

Varese 15 – 16 Marzo 2018

---



# Novità nel trattamento del paziente emofilico

Giancarlo Castaman

Dipartimento di Oncologia, Centro per le Malattie  
Emorragiche e della Coagulazione,  
Ospedale Universitario di Careggi, Firenze



# Haemophilia treatment



pre-1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

Immobilization,  
ice, rest, analgesia

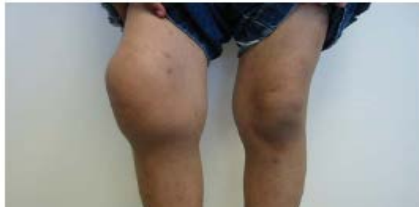
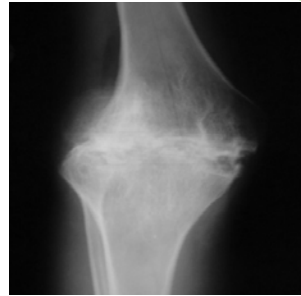
Plasma



Whole blood  
transfusion



Cryoprecipitate



**1970**

Limited plasma-derived replacement material

Mainly on-demand,  
in-hospital treatment

Early crippling  
arthropathy

Bleeding-related deaths:  
47% (NL)

Life expectancy:  
59 yrs (Sweden)  
25 yrs (Finland)

# Profilassi primaria: Studi Randomizzati

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

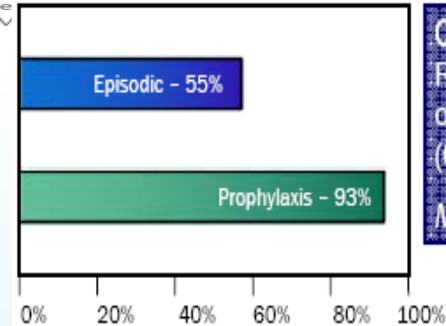
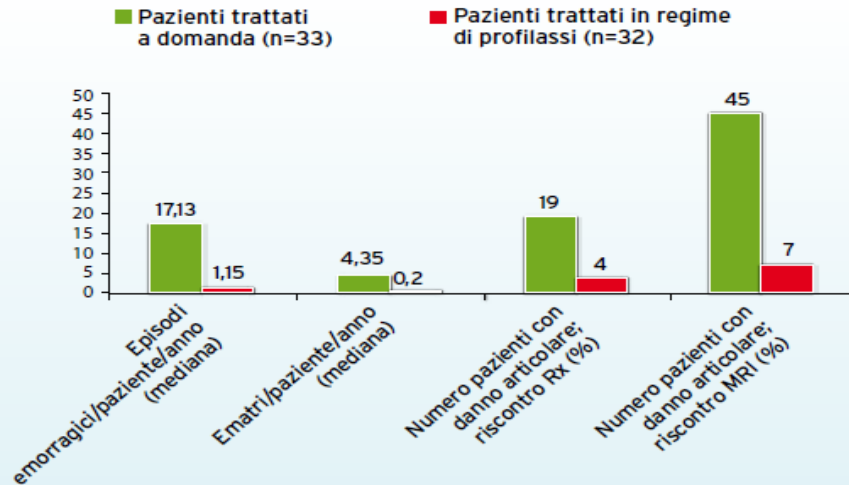
ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 9, 2007

VOL. 357 NO. 6

### Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia

Marilyn J. Manco-Johnson, M.D., Thomas C. Abshire, M.D., Amy D. Shapiro, M.D., Brenda Riske, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele R. Hacker, Sc.D., Ray Kilcoyne, M.D., J. David Ingram, M.D., Michael L. Manco-Johnson, M.D., Sharon Funk, B.Sc., P.T., Linda Jacobson, B.S., Leonard A. Valentino, M.D., W. Keith Hoots, M.D., George R. Buchanan, M.D., Donna DiMichele, M.D., Michael Recht, M.D., Ph.D., Deborah Brown, M.D., Cindy Leissing, M.D., Shirley Bleak, M.D., Alison Matsunaga, M.D., Desiree Medeiros, M.D., Diane Alexis A. Thompson, M.D., Kevin McRedmond, M.D., J. N.



Compared with Prophylaxis:  
Risk ratio for joint damage by MRI on Enhanced Episodic = 6.1  
(CI 1.5-24.4)  
MRI and X-Ray: 97% agreement

Abnormal RMI score:

- 2/27 (7%) PROPHYLAXIS
- 13/29 (45%) ON DEMAND

# La terapia dell'emofilia

2010 - 2020

Concentrati plasma-derivati e ricombinanti sicuri e largamente disponibili nei paesi industrializzati

Concentrati a lunga emivita

Diffusione e precocità della profilassi  
Terapia domiciliare

Malattia articolare minima nei pazienti in profilassi precoce

Qualità della vita migliorata, attività fisica in aumento anche negli adulti

Aspettativa di vita:  
>70 anni (Italia, Olanda...)

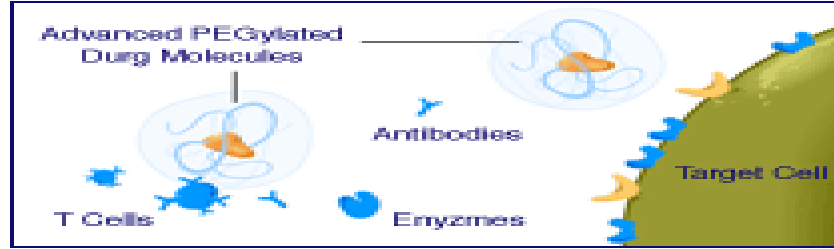


# Benefici potenziali con fattori ad emivita modificata (emivita prolungata/ridotta clearance)

- Ridurre frequenza infusioni
- Protezione migliore dal rischio di sanguinamento
- Minor numero di emorragie
- Evitare CVC nei bambini
- Attenuare e/o ritardare l'artropatia ?
- Ridurre il consumo totale di fattore usato ?
- Immunogenicità ?

# Strategie per migliorare l'emivita

- Pegylation

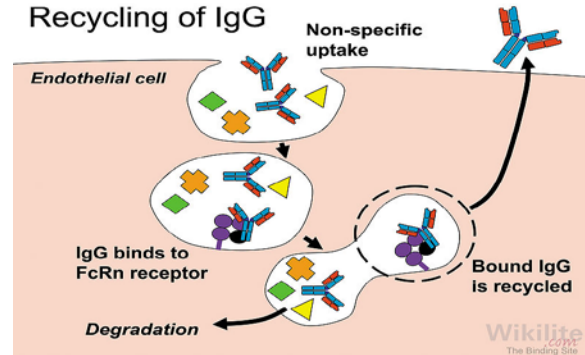
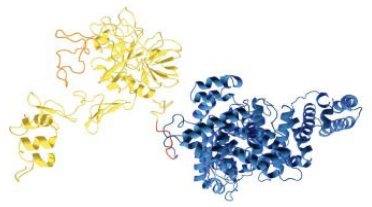


