Come ribadito anche dalle più recenti linee guida WFH [1], è necessario quantomeno tentare di eradicare l'inibitore, perché la sua presenza è un fattore prognostico negativo per il paziente [36, 37], perché gli agenti bypassanti per la gestione dei sanguinamenti hanno minor efficacia e maggiori effetti collaterali (es. rischio di trombosi con aPCC) [51, 54] e per le situazioni, come quella di un intervento chirurgico, in cui è necessario premunirsi contro il rischio emorragico somministrando dosi massive di prodotto; emicizumab, infatti, non è in grado di garantire l'emostasi in questi casi. Inoltre, avere la possibilità di tornare ad assumere la terapia sostitutiva con FVIII è sempre un vantaggio. Lo stesso studio HAVEN 1 [51] ha messo in luce che in corso di trattamento con emicizumab si sono verificati diversi sanguinamenti.

Ulteriori opzioni terapeutiche sono in corso di sperimentazione e la stessa terapia genica sembra ora profilarsi all'orizzonte come una possibilità concreta [55]. Tuttavia, quest'ultima sarà preclusa ai pazienti che hanno sviluppato l'inibitore. L'eradicazione dell'inibitore mediante ITI si conferma, pertanto, l'obiettivo a cui puntare anche nel prossimo futuro e il ricorso a emicizumab da solo deve avvenire solo dopo il fallimento della terapia con ITI.

La differenza rispetto al passato è che la commercializzazione di nuovi prodotti come emicizumab consente di tentare protocolli di combinazione emicizumab + ITI che sono meno invasivi per il paziente e più sostenibili anche dal punto di vista economico.

Il gruppo di lavoro di Carcao e colleghi [56], su basi puramente teoriche, aveva ipotizzato di modificare l'algoritmo di gestione del paziente con inibitore per introdurre la profilassi di combinazione emicizumab + ITI (Figura 2), nell'ipotesi che essa possa garantire un'adeguata prevenzione del sanguina-

mento, diminuire la necessità di accessi venosi centrali e al contempo mantenere una ragionevole probabilità di successo della ITI.

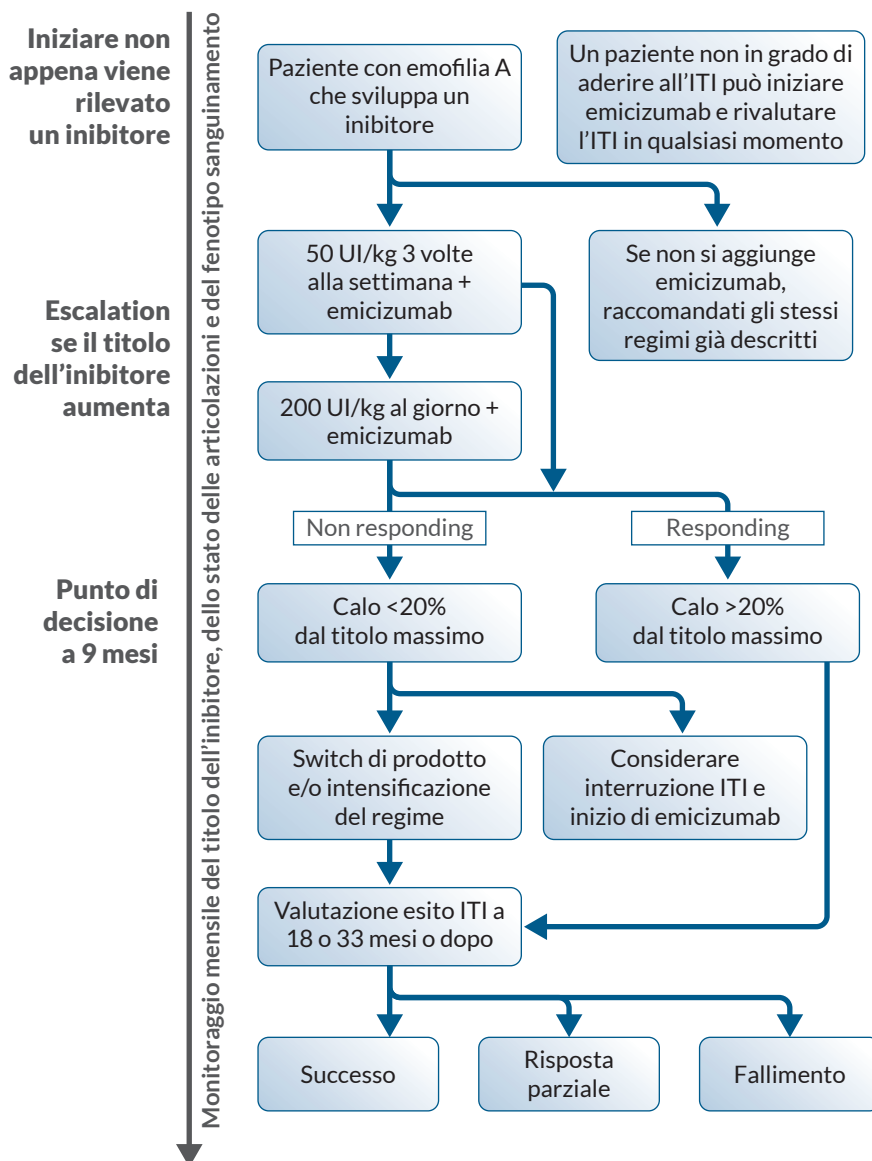
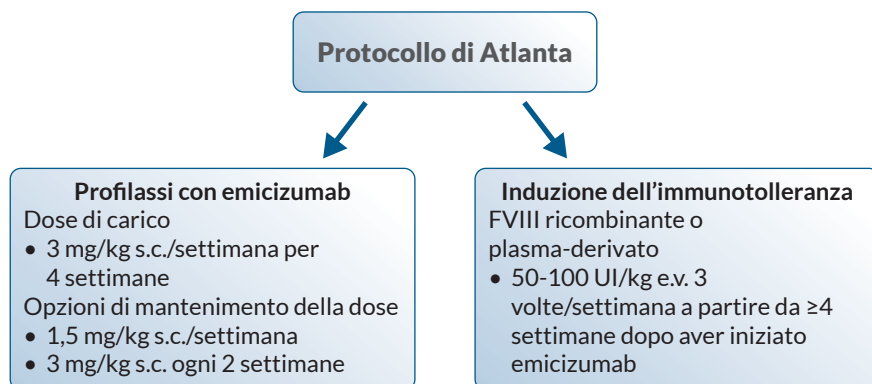


Figura 2. Proposta del gruppo di Carcao e colleghi per la gestione del paziente affetto da emofilia A con inibitore. Modificata da [56]



**Figura 3. Protocollo di Atlanta per la gestione del paziente emofilico con inibitore. Modificato da [57]**

Una prima esperienza di profilassi di combinazione emicizumab + ITI è stata pubblicata da Batsuli e colleghi nel 2019 [57]. Si tratta di una case series di 7 pazienti pediatrici con emofilia A grave e inibitore: oltre a emicizumab, 6 soggetti hanno ricevuto 3 diversi concentrati di FVIII ricombinante alla dose di 100 UI/kg per 3 volte alla settimana e 1 paziente ha ricevuto un FVIII plasma-derivato alla dose iniziale di 50 UI/kg tre volte alla settimana. Il protocollo utilizzato è stato denominato “Protocollo di Atlanta” ed è riportato nella Figura 3.

I risultati sono stati incoraggianti. Per 5 pazienti erano già stati fatti precedentemente dei tentativi di ITI. Tre pazienti hanno raggiunto la negativizzazione dell’inibitore in 40 settimane o meno e 2 di questi pazienti hanno ottenuto un normale recovery “in vivo” del FVIII, ma tutti, al termine del periodo di osservazione descritto nello studio, hanno proseguito il protocollo di Atlanta, che può quindi rappresentare un approccio interessante nei pazienti pediatrici con emofilia e inibitore.

Il protocollo di Tokyo [58], invece, è stato testato solo su 3 pazienti, che hanno mostrato una riduzione del titolo dell’inibitore, in assenza di manifestazioni trombotiche e di anomalie di laboratorio. Tale protocollo ha impiegato emicizumab a bassa dose (50 UI/kg) due volte alla settimana in combinazione con emicizumab.

Altri studi che puntano ad approfondire la profilassi di combinazione ITI + emicizumab sono in corso: ad esempio lo studio osservazionale prospettico

di coorte MOTIVATE [59] è ancora in fase di reclutamento. Ha l'obiettivo di analizzare 120 pazienti suddivisi in 3 gruppi:

- ITI;
- ITI + emicizumab;
- emicizumab o aPCC o rFVIIa.

