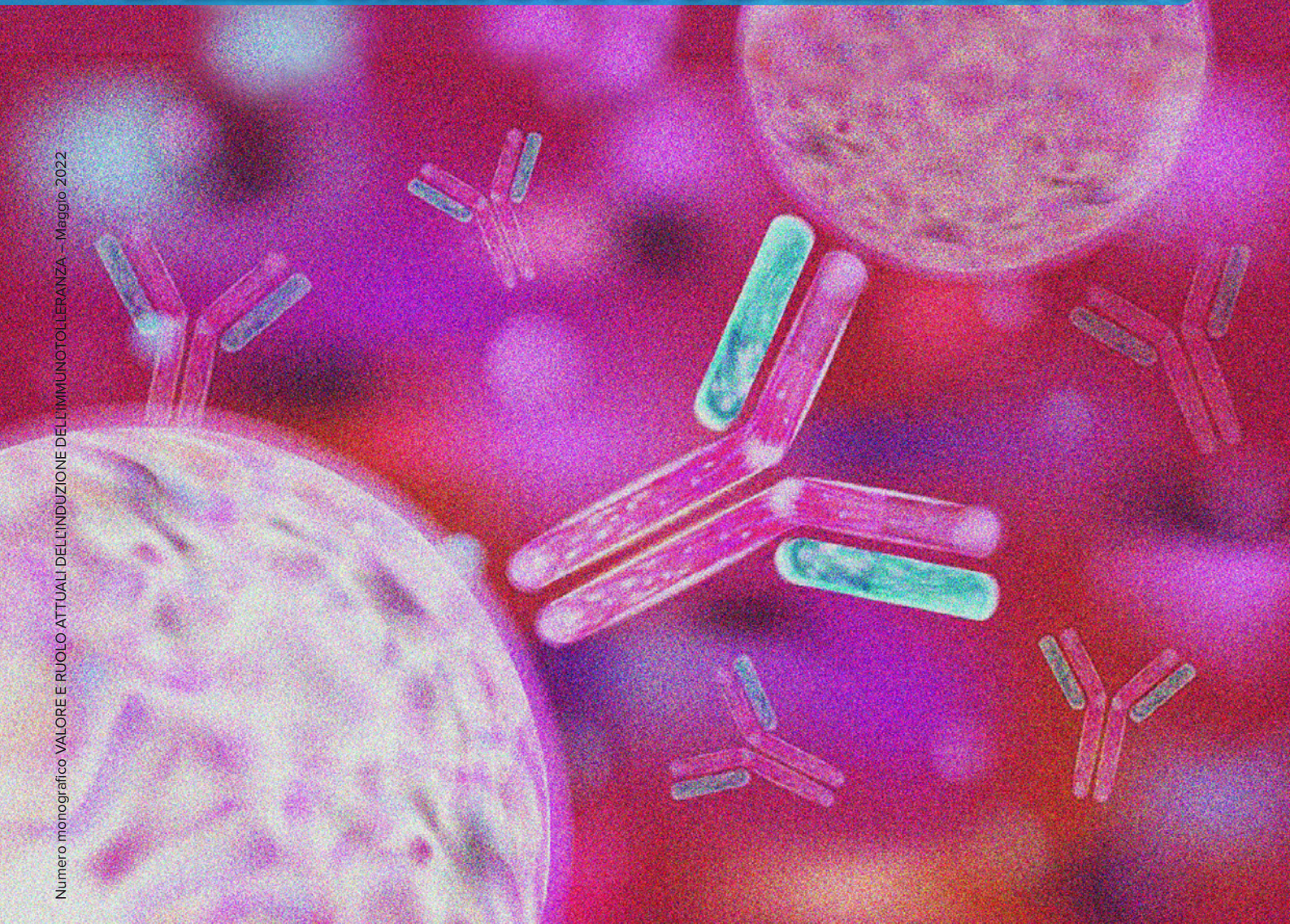


BIFE

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE FARMACO ECONOMICA

VALORE E RUOLO ATTUALI DELL'INDUZIONE DELL'IMMUNOTOLLERANZA



**DIREZIONE, REDAZIONE
E AMMINISTRAZIONE**

Via Fabio Filzi 29 – 20124 Milano

DIRETTORE RESPONSABILE

Sergio Liberatore

DIRETTORE SCIENTIFICO

Duccio Urbinati

REDAZIONE

Carlotta Del Monaco

**HANNO COLLABORATO
A QUESTO NUMERO**

Isabella Cecchini

Tiziana Monti

Anna Panza

COPYRIGHT

IQVIA Solutions Italy

Via Fabio Filzi 29

20124 Milano

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta con qualsiasi mezzo o in qualsiasi forma senza il consenso del detentore del copyright. Ogni richiesta dovrà essere indirizzata all'editore.

Registrazione del tribunale di Milano N° 180 del 09.06.2017

EDITORE

IQVIA Solutions Italy

Via Fabio Filzi 29

20124 Milano

L'editore declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze o omissioni in cui potesse essere incorso involontariamente.