rFIX

rFVIII

- Protein fusion

- Fc Ig
- Albumin

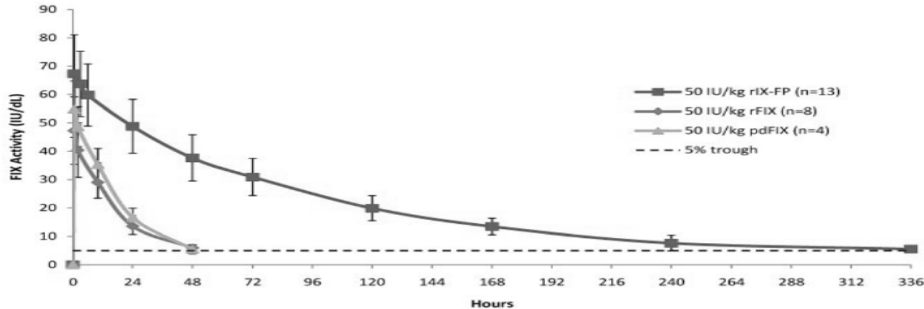
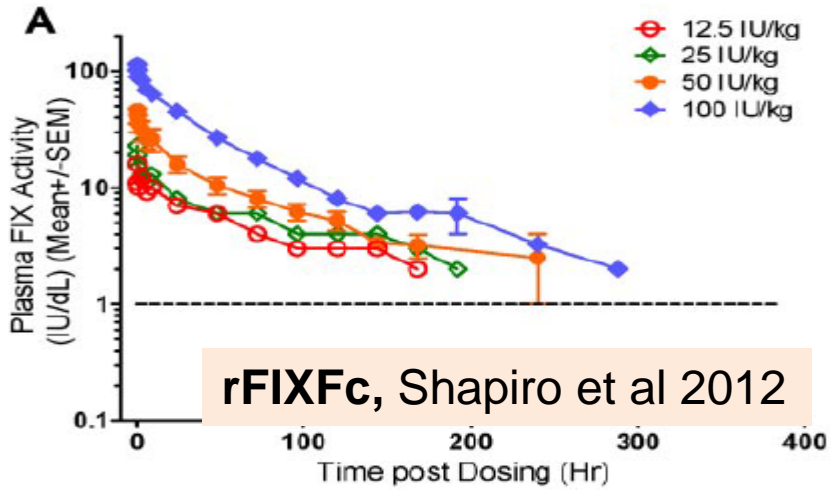
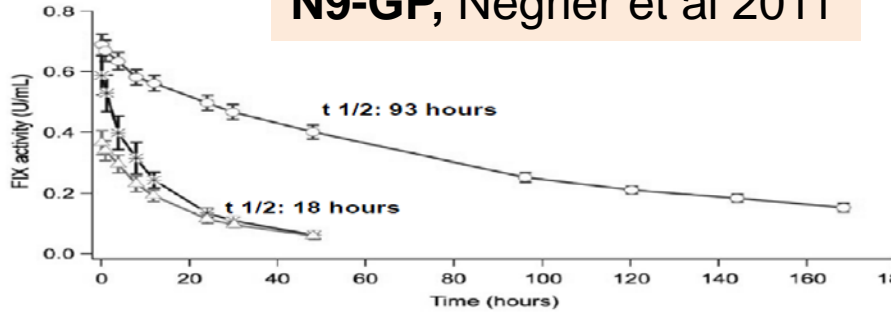


# Extended half-life FVIII and FIX products

Molecule name	Structure	Availability	Brand/Company
rFIXFc	rFIX Fc fusion	- Marketed in USA/Canada/EU - PUPs trial ongoing	Alprolix®/Biogen Idec
Nonacog beta pegol (N9-GP)	GlycoPEGylated FIX	- Extension study	NA/NovoNordisk
CSL-654 (rIX-FP)	rFIX albumin fusion	- Marketed in USA/Canada//EU - PUPs trial ongoing	Idelvion/CSL Behring
rFVIII Fc	rBDD-FVIII Fc fusion	- Marketed in USA/Canada/EU - PUPs trial ongoing	Eloctate®/Biogen Idec Elocta®/ Sobi
BAY 94-9027	PEGylated BDD-FVIII (60 KDa)	- Extension study	NA/Bayer Healthcare
N8-GP	GlycoPEGylated BDT-FVIII (40 KDa)	- Extension study - PUPs trial ongoing	NA/NovoNordisk
BAX-855	PEGylated FVIII (20 KDa)	- Extension study	Adynovate/Baxter

BDD: B-Domain deleted; BDT: B-Domain truncated; NA: not applicable

## N9-GP, Negrier et al 2011



## Albumin-fusion rFIX, Santagostino et al 2012

Emivita FIX incrementata di  
**3-5 volte**  
Possibili regimi di profilassi con  
somministrazione  
ogni 7-14 giorni

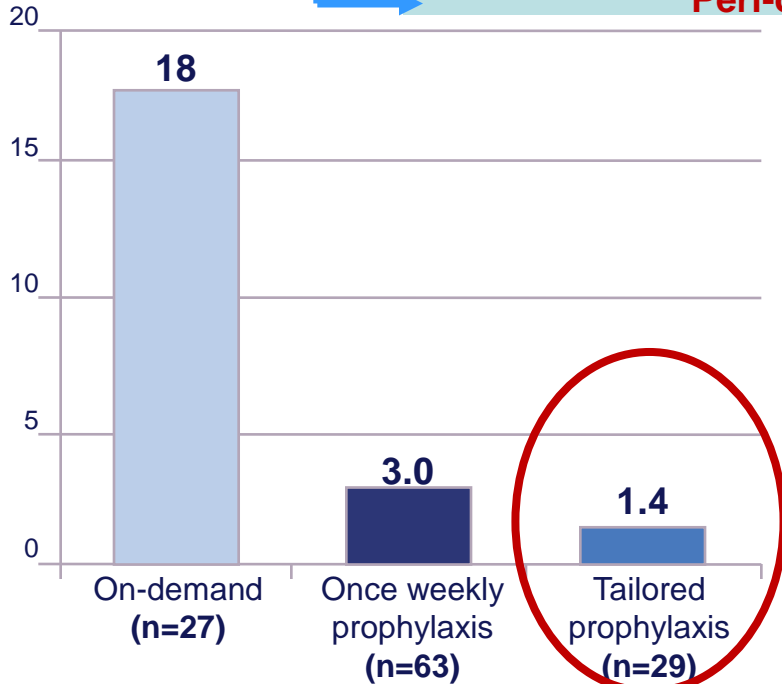
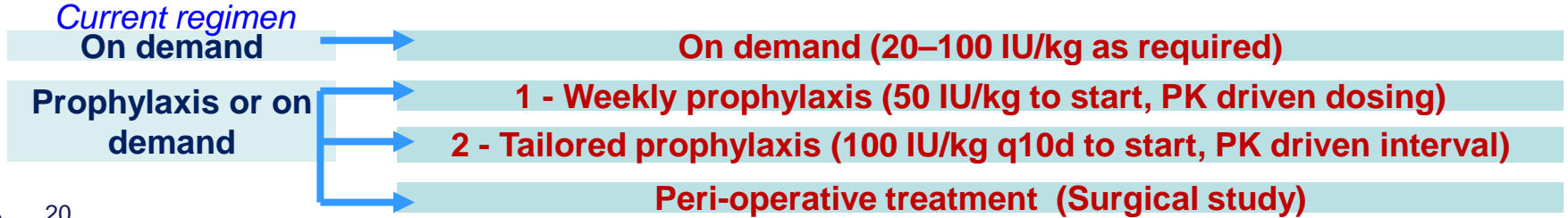


# B-LONG: Phase 3 Study of rFIXFc in PTPs

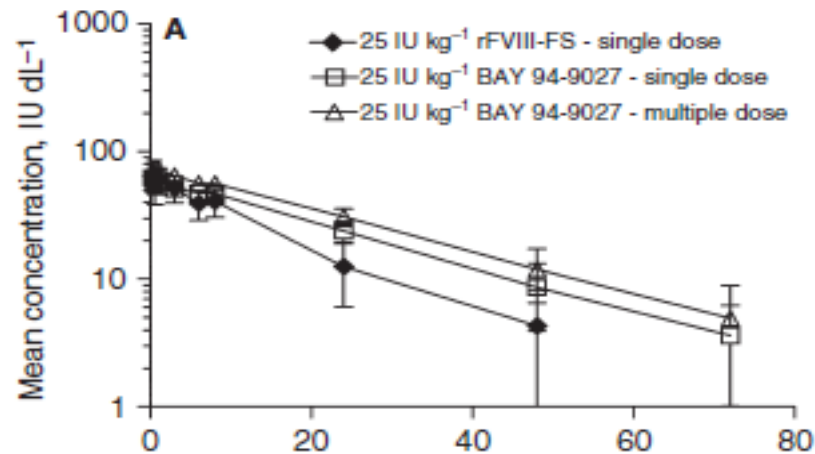
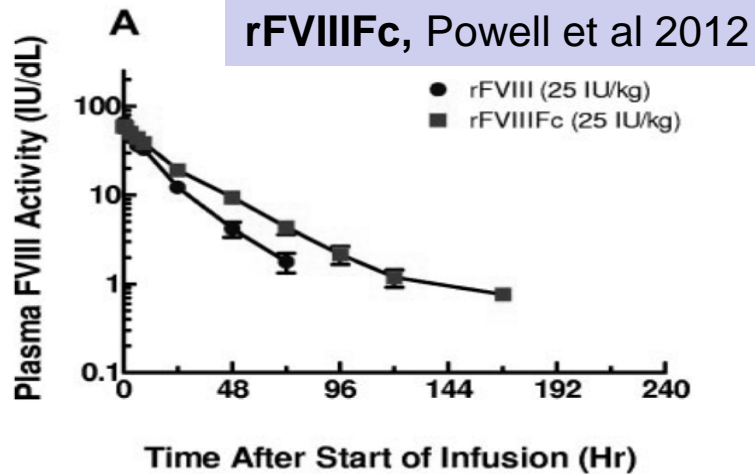
Powell et al NEJM 2013; 369: 2313-23