Tali nuovi dati potranno essere di ausilio nelle scelte terapeutiche.

Nel lavoro pubblicato nel 2020 da Escuriola-Ettinghausen e colleghi [60], il gruppo di panelist ha suggerito tre possibili approcci nei confronti del paziente con pregresso inibitore eradicato con ITI in associazione con emicizumab, i cui vantaggi e punti ancora aperti sono stati discussi dai clinici nel corso degli incontri e sono riportati qui di seguito.

1. Proseguire la profilassi con emicizumab dopo aver sospeso gradualmente il fattore VIII:
  - a. non si sa per quanto tempo persisterà la tolleranza in assenza di esposizione al fattore VIII e quale sarà, dunque, il rischio di recidiva dell'inibitore;
  - b. non si conosce quale potrebbe essere la risposta del paziente al successivo contatto con il fattore VIII, per esempio in caso di chirurgia o emorragia;
  - c. il paziente potrebbe perdere la capacità di praticare l'autoinfusione con il fattore VIII;
  - d. non è ancora chiaro con quale schema dovrebbe avvenire la graduale sospensione del fattore VIII.
2. Proseguire la profilassi con emicizumab aggiungendo basse dosi/minori frequenze di infusione di fattore VIII:
  - a. il paziente manterrebbe la tolleranza al fattore VIII;
  - b. il paziente preserverebbe la capacità di autoinfondersi;
  - c. rimane da chiarire quale sia la dose di fattore VIII da utilizzare;
  - d. rimane da chiarire quale concentrato di fattore VIII usare;
  - e. rimane da chiarire quale sia l'intervallo di infusione ideale;
  - f. rimane da chiarire per quanto tempo occorre continuare a somministrare il fattore VIII.
3. Sospendere la profilassi con emicizumab (se effettuata durante la ITI) e continuare la profilassi con il solo fattore VIII:
  - a. il paziente manterrebbe la tolleranza al fattore VIII;
  - b. il paziente preserverebbe la capacità di autoinfondersi;
  - c. il paziente continuerebbe a ricevere la sua terapia d'elezione, cioè il trattamento sostitutivo con il FVIII, anche se perderebbe la possibilità di utilizzare un farmaco vantaggioso dal punto di

vista della via di somministrazione e della frequenza di infusione;

- d. si eviterebbe di dover disporre di due farmaci, uno per la profilassi e l'altro per il trattamento di emorragie intercorrenti e per la chirurgia;
- e. rimane da chiarire se sia meglio continuare con lo stesso concentrato di FVIII usato per la ITI o se preferire per esempio un FVIII EHL.

In merito agli ultimi due punti evidenziati nell'approccio n. 2, il già citato lavoro di Carcao e colleghi [56] ha suggerito di mantenere la somministrazione del fattore VIII una volta alla settimana per 6 mesi, a cui dovrebbero seguire altri 6 mesi di somministrazione del FVIII una volta ogni due settimane. Trascorsi questi due periodi, secondo il FIT group, il fattore VIII dovrebbe essere sospeso. Il monitoraggio per l'insorgenza di inibitore dovrebbe essere effettuato con regolarità sia durante questi 12 mesi, sia in seguito.

Lo stesso gruppo di Carcao [56], in merito all'approccio n. 3, sottolinea che, data la maneggevolezza di emicizumab in termini di via di somministrazione e di frequenza di somministrazione, difficilmente il paziente che l'ha utilizzato vorrà sospenderlo.

Tuttavia, lo statunitense Guy Young nella sua review del 2019 [61] si dichiara a netto favore dell'approccio n. 3, asserendo che la profilassi con il fattore VIII dopo eradicazione dell'inibitore dovrebbe continuare per tutta la vita e che non c'è un rationale alla base dell'approccio FVIII + emicizumab, che oltretutto risulterebbe più costoso.

Nell'esperienza dei clinici presenti ai meeting, i pazienti (o i loro caregiver) che sono andati incontro a eradicazione dell'inibitore hanno sentimenti contrastanti nei confronti della gestione post-ITI, anche alla luce della recente introduzione di emicizumab quale nuova opzione terapeutica. L'idea di iniziare una profilassi con il solo emicizumab dà loro una sensazione di liberazione da un trattamento quotidiano endovenoso sfiancante e faticoso, che spesso si protrae per alcuni anni (considerando sia l'ITI di prima linea e sia l'eventuale ricorso a rescue ITI) e può complicarsi con emorragie intercorrenti a volte difficili da trattare con agenti bypassanti.

I pazienti, pur manifestando interesse per questa nuova profilassi, che percepiscono essere correlata a un miglioramento della loro qualità di vita, al contempo si mostrano spesso preoccupati relativamente al rischio di recidiva dell'inibitore in assenza di esposizione al fattore VIII. D'altro canto l'eventuale associazione del fattore VIII a emicizumab potrebbe rappresentare per molti di loro un ritorno alla "schiavitù" delle infusioni per via endovenosa. Vogliono avere inoltre certezze sulla sicurezza nel lungo termine di un far-



maco di così recente approvazione. Sono infine consapevoli che emicizumab è efficace solo in profilassi e che quindi le emorragie intercorrenti e le preparazioni a interventi chirurgici vanno trattati con il fattore VIII.

Le più recenti linee guida WFH [1] non si pronunciano in merito all'uso di emicizumab prima, durante, dopo o al posto del trattamento ITI, sostenendo che sono necessari ulteriori studi clinici per poter trarre una conclusione in merito a questo. Dopo l'eradicazione, però, raccomandano di iniziare la profilassi con il FVIII e sottolineano il fatto che, tra gli EHL, emorotocog alfa è l'unico a essere stato testato per il suo potenziale tollerogenico nella prevenzione dell'insorgenza di inibitore e nell'induzione dell'immunotolleranza.

Per il momento la terapia di combinazione ITI + emicizumab sembra essere promettente e aver dato risultati preliminari incoraggianti, con un buon controllo del sanguinamento, una minor frequenza di infusione, un minor ricorso agli accessi venosi centrali e un considerevole risparmio economico derivante dall'impiego di dosi inferiori di fattore VIII.

## 6 Eradicazione incompleta dell'inibitore: strategie nella pratica clinica

Come rilevato dalla condivisione dell'esperienza dei clinici scriventi, nella pratica clinica si incontrano anche pazienti in cui l'eradicazione è stata incompleta, cioè si rileva una negativizzazione dell'inibitore, ma la curva farmacocinetica (PK) risulta inadeguata. In tali casi i tentativi di *washout* dell'ITI sono spesso seguiti da incremento del titolo dell'inibitore e dal manifestarsi di importanti eventi emorragici.

Non esiste al momento un algoritmo validato per la gestione di questi pazienti. Dal confronto nel corso dei meeting è emerso che allo stato attuale in Italia non è più possibile protrarre la ITI per anni. Oltre alla scarsa tollerabilità da parte del paziente, infatti, tale terapia non è più considerata sostenibile nemmeno da un punto di vista economico, soprattutto alla luce delle nuove possibili strategie di profilassi con prodotti non sostitutivi, da soli o in combinazione con il fattore VIII.

L'uso di FVIII come rescue ITI comporta l'uso di volumi elevati di prodotto, che porta l'infusione a durare parecchi minuti e rende necessario il posizionamento di cateteri venosi, non sempre ben tollerati dal paziente.

Il confronto tra i clinici ha posto in evidenza ancora una volta la necessità di personalizzare la terapia sulla base della curva PK, della tollerabilità del paziente e della risposta clinica.

Una strategia da adottare potrebbe essere l'utilizzo della profilassi con emicizumab associata alla somministrazione settimanale di concentrato di FVIII. In particolare, si potrebbe continuare l'ITI durante le prime tre settimane di somministrazione di emicizumab (periodo necessario per il raggiungimento di livelli plasmatici di *steady-state* di emicizumab) e, successivamente, sospendere l'ITI e continuare la somministrazione settimanale di concentrato di FVIII, al fine di mantenere nel paziente la "memoria immunologica" del FVIII ed evitare un rialzo dei livelli di inibitore. Resta da definire la dose di FVIII da somministrare e il tipo di concentrato da utilizzare, se continuare con lo stesso FVIII usato in ITI o somministrare un concentrato FVIII EHL. È chiaro che sarà necessario un periodico monitoraggio di laboratorio per valutare se l'inibitore rimane negativo o è presente a livelli bassi e tali da consentire di utilizzare, in caso di emorragie intercorrenti o chirurgie, la terapia sostitutiva con FVIII.