COORDINATORI

Giovanni Di Minno – Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II – Centro di Coordinamento Regionale per le Emocoagulopatie Medicina Interna, Malattie Emorragiche e Trombotiche – Napoli

Matteo Luciani – Ospedale Pediatrico Bambin Gesù – Centro di Riferimento Emostasi e Trombosi per la Regione Lazio Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Trasfusionale – Roma

Angiola Rocino – Ospedale del Mare – ASL Napoli 1 Centro – Centro Emofilia e Trombosi – Centro di Riferimento Regionale per le Emocoagulopatie – U.O.C. Ematologia – Napoli

PARTECIPANTI

Erminia Baldacci – Centro di Riferimento e Coordinamento Regionale per le Malattie Emorragiche Congenite presso Policlinico Universitario Umberto I – Roma

Chiara Biasoli – UOC. Medicina Trasfusionale Ospedale M. Bufalini – Cesena

Antonio Coppola – SSD Centro Hub Emofilia e MEC presso Azienda Ospedaliero – Universitaria di Parma

Filomena Daniele – Ospedale Annunziata – Struttura Semplice Patologie Coagulative – Cosenza

Giuseppe Lassandro – Ospedale Pediatrico “Giovanni XXIII” Centro Emofilia Pediatrico U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica “B. Trambusti” – Bari

Renato Marino, Ospedale Policlinico – S.S.D. Centro Emofilia e Trombosi – Bari

Claudio Molinari – UOSD Emostasi e Trombosi – Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Emorragiche e l’individuazione del Rischio Trombotico Ereditario IRCCS Giannina Gaslini Genova

Berardino Pollio – Centro di Emofilia Pediatrica – A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino.

Roberto Santi – Azienda Ospedaliera “SS. Antonio e Biagio” – Dipartimento di Medicina Interna – SSD Centro Emostasi e Trombosi – Alessandria

Rita Carlotta Santoro, Azienda Ospedaliera “Pugliese-Ciaccio” – Struttura Dipartimentale Emofilia, Emostasi e Trombosi– Catanzaro

Annarita Tagliaferri – Azienda Ospedaliero–Universitaria di Parma – S.S.D. Centro Hub Emofilia e Malattie Emorragiche Congenite – Parma

Ezio Zanon – Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova – Centro Regionale multidisciplinare per la prevenzione, profilassi e trattamento avanzato dell’artropatia emofilica – Padova

SOMMARIO

INTRODUZIONE	6
COMPLESSITÀ E VALORE DELL'ITI - Focus sull'esperienza italiana	9
AUMENTARE I SUCCESSI DELL'ITI: CONDIZIONI OTTIMALI	12
LE DOMANDE APERTE SULL'ITI - La scelta del concentrato - La scelta della dose - L'età del paziente all'avvio dell'ITI - Quale futuro per l'ITI? - Quali strategie adottare dopo l'induzione di immunotolleranza?	15
PROSPETTIVE: IL BISOGNO DI UN'ESPERIENZA ITALIANA	19
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE	21
BIBLIOGRAFIA	22

INTRODUZIONE

Il fattore VIII (FVIII) è una glicoproteina complessa che agisce come cofattore essenziale nella cascata coagulativa. La sua carenza funzionale – dovuta a mutazioni nel gene *F8* sul cromosoma X – causa l'emofilia A (HA), la cui prevalenza di circa 1:5000 nascite maschili la rende la seconda più comune coagulopatia ereditaria dopo la malattia di von Willebrand. La HA è caratterizzata da manifestazioni emorragiche che possono arrivare a mettere in pericolo la vita della persona che ne soffre. Le sedi di sanguinamento più frequenti sono le articolazioni dove, soprattutto per il ripetersi degli episodi, si può determinare il processo degenerativo ingravescente, doloroso e invalidante noto come artropatia emofilica. [Samuelson Bannow et al. 2019; Gualtierotti et al. 2021]

Quando il livello di attività residua di FVIII è <1% rispetto al normale si parla di HA grave, la forma nella quale i sanguinamenti a livello articolare e muscolare si possono verificare anche spontaneamente. Le complicanze più precoci e temibili sono le emorragie intracraniche che si verificano nell'1-4% dei neonati e che possono portare a conseguenze neurologiche permanenti. Emorragie extracraniche (sanguinamento subgaleale e formazione di cefaloematoma) possono manifestarsi da sole o in congiunzione con emorragie intracraniche e possono mettere il paziente in serio pericolo di vita. Molti casi di emorragie sia intra sia extracraniche sono causate da parti traumatici. Inoltre, si stima che quasi la metà dei bambini con HA grave presenti sanguinamenti muscolari ed ematomi già a 6-8 mesi, in concomitanza con l'aumento dell'attività motoria. [Peyvandi et al. 2016]

Lo *standard of care* per l'HA grave è rappresentato dalla profilassi con infusione endovenosa (EV) di concentrati, principalmente ricombinanti (rFVIII) o plasmaderivati di FVIII contenenti il fattore di von Willebrand (pdFVIII/VWF). La profilassi garantisce alle persone con HA di ogni età *outcomes* migliori in termini di mantenimento della salute articolare e Qualità di Vita correlata alla salute (HRQoL) rispetto al trattamento posto in essere in presenza di un evento emorragico (cioè quello *on demand*). [Samuelson Bannow et al. 2019; Peyvandi et al. 2016; Cormier et al. 2020; Srivastava et al. 2020]

La complicanza più rilevante che può manifestarsi nelle fasi precoci della terapia sostitutiva è lo sviluppo di inibitori. Questo fenomeno, osservabile nel 30% circa delle persone con HA grave trattate con FVIII, si manifesta prevalentemente nei primi 20-50 giorni di esposizione. Gli inibitori sono alloanti-

corpi di classe IgG, policlonali, ad alta affinità, che neutralizzano specificamente l'attività procoagulante del FVIII e rendono difficoltosa la gestione dei sanguinamenti attività neutralizzante il FVIII. La loro complessa patogenesi non è ancora completamente chiara, ma ci sono forti evidenze che indicano il coinvolgimento di vari marker genetici (es: tipo di mutazione a carico del gene del FVIII, polimorfismi a singolo nucleotide a carico del locus HLA e altri geni di regolazione immunitaria). Il più comune fattore di rischio acquisito risulta essere l'intensità dell'esposizione al concentrato, mentre mancano dati conclusivi sull'influenza del tipo di concentrato utilizzato per la terapia sostitutiva (plasmaderivato vs ricombinante o concentrati prodotti in linee cellulari diverse, di origine umana o animale) [Peyvandi et al. 2016(a, b), Peyvandi et al. 2021]. Dagli esperti nel settore è emerso il parere, sostenuto anche da dati recenti di letteratura, che la disponibilità di concentrati di FVIII a bassa immunogenicità (come per esempio simoctocog alfa, rFVIII di IV generazione prodotto da linea cellulare umana) riduca il rischio di comparsa dell'inibitore. [Liesner et al. 2021]