SCREENING

Median annualised bleeding rate

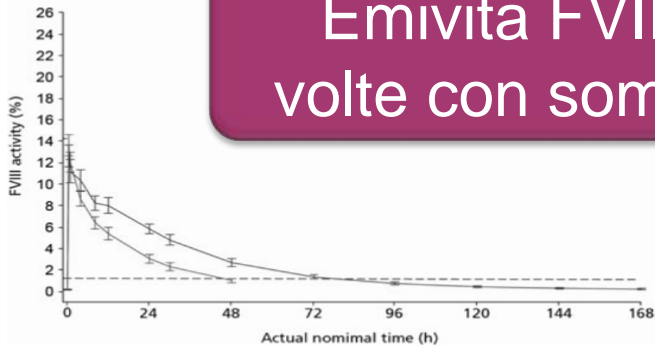


- 123 patients ( $\geq 12$  yrs)
- $t^{1/2}$ : ~ 82 hours; IVR: 0.92
- Target trough: 1-3% or higher
- In the tailored prophylaxis arm 54% of patients were treated every 14 days
- No inhibitors were detected (55 pts with  $\geq 50$  EDs)
- No cases of anaphylactic reactions or thromboembolic events were reported



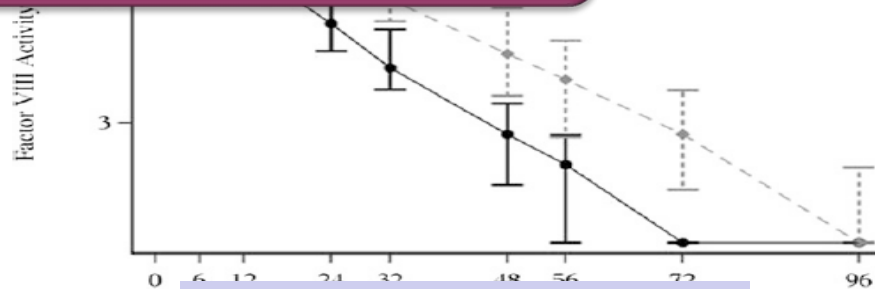
**BAY94-9027, Koyle et al 2014**

Emivita FVIII incrementata 1.5 – 1.7 volte con somministrazione ogni 3-5 gg



Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, ...  
of Thrombosis and Haemostasis 2013 2013; 11:670-678

**N8-GP, Tiede et al 2012**



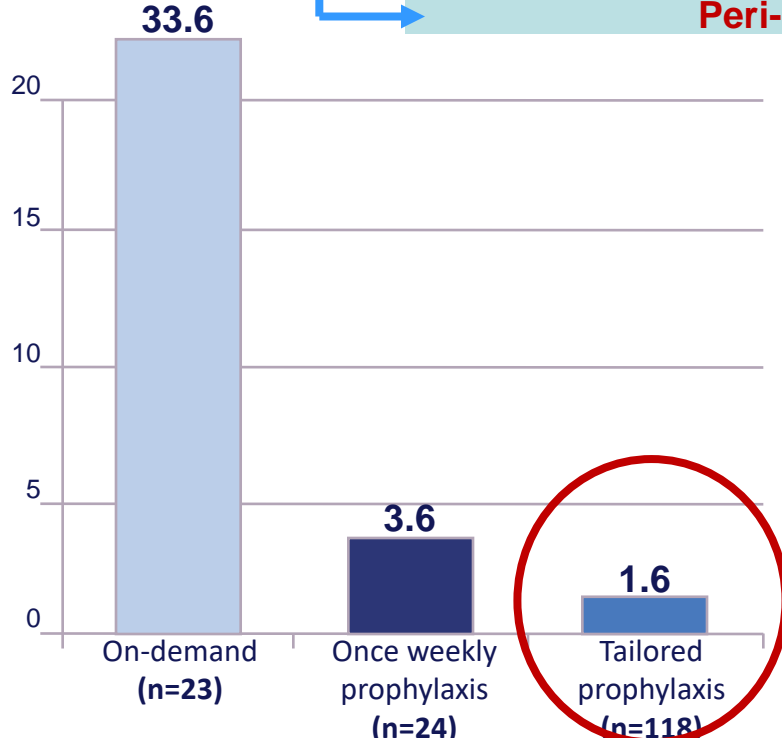
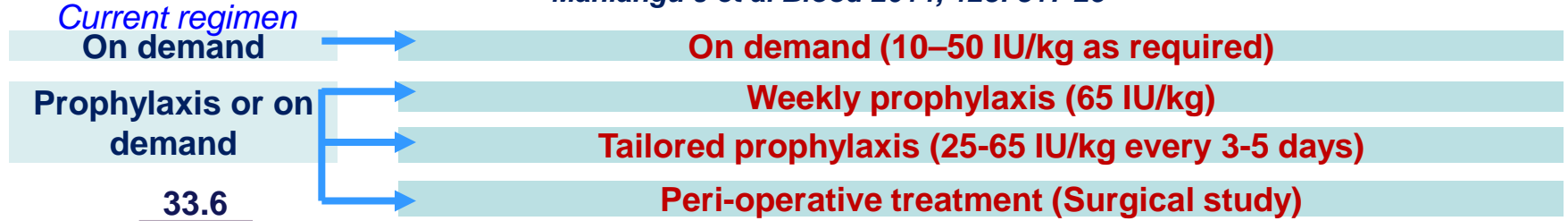
**BAX 855, Konkle et al 2015**

# A-LONG: Phase 3 Study of rFVIIIFc in PTPs

Mahlangu J et al Blood 2014; 123: 317-25

SCREENING

Median annualised bleeding rate



- **165 patients ( $\geq 12$  yrs)**
- $t^{1/2}$ : 19.0 hours; IVR: 2.2
- Target trough: 1-3% or higher
- In the tailored prophylaxis arm the median weekly dose was 78 IU/kg
- **30% of subjects achieved a 5-day dosing interval**
- No inhibitors were detected (110 pts with  $\geq 50$  EDs)
- 9 major procedures in 9 pts

# Candidati ideali EHL

- **Età pediatrica** (diminuire numero infusioni, copertura migliore vita attiva)
- **Fenotipo emorragico** (ridurre il rischio di artropatia a lungo termine)
- **Stile di vita** (stimolare precocemente vita più attiva)
- **Costo/beneficio adeguato**

# Conclusioni...

- Larga offerta di concentrati «tradizionali» di elevata efficacia e sicurezza nei PTP; **dati ancora preliminari per PUPs**
- Personalizzazione del trattamento, in particolare con EHL (PK); **ruolo in PUPs (e ITI) ancora preliminare**
- Minor numero infusioni, più elevata protezione, soprattutto in emofilia B
- Convenienza/Aderenza migliorate ?
- Possibilità di ridurre/attenuare le disabilità a lungo termine (?)
- **Costi (?)**

**...già superate ?**

# Emofilia A: gli *unmet needs*

Emofilia A e inibitori	Emofilia A senza inibitori
Impatto del trattamento ( <i>somministrazione EV; infusioni frequenti</i> )	
Sanguinamenti, anche in profilassi	
Sanguinamenti più difficili da trattare	Protezione non sempre adeguata
Limitate opzioni per la profilassi	Rischio di sviluppare inibitori del FVIII
Disabilità a lungo termine a causa di ripetuti sanguinamenti articolari	Non semplice mantenere l'attività del FVIII >1% con gli attuali trattamenti
Complicanze in corso di ITI ( <i>i.e. infezioni CVAD</i> )	Aderenza non ottimale alla profilassi con gli attuali FVIII sostitutivi
ITI non sempre risolutiva	

# Inhibitors in hemophilia

- IgG inhibiting clotting activity of FVIII/FIX
- Usually < 20 exposure days to concentrate, rare later
- ~ 30 % severe hemophilia A patients, <5% severe hemophilia B (risk of severe allergic reactions)
- High bleeding risk, treatment with by-passing agents not always successful

# Nuove strategie per l'Emofilia

I nuovi trattamenti volti allo sviluppo di strategie alternative per ripristinare la coagulazione

Tissue factor pathway inhibitor



**Concizumab**

Antitrombina



**Fitusiran**

Via alternativa per facilitare interazione FIXa-FX



**Emicizumab**

Ripristinare la produzione FVIII/FIX



**Terapia Genica**



# I FARMACI SOTTOCUTE

## New approaches to treatment of bleeding disorders

The blood clotting is the results of a balanced action of agonist (procoagulant) factors and antagonist ones (natural anticoagulant). When the procoagulant factors dominate the anticoagulantones, the thrombosis occurs. In the large majority of cases the bleeding is caused by an unbalance of the system, due to a deficiency of procoagulant factors or by an excess of acquired or natural anticoagulants. In order to rebalance the system of inherited bleeding deficiencies, we can try to reduce the action of natural anticoagulant factors. This mechanism is on the basis of action of Mab inhibiting the TFPI and of siRNA decreasing the hepatic synthesis of Antithrombin (Table 4).