Un'opzione alternativa considerata è stata la somministrazione di emicizumab da solo, evitando completamente il FVIII, nella speranza che l'inibitore si abbassi ulteriormente o si mantenga non rilevabile, in modo da poter consentire l'uso di FVIII in caso di necessità (chirurgie, emorragie intercorrenti).

## 7 Eradicazione completa dell'inibitore: quali farmaci somministrare dopo? Strategie in letteratura e nella pratica clinica

Nella maggior parte dei casi, dopo l'eradicazione, ci si domanda se sia prudente effettuare lo switch a un altro prodotto. Con la disponibilità crescente di prodotti e la maggior facilità con cui i pazienti effettuano lo switch, tale questione è sempre più dibattuta [62]. Diversi sembrano essere i motivi sia clinici, sia di praticità per effettuare lo switch: dal miglior profilo di sicurezza (reale o percepito) del concentrato, ai minori effetti collaterali, al volume finale del prodotto, alla maggior facilità di conservazione, all'emivita prolungata, ecc. [62].

Tuttavia, molti pazienti sviluppano un forte legame psicologico con il prodotto che utilizzano e sono restii a effettuare uno switch, specialmente se hanno una storia personale o familiare di inibitore o se sono portatori di una mutazione ad alto rischio di sviluppo dell'inibitore. I loro timori nei confronti dello switch riguardano principalmente lo sviluppo di inibitori e le incertezze sulla sicurezza di un nuovo prodotto [10].

Efmoroctocog alfa è l'unico EHL per il quale al momento ci siano delle evidenze di sicurezza a livello di switch dopo successo della ITI effettuata con un altro prodotto [6, 63]. I dati presenti in letteratura, tuttavia, sono limitati, in quanto i pazienti con pregresso inibitore sono spesso esclusi dagli studi clinici. Per una consistente percentuale di pazienti (si calcola circa il 15% degli emofilici gravi), pertanto, si ha timore di effettuare lo switch a EHL in quanto si teme la nuova insorgenza di inibitore. Alcuni studi, in effetti, hanno messo in guardia da questa evenienza e hanno suggerito che, se si vuole comunque effettuare lo switch, sia necessario attendere molto tempo. In particolare, le linee guida sull'uso degli EHL della *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation* (UKHCDO) [64] suggeriscono che i pazienti con storia di inibitore che siano stati tollerizzati nell'arco degli ultimi 12 mesi non debbano effettuare lo switch ad altri concentrati di FVIII.

Tuttavia alcune esperienze cliniche pubblicate sull'argomento sembrano andare nella direzione opposta.

In particolare, la review della letteratura di Coppola e colleghi [65] ha analizzato tutte le pubblicazioni che fornivano dati sufficienti circa l'insorgenza

di inibitore a seguito di switch nell'emofilia A, senza limiti temporali, per un totale di 29 studi prospettici, concludendo che i dati attualmente presenti in letteratura non dimostrano un aumentato rischio di sviluppo di inibitore né altri problemi di sicurezza a seguito dello switch a un altro FVIII. Gli stessi autori, però, suggeriscono prudenza in caso di pazienti con elevato rischio di inibitore, incluso coloro che devono essere sottoposti a intervento chirurgico o trattamento intensivo, ma anche coloro che hanno un'anamnesi familiare positiva e i portatori di mutazioni note per essere associate allo sviluppo di inibitori. In letteratura mancano dati consistenti su switch e ricorrenza di inibitori dopo eradicazione. In ogni caso si suggerisce di effettuare un test per la presenza di inibitore prima e dopo lo switch allo scopo di identificare l'eventuale insorgenza di inibitori *de novo*.

Alcuni anni fa l'AICE [66] ha somministrato un questionario ai direttori dei centri dell'emofilia affiliati, ottenendo in larga maggioranza la risposta che uno switch tra due diversi FVIII non desta preoccupazione in merito al rischio di insorgenza di inibitore.

Inoltre, sono stati pubblicati i risultati derivanti da alcuni studi che hanno analizzato l'insorgenza di inibitore in soggetti affetti da emofilia A a seguito di switch nazionali imposti dalle autorità regolatorie. In particolare, uno studio prospettico canadese ha riportato un'incidenza dell'inibitore dell'1,9% (in 478 soggetti) e del 3% (in 339 soggetti) rispettivamente 12 e 24 mesi dopo lo switch, deciso dalla *Canadian Blood Agency* su suggerimento della *Association of Hemophilia Centre Directors of Canada* (AHCDC) e avvenuto nel 1994, dal FVIII plasma-derivato a quello ricombinante [67]. Alcuni anni dopo, nello stesso Paese, alcuni autori appartenenti all'AHCDC hanno valutato l'insorgenza di inibitore a seguito dello switch da quello stesso prodotto ricombinante di prima generazione a un concentrato ricombinante di seconda generazione in cui l'albumina umana era stata sostituita con saccarosio [68]. Nessuno dei pazienti analizzati a 12 mesi (n = 225) e 24 mesi (n = 189) ha rilevato inibitori *de novo* dopo lo switch, dal momento che i 4 pazienti che sono risultati positivi all'inibitore avevano già fatto rilevare una positività al basale [68].

In Irlanda, a seguito di procedure di gara nazionali, nel 2003-2004 è stato effettuato uno switch di massa da concentrati di rFVIII prodotti all'interno di cellule dell'ovaio di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary* - CHO) a concentrati di rFVIII prodotti in cellule renali di criceto neonato (*Baby Hamster Kidney* - BHK). Con l'obiettivo di valutare se le modifiche post-traduzionali, avvenendo in due tipi diversi di cellule, potessero aver determinato delle modifiche nell'immunogenicità e nella quantità di prodotto formato, sono stati osservati 94 soggetti per un periodo di 20 mesi dopo lo switch: è stata rilevata l'insor-

genza di inibitore *de novo* in 1 soggetto e di inibitori transitori ricorrenti in 3 pazienti [69]. Alcuni anni dopo, nel 2006, nello stesso Paese e ancora a seguito di procedure di gara, è stato effettuato un nuovo switch di massa a un FVIII full-length ricombinante privo di albumina [70]. Su 96 pazienti senza storia di inibitore, uno solo ha fatto rilevare l'insorgenza di inibitore *de novo* [70].

Per questioni di contrattazione nazionale, nel Regno Unito circa la metà dei pazienti affetti da emofilia A grave ha effettuato lo switch a un fattore VIII ricombinante di terza generazione: l'analisi condotta non ha riportato alcuna differenza significativa ( $p = 0,06$ ) nell'incidenza degli inibitori in 516 pazienti che avevano effettuato lo switch (4 *de novo*) rispetto a 682 che non avevano effettuato lo switch (1 *de novo*). Sono stati rilevati 6 inibitori aggiuntivi, ma non inclusi nell'analisi: 2 al basale, 1 in un soggetto che ha utilizzato più prodotti e 3 inibitori recidivati [71].

Nel commentare 3 dei 5 studi relativi a switch nazionali appena descritti, la review di Santagostino e colleghi [72] ha concluso che lo switch non risulta associato a un aumentato rischio di sviluppo di inibitore, rilevando tuttavia la necessità di uno stretto monitoraggio e caldeggiando l'inserimento in un database centralizzato che raccolga i dati sull'incidenza di inibitore.

Un ulteriore switch su larga scala è stato analizzato da Dubé e colleghi [73]: nel 2015, a seguito di una gara a livello della provincia del Quebec (Canada), la maggior parte delle persone affette da emofilia A residenti nella zona hanno effettuato lo switch a un fattore VIII ricombinante di terza generazione B-deleto. Tale studio osservazionale prospettico ha analizzato 135 pazienti pediatrici e adulti con emofilia A di grado moderato o grave che non presentavano inibitori e ha testato l'attività del FVIII e l'insorgenza di inibitori ogni 6 mesi per un totale di un anno. Tra loro vi erano 125 pazienti che avevano appena effettuato lo switch a un concentrato di FVIII ricombinante di terza generazione a molecola intera e 10 pazienti che avevano proseguito senza cambiare prodotto. Solo due dei pazienti (1,6%) che avevano effettuato lo switch hanno sviluppato l'inibitore 6 mesi dopo e per uno di essi l'inibitore è risultato transitorio, mentre per l'altro la negativizzazione dell'inibitore è avvenuta in 17 mesi. Inoltre nessuno dei pazienti con storia di inibitore ha presentato recidiva di inibitore. Gli autori di tale lavoro hanno concluso che lo sviluppo di inibitori nei pazienti che avevano effettuato lo switch è risultato confrontabile con quello di altri studi già pubblicati.

