

# IT in Emofilia: storia di una 648

Mario Schiavoni



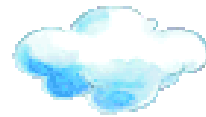
## Emofilia con inibitore: immunotolleranza

L'obiettivo primario del trattamento del paziente con inibitore è rappresentato dall'eradicazione dell'inibitore. Ciò consente di prevenire o almeno ridurre l'impatto negativo della persistenza degli inibitori sulla morbilità, soprattutto articolare, e sulla qualità di vita.

# Immunotolleranza in emofilia: indicazione off label



**INIBITORE**



**DOSI ELEVATE DI FVIII/FIX**

# Consumo dei preparati in corso di immunotolleranza in italia

I pazienti che eseguono l'IT consumano **45.000.000 IU di FVIII** (mediana consumo/paziente: **1.200.000 IU/ anno<sup>-1</sup>**)



Abbonizio F, et al. Haemophilia 2014 Jul;20(4):e243-50.

**Normativa CUF/AIFA sui farmaci erogabili a  
totale carico del Servizio sanitario nazionale,  
ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648**

# Lettera all'AIFA



Dottorssa Elena Santagostino  
*Medico con specializzazione in Ematologia*  
Centro Emofilia e Trombosi A. Bianchi Bonomi  
Fondazione IRCCS Ca' Granda Osp. Maggiore Policlinico  
Via Pace 9, Milano  
**Vicepresidente A.I.C.E.**



La dottoressa Elena Santagostino informa di una importante iniziativa a carattere “autorizzativo” che rende più facile e omogeneo l’accesso all’ITI nelle varie regioni italiane, evitando quindi ai pazienti di dover viaggiare verso Centri distanti per aver prescritte alcune terapie ad alto costo.

Cari, desidero informarvi di una iniziativa che abbiamo intrapreso alcuni mesi fa e che recentemente è andata a buon fine. Durante i lavori svolti in Regione Lombardia per la redazione dei principi di trattamento dell’emofilia era emersa la criticità relativa all’uso “off-label” dei concentrati di FVIII e FIX per l’induzione dell’immunotolleranza. *Per superare questo problema nella prescrizione dell’ITI (in passato erano già sorte contestazioni da parte di alcune dirigenze ASL o regionali) abbiamo preparato e sottomesso ad AIFA un dossier a supporto della nostra [richiesta di inclusione dell’ITI nella legge 648](#) . Tale richiesta è stata recentemente accolta come specificato nella [lettera di AIFA](#) . In specifico, viene recepito l’uso dei fattori VIII e IX plasmatico e ricombinante per ITI ed, in particolare, AIFA non solo include tale uso nella legge 648 ma lo inserisce nella tabella degli usi consolidati consentendoci quindi di prescrivere ITI in regime di rimborsabilità con piano terapeutico (resta sempre raccomandato l’ottenimento del consenso informato scritto). Non sarà inoltre necessaria la compilazione di alcuna scheda di segnalazione o di follow-up perchè per gli usi consolidati non c’è obbligo di registro.*

*Questo ulteriore passaggio normativo dovrebbe contribuire a rendere più facile e omogeneo l’accesso all’ITI nelle varie regioni italiane, evitando quindi ai pazienti di dover viaggiare verso Centri distanti per aver prescritte alcune terapie ad alto costo.*

*Elena Santagostino*

IL DIRETTORE GENERALE

Vista la determinazione 18 maggio 2011, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 118 del 23 maggio 2011 concernente l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF) del 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648; Tenuto conto della decisione assunta dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella riunione del 13, 14 e 15 gennaio 2014 - Stralcio verbale n. 21;





## AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

### DETERMINA 6 marzo 2014

Aggiornamento parziale alla determina 18 maggio 2011, concernente l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione unica del farmaco del 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648. (Concentrati di FVIII e FIX). (Determina n. 208/2014). (14A02302) [\(GU Serie Generale n.72 del 27-3-2014\)](#)

Art. 1

Nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, citato in premessa, nella specifica sezione contenente nuove indicazioni terapeutiche relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche (Allegato 3), vengono inseriti i concentrati di FVIII e FIX da tecnologia ricombinante e plasma derivati: nella colonna: Estensione di indicazione relativa ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura: viene inserita la seguente indicazione:

**Induzione della tolleranza immunologica in pazienti affetti da emofilia A o B congenita con anticorpi inibitori.**

# 30 anni fa il primo report sull'IT

Brackmann HH, Gormsen J.