**Table 4:** Drugs targeting procoagulant and anticoagulant plasma clotting factors.

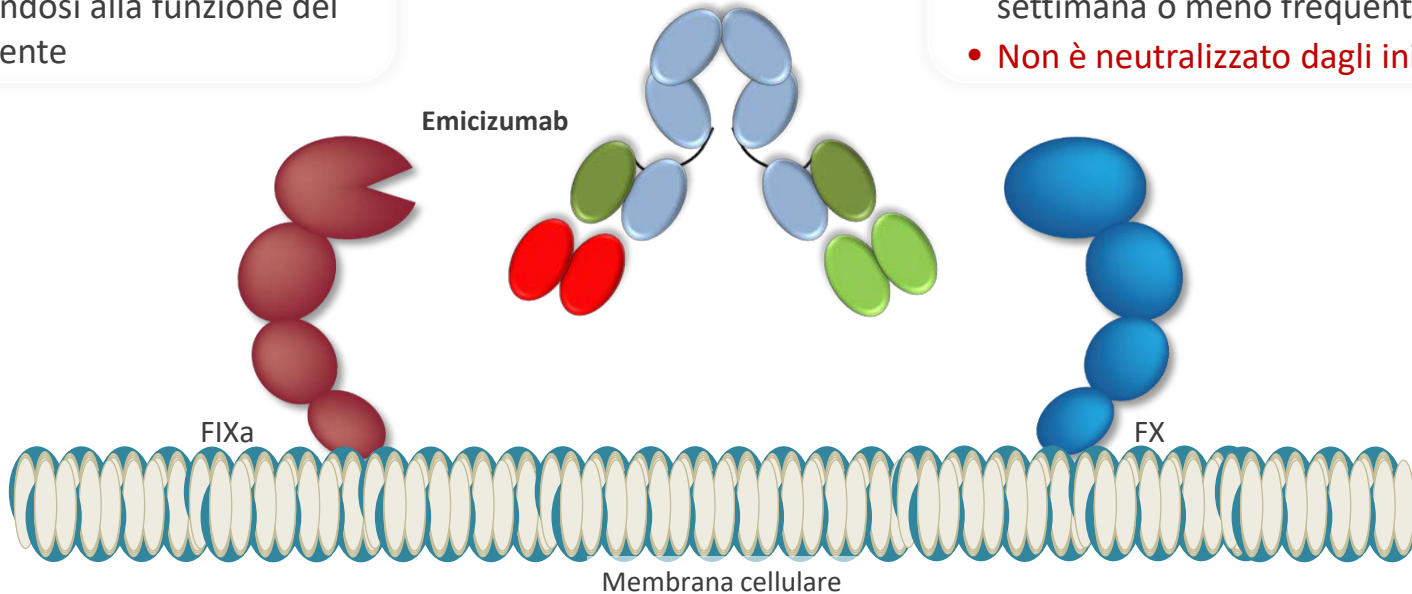
Name	Compound	Company	Structure	Indication	Stage of development	Mechanism of action
ACE 910	Emicizumab	Chugai/Hoffmann-La Roche	Asymmetric bispecific IgG	Haemophilia A	Phase I/II	ACE910 mimics FVIII cofactor
ALN-AT3	Fitusiran	Alnylam	siRNA	Haemophilia A&B	Phase I	Inhibition of AT
NN- 7415	Concizumab	Novo Nordisk	Humanized monoclonal Ig4	Haemophilia A&B	Phase I	Inhibition of TFPI

**Abbreviations:** AT: Antithrombin; TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor; siRNA: small interfering RNA

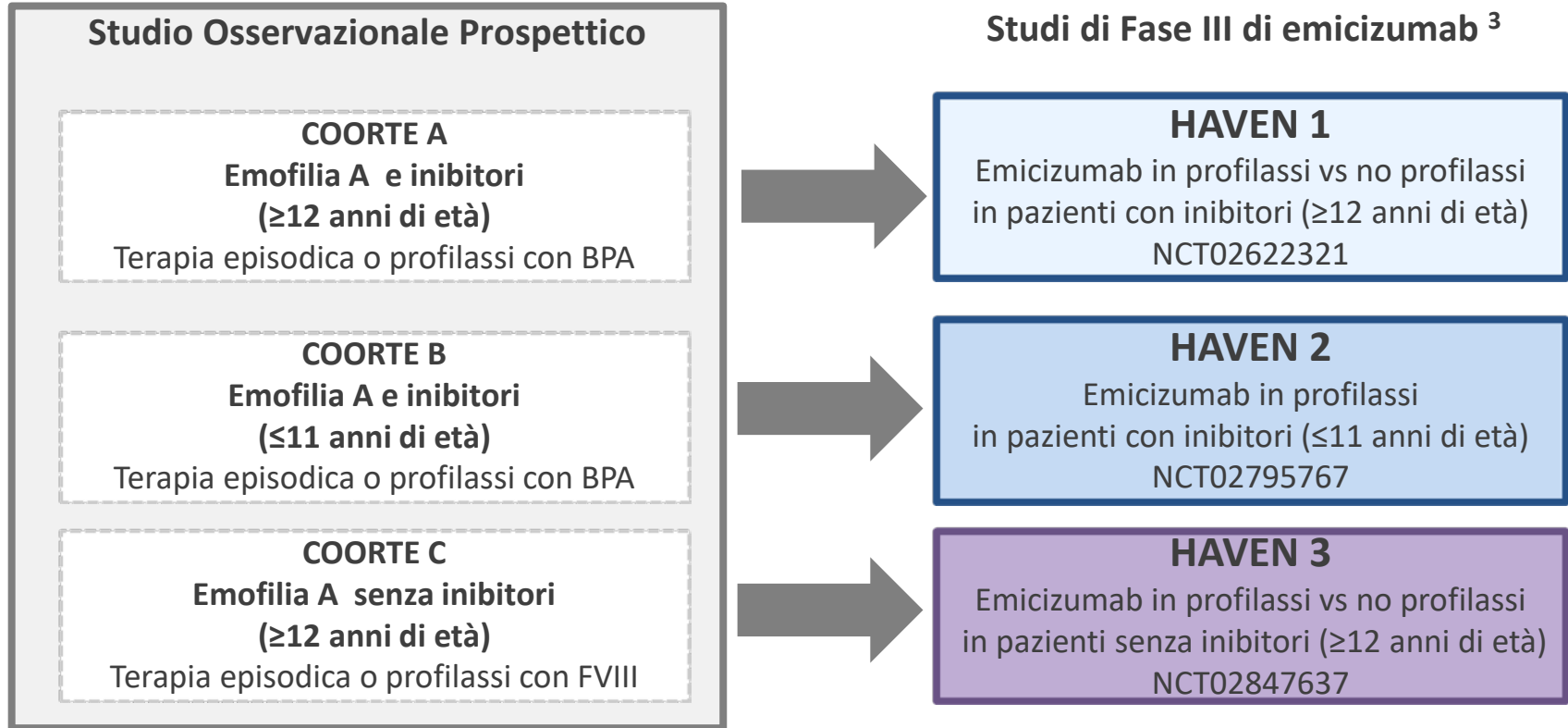
# Emicizumab: un mAb umanizzato, bispecifico

- Emicizumab è stato disegnato per avvicinare il FIXa e FX, promuovendo la coagulazione sostituendosi alla funzione del FVIII carente

- Emicizumab ha un'emivita di 4-5 settimane
- È somministrato SC una volta alla settimana o meno frequentemente
- **Non è neutralizzato dagli inibitori del FVIII**