Per quanto riguarda il rischio di recidiva di inibitore dopo eradicazione dello stesso con ITI, lo studio retrospettivo di coorte descritto da Antun e colleghi del 2015 [74] ha valutato 64 pazienti con diagnosi di emofilia A grave o moderata (FVIII < 2%) e storia di inibitore trattato con successo mediante ITI.

I soggetti in analisi provenivano da 12 centri di cura per l'emofilia statunitense. Ben 19 pazienti (il 30%) hanno avuto recidiva di inibitore: di questi, 12 (29% del totale degli aderenti alla profilassi) sono stati aderenti alla profilassi con FVIII prescritta dopo la prima eradicazione, 5 (29%) non sono stati aderenti, mentre di 2 pazienti (33%) non è stato possibile valutare l'aderenza per mancanza di dati. Tale percentuale è più elevata di quella presente in letteratura: un confronto [75] con diversi altri studi [26, 30, 32, 76-80], mostra infatti percentuali mai maggiori del 13%. Tuttavia si ritiene che ciò possa almeno parzialmente dipendere dalle differenze nella definizione di ottenimento della tolleranza e di recidiva degli inibitori. Non sono state rilevate differenze nel rischio di recidiva dell'inibitore correlate al regime ITI (primo o successivo ciclo di ITI, tipo di FVIII utilizzato, frequenza o dosaggio utilizzati, durata dell'ITI in anni) [74]. Invece i fattori associati in modo statisticamente significativo alla recidiva dell'inibitore sono stati:

1. aver ricevuto una terapia immunomodulante nel corso della ITI, specialmente se con rituximab. Tale anticorpo monoclonale ha come bersaglio i linfociti B: questo potrebbe aver determinato un abbassamento dell'inibitore senza però aver fatto ottenere una vera e propria tolleranza. In tali soggetti, inoltre, la ITI era durata più a lungo, la proporzione di pazienti con picco > 100 UB/ml era maggiore e l'insorgenza di recidiva era stata più rapida rispetto agli altri soggetti in studio. Tuttavia, benché il *pvalue* risultasse al di sotto di 0,05, la numerosità campionaria era piuttosto bassa, con un totale di 5 pazienti che avevano effettuato la terapia immunomodulante, di cui 4 avevano avuto la recidiva e 3 di essi avevano ricevuto rituximab;
2. un livello di recupero del FVIII <85%. Quest'ultimo è stato associato a probabilità 3 volte maggiori di recidiva dell'inibitore rispetto a un livello di recupero del FVIII >85%. Attualmente, tuttavia, nella pratica clinica viene utilizzato un livello >66% come indicativo di una tolleranza.

Inoltre, nei 6 mesi precedenti la recidiva dell'inibitore, 12 pazienti avevano subito un intervento chirurgico e 6 di essi avevano sviluppato l'inibitore: i 3 pazienti per i quali il decorso post-operatorio era stato complicato da infezioni hanno tutti avuto recidiva di inibitore.

Da questo studio, pertanto, si evince che il livello di recupero del FVIII >85% è un fattore prognostico favorevole per quanto riguarda l'insorgenza di inibitore. Inoltre il monitoraggio deve essere ancora più stringente nei soggetti che hanno ricevuto rituximab.

I dati preliminari di uno studio giapponese post-marketing sull'uso di efmo-roctocog alfa [81], dal disegno osservazionale prospettico, ha rilevato l'assen-

za di sviluppo di inibitore nei 70 pazienti che avevano ricevuto il suddetto concentrato di FVIII. Tra essi, erano presenti anche 7 pazienti con storia di inibitore.

Infine, lo studio real-world a singolo centro di Tagliaferri e colleghi [6], già citato nel Capitolo 1, ha raccolto e analizzato dati riguardanti 18 pazienti che hanno effettuato lo switch a efmorotocog alfa, di cui 15 con emofilia A di grado grave e 3 di grado moderato. Inoltre, 3 pazienti avevano una storia di inibitore (2 HR pregresso e 1 LR transitorio). Non si è verificata l'insorgenza di inibitore per nessuno dei pazienti in studio nel periodo di osservazione di 18 mesi.

È stato dibattuto il tema della frequenza di somministrazione in caso di switch a efmorotocog alfa. In alcuni centri si parte con la somministrazione ogni 3 giorni, mentre in altri 2 volte alla settimana. Però, dopo il raggiungimento dello *steady state*, si riesce a ridurre la frequenza di somministrazione in molti casi a una volta ogni 4 giorni e in casi selezionati persino a una volta ogni 5 o 6 giorni. I pazienti pediatrici e le loro famiglie presentano generalmente un elevato livello di soddisfazione nei confronti della riduzione della frequenza di somministrazione, dal momento che con il concentrato a emivita standard (SHL) precedente non era possibile ridurre la frequenza della somministrazione al di sotto di ogni 3 giorni. Con EHL si può, in generale, offrire una migliore protezione senza aumentare il consumo di FVIII.



## 8 Efmoroctocog alfa nell'ITI: dati dalla letteratura

Nel corso dei meeting si sono analizzati i dati disponibili sull'argomento.

Efmoroctocog alfa (Elocta<sup>®</sup>, Swedish Orphan Biovitrum AB, Stockholm, Sweden) è il primo fattore VIII ricombinante ad emivita prolungata (EHL) approvato in Italia. La produzione della molecola è realizzata con la tecnologia del DNA ricombinante, in una linea di cellule embrionali renali umane (HEK 293) [82] senza l'aggiunta di alcuna proteina esogena di origine umana o animale nelle colture cellulari, nella purificazione o nella formulazione finale. Il farmaco è costituito dalla molecola di FVIII, delecto del dominio B, unito con legame covalente al dominio Fc dell'immunoglobulina (Ig) G1 umana. Nell'organismo la regione Fc dell'IgG1 umana si lega al recettore neonatale dell'Fc, recettore che fa parte di un meccanismo naturale di ricircolo delle immunoglobuline e che le protegge dalla degradazione lisosomiale, riportandole nel torrente ematico.

Efmoroctocog alfa [83] si lega al recettore neonatale dell'Fc e utilizza lo stesso meccanismo naturale descritto sopra, ritardando la degradazione lisosomiale e conferendo un'emivita plasmatica prolungata di 1,5 volte [84, 85]. La coniugazione di efmoroctocog con Fc consente anche di promuovere la tolleranza antigenica nei confronti del FVIII [84], inducendo la regolazione delle cellule T.

Nel frammento Fc delle IgG sono stati identificati almeno due epitopi del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II in grado di attivare le cellule T regolatorie CD4<sup>+</sup> (T<sub>reg</sub>) [86]. Tali epitopi, denominati "Tregitopes", se messi in incubazione *in vitro* con cellule mononucleate di sangue periferico, conducono alla soppressione della secrezione di citochine effettrici, riducono la proliferazione dei linfociti T e determinano l'aumento dei marcatori di superficie associati ai T<sub>reg</sub>. *In vivo*, l'omologo murino dell'Fc determina la soppressione della risposta immunitaria nei confronti di un immunogeno noto. Si può, pertanto, ipotizzare che l'Fc coniugato a efmoroctocog alfa sia in grado di orientare la risposta immunitaria verso la tolleranza mediante un meccanismo T<sub>reg</sub>-mediato.

Efmoroctocog alfa ha dimostrato di essere sicuro ed efficace nella prevenzione e nel trattamento degli eventi emorragici dei pazienti con emofilia A

grave sia negli adulti [85, 87] che nei bambini [87, 88] ed è al momento l'unico EHL che ha anche l'indicazione per la popolazione pediatrica [89]. Pertanto, data l'età media di insorgenza di inibitore, efmoctocog alfa può essere utilizzato per l'eradicazione di inibitore tramite ITI, anche nella popolazione pediatrica.