Evidenze ed esperienze di *real-life* testimoniano come lo sviluppo di anticorpi anti-FVIII ad alto titolo vanifichi l'efficacia della terapia sostitutiva, causando un deterioramento del quadro clinico generale del paziente, con un incremento dell'insorgenza di problemi articolari, disabilità fisiche e limitazioni nelle attività quotidiane. Inoltre, pazienti con alto titolo di inibitori hanno una probabilità 4 volte maggiore di sviluppare emorragie intracraniche, rispetto ai pazienti senza inibitore e il trattamento in profilassi di questi pazienti non è associato con un decremento del rischio [Witmer 2011]. Queste condizioni di salute causano la perdita di giorni di scuola o di lavoro, e hanno un impatto negativo sulle possibilità di crescita personale nonché sulla qualità di vita del paziente che, in un terzo dei casi, è affetto da depressione da moderata a grave. [Gringeri 2003].

Gli inibitori sono classificati in *high* o *low responding* in base al valore di picco registrato nel paziente dopo esposizione ripetuta a FVIII. Secondo le raccomandazioni dell'*International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardisation Committee*, la presenza di un titolo anticorpale persistentemente < 5 UB/ml (Unità Bethesda [UB]/ml) nonostante l'impiego ripetuto di FVIII definisce un inibitore *low-responding*. L'inibitore è da considerare invece *high-responding* se il picco ha superato almeno una volta il valore di 5 UB/ml. [Lacroix-Desmazes et al. 2017]

I pazienti che sviluppano inibitori ad alto titolo ($\geq 5,0$ UB/ml) diventano resistenti alla terapia sostitutiva con FVIII, con conseguente aumento del rischio di sanguinamento, morbidità associata (grave artropatia e disabilità) e mortalità. [Peyvandi et al. 2016; Cormier et al. 2020] La terapia in questi pazienti si basa sull'uso di agenti bypassanti l'efficacia dei quali è però di certo inferiore a quella del FVIII nella gestione di emorragie gravi, di traumi e di chirurgia. L'eradicazione degli inibitori, capace di ridurre la morbidità associata e i relativi costi e di ripristinare una adeguata terapia sostitutiva, ha perciò da sempre rappresentato l'obiettivo fondamentale della gestione delle persone con HA che hanno sviluppato tale complicanza. La gestione di emorragie gravi, traumi e chirurgia con la terapia sostitutiva è, infatti, più sicura ed efficace, rispetto al trattamento con agenti bypassanti. Inoltre, ripristinare la profilassi con concentrati di FVIII può essere determinante per la gestione di alcune comorbidità

e per la salute osteo-articolare. [Srivastava et al. 2020; Carcao et al 2019; Cadé et al. 2022]

Ad oggi, l'induzione dell'immunotolleranza (ITI) mediante protratta somministrazione giornaliera di FVIII ad alte dosi resta l'unica strategia che consente l'eradicazione completa o almeno parziale dell'inibitore nella maggioranza dei casi (50-90%). Poiché la rarità della condizione non consente di condurre studi controllati di potenza adeguata a stabilire il regime ottimale, le procedure adottate si rifanno a protocolli applicati da oltre 40 anni, adattati sulla base delle crescenti conoscenze in materia. Al di là delle differenze dei regimi, l'ITI rimane un percorso impegnativo soprattutto quando, come avviene nella maggior parte dei casi, il candidato è un bambino. [Srivastava et al. 2020; Carcao et al. 2019; Brackmann et al. 2018]

Il recente sviluppo di un anticorpo monoclonale bispecifico (emicizumab) che mima la funzione del FVIII attivato e che non può essere neutralizzato dagli inibitori anti-FVIII ha innescato grandi cambiamenti nella gestione del paziente emofilico grave con (e senza) inibitore. Emicizumab è approvato per la profilassi degli episodi emorragici in pazienti con queste caratteristiche. Soprattutto in alcune classi di età, come in bambini fino a un anno, la somministrazione per via sottocutanea ogni 1-4 settimane semplifica la gestione della terapia da parte del paziente e di chi lo cura (care-giver). Inoltre, l'avvento di emicizumab ha portato la comunità scientifica a riconsiderare le difficoltà di gestione insite nel percorso di ITI, ipotizzando nuove modalità operative. [Carcao et al 2019; Shima & Sidonio 2021; Escuriola Ettingshausen et al. 2021(a)]

Il progetto *Valore e ruolo attuali dell'ITI* - che si è espletato nella conduzione di *Expert Meetings* - ha voluto creare uno spazio virtuale di incontro tra esperti italiani all'interno del quale condividere e discutere le attuali modalità operative dell'ITI, tenendo conto anche delle nuove terapie disponibili. Il confronto tra esperti ha preso spunto dalla pratica clinica quotidiana – anche attraverso l'analisi di casi clinici paradigmatici – e dalla letteratura, recentemente arricchita da documenti di indirizzo pubblicati da esperti europei e statunitensi [Carcao et al 2019; Shima & Sidonio 2021; Escuriola-Ettingshausen et al. 2021(a); Batsuli et al. 2019].