# Uno studio osservazionale prospettico ha preceduto gli studi di fase III con emicizumab



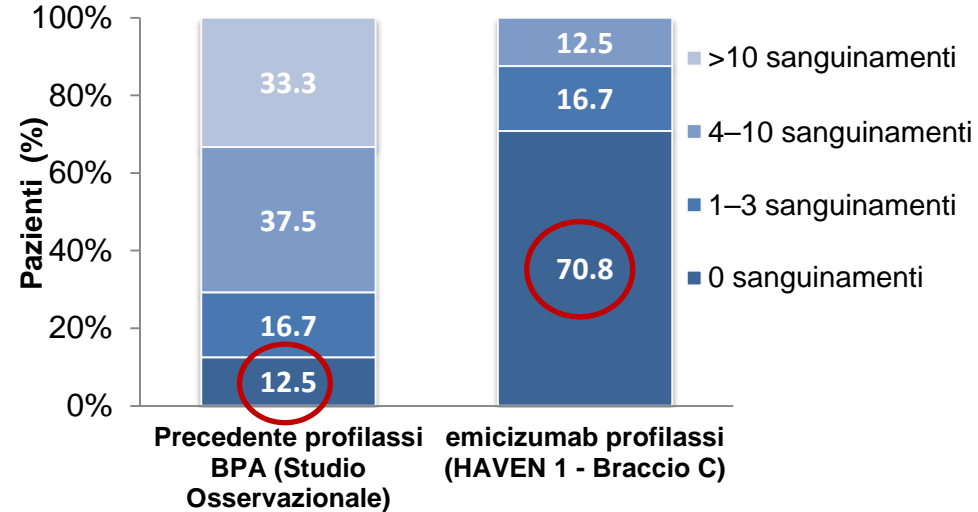
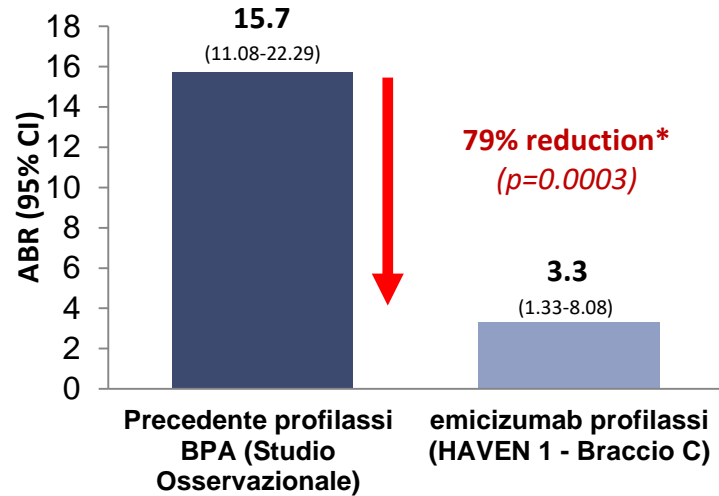
<sup>1</sup> Mahlangu J, et al. ASH 2016, Blood 2016 128:3800; <sup>2</sup> Mahlangu J, et al. ISTH 2017 (abstract PB 1784)

<sup>3</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=emicizumab&cntry1=&state1=&recrs=> [Accessed November 1<sup>st</sup> 2017]



# Confronto Intra-paziente (Arm C)

Sanguinamenti Trattati (precedente profilassi con BPA vs profilassi con emicizumab)

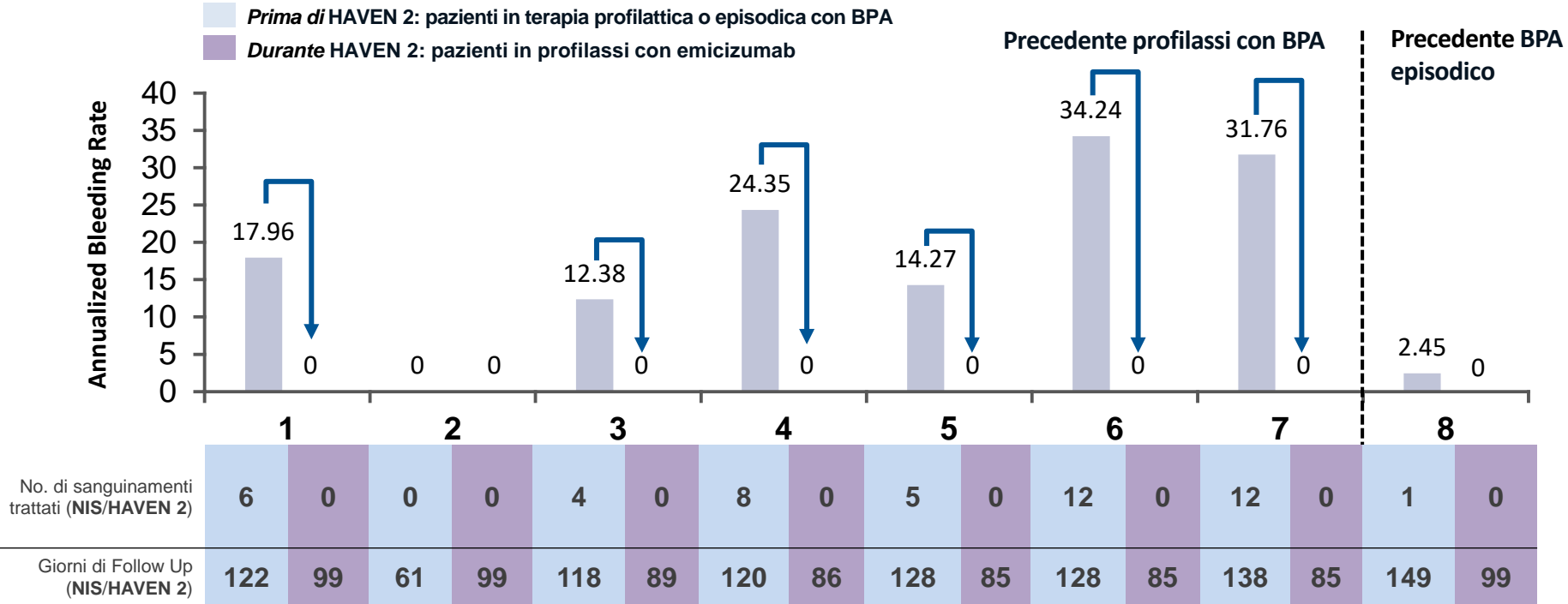


ABR Mediana § (IQR)	12.0 (5.73-24.22)	0.0 (0.00-2.23)
---------------------	-------------------	-----------------

\* ABR calculated using a negative binomial regression model to determine the bleeding rate per day, which was converted to an annualized bleeding rate Median ABR (not displayed here) calculated by number of bleeds/duration of efficacy period in days\*365.25.

# ABR preliminare, confronto intra-paziente

(studio osservazionale vs HAVEN 2)



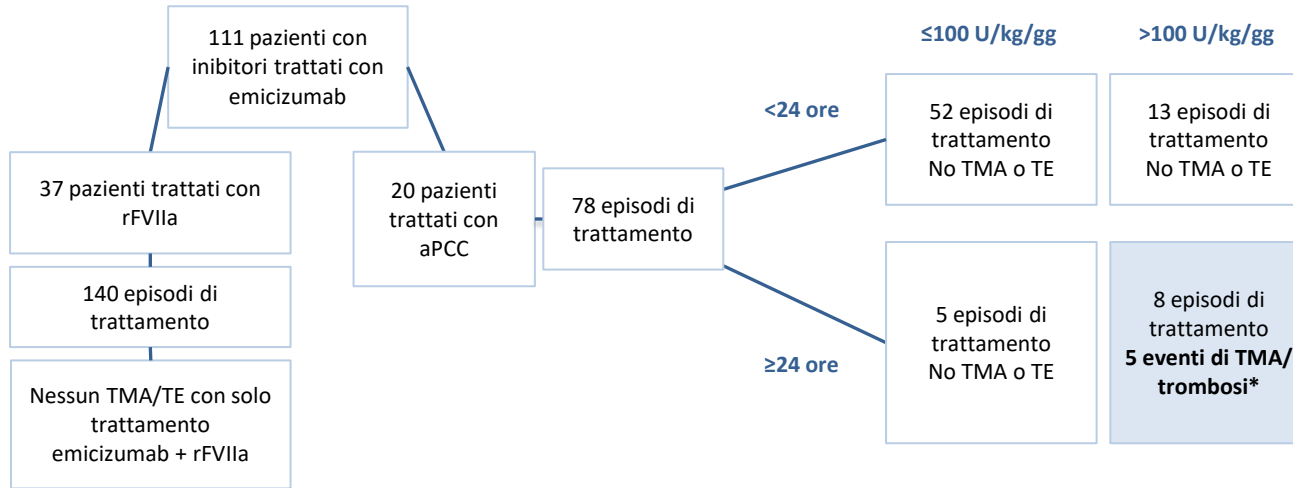
## HAVEN 1: safety complessiva di emicizumab (tutti i bracci)

	Totale (N=103)
<b>Numero totale di Eventi Avversi (AEs), n</b>	198
<b>Numero di pazienti con <math>\geq 1</math> AE, n (%)</b>	73 (70.9)
Eventi Avversi Seri (SAE), n (%) *	9 (8.7)
Microangiopatia Trombotica (TMA)**	3 (2.9)
Evento Trombotico	2 (1.9)
Decesso **	1 (<1)
AE che hanno portato al ritiro dallo studio	2 (1.9)
AE di grado $\geq 3$	8 (7.8)
AE Correlati al trattamento	23 (22.3)
Reazioni locali al sito di iniezione	15 (14.6)

- \* Altri SAE includono un evento ciascuno fra: anemia sideropenica, sepsi, emartrosi, emorragia muscolare, emorragia da ulcera gastrica, mal di testa ed ematuria.
- \*\* La terza TMA è avvenuta dopo il cut-off dei dati per l'analisi primaria dello studio; il paziente ha avuto anche una emorragia rettale fatale che è stata considerata non-correlata ad emicizumab, il paziente ha rifiutato trasfusioni e la TMA era in via di risoluzione dopo l'interruzione di aPCC.
- Si sono verificati due ulteriori ritiri dallo studio, non correlati ad Eventi Avversi: uno deciso dal paziente, uno deciso dallo sperimentatore.