Il primo lavoro pubblicato sull'uso di efmoctocog alfa nell'ITI è quello di Ragni e collaboratori [90]. Due cugini di primo grado affetti da emofilia A, portatori dello stesso pattern genetico con storia familiare di inibitori, sono stati posti a confronto. Il primo è stato trattato fin dall'età di 5 mesi con uno SHL sviluppando un inibitore ad alto titolo (22,4 BU) dopo 15 giorni di esposizione; l'ITI è stata iniziata con lo stesso SHL a dosaggio elevato non appena il titolo dell'inibitore è sceso sotto le 10 BU. Dopo ottantatré settimane di ITI, l'inibitore è sceso al di sotto di 0,6 BU. In seguito è stato effettuato lo switch a efmoctocog alfa 25 UI/kg due volte alla settimana. Il paziente ha mostrato una buona compliance e i livelli di inibitore si sono mantenuti negativi. Il cugino, invece, ha ricevuto fin dall'età di 8 mesi efmoctocog alfa una volta alla settimana e ha manifestato, dopo 8 giorni di esposizione, solo l'insorgenza di inibitore transitorio a basso titolo (1,4 BU). Il paziente ha proseguito profilassi con efmoctocog alfa allo stesso dosaggio. Alcune settimane dopo, a seguito dello sviluppo di emorragie post-traumatiche, il dosaggio di efmoctocog alfa è stato aumentato a 100 UI/kg due volte alla settimana e poi ridotto alcune settimane dopo. Dopo 37 settimane, il paziente ha raggiunto la negativizzazione dell'inibitore (<0,6 BU).

Una case series pubblicata da Malec e colleghi [91] ha descritto 3 pazienti pediatrici affetti da emofilia A grave con picchi storici di inibitore >5 BU che hanno effettuato ITI utilizzando efmoctocog alfa. Due soggetti erano al loro primo tentativo di ITI, un terzo l'ha effettuata come rescue. Nessuno di essi aveva ricevuto efmoctocog alfa in precedenza. Nei due pazienti trattati in prima linea, efmoctocog alfa è stato iniziato al raggiungimento di valori di inibitore inferiori a 10 BU. Il dosaggio con cui è stata iniziata l'ITI è stato di 100-200 UI/kg a giorni alterni o tre volte alla settimana. Durante l'ITI non si sono verificati né sanguinamenti che abbiano richiesto un aumento della dose di efmoctocog alfa o la somministrazione di agenti bypassanti, né complicanze trombotiche. In tutti e 3 i soggetti è stata ottenuta la negativizzazione dell'inibitore in tempi molto rapidi (12 e 11 settimane nei pazienti con ITI di prima linea e solo 4 settimane nel paziente con rescue ITI).

Un'analisi retrospettiva multicentrica su pazienti con emofilia A grave ed elevati livelli di inibitore ha riportato un'ulteriore esperienza di efmoctocog alfa utilizzato per il trattamento di ITI. I risultati sono stati descritti in

due diverse pubblicazioni [92, 93]. La coorte aggregata comprendeva 9 pazienti con ITI di prima linea e 16 con rescue ITI. Nella coorte aggregata 24/25 pazienti avevano almeno un fattore per elevato rischio di fallimento dell'ITI. Tra i pazienti in prima linea, 8/9 hanno raggiunto la tollerizzazione in una mediana di 29,7 settimane, mentre il nono paziente è ancora in trattamento con ITI e ha comunque ridotto il titolo dell'inibitore. 8/16 pazienti con rescue ITI hanno raggiunto la negativizzazione dell'inibitore in una mediana di 29,6 settimane: tra questi, 2 hanno raggiunto anche la tollerizzazione e hanno in seguito continuato la profilassi con efmoctocog alfa. In questo sottogruppo di rescue ITI, la ITI con efmoctocog alfa è stata proseguita da 8 pazienti.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati preliminari dello studio prospettico verITI-8, studio ancora in corso [63]. Tale studio ha analizzato la responsabilità alla ITI di prima linea con efmoctocog alfa in pazienti con emofilia A e titoli elevati di inibitore. Dei 14 pazienti arruolati, al momento della pubblicazione 6 avevano raggiunto la tollerizzazione in un tempo mediano di 11,7 settimane. Non sono stati riportati eventi avversi.

Si è osservato come dosaggio e frequenza di somministrazione di efmoctocog alfa variassero tra gli studi citati, passando dalla somministrazione quotidiana alla somministrazione ogni 3 giorni. Per la ITI di prima linea con efmoctocog alfa, una risposta si è osservata già con dosaggi intermedi. Nel caso della rescue ITI, invece, la risposta è migliore se vengono utilizzati dosaggi elevati e somministrazioni giornaliere.

Altri 3 studi in cui efmoctocog alfa viene usato come ITI sono in corso [94–96]: si spera di avere nuovi dati a disposizione quanto prima.

Benché i dati pubblicati al momento non consentano ancora di trarre delle conclusioni definitive per via delle casistiche limitate, efmoctocog alfa ha finora dimostrato di poter ottenere l'eradicazione dell'inibitore sia se utilizzato come ITI di prima linea, sia se utilizzato come rescue ITI. In molti pazienti, anche con profilo di rischio elevato o molto elevato la risposta positiva è stata rapida. In coloro nei quali l'eradicazione non è stata completa, si è comunque osservata una riduzione del titolo dell'inibitore.

## 9 Switch a EHL in pazienti con pregresso inibitore

Un tema molto dibattuto è lo switch a rFVIII-EHL nei pazienti con pregresso inibitore. Negli studi registrativi questa tipologia di pazienti è esclusa dall'arruolamento, per cui non vi sono dati in merito.

L'analisi effettuata mediante Delphi panel e descritta da Martino e colleghi [97], in merito allo switch alle nuove proteine di fusione (FVIII coniugato con PEG e con Fc), ha osservato che, se da un lato qualsiasi modifica alla molecola nativa deve essere attentamente monitorata per il rischio di immunogenicità, dall'altro lato altre molecole PEGilate o coniugate a Fc utilizzate in ambiti clinici diversi non hanno fatto registrare risposte immunologiche preoccupanti. In linea teorica, tutte queste modifiche possono aumentare o ridurre l'immunogenicità.

Tuttavia gli studi registrativi degli EHL in commercio (efmorotocog alfa [85, 87, 88], ruriotocog alfa pegol [98], damotocog alfa pegol [99], turoctocog alfa pegol [100]) non hanno rilevato nuove insorgenze di inibitore, se non in un solo caso con turoctocog alfa pegol.

L'effetto immunomodulante del fattore VIII coniugato con Fc (efmorotocog alfa) volto alla soppressione della risposta immunitaria di cui si è accennato al Capitolo precedente è stato indagato da studi *in vitro* e *in vivo*, che ne hanno identificato un potenziale meccanismo di prestazioni favorevoli nel contesto dell'ITI mediante attivazione macrofagica [101] o mediante recettori cellulari [102] e supporterebbero l'uso di questo concentrato come alternativa al FVIII convenzionale per ottenere l'induzione della tolleranza in tempi più rapidi.

Lo studio presentato in un poster al congresso virtuale dell'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) nel luglio del 2020 dal gruppo di Oldenburg [103] ha analizzato alcuni dati provenienti da due studi osservazionali prospettici di fase IV ancora in corso: l'A-SURE [104], condotto in 9 paesi europei, e il PREVENT [105], che è stato effettuato in Germania. Sono stati considerati solo i pazienti affetti da emofilia di tipo A con storia di inibitore, allo scopo di valutare se questi soggetti fossero in grado di mantenere la tolleranza dopo lo switch a efmorotocog alfa.

I pazienti con queste caratteristiche erano 18 in ciascuno dei due studi: in nessuno dei 36 pazienti si è manifestata una recidiva di inibitore. Un'analisi

più approfondita dei dati raccolti retrospettivamente, non disponibili per tutti e 36 pazienti in studio, ha messo in luce che la mediana del picco storico era piuttosto bassa, cioè di 4,1 UB/ml e che la proporzione di *high-responder* (>5 UB/ml) era del 48,5%. L'80,6% di questi pazienti aveva ricevuto un trattamento ITI (per la restante percentuale l'inibitore era probabilmente transitorio), che ha avuto successo nel 100% dei casi, mentre nessuno dei pazienti considerati aveva ricevuto più di una ITI. Il tempo intercorso tra la negativizzazione dell'inibitore e lo switch a rFVIIIc è stato di 10,5 anni (mediana). La durata mediana del trattamento è stata di 24,8 mesi e nell'analisi erano stati coinvolti solo i pazienti con almeno 50 giorni di esposizione a efmoctocog alfa.

Lo studio concludeva che il rischio di recidiva di inibitore, in pazienti tollerizzati con storia di inibitore insorto con l'uso di un altro fattore VIII, è basso dopo uno switch a efmoctocog alfa.

Nel dibattito tra i clinici è stato sottolineato che nello studio presentato per almeno un paziente la durata del follow-up è stata soltanto di 4 mesi, un tempo troppo breve per poter trarre delle conclusioni. Dopo uno switch sarebbe opportuno osservare il paziente per almeno un anno. Durante la discussione è stato notato che i due studi da cui sono stati tratti i dati citati sono ancora in corso e che, una volta terminati, saranno sicuramente disponibili dati più affidabili. I partecipanti sottolineano come sarebbe anche utile che gli autori del poster raccogliessero presso i centri di partecipanti dati più completi circa il prodotto utilizzato per la ITI da questi pazienti.