Massive factor-VIII infusion in hemophiliac  
with factor-VIII inhibitor, high responder.

Lancet 1977; 2: 933.

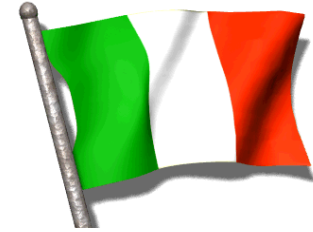


# Linee guida nazionali e internazionali

## Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy.

Blood Transfusion 2014 Oct;12(4):575-98

[Rocino A](#), [Coppola A](#), [Franchini M](#), [Castaman G](#), [Santoro C](#), [Zanon E](#), [Santagostino E](#), [Morfini M](#); [Italian Association of Haemophilia Centres \(AICE\) Working Party](#).



## Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition).

British Journal of Haematology, 2013, 160, 153–170 (UKHCDO guidelines)  
Peter W Collins et al.



## US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors.

Haemophilia 2015 Sep;21(5):559-67

[Valentino LA](#), [Kempton CL](#), [Kruse-Jarres R](#), [Mathew P](#), [Meeks SL](#), [Reiss UM](#);  
[International Immune Tolerance Induction Study Investigators](#).



# Registri internazionali sull'IT

- IITR: Registro Internazionale
- NAITR: Registro Nordamericano
- GITR: Registro Tedesco
- SITR: Registro Spagnolo
- PROFIT: Registro Italiano



Il costo economico dell'IT deve esigere un'attenta valutazione clinica «caso per caso».

- A chi indurre l'IT
- Quando iniziare
- Quali sono i fattori predittivi dell'outcome clinico
- Quale è l'appropriato regime da adottare
- Quale concentrato del fattore carente utilizzare
- Come monitorare l'IT
- Per quanto tempo protrarre il trattamento
- Come mantenere l'IT
- Qual è il ruolo e come modulare i preparati «bypassanti»

# A chi indurre l'IT

«...I bambini con inibitore di recente insorgenza e ad alta risposta rappresentano i principali candidati al trattamento di ITI. In questi pazienti i benefici a lungo termine derivanti dal pieno successo dell'ITI consistono, infatti, nella possibilità di ripristinare, il più precocemente possibile, il trattamento sostitutivo ed instaurare regimi di profilassi, in grado di minimizzare il rischio di emorragie gravi e prevenire la comparsa di danni articolari, causa di potenziale disabilità, invalidità e compromissione della qualità della vita...»

# Quando iniziare l'IT

Peter W Collins et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition)  
British Journal of Haematology, 2013, 160, 153–170  
(UKHCDO guidelines)

- L'IT dovrebbe iniziare appena possibile dopo la conferma dell'inibitore e quando il titolo è  $<10$  U.B./ml (Grado 1B)
- Se il titolo dell'inibitore è  $>10$  U.B./ml alla diagnosi, l'inizio dovrebbe essere differito fino alla sua caduta a valori  $<10$ UB/ml (Grado 1B). Se ciò non accade dopo 1 anno si deve considerare l'opportunità di iniziare (Grado 2C)



# Quali i fattori predittivi per l'outcome dell'IT

- Il tempo trascorso dalla diagnosi di inibitore
- Il picco storico del titolo dell'inibitore
- Età all'induzione dell'IT
- Il titolo dell'inibitore all'induzione dell'IT
- Il picco del titolo di inibitore durante l'IT
- Il tipo di prodotto utilizzato
- La dose
- I trattamenti concomitanti

# Fattori predittivi dell'outcome dell'IT

Fattori legati alla persona	Fattori legati al trattamento
genotipo <i>F8</i> (emofilia A)	la dose del concentrato
razza	il tipo di prodotto
picco storico del titolo dell'inibitore	l'età all'inizio dell'IT
la storia dell'inibitore	l'interruzione dell'IT
il titolo di inibitore pre-IT	l'immuno modulazione
il titolo dell'inibitore durante l'IT	