# HAVEN 1:

## Valutazione dell'interazione fra emicizumab e aPCC



- TMA/eventi trombotici sono avvenuti solo con un trattamento concomitante con aPCC di media >100 U/kg al giorno e per una durata ≥24 ore;
- aPCC contiene fattori della coagulazione attivati e non attivati, incluso il FII, FVII, **FIX** e **FX**, che possono accumularsi con un dosaggio ripetuto;
- Il rischio può essere mitigato con una chiara linea guida per la somministrazione
- Ad oggi non si sono verificati ulteriori casi di TE/TMA nei più di 350 pazienti trattati con emicizumab.

# *Media Release*



Basel, 20 November 2017

## **Roche's Hemlibra significantly reduced bleeds in phase III study in haemophilia A**

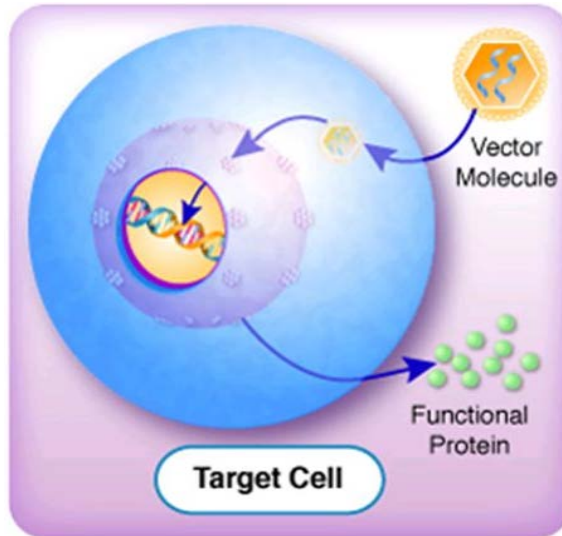
- **HAVEN 3 study met primary endpoint and key secondary endpoints**
- **Intra-patient comparison demonstrated superiority of Hemlibra prophylaxis compared to prior factor VIII prophylaxis**



# Terapia Genica

---

La terapia genica consiste nel sostituire il gene non funzionante/assente con un gene esogeno per guarire la malattia





EDITORIAL



## Merry Christmas for Patients with Hemophilia B

Katherine P. Ponder, M.D.

Hemophilia B (also known as Christmas disease) is due to deficiency of coagulation factor IX (FIX). In this issue of the *Journal*, Nathwani et al. report the first unequivocal evidence of successful gene therapy for hemophilia B — a major advance in this field.<sup>1</sup> This success for hemophilia may translate into gene therapy for other blood protein deficiencies.

FIX concentrates were first used in the late 1960s to treat patients with hemophilia B, and their routine use for bleeding episodes increased the median lifespan to 63 years.<sup>5</sup> Although enthusiasm for protein therapy was temporarily dampened by the HIV epidemic in the early 1980s, improved methods for producing FIX have increased its safety. Recently, implementation of

# LIMITI della Terapia genica

- Singola opportunità, rischio di transaminita con riduzione espressione
- Bambini ?
- No pazienti con inibitori
- Epidemiologia degli anticorpi Anti-AAV
- Migliora a forma moderata
- Finora sino a 7.5 anni durata
- Concentrato FIX ancora necessario (es. chirurgia)

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 7, 2017

VOL. 377 NO. 23

## Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant

L.A. George, S.K. Sullivan, A. Giermasz, J.E.J. Rasko, B.J. Samelson-Jones, J. Ducore, A. Cuker, L.M. Sullivan, S. Majumdar, J. Teitel, C.E. McGuinn, M.V. Ragni, A.Y. Luk, D. Hui, J.F. Wright, Y. Chen, Y. Liu, K. Wachtel, A. Winters, S. Tiefenbacher, V.R. Arruda, J.C.M. van der Loo, O. Zelenai, D. Takefman, M.E. Carr, L.B. Couto, X.M. Anguela, and K.A. High

### EDITORIALS





## Closing In on Treatment for Hemophilia B

Matthew Porteus, M.D., Ph.D.

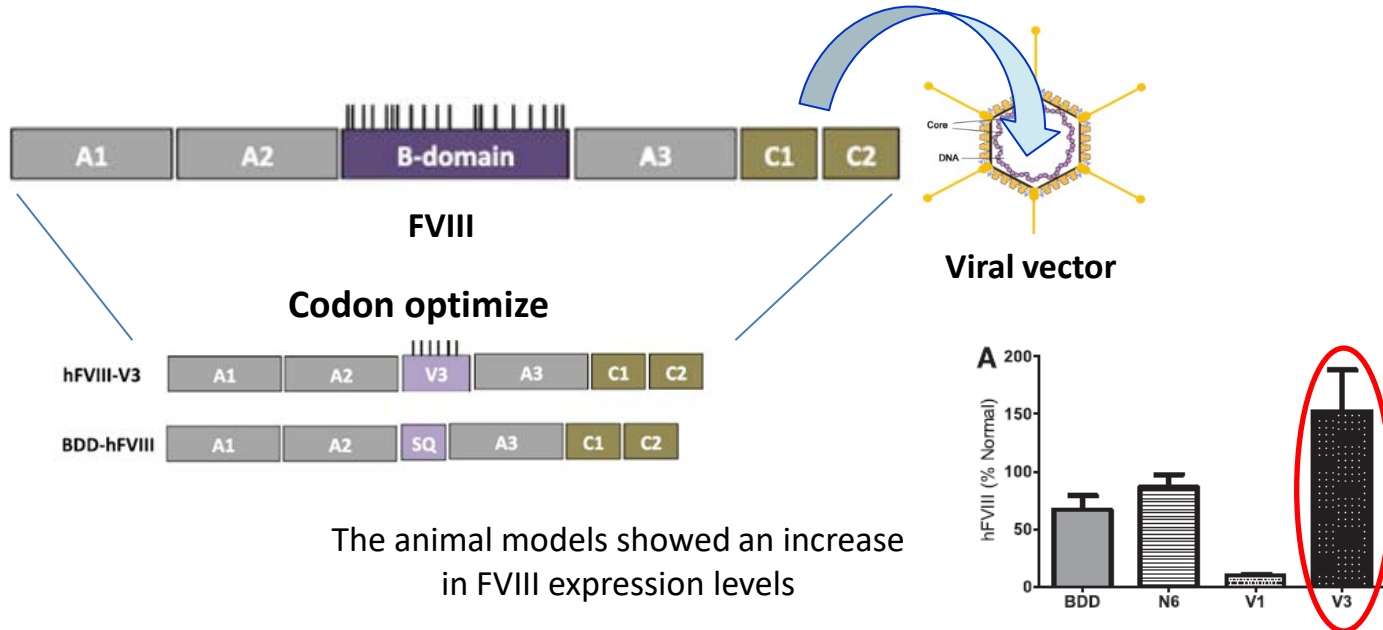
# Terpai genica nell'Emofilia B - Spark-9001

- Vettore adeno-associato, codone-ottimizzato con una mutazione naturale (**FIX Padova**) che conferisce una attività specifica ~8 volte maggiore del FIX normale
- Livelli stabili dopo infusione di FIX:C ~**30%**, dopo 12 – 80 settimane di follow-up