I partecipanti al meeting ritengono che ulteriori studi sullo switch a efmoctocog alfa in pazienti con storia di inibitore sapranno certamente fare luce ulteriore su questi quesiti.

Un'altra caratteristica dello studio di Oldenburg di cui si è a lungo discusso è la tipologia di pazienti con storia di inibitore reclutati: si trattava, infatti, di soggetti che avevano raggiunto la tolleranza da lungo tempo, che non erano dovuti ricorrere a una rescue ITI e che avevano avuto un picco di inibitore non molto alto. Emerge che Oldenburg e colleghi, così come i clinici coinvolti negli incontri, hanno pertanto applicato un criterio di prudenza nel proporre lo switch ai pazienti con storia di inibitore. Studi su pazienti simili a quelli analizzati da Oldenburg sono certamente utili per risolvere il dubbio sull'opportunità o meno di proporre lo switch a pazienti con pregresso inibitore con queste caratteristiche, ma le conclusioni che si possono trarre non possono essere applicate a qualsiasi paziente con pregresso inibitore. I *caveat* permangono per i pazienti tollerizzati di recente, che hanno avuto una ITI complessa, che sono dovuti ricorrere a una rescue ITI, o che hanno avuto titoli e/o picco di inibitore elevati.

Occorre sempre ricordare che la risposta del singolo paziente alla terapia non è prevedibile e che la valutazione deve essere fatta *ad personam*. Per prendere una decisione occorre tenere in considerazione tutti i fattori sopra elencati e la motivazione del paziente a effettuare lo switch, unitamente alla sua disponibilità a sottoporsi a uno stretto monitoraggio. Sul piatto della bilancia vi sono da una parte il rischio di nuova insorgenza di inibitore e dall'altra il miglioramento delle proprietà farmacocinetiche del prodotto.

Il Centro di Parma ha iniziato nel 2017 ad eseguire gli switch a EHL e dopo circa un anno di esperienza li ha valutati anche nei pazienti con pregresso inibitore con determinate caratteristiche e molto motivati allo switch. È necessario procedere con molta cautela dato che i pazienti temono gli eventi avversi che potrebbero manifestarsi con un nuovo concentrato [10]. Collins e colleghi [64] consigliano di attendere almeno 12 mesi tra il raggiungimento della tolleranza e lo switch a EHL, mentre non danno indicazioni per i pazienti con inibitore a basso titolo transitorio.

Per quanto riguarda, invece, i casi in cui il picco storico dell'inibitore è stato molto elevato (>100 BU) o è stato necessario protrarre la ITI per molto tempo (>2 anni) prima di raggiungere l'eradicazione, l'esperienza dei centri coinvolti nell'incontro suggerisce di attendere 3-5 anni prima di procedere allo switch. Rimane aperta la questione se sia opportuno proporlo ai pazienti per i quali è stato necessario ricorrere alla rescue ITI. In ogni caso, per una definizione più precisa dei criteri e delle tempistiche di switch è necessaria la pubblicazione di dati *real world*.

Prima di effettuare lo switch è necessario un attento e approfondito colloquio e deve essere ottenuta la disponibilità del paziente ad eseguire, oltre alla curva di farmacocinetica, uno stretto follow-up sia clinico che laboratoristico (*trough level* e inibitore) nel primo anno (farmacocinetica, che viene eseguita all'inizio, controlli mensili previsti nei primi tre mesi, successivamente ogni tre mesi per il primo anno), oltre alla accurata compilazione del diario infusionale, cartaceo o elettronico, e della registrazione degli eventuali episodi emorragici intercorrenti. La registrazione elettronica puntuale permette una valutazione in tempo reale da parte dei medici del Centro sia della *compliance* alla terapia prescritta che dell'efficacia.

Il paziente inoltre, visto il cambiamento dello schema terapeutico rispetto ai concentrati SHL, generalmente a giorni fissi, deve essere disponibile a rimodulare i propri ritmi quotidiani. Secondo l'esperienza dei clinici coinvolti, l'impegno richiesto ai pazienti nel primo anno dopo lo switch viene accettato se vengono adeguatamente informati e se si instaura un patto chiaro con il paziente volto all'ottimizzazione della terapia. Dopo il primo anno di tratta-

mento, i successivi controlli riprendono secondo l'usuale pratica clinica: ogni 6 mesi negli adulti e ogni 3-4 mesi nei bambini.

In conclusione, nella nostra esperienza clinica, lo switch a efmorotocog alfa in pazienti con pregresso inibitore ha dato buoni risultati, consentendo anche in questo setting di ridurre la frequenza di somministrazione del farmaco, migliorare il *trough level* e quindi la protezione, ridurre gli episodi emorragici, aumentando, in generale, la soddisfazione dei pazienti al trattamento e la qualità di vita, senza insorgenza di nuovo inibitore in un periodo di osservazione superiore a 1,5 anni. Pertanto, alcuni pazienti con pregresso inibitore possono beneficiare dello switch a EHL, ma è necessario che vengano posti in stretto monitoraggio, specialmente nei primi 12 mesi.

## 10 Bibliografia

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6: 1-158; <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
2. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2017. October 2018. Available at <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1714.pdf>. Accessed September 8, 2020
3. Abbonizio F, Hassan HJ, Riccioni R, et al. New data from the Italian National Register of Congenital Coagulopathies, 2016 Annual Survey. *Blood Transfus* 2020; 18: 58-66; <https://doi.org/10.2450/2019.0211-18>
4. Rocino A, Coppola A, Franchini M, et al. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus* 2014; 12: 575-98; <https://doi.org/10.2450/2014.0223-14>
5. McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals* 2015; 43: 213-9; <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2015.05.012>
6. Tagliaferri A, Matichecchia A, Rivolta GF, et al. Optimising prophylaxis outcomes and costs in haemophilia patients switching to recombinant FVIII-Fc: a single-centre real-world experience. *Blood Transfus* 2019; 1-11; <https://doi.org/10.2450/2019.0220-19>
7. Codifa. Adynovi - preparazione iniettabile (Rurioctocog Alfa Pegol). <https://www.codifa.it/farmaci/a/adynovi-preparazione-iniettabile-rurioctocog-alfa-pegol-antiemorragici-vitamina-k>. Accessed September 8, 2020
8. Codifa. Jivi - Polvere (Damoctocog Alfa Pegol). <https://www.codifa.it/farmaci/j/jivi-damoctocog-alfa-pegol-antiemorragici>. Accessed September 8, 2020
9. Ar MC, Balkan C, Kavakli K. Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. *Turk J Haematol* 2019; 36: 141-54; <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0393>
10. von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life



- factor concentrates. *Haemophilia* 2017; 23: 566-74; <https://doi.org/10.1111/hae.13221>
11. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient Preference Adherence* 2015; 9: 1687-94; <https://doi.org/10.2147/PPA.S92520>
  12. Astermark J. FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. *Blood* 2015; 125: 2045-51; <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-535328>
  13. Whelan SFJ, Hofbauer CJ, Horling FM, et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. *Blood* 2013; 121: 1039-48; <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-444877>
  14. CDC. CHAMP | Hemophilia | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html>. Published February 27, 2017. Accessed June 25, 2020
  15. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Reviews* 2013; 27: 179-84; <https://doi.org/10.1016/j.blre.2013.06.002>
  16. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol* 2019; 102: 111-22; <https://doi.org/10.1111/ejh.13193>
  17. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1228-36; <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00230.x>
  18. Balkaransingh P, Young G. Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. *Ther Adv Hematol* 2018; 9: 49-61; <https://doi.org/10.1177/2040620717746312>
  19. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. Impact of inhibitors on hemophilia a mortality in the United States. *American Journal of Hematology* 2015; 90: 400-5; <https://doi.org/10.1002/ajh.23957>
  20. Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan MU, et al. Health-related quality of life and health status in persons with haemophilia A with inhibitors: A prospective, multicentre, non-interventional study (NIS). *Haemophilia* 2019; 25: 382-91; <https://doi.org/10.1111/hae.13731>
  21. Rocino A, Franchini M, Coppola A. Treatment and Prevention of Bleeds in Haemophilia Patients with Inhibitors to Factor VIII/IX. *J Clin Med* 2017; 6; <https://doi.org/10.3390/jcm6040046>