# Impatto del genotipo *F8* sull'outcome dell'IT nell'emofilia A

I difetti a basso rischio del genotipo *F8* (piccole inserzioni/delezioni e mutazioni missense) riscontrati in un gruppo di emofilici A gravi con inibitore hanno dimostrato un più alto successo sull'outcome dell'IT rispetto a quelli portatori di mutazioni ad alto rischio (larghe delezioni, mutazioni nonsense, inversioni, mutazioni splice site). [Registro PROFIT]

[13/16 (81%) vs. 33/70 (47%); risk ratio 1.7, 95% confidence interval (CI) 1.1–2.1, P = 0.01].

# La razza come fattore predittivo dell'outcome dell'IT

Il registro NAITR in un'analisi retrospettiva ha esaminato l'impatto della razza sull'outcome dell'IT: Il rate di successo dell'IT tra etnie Africane (14/21: 67%), Ispaniche e Latine (11/19: 58%) è apparso statisticamente sovrapponibile a quello dei soggetti di altre razze (99/139: 71%).

DiMichele DM, et al. *Thromb Haemost* 2002; 87: 52–7.

Un più basso rate di successo della razza Afro-americana (13/23: 58%) rispetto a quella Caucasica (11/12: 92%,  $p=0.04$ ) è stato osservato in un'analisi isolata. Tuttavia il dato poteva essere attribuito al più alto titolo di inibitore pre-IT negli Afro-americani.

Callaghan MU, et al. *Haemophilia* 2011; 17: 483–9.

Titolo di inibitore pre-IT, del picco storico e del picco dell'inibitore durante il trattamento sull'outcome dell'IT.

Il rate più alto di successo dell'IT e il tempo più breve di trattamento sono stati identificati e statisticamente correlati negli emofilici A gravi con un titolo di inibitore pre-IT, il picco storico e il picco dell'inibitore in corso di trattamento più bassi (Registri IITR, GITR, NAITR)

Study	Inh titer	Findings
IITR Mariani et al, 1994	<10 BU	Success rate: 79.7% vs. 59.6% P<0.002
NAITR DiMichele & Kroner 2002	<10 BU	Success rate: 83% vs. 40% P<0.002
PROFIT Coppola et al, 2009	< 5 BU	Significantly higher success rate at multivariate analysis (p<0.001)
Dutch study Ter Avest et al, 2010	<40 BU	Significantly higher tolerization rate (p=0.003) and shorter time to success
OBSITI Kreuz et al, 2015	<10 BU	Significantly higher success rate (p=0.0068)

# LA DOSE

Il ruolo della dose di concentrato per ottenere l'eradicazione dell'inibitore ha generato grandi dubbi in assenza di dati definitivi:

**da 50 U.I./Kg<sup>-1</sup> a  $\geq$ 200 U.I./Kg<sup>-1</sup> al giorno**

# Quale dose

- If the historic peak inhibitor titre is  $<5$  BU/ml, ITI should be started at a dose of 50 iu/kg on alternate days (Grade 2B).
- If the starting inhibitor titre is  $<10$  BU/ml and the historic peak  $<200$  BU/ml ITI should commence with 100 iu/kg/d unless peak is  $<5$  BU/ml (see above) (Grade 2B).
- If the starting inhibitor titre is  $>10$  BU/ml or the historic peak  $>200$  BU/ml ITI should commence with 200 iu/kg/d (Grade 2B).
- If the ITI regimen of 50 iu/kg alternate days or 100 iu/kg/d is complicated by bleeding episodes the dose should be increased in stages up to 200 iu/kg/d to control bleeds (Grade 2B).