Un'attenzione particolare è stata dedicata ai risultati dello studio *PROgnostic Factors in Immune Tolerance* (PROFIT), il Registro Italiano dell'Immunotolleranza che ha raccolto le esperienze di ITI maturate nei Centri afferenti ad AICE (Associazione Italiana Centri Emofilia) in oltre 20 anni. L'analisi di dati a lungo termine, oltre a confermare la duratura efficacia di questo complesso ma indispensabile percorso terapeutico, consente anche l'identificazione delle condizioni che ne aumentano le probabilità di successo. [Di Minno et al. 2022]

COMPLESSITÀ E VALORE DELL'ITI

A causa delle frequenti infusioni, dei controlli serrati e della lunga durata, l'ITI rappresenta un percorso molto impegnativo sia per il clinico sia per il paziente, ed è caratterizzato da un forte impatto economico-sociale, che a volte può non giungere a buon fine. La complessità dell'ITI è aggravata dal fatto che le persone con HA che sviluppano inibitori sono solitamente molto giovani. [Peyvandi et al. 2016; Carcao et al. 2019] La procedura prevede controlli ravvicinati e la non semplice gestione dei sanguinamenti con agenti bypassanti (es: rFVIIa o complesso protrombinico attivato [aPCC]). L'ITI si considera efficace quando è stata ottenuta non solo la scomparsa dell'inibitore ma anche la normalizzazione dei parametri farmacocinetici del FVIII (emivita e recupero in vivo), eventi che non sempre si verificano simultaneamente. [Carcao et al. 2019] L'ITI, che può essere intrapresa solo se è disponibile un adeguato accesso venoso, richiede regolarità e continuità nelle somministrazioni di FVIII: I dati disponibili al momento dell'inizio del PROFIT, documentavano che per l'ITI venivano usate dosi che variavano tra 200 UI/kg/die e 25-50 UI/kg/die o a giorni alterni, in base alle caratteristiche del candidato, al trattamento e al tipo di concentrato che si sceglieva di utilizzare. Nonostante la durata massima dell'ITI non sia stata stabilita, c'è consenso generale sul fatto che l'incapacità di raggiungere una valida induzione di immunotolleranza entro 2-3 anni dal suo avvio ne sancisce il fallimento. [Srivastava et al. 2020]

Focus sull'esperienza italiana

Lo studio osservazionale italiano di Registro intitolato PROFIT è la più ampia esperienza sull'ITI finora riportata in letteratura. Seguendo un disegno in parte retrospettivo (1996 – 2005, circa la metà della popolazione esaminata) e in parte prospettico (2005 – 2018), il PROFIT ha coinvolto 26 Centri AICE arrivando a raccogliere informazioni sulla quasi totalità dei pazienti italiani sottoposti a ITI primaria (n=137). I punti di forza di questa importante esperienza sono stati: la revisione centralizzata dell'*outcome*, il focus sull'ITI primaria, la modalità omogenea della raccolta dei dati e il lungo periodo di *follow-up*. [Di Minno et al. 2022] Va anche sottolineato che oltre i 2/3 dei pazienti arruolati in questo studio erano definibili come soggetti a *bassa aspettativa di successo dell'ITI*, secondo quanto definito dallo studio prospettico, multicentrico, randomizzato internazionale sull'immunotolleranza (*International Immune Tolerance Study*) condotto da Hay & Di Michele [Hay & Di Michele, 2012]. Gli schemi di trattamento utilizzati nei 137 pazienti inclusi nel registro sono riepilogati in *Tabella 1*, sulla base delle fasce di età. [Di Minno et al. 2022]

Tabella 1

Regimi di FVIII e tipologia dei concentrati impiegati nell'induzione dell'immunotolleranza (ITI) nello studio PROFIT secondo le fasce di età (Modificato da [Di Minno et al. 2022])

	Tutti i pazienti (n = 137)	Età		
		<8 anni (n = 82)	8-18 anni (n = 23)	>18 anni (n = 32)
Dose di FVIII, n (%)				
Bassa: 50 UI/Kg 3 volte /settimana o altri regimi non quotidiani	33 (24,1)	11 (13,4)	8 (34,8)	14 (43,8)
Intermedia: ≈ 100 UI/Kg/die (range 88 –119)	57 (41,6)	31 (37,8)	11 (47,8)	15 (46,9)
Alta: ≈ 200 UI/Kg/die (range 150 – 220)	47 (34,3)	40 (48,8)	4 (17,4)	3 (9,4)
Tipo di FVIII, n (%)				
Plasmaderivato	37 (27,0)	3 (3,7)	12 (52,2)	22 (68,8)
Ricombinante	100 (73,0)	79 (96,3)	11 (47,8)	10 (31,2)
Stesso prodotto somministrato alla diagnosi di inibitore	88 (64,2)	76 (92,7)	7 (30,4)	5 (15,6)

Il successo dell'ITI è stato ottenuto in due terzi dei pazienti valutati (91/137); la risposta è stata completa¹ nel 51,1% della popolazione considerata (70/137) e parziale² nel 15,3% (21/137, 10 dei quali hanno fatto registrare la persistenza di inibitori a basso titolo). La negativizzazione dell'inibitore è stata raggiunta in un range tra 0,5 e 53 mesi (mediana: 6 mesi) nei pazienti con risposta completa e tra 3 e 47 mesi (mediana 15) nei pazienti con risposta parziale. Per il successo completo sono stati necessari da 1,5 a 55 mesi (mediana: 11 mesi). [Di Minno et al. 2022] Dallo studio PROFIT emerge che l'*outcome* della ITI risulta indipendente dall'età del paziente mentre l'inizio della ITI con un titolo di inibitore < 5 UB/ml ne aumenta significativamente le probabilità di successo.