22. Armstrong EP, Malone DC, Krishnan S, et al. Costs and utilization of hemophilia A and B patients with and without inhibitors. *Journal of Medical Economics* 2014; 17: 798-802; <https://doi.org/10.3111/13696998.2014.953679>
23. DeKoven M, Karkare S, Lee WC, et al. Impact of haemophilia with inhibitors on caregiver burden in the United States. *Haemophilia* 2014; 20: 822-30
24. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; 14: 361-74; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01625.x>
25. Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the “Bonn Protocol”: predictive parameter for therapy duration and outcome. *Vox Sang* 1999; 77 Suppl 1: 49-54; <https://doi.org/10.1159/000056717>
26. Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, et al. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; 86: 983-8; <https://doi.org/10.1182/blood.V86.3.983.983>
27. Beutel K, Hauch H, Rischewski J, et al. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie* 2009; 29: 155-7
28. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, et al. Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995. *Haemophilia* 1999; 5: 32-9; <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1999.00195.x>
29. Colowick AB, Bohn RL, Avorn J, et al. Immune tolerance induction in hemophilia patients with inhibitors: costly can be cheaper. *Blood* 2000; 96: 1698-702
30. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009; 7: 1809-15; <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03615.x>
31. Mariani G, Kroner B; Immune Tolerance Study Group (ITSG). Immune tolerance in hemophilia with factor VIII inhibitors: predictors of success. *Haematologica* 2001; 86: 1186-93
32. Dimichele D. The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy. *Haemophilia* 2009; 15: 320-8; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01880.x>

33. Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia* 2015; 21: 365-73; <https://doi.org/10.1111/hae.12608>
34. Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol* 2018; 180: 501-10; <https://doi.org/10.1111/bjh.15053>
35. Hay CRM, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119: 1335-44; <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-369132>
36. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Vdovin V, et al. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. *Haemophilia* 2016; 22: 87-95; <https://doi.org/10.1111/hae.12774>
37. Rocino A, Cortesi PA, Scalone L, et al. Immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors: effectiveness and cost analysis in an European Cohort (The ITER Study). *Haemophilia* 2016; 22: 96-102; <https://doi.org/10.1111/hae.12780>
38. Valentino LA, Kempton CL, Kruse-Jarres R, et al. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. *Haemophilia* 2015; 21: 559-67; <https://doi.org/10.1111/hae.12730>
39. Auerswald G, Spranger T, Brackmann H-H. The role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the treatment of hemophilia A patients. *Haematologica* 2003; 88: EREP05
40. Orsini F, Rotschild C, Beurrier P, et al. Immune tolerance induction with highly purified plasma-derived factor VIII containing von Willebrand factor in hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *Haematologica* 2005; 90: 1288-90
41. Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Peiró-Jordán R, et al. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia* 2014; 20: 83-91; <https://doi.org/10.1111/hae.12263>
42. Velzen AS van, Peters M, Bom JG van der, et al. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe

- haemophilia A: a systematic review. *British Journal of Haematology* 2014; 166: 485-95; <https://doi.org/10.1111/bjh.12942>
43. Shoham-Kessary H, Gershon H. Isoantibodies in Immunoglobulin for Intravenous Use May Cause Erythrocyte Sequestration. *Vox Sanguinis* 1999; 77: 33-9; <https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.1999.7710033.x>
  44. Brackmann H-H, White GC, Berntorp E, et al. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia* 2018; 24 Suppl 3: 3-14; <https://doi.org/10.1111/hae.13445>
  45. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 206-13; <https://doi.org/10.1111/jth.12474>
  46. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, et al. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS ONE* 2013; 8: e57479; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057479>
  47. European Medicines Agency. Assessment report. Hemlibra. International non-proprietary name: emicizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002. 31 January 2019. EMA/125963/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Accessed November 5, 2020
  48. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2016; 127: 1633-41; <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-650226>
  49. Nogami K. Bispecific antibody mimicking factor VIII. *Thromb Res* 2016; 141 Suppl 2: S34-S35; [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30361-9](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30361-9)
  50. Mahlangu J. Emicizumab for the prevention of bleeds in hemophilia A. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19: 753-61; <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1626370>
  51. Oldenburg J, Levy GG. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 2194-5; <https://doi.org/10.1056/NEJMc1712683>
  52. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019; 134: 2127-38; <https://doi.org/10.1182/blood.2019001869>

53. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia* 2019; 25: 33-44; <https://doi.org/10.1111/hae.13618>
54. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109: 546-51; <https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-017988>
55. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 29-40; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908490>
56. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia* 2019; 25: 676-84; <https://doi.org/10.1111/hae.13762>
57. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, et al. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia* 2019; 25: 789-96; <https://doi.org/10.1111/hae.13819>
58. Joosten L, van Maanen R, van den Dries C, et al. PB0001 Off-label Dose Reduction of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3 (Suppl. 1): 1; <https://doi.org/10.1002/rth2.12229>
59. Sidonio R. Treatment of Hemophilia A Patients With FVIII Inhibitors. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023019>. Accessed November 5, 2020
60. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Königs C, et al. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. *Haemophilia* 2020 Sep 16. Epub ahead of print; <https://doi.org/10.1111/hae.14010>
61. Young G. How I treat children with haemophilia and inhibitors. *British Journal of Haematology* 2019; 186: 400-8; <https://doi.org/10.1111/bjh.15942>
62. Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood* 2012; 120: 720-7; <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-378927>

63. Malec L. rFVIII Fc for First-time Immune Tolerance Induction (ITI) Therapy: Interim Results from the Global, Prospective verITI-8 Study. OC 32.1. [https://academy.isth.org/isth/2019/melbourne/273778/lynn.malec.rfviii.fc.for.first-time.immune.tolerance.induction.28iti29.therapy.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Ace\\_id%3D1497%2Aces\\_id%3D22910](https://academy.isth.org/isth/2019/melbourne/273778/lynn.malec.rfviii.fc.for.first-time.immune.tolerance.induction.28iti29.therapy.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Ace_id%3D1497%2Aces_id%3D22910). Accessed November 5, 2020
64. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia* 2016; 22: 487-98; <https://doi.org/10.1111/hae.13013>
65. Coppola A, Marrone E, Conca P, et al. Safety of Switching Factor VIII Products in the Era of Evolving Concentrates: Myths and Facts. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 563-76; <https://doi.org/10.1055/s-0036-1581102>
66. Franchini M, Coppola A, Rocino A, et al. Perceived challenges and attitudes to regimen and product selection from Italian haemophilia treaters: the 2013 AICE survey. *Haemophilia* 2014; 20: e128-e135; <https://doi.org/10.1111/hae.12334>
67. Giles AR, Rivard GE, Teitel J, et al. Surveillance for Factor VIII Inhibitor Development in the Canadian Hemophilia A Population Following the Widespread Introduction of Recombinant Factor VIII Replacement Therapy. *Transfusion Science* 1998; 19: 139-48; [https://doi.org/10.1016/S0955-3886\(98\)00024-1](https://doi.org/10.1016/S0955-3886(98)00024-1)
68. Rubinger M, Lillicrap D, Rivard GE, et al. A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian haemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose. *Haemophilia* 2008; 14: 281-6; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01634.x>
69. Singleton E, Smith J, Kavanagh M, et al. Low risk of inhibitor formation in haemophilia patients after a change in treatment from Chinese hamster ovary cell-produced to baby hamster kidney cell-produced recombinant factor VIII. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1188-92;
70. Bacon CL, Singleton E, Brady B, et al. Low risk of inhibitor formation in haemophilia A patients following en masse switch in treatment to a third generation full length plasma and albumin-free recombinant factor VIII product (ADVATE®). *Haemophilia* 2011; 17: 407-11; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02430.x>