1. For young patients (age  $<8$  years) with adequate venous access and favourable risk factors, FVIII should be given at a dose of  $200 \text{ IU kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$  (1A)
2. Alternatively, cohort and registry data support the efficacy of daily FVIII  $100 \text{ IU kg}^{-1}$ . This regimen is favoured in many US HTC's but has not been studied in a randomized clinical trial (1C)





# Quale dose



- **Dose intermedia iniziale: 100 U.I./Kg<sup>-1</sup>/d**  
(Particolarmente nei bambini con buona prognosi)
- **Dose incrementante >100 U.I./Kg<sup>-1</sup>/d**  
(In caso di sanguinamenti intercorrenti oppure a picco elevato del titolo di inib.  $\geq 200$  UB/mL)
- **Dose alta  $\geq 200$  nei soggetti «poor responder»**

(Raccomandazioni AICE 2014)

# Fattori legati al successo dell'IT

<b>Registro Internazionale ITI (IITR)</b>	<b>p</b>
<b>Titolo pre-ITI &lt;10 BU/ml</b>	<b>.03</b>
<b>Picco storico &lt;200 BU/ml</b>	<b>.01</b>
<b>Tempo tra ITI e diagnosi di inibitore &lt;5 anni</b>	<b>.0001</b>
<b>Dose F.VIII &gt;100 UI/Kg</b>	<b>.001</b>
<b>Età &lt; 20 anni</b>	<b>.005</b>