Patient	Baseline FIX:C	FIX:C post infusion (%)	Weeks follow-up	Post vector bleeds	Treatment before	Adverse events
1	<1%	33	80	0	Prophylaxis	None
2	<1%	43	52	0	Prophylaxis	None
3	<1%	24	52	1	Prophylaxis	None
4	1,8%	44	52	0	On-demand	None
5	1%	38	52	0	On-demand	None
6	<1%	18	43	0	Prophylaxis	None
7	1,9%	16	12	0	On-demand	Elevation in transaminase levels 
8	<1%	25	32	0	Prophylaxis	None
9	<1%	~30	~60	0	Prophylaxis	Elevation in transaminase levels 
10	<1%	30	22	0	Prophylaxis	None

# Terapia genica nell'emofilia A

- Gene codificante **FVIII troppo grande**, ~7 kb:
  - Capacità del vettore AAV di contenerlo ~5,0 kb
  - Espressione del FVIII inefficiente



# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 28, 2017

VOL. 377 NO. 26

## AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A

Savita Rangarajan, M.B., B.S., Liron Walsh, M.D., Will Lester, M.B., Ch.B., Ph.D., David Perry, M.D., Ph.D.,  
Bella Madan, M.D., Michael Laffan, D.M., Hua Yu, Ph.D., Christian Vettermann, Ph.D.,

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

### EDITORIALS



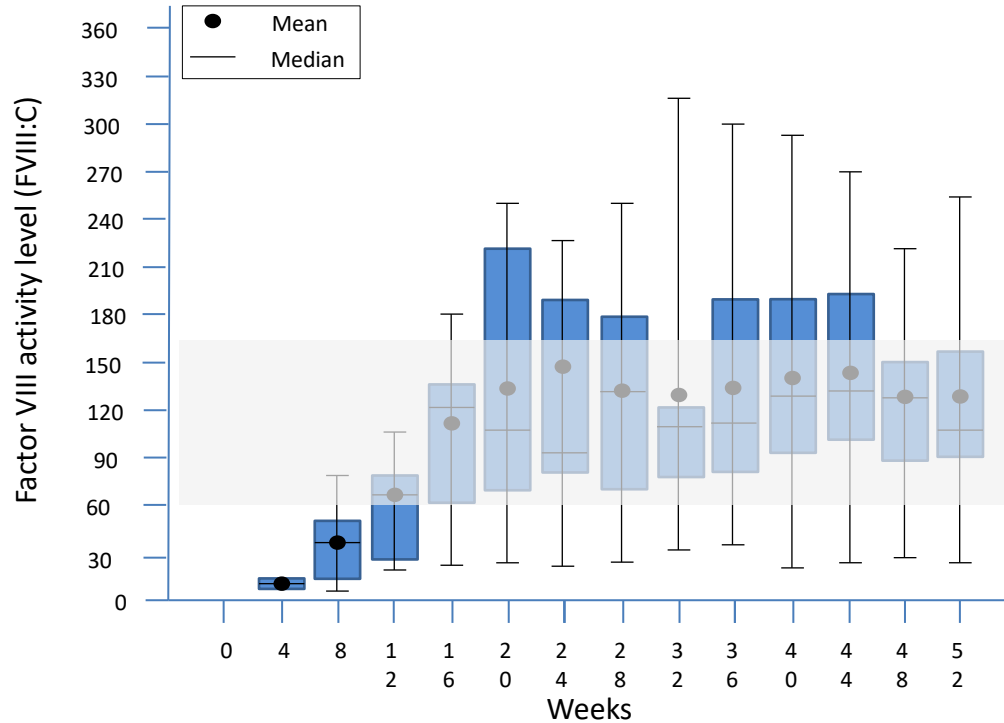
## **A Cure for Hemophilia within Reach**

H. Marijke van den Berg, M.D., Ph.D.



# Biomarin-270

- FVIII mediano e medio dalla settimana 4 alla 52

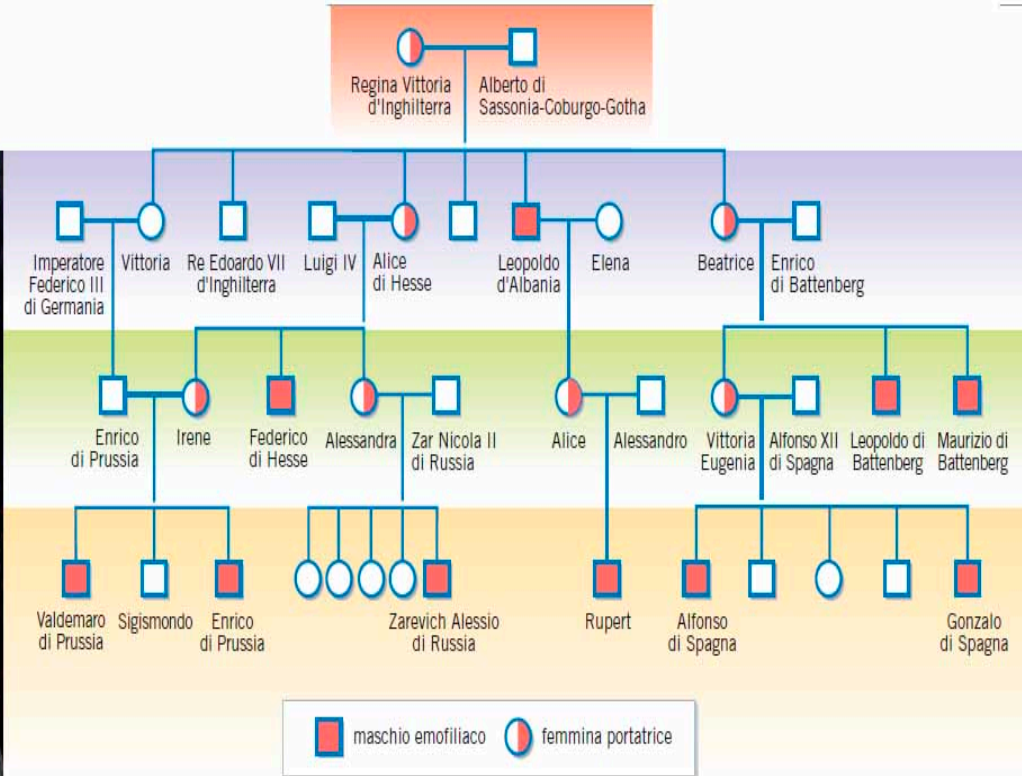


# Conclusioni...

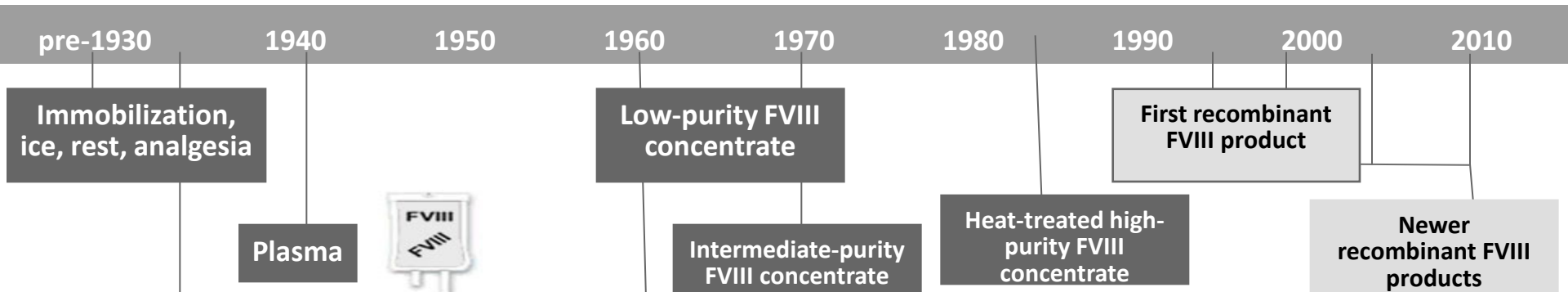
- Il trattamento dell'emofilia sta muovendosi verso nuovi paradigmi terapeutici, con scenari in continua evoluzione, volti principalmente a potenziare/stabilizzare **l'approccio profilattico** o la possibilità di **cura definitiva**
- Questi nuovi approcci aprono nuove prospettive ma anche richiedono formazione, competenze e gestione di nuovi potenziali problemi della «real-life»:
  - Monitoraggio di laboratorio
  - Effetti e ruolo nei PUPS
  - Quale ruolo per la ITI
  - Gestione della Chirurgia