71. Hay CRM, Palmer BP, Chalmers EA, et al. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison. *Haemophilia* 2015; 21: 219-26; <https://doi.org/10.1111/hae.12563>
72. Santagostino E, Auerswald G, Benson G, et al. Switching treatments in haemophilia: is there a risk of inhibitor development? *Eur J Haematol* 2015; 94: 284-9; <https://doi.org/10.1111/ejh.12433>
73. Dubé E, Bonnefoy A, Merlen C, et al. A prospective surveillance study of inhibitor development in haemophilia A patients following a population switch to a third-generation B-domain-deleted recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2018; 24: 236-44; <https://doi.org/10.1111/hae.13410>
74. Antun A, Monahan PE, Manco-Johnson MJ, et al. Inhibitor recurrence after immune tolerance induction: a multicenter retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1980-8; <https://doi.org/10.1111/jth.13143>
75. Minno GD, Coppola A. Management of patients with long-term inhibitors: is immune tolerance an underestimated life-long solution? *Haemophilia* 2013; 19: 18-23; <https://doi.org/10.1111/hae.12052>
76. Unuvar A, Warriar I, Lusher JM. Immune tolerance induction in the treatment of paediatric haemophilia A patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2000; 6: 150-7; <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2000.00379.x>
77. Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, et al. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. *Haematologica* 2006; 91: 558-61;
78. Mariani G, Kroner B, Immune Tolerance Study Group (ITSG). Immune tolerance in hemophilia with factor VIII inhibitors: predictors of success. *Haematologica* 2001; 86: 1186-93;
79. Batlle J, Lopez MF, Brackmann HH, et al. Induction of immune tolerance with recombinant factor VIII in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* 1999; 5: 431-5; <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1999.00354.x>
80. Kucharski W, Scharf R, Nowak T. Immune tolerance induction in haemophiliacs with inhibitor to FVIII: high- or low-dose programme. *Haemophilia* 1996; 2: 224-8; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.1996.tb00141.x>



81. Taki M, Fukutake K, Kobayashi M, et al. PB 978 Initial Safety Results from a Prospective Post-marketing Surveillance Study Using rFVIII-Fc in the Real World Setting in Japanese Hemophilia A Patients. *Res Pract Thromb Haemost* 2017; 1 Suppl 1: 738; <https://doi.org/10.1002/rth2.12012>
82. Mancuso ME, Mannucci PM. Fc-fusion technology and recombinant FVIII and FIX in the management of the hemophilias. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 365-71; <https://doi.org/10.2147/DDDT.S47312>
83. Dumont JA, Liu T, Low SC, et al. Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophilia A mice and dogs. *Blood* 2012; 119: 3024-30; <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-367813>
84. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood* 2012; 119: 3031-7; <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-382846>
85. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014; 123: 317-25; <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-529974>
86. De Groot AS, Moise L, McMurry JA, et al. Activation of natural regulatory T cells by IgG Fc-derived peptide “Tregitopes.” *Blood* 2008; 112: 3303-11; <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-138073>
87. Nolan B, Mahlangu J, Pabinger I, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. *Haemophilia* 2020; 26: 494-502; <https://doi.org/10.1111/hae.13953>
88. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 967-77; <https://doi.org/10.1111/jth.12911>
89. European Medicines Agency. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Elocta efmorotocog alfa. Procedure no: EMEA/H/C/003964/P46/005.1 26 April 2019. EMA/467869/2019. Human Medicines Evaluation Division. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elocta>. Accessed November 5, 2020
90. Ragni MV, Alabek M, Malec LM. Inhibitor development in two cousins receiving full-length factor VIII (FVIII) and FVIII-Fc fusion protein. *Haemophilia* 2016; 22: e462-e464; <https://doi.org/10.1111/hae.13032>



91. Malec LM, Journeycake J, Ragni MV. Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia* 2016; 22: e552-e554; <https://doi.org/10.1111/hae.13064>
92. Carcao M, Shapiro A, Staber JM, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors-A retrospective analysis. *Haemophilia* 2018; 24: 245-52; <https://doi.org/10.1111/hae.13413>
93. Carcao M, Shapiro A, Hwang N, et al. Real-World Data of Immune Tolerance Induction Using rFVIII Fc in Subjects With Severe Hemophilia A With Inhibitors at High Risk for ITI Failure. *Blood* 2018; 132: 2500; <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110467>
94. Anon. rFVIII Fc (Elocta) ITI Chart Review in Patients With Haemophilia A. wcg Center Watch NCT03951103. <https://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/220971/hemophilia-a-with-inhibitor-rfviii-fc-eloceta/>. Accessed November 5, 2020
95. Sanofi. A Study to Evaluate Efficacy of rFVIII Fc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Participants With Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment (verITI-8 Study). ClinicalTrials.gov; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03093480>. Accessed September 22, 2020
96. Swedish Orphan Biovitrum. Study of rFVIII Fc for ITI in Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous ITI Therapies. ClinicalTrials.gov; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03103542>. Accessed September 22, 2020
97. Matino D, Lillicrap D, Astermark J, et al. Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia* 2014; 20: 200-6; <https://doi.org/10.1111/hae.12283>
98. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015; 126: 1078-85; <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-630897>
99. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 411-49. <https://doi.org/10.1111/jth.13597>
100. Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, et al; Pathfinder™2 Investigators. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2017; 26; 117: 252-61; <https://doi.org/10.1160/TH16-06-0444>

101. Kis-Toth K, Rajani GM, Simpson A, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein drives regulatory macrophage polarization. *Blood Adv* 2018; 2: 2904-16; <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024497>
102. Georgescu MT, Moorehead PC, Liu T, et al. Recombinant Factor VIII Fc Inhibits B Cell Activation via Engagement of the Fc $\gamma$ RIIB Receptor. *Front Immunol* 2020; 11: 138; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00138>
103. Oldenburg J, Heller C, Malmström H, et al. No Relapse in Patients with Previous Inhibitors Switched to rFVIII Fc in Ongoing Observational Phase 4 Studies. ISTH Congress Abstracts. <https://abstracts.isth.org/abstract/no-relapse-in-patients-with-previous-inhibitors-switched-to-rfviii-fc-in-ongoing-observational-phase-4-studies/>. Accessed November 12, 2020
104. Oldenburg J, Hay CRM, Jiménez-Yuste V, et al. Design of a prospective observational study on the effectiveness and real-world usage of recombinant factor VIII Fc (rFVIII Fc) compared with conventional products in haemophilia A: the A-SURE study. *BMJ Open* 2019; 9: e028012; <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028012>
105. Swedish Orphan Biovitrum. A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B. [ClinicalTrials.gov; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03055611](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03055611). Accessed November 16, 2020

## Finanziamenti

Il presente volume nasce dai meeting online sul tema della gestione del paziente con emofilia A del 9 luglio 2020 e del 10 novembre 2020 organizzati da *SEEd Medical Publishers* con il contributo incondizionato di Swedish Orphan Biovitrum s.r.l. (SOBI) Italia. Swedish Orphan Biovitrum s.r.l. (SOBI) Italia ha inoltre finanziato l'attività di medical writing e la pubblicazione del presente volume da parte di *SEEd Medical Publishers*.

## Conflitti di interesse

Tutti gli autori del presente testo hanno ricevuto un fee per la partecipazione al meeting del 9 luglio 2020. Tutti gli autori, tranne ACM, hanno ricevuto un fee per la partecipazione al meeting del 10 novembre 2020.

L'emofilia di tipo A è una malattia genetica rara che si cura principalmente con la somministrazione per tutta la vita della terapia di sostituzione a base del fattore della coagulazione deficitario, cioè il fattore VIII.

In questa patologia, il più grave evento avverso correlato al trattamento è l'insorgenza di inibitore, che determina un incremento di morbilità e di mortalità e costituisce un grosso ostacolo al prosieguo della terapia.

Il presente testo nasce da due incontri tra professionisti esperti nella cura dell'emofilia volti al confronto sulla gestione del paziente con inibitore presente o pregresso.

Dopo una parte introduttiva, il testo affronta i temi relativi alle possibilità terapeutiche analizzando la letteratura presente sull'*immune tolerance induction* (ITI) di prima e seconda linea, sia con prodotti *standard half-life* (SHL), sia con fattori *extended half-life* (EHL), e su emicizumab con le sue terapie di combinazione.

Infine, il volume entra nel vivo della discussione trattando delle strategie da adottare in caso di eradicazione incompleta dell'inibitore e a seguito di un'eradicazione completa, valutando anche la possibilità di switch a EHL, fornendo dati derivanti dalla letteratura e spunti tratti dall'esperienza sul campo nei centri coinvolti.

**Giuseppe Malcangi.** Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari, Centro Emofilia e Trombosi, Bari, Italia

**Valeria Iandolo.** Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari, Centro Emofilia e Trombosi, Bari, Italia

**Renato Marino.** Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari, Centro Emofilia e Trombosi, Bari, Italia

**Angelo Claudio Molinari.** Istituto Giannina Gaslini, Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche, Genova, Italia

**Rita Carlotta Santoro.** Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Centro Regionale di Riferimento per le malattie Emorragiche e Trombotiche, Catanzaro, Italia

**Annarita Tagliaferri.** Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Struttura Semplice Dipartimentale Centro Hub Emofilia e Malattie Emorragiche Congenite, Parma, Italia