# Identificazione dei soggetti suscettibili di successo

**Titolo del picco storico >200  
BU/ml e/o  
titolo Pre-IT > 10 BU/ml e/o  
Tempo dalla diagnosi di inib.  
> 5 anni**



Poor responder

Good responder

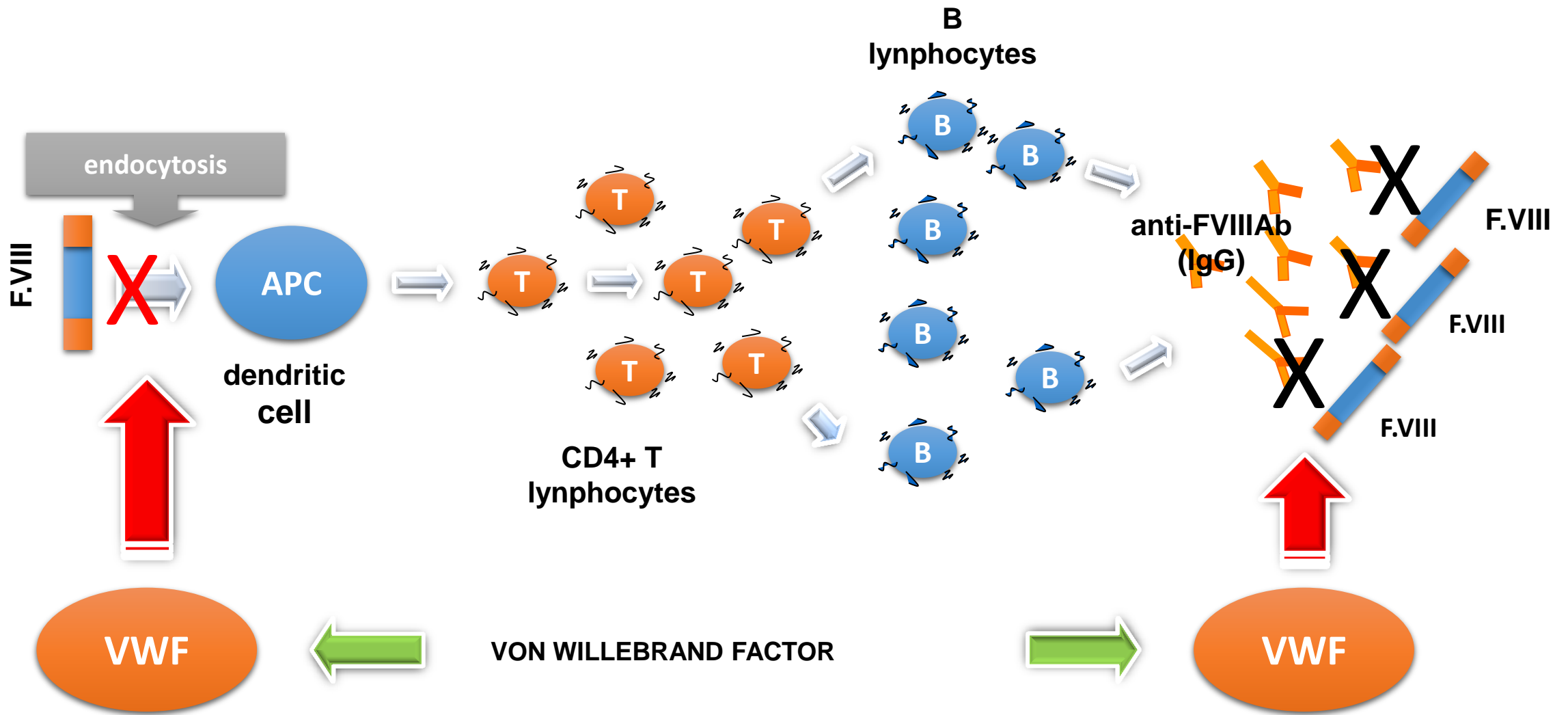


**Titolo del picco storico <200  
BU/ml e/o  
titolo Pre-IT <10 BU/ml e/o  
Tempo dalla diagnosi di inib.  
< 5 anni**

Quale preparato

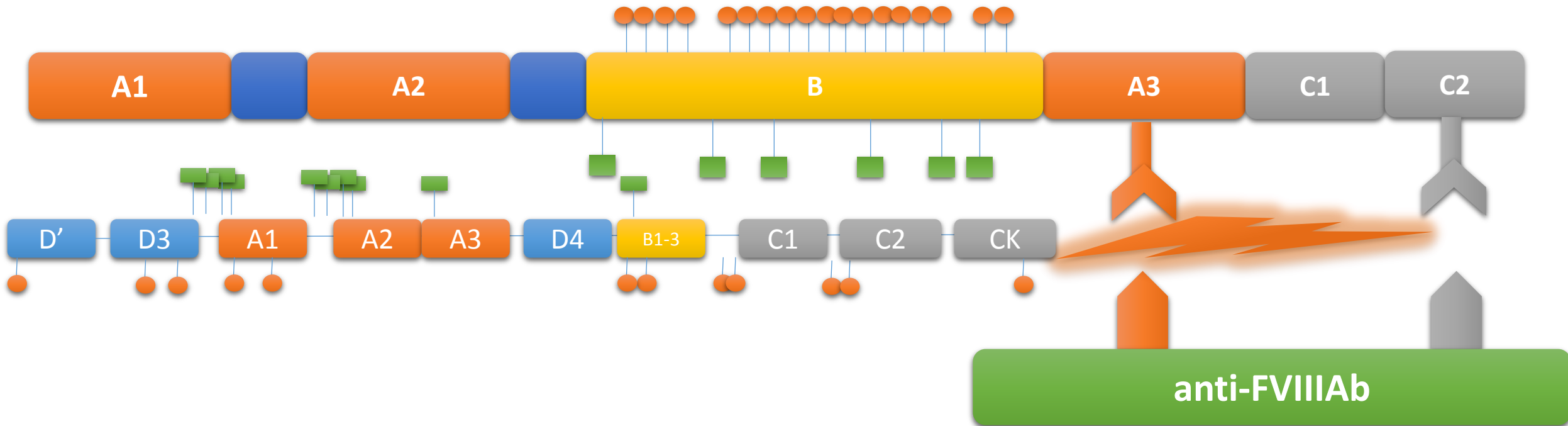
Ricombinante o plasma derivato ?

# Ruolo del FvW nella immuno modulazione dell'inibitore



Kaveri S., Gringeri A., Heisel-Kurth and Kreuz W. *Haemophilia* (2009), 15, 587–591