**...in itinere**

# Cascata della coagulazione



# Haemophilia treatment



Whole blood transfusion



Plasma



Cryoprecipitate



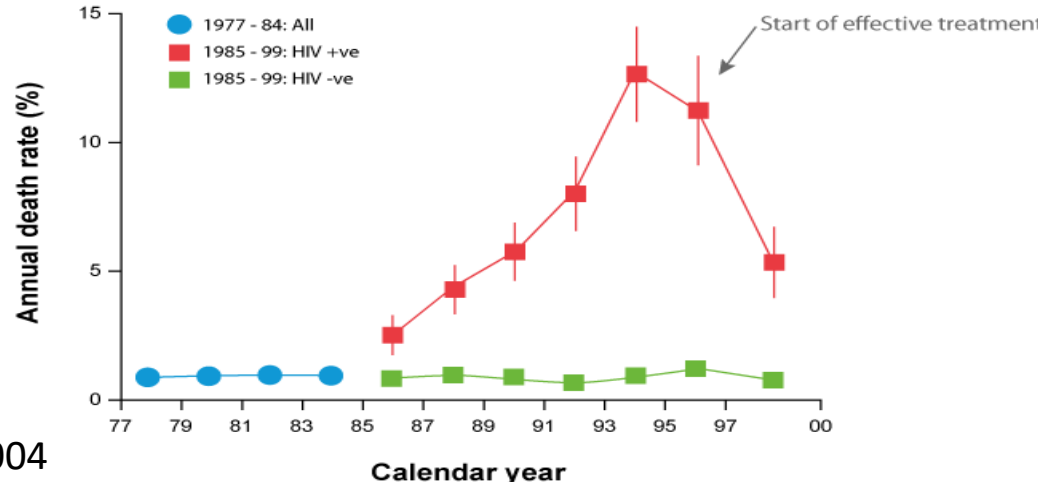
Low-purity FVIII concentrate

Intermediate-purity FVIII concentrate

Heat-treated high-purity FVIII concentrate

First recombinant FVIII product

Newer recombinant FVIII products



Darby et al, AIDS 2004

# Available factor concentrates in Italy



Recommendations 2013

Update early 2017

HA	pd-FVIII	r-FVIII
FVIII concentrates	9	5

HA	pd-FVIII	r-FVIII
FVIII concentrates	9	9

HB	pd-FIX	r-FIX
FIX Concentrates	6	1

HB	pd-FIX	r-FIX
FIX Concentrates	6	2

2017-2018

HA	pd-FVIII	r-FVIII
FVIII concentrates	10	12

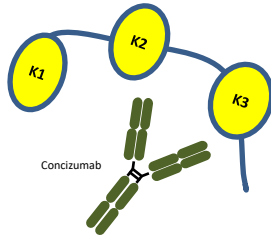
HB	pd-FIX	r-FIX
FIX Concentrates	6	4

# Perché nuovi prodotti?

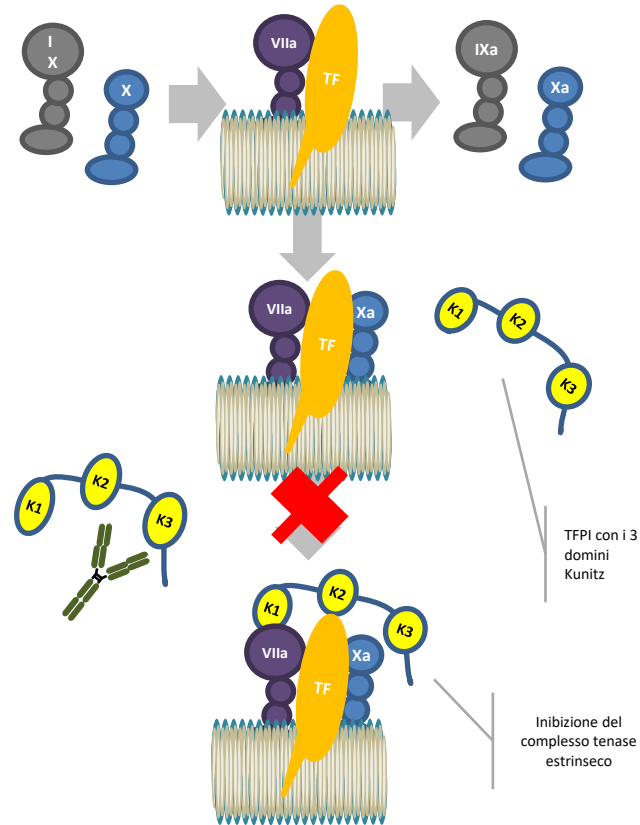
- Diminuire i costi: più competitori
- Ridurre rischio inibitore: molecole ad epitopi modificati/protetti
- Migliorare efficacia emostatica: molecole modificate, attività potenziata
- Facilitare e potenziare la profilassi: molecole ad emivita prolungata

# Concizumab: il meccanismo di azione

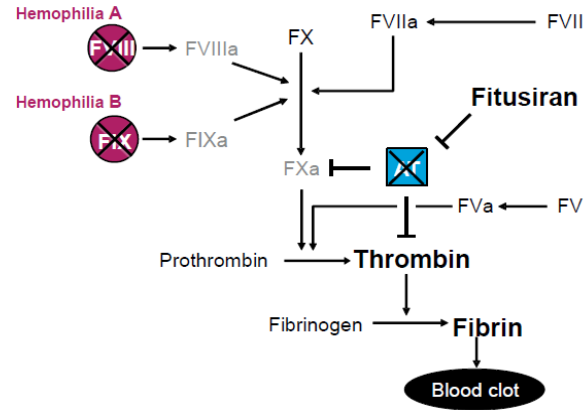
- Anticorpo monoclonale umanizzato
  - Elevata affinità per il dominio KPI-2 del TFPI



- Il blocco del dominio KPI-2 previene che il TFPI si leghi al FXa e FVIIa/TF
  - La down-regulation della funzione inibitoria del TFPI, sulla cascata della coagulazione, **consente la generazione di trombina tramite il complesso FXa/TF/FVIIa**



# FITUSIRAN (ALN-AT3)



- ALN-AT3 è un siRNA sviluppato per sopprimere la produzione epatica di AT
- Interferisce con RNA messaggero dell'AT (codificato dal *SERPINC1*)
- ALN-AT3 aumenta la generazione di trombina nel plasma emofilico a livelli di riduzione dell'AT fino al 25 %



## Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy

K.J. Pasi, S. Rangarajan, P. Georgiev, T. Mant, M.D. Creagh, T. Lissitchkov, D. Bevan, S. Austin, C.R. Hay, I. Hegemann, R. Kazmi, P. Chowdary, L. Gercheva-Kyuchukova, V. Mamonov, M. Timofeeva, C.-H. Soh, P. Garg, A. Vaishnav, A. Akinc, B. Sørensen, and M.V. Ragni

C Participants with Hemophilia on Once-Monthly Regimen (Part C)

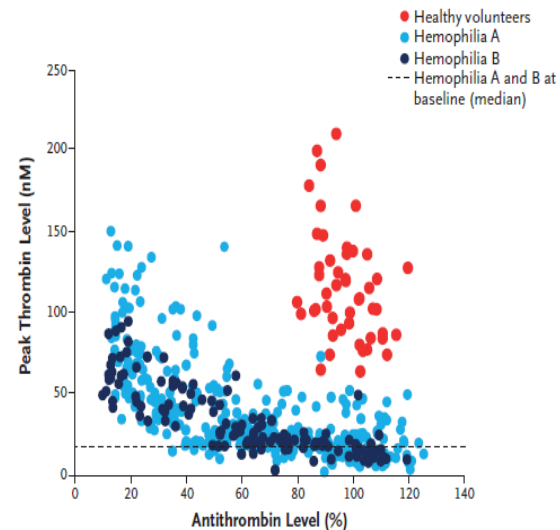
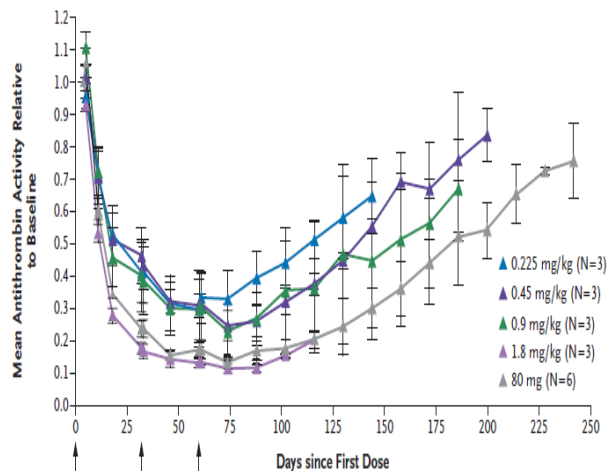


Figure 3. Relationship between Antithrombin Level and Thrombin Generation.