Una regolare profilassi con FVIII è stata ripristinata nel 100% dei casi di successo completo e nell'84,6% di quelli con successo parziale. Solo in 2 casi con successo completo e in altri 2 con successo parziale sono state registrate recidive di inibitore. Interventi terapeutici successivi hanno permesso di mantenere l'impiego di FVIII come trattamento/profilassi alla fine dell'ITI in 88 su 91 pazienti (96,7%). [Di Minno et al. 2022]

¹ titolo dell'inibitore < 0,6 UB/ml, *recovery* di FVIII $\geq$ 66% del valore atteso, emivita $\geq$ 6 ore

² risposta clinica a FVIII, titolo dell'inibitore < 5 UB/ml e/o *recovery* di FVIII < 66% e/o emivita < 6 ore

Durante gli incontri, gli esperti hanno unanimemente espresso la convinzione secondo la quale la profilassi con FVIII continuata per mantenere la tolleranza dopo l'eradicazione dell'inibitore resta l'obiettivo da perseguire indipendentemente dai nuovi scenari per la gestione dell'ITI che potrebbero aprirsi grazie agli studi in corso o in fase di programmazione, con e senza emicizumab.

AUMENTARE I SUCCESSI DELL'ITI: CONDIZIONI OTTIMALI

Negli anni, vari Autori hanno tentato di identificare parametri idonei a una personalizzazione dell'ITI basata su criteri predittivi di risposta, spesso però con risultati discordanti.

Recentemente, il gruppo FIT ha indicato come indicatori di risposta il picco storico dell'inibitore, il picco calcolato durante l'ITI, ma non il titolo di inibitore pre-ITI. [Carcao et al. 2019] La validità di criteri quali l'età di avvio della ITI e il tempo trascorso tra diagnosi di inibitore e avvio dell'ITI è sempre risultata controversa. [Di Minno et al. 2014]

Un grande contributo in questo ambito viene oggi dallo studio PROFIT che, oltre a definire indicatori di successo dell'ITI, ha anche identificato aspetti critici che potrebbero essere migliorati grazie alle nuove opzioni terapeutiche. Sia l'analisi univariata sia il modello di regressione logistica multivariata, hanno indicato che il titolo dell'inibitore pre-ITI (≤ 5 UB/ml), il picco storico (≤ 200 UB/ml) e il picco durante ITI (≤ 100 UB/ml) sono indicatori significativi di risposta completa. Inoltre, confermando i risultati di un'analisi *ad interim*, i dati finali stabiliscono che l'esito (*outcome*) viene influenzato significativamente dal genotipo di fattore VIII (F8), per il quale si riconoscono mutazioni ad alto rischio (ampie delezioni, mutazioni del sito di *splicing*, traslocazioni, mutazioni *nonsense*) e mutazioni a basso rischio (piccole inserzioni, piccole delezioni, mutazioni *missense*). Non emergono invece effetti significativi sugli *outcomes* attribuibili a regime posologico, tipo di FVIII impiegato (plasmaderivato vs ricombinante), età all'inizio dell'ITI o tempo trascorso tra diagnosi di inibitore e avvio dell'ITI. [Coppola et al. 2009; Di Minno et al. 2022]

Fattori come interventi chirurgici, vaccinazioni, eventi avversi e *challenges* immunologici (infezioni, incluso quelle a carico del catetere venoso centrale [CVC]; traumi gravi; cancro; complicanze dell'accesso venoso ed emorragie gravi o molto frequenti) riducono significativamente la probabilità di successo, influenzando sfavorevolmente anche il tempo alla negativizzazione dell'inibitore, il tempo alla risposta e il picco di inibitore durante l'ITI.

Durante le induzioni di immunotolleranza primarie analizzate nel PROFIT, i pazienti senza emorragie (la cui evenienza non sembra associata al dosaggio di FVIII impiegato) hanno avuto una percentuale di risposta più elevata rispetto a quelli che ne hanno sofferto (72% vs 42%; $p=0,011$).

La combinazione di indicatori significativi di successo ha permesso agli Autori del PROFIT di elaborare dei punteggi che consentono una previsione accurata dell'outcome pre-ITI (*Punteggio a 3 indicatori*) o durante l'ITI (*Punteggio a 4 indicatori*), e che sono massimamente utili per indirizzare le scelte cliniche prima e durante il trattamento, anche in relazione a strategie capaci di prevenire le emorragie e i *challenges* immunologici. La *Tabella 2*, oltre a riportare i punteggi prognostici derivati dagli indicatori significativi di successo valutati all'inizio e durante l'ITI, evidenzia come a punteggio inferiore corrisponda un tasso superiore di successi. La *Figura 1* descrive come il punteggio predittivo non sia associato solo ai successi ma anche al tempo per il raggiungimento degli stessi. [Di Minno et al. 2022]

Tabella 2

Punteggi prognostici che combinano gli indicatori significativi di successo valutati all'inizio e durante l'ITI [Modificata da Di Minno et al. 2022].

Tipo di punteggio	Variabili analizzate	Numero di indicatori sfavorevoli					PPV/NPV	p	OR (IC 95%)
		0	1	2	3	4			
<i>Punteggio a 3 indicatori (pre - ITI)</i> • Titolo dell'inibitore pre-ITI ^a • Picco storico dell'inibitore ^b • Genotipo F8 ^c	Pazienti, n (% del totale)	16 (12,2)	52 (39,7)	49 (37,4)	14 (10,7)	/	0,0662/0,651	0,0003	3,65 (1,77-7,50)
	Risposta completa, n	13	32	21	1				
	Tasso di successo (% del totale)	81,3	61,5	42,9	7,1				
<i>Punteggio a 4 indicatori (durante ITI)</i> • Titolo dell'inibitore pre-ITI ^a • Picco storico inibitore ^b • Genotipo F8 ^c • Titolo inibitore durante ITI ^d	Pazienti, n (% del totale)	11 (8,4)	39 (29,8)	47 (35,9)	21 (16,0)	13 (9,9)	0,82/0,679	0,000001	9,64 (4,09-23,41)
	Risposta completa, n	10	31	20	5	1			
	Tasso di successo (% del totale)	90,9	79,5	42,6	23,8	7,7			

IC: intervallo di confidenza; NPV: valore predittivo negativo; OR: *odds ratio*; PPV: valore predittivo positivo.

Attribuzione dei punteggi 0/1: ^a ≤5 UB/ml / > 5 UB/ml; ^b ≤200 UB/ml / > 200 UB/ml; ^c basso rischio/alto rischio; ^d ≤100 UB/ml / > 100 UB/ml.

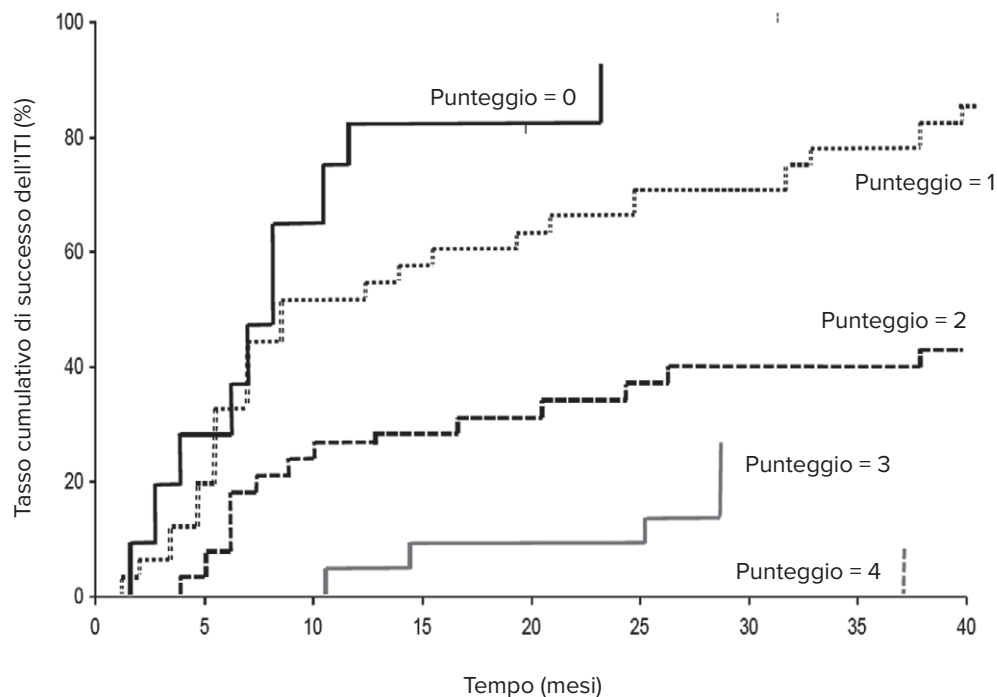


Figura 1

Tassi di successo e tempi per il raggiungimento del successo in ITI primarie in base alle categorie di punteggio prognostico a 4 indicatori (Modificata da [Di Minno et al. 2022])

I risultati di questa esperienza di *real-world* concorrono a rafforzare l'opinione degli esperti sull'esigenza di avviare comunque un'ITI nei pazienti affetti da HA grave con inibitore, tralasciando la divisione dei candidati in categorie di rischio. Gli indicatori di *outcome* identificati attraverso lo studio PROFIT potrebbero essere utilizzati come solido sfondo sul quale basare nuovi studi. Infatti, posticipare l'inizio del percorso di induzione di immunotolleranza fino al raggiungimento di un titolo favorevole di inibitore e ricercare condizioni che possano evitare *challenges* immunologici e interruzioni dell'ITI (per esempio identificando accessi venosi stabili), sono indicazioni preziose per ottimizzare le condizioni del candidato all'ITI e la sua gestione complessiva in modo da migliorare l'*outcome*, considerando altresì che, nei pazienti tollerizzati con successo, il tasso di recidiva è molto basso (3%). [Di Minno et al. 2022]. Il dato riscontrato nello studio PROFIT, che suggerisce di attendere un titolo favorevole di inibitore, prima di iniziare la ITI, è in contrasto con la tendenza attuale. Infatti, negli ultimi anni i clinici si stanno orientando verso un inizio precoce della ITI, indipendentemente da quanto alto sia il titolo dell'inibitore [Carcao 2019]. Il razionale alla base di questa scelta è principalmente guidato dalla necessità di evitare i sanguinamenti nei pazienti con alto titolo di inibitori pre-ITI e dall'ipotesi che un intervento precoce potrebbe impattare sulla risposta immunitaria a lungo termine [Carcao 2019, Liu 2016]. I dati del PROFIT favoriscono una strategia differente, e suggeriscono quindi nuovi studi di confronto in questo campo di studio.

LE DOMANDE APERTE SULL'ITI

Nonostante gli innegabili progressi ottenuti, molti aspetti che caratterizzano l'ITI restano ancora senza risposta.

La scelta del concentrato

I risultati dello studio PROFIT supportano l'ipotesi che non vi siano differenze nella scelta del prodotto utilizzato in corso di ITI. Tuttavia, tali risultati non includono esperienze con i prodotti più moderni, quali quelli ad emivita prolungata o il simoctocog. Inoltre, va detto che, mentre i dati di letteratura documentano la differente formazione di inibitori neutralizzanti in pazienti esposti a prodotti ricombinanti o plasma-derivati contenenti FVIII [Peyvandi et al. 2016], le informazioni disponibili non sono sufficienti per stabilire se il successo della ITI possa essere influenzato dal tipo di FVIII (plasmaderivato, ricombinante, ricombinante da linea cellulare umana, ecc.). Pertanto, gli esperti rilevano che la scelta più comune continua ad essere quella di utilizzare nell'ITI lo stesso concentrato che ha indotto lo sviluppo dell'inibitore.

Non sempre la scelta del concentrato da impiegare per la terapia sostitutiva può essere liberamente operata sulla base delle condizioni cliniche del paziente. In alcune strutture, infatti, la disponibilità delle opzioni terapeutiche è limitata, a volte ridotta a un'unica opzione. In uno dei casi discussi nel corso degli Expert Meetings, la comparsa di inibitore e la conseguente necessità di ITI ha portato a riconsiderare le scelte iniziali e ad effettuare un cambio (*switch*) a un concentrato ritenuto meno immunogenico prodotto da linea cellulare umana. Questa scelta si è basata sulle precedenti esperienze maturate nel Centro relativamente a due pazienti con tolleranza raggiunta con successo a seguito di ITI di salvataggio (*rescue ITI*) con simoctocog-alfa dopo il fallimento di un'esperienza precedente con un rFVIII di terza generazione. [Zanon et al. 2018]

La scelta della dose

L'intensità dell'ITI viene stabilita nell'ottica della massima personalizzazione del regime, in base all'attento inquadramento del caso per prognosi/titolo di inibitore ma anche sulla compliance del trattamento stesso, accettando la possibilità di prolungare il tempo di trattamento per raggiungere il successo. L'obiettivo principale dell'ITI resta infatti quello di portare il paziente a essere nuovamente trattabile con FVIII in una profilassi fattibile e adeguatamente protettiva nel lungo termine. L'*International Immune Tolerance Study*, precedente all'esperienza italiana, ha mostrato che la probabilità di successo non differisce tra con l'adozione di regimi ad alta e bassa dose (200 UI/kg al giorno vs 50 UI/kg 3 volte a settimana); ovviamente, i due bracci di trattamento erano fra loro comparabili (24/58 bassa dose vs 22/57 alta dose, $p=0,909$). Sempre nello stesso studio il tempo per la negativizzazione del titolo ($p=0,027$), la normalizzazione della *recovery* ($p=0,02$) e il raggiungimento della tolleranza ($p=0,116$, NS) si sono dimostrati più brevi nel braccio ad alto dosaggio. Lo studio è stato concluso prematuramente per il numero eccessivo di sanguinamenti intercorsi nel braccio a basso dosaggio [Hay & Di Michele, 2012]. Dallo studio PROFIT non sono emersi effetti significativi sull'*outcome* attribuibili al regime posologico ($>$ vs $<$ 100 UI/Kg/die). [Di Minno et al. 2022] Numerose sono le differenze fra questo studio e il PROFIT, compreso il fatto che, a differenza dell'*International Immune Tolerance Study*, il PROFIT ha preso in considerazione soprattutto soggetti a bassa probabilità di successo dell'ITI (circa il 70% dell'intera popolazione studiata).

L'età del paziente all'avvio dell'ITI

Revisioni sistematiche della letteratura indicano che l'ITI è essenziale nei bambini piccoli che sviluppano inibitori ad alto titolo. L'eradicazione dell'inibitore viene ritenuta appropriata anche in adulti che hanno sviluppato inibitori a causa di una precedente esposizione al FVIII, sia che abbiano già tentato una ITI, sia che abbiano una storia di ITI fallita e che potrebbero beneficiare di una *rescue* ITI. [Coppola et al. 2010; Carcao et al. 2019; Brackmann et al. 2018] Questa indicazione emerge con assoluta chiarezza dai risultati dello studio PROFIT. [Di Minno et al. 2022]

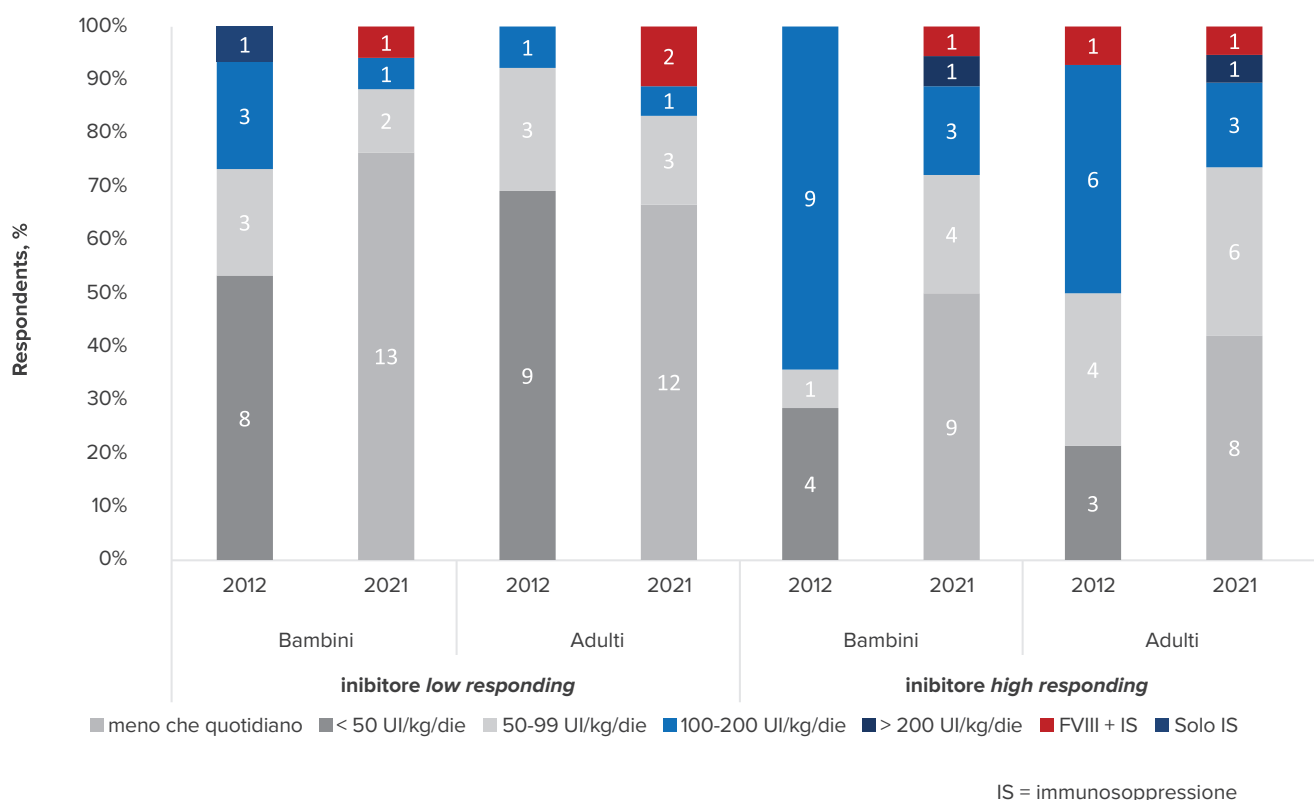
L'attuale orientamento della comunità scientifica è di iniziare il percorso di induzione di immunotolleranza prima possibile dopo la comparsa di inibitore ad alto titolo [Carcao et al. 2019].

Quale futuro per l'ITI?

Tra la fine del 2020 e l'inizio del 2021, lo *European Collaborative Haemophilia Network* ha condotto un'indagine per determinare quanto l'ITI sia ancora utilizzata nella gestione di routine dei pazienti con HA grave e inibitore e come la disponibilità della profilassi con emicizumab possa aver modificato le scelte terapeutiche. Tale indagine, che ha coinvolto 18 centri di 17 Paesi della regione Europa/Medio Oriente, ha permesso di raccogliere dati su un totale di 4955 pazienti, con informazioni specifiche su dati demografici, protocolli di trattamento (sia ITI sia profilattici), sviluppo di inibitori, avvio di ITI, successo del trattamento e comparsa di eventi avversi. I risultati indicano che l'ITI rimane un pilastro del trattamento per i pazienti con HA con inibitore. Rispetto al passato, la possibilità di combinare ITI e profilassi con emicizumab permette

Figura 2

Confronto dei regimi adottati per un potenziale nuovo paziente con emofilia A e inibitore nel 2012 e nel 2021. [Holstein et al. 2022].



Le ipotesi di un impiego di emicizumab nell'ITI, finora limitato a pochi casi, necessitano di conferme in studi clinici ben disegnati. Ad oggi sono in fase di avvio studi il cui completamento potrà fornire informazioni determinanti.

In un aggiornamento delle linee guida sull'ITI nei pazienti con HA grave gli esperti della *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation* (UKHCDO) hanno recentemente introdotto raccomandazioni circa l'impiego di emicizumab come profilassi emostatica in corso di ITI per ridurre i sanguinamenti e facilitare l'impiego di basse dosi di concentrati di FVIII nella maggior parte dei bambini. [Hart et al. 2021] Pur concordando con questa posizione, gli esperti italiani che hanno aderito al progetto *Valore e ruolo attuali dell'ITI* hanno manifestato qualche perplessità su posizioni che ne prevedono fin d'ora un impiego diffuso, in alcuni casi addirittura alternativo, di emicizumab rispetto all'uso dei concentrati di FVIII e quindi dell'ITI. Emicizumab può essere inquadrato come agente bypassante utilizzato in profilassi. Attualmente, ci sono ancora aree grigie legate all'utilizzo del prodotto come la gestione dei sanguinamenti intercorrenti di traumi e delle chirurgie. Né sono note le conseguenze dell'uso a lungo termine di emicizumab sulle articolazioni. Perché gli esperti possano sciogliere le riserve espresse occorrerà attendere la disponibilità di dati derivanti dall'esperienza di *real-world*, con uno stretto monitoraggio e con un regolare e frequente *reporting* dell'outcome clinico a

lungo termine e degli aspetti legati alla sicurezza [Krumb et al. 2021; Makris & Hermans. 2021].

Vi sono infine aspetti di sicurezza, come la comparsa di eventi trombotici in alcuni emofilici trattati con emicizumab + agenti bypassanti. La scheda tecnica, infatti, [RCP emicizumab] fornisce informazioni esaustive sul fatto che impiego il trattamento con agenti bypassanti deve essere interrotto prima di iniziare l'utilizzo di emicizumab. Nel caso in cui il trattamento in combinazione venga proseguito, la somministrazione di emicizumab va immediatamente interrotta alla comparsa di sintomi clinici (o di valori di laboratorio) riconducibili ad eventi trombotici. L'utilizzo di concentrati di complesso protrombinico attivato (aPCC) va evitato, essendo disponibili altre opzioni terapeutiche p.es. fattore VII attivato ricombinante [rVIIa]). I dati disponibili sulla mortalità associata ad emicizumab contestualizzata rispetto alla HA sono ritenuti insufficienti per trarre indicazioni conclusive [Peyvandi et al. 2021 (b)]. Questa lacuna ha spinto alcuni Autori a sollecitare un reporting più frequente sugli esiti del monitoraggio al quale è sottoposta la molecola così che i clinici possano disporre tempestivamente di ulteriori informazioni concernenti il rischio trombotico associato alla terapia. [Makris & Hermans. 2021]

Quali strategie adottare dopo l'induzione di immunotolleranza?

Lo studio PROFIT ha confermato che il successo completo o parziale dell'ITI permane dopo la ripresa