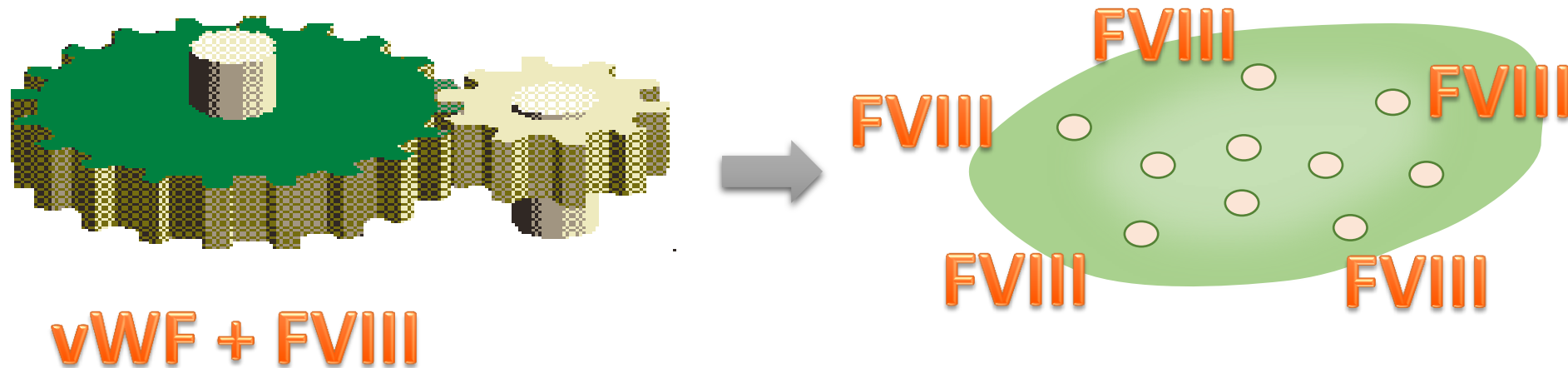
# VWF inhibition of anti-FVIIIAb



# Shi Q et al. Factor VIII inhibitors: von Willebrand factor makes a difference in vitro and in vivo.

*J Thromb Haemost. 2012 November ; 10(11): 2328–2337*

...While the role of VWF in stabilizing plasma FVIII has been appreciated for decades, our results indicate that treatment utilizing products containing a complex of FVIII with VWF may be especially beneficial in hemophilia A patients with inhibitors. VWF/FVIII association plus the apparent ability of VWF to delay the time-dependent inactivation of FVIII by inhibitory antibodies provide mechanisms by which platelet-derived FVIII maintains function even in the presence of inhibitors ...



# Immune tolerance rescue

Haemophilia 2006 Jul;12(4):363-71.

**Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors.**

[Astermark J](#), [Morado M](#), [Rocino A](#), [van den Berg HM](#), [von Depka M](#), [Gringeri A](#), [Mantovani L](#), [Garrido RP](#), [Schiavoni M](#), [Villar A](#), [Windyga J](#); [EHTSB](#).







# Fattori prognostici: Registri ITI

Variabile	IITR	NAITR	GITR	SITR	PROFIT
Successo (%)	<b>50.9</b>	<b>63*</b>	<b>76*</b>	<b>63.4</b>	<b>52</b>
Età all'ITI (range)	<b>13 (1-64)</b> (mediana)	<b>9 (0.1-64)</b> (media)	<b>14</b> (media)	<b>7 (0.6- 57)</b> (mediana)	<b>6 (0.3-58.5)</b> (mediana)
Età al trattamento	<b>.005</b> <b>.008</b>	<b>.06</b>	<b>.55</b>	<b>n.s.</b>	<b>n.s.</b>
Intervallo diagnosi inibitore - inizio ITI	<b>.0001</b> -	<b>.4</b>	<b>.85</b>	<b>n.s.</b>	<b>n.s.</b>
Picco storico inibitore	<b>.01</b> <b>.04</b>	<b>.05</b>	<b>.0012</b>	<b>.02</b>	<b>.007</b> <b>.56</b>
Titolo pre-ITI (<10 BU/ml)	<b>.03</b> <b>.04</b>	<b>.005</b>	<b>n.r.</b>	<b>.03</b>	<b>&lt;0.001</b>
Picco inibitore durante ITI	<b>n.r.</b>	<b>.0001</b>	<b>n.r.</b>	<b>n.r.</b>	<b>&lt;0.001</b>
Dose FVIII	<b>alta</b> <b>.001</b> <b>.03</b>	<b>bassa</b> <b>.01^</b>	<b>n.r.°</b>	<b>bassa</b> <b>.01</b>	<b>n.s.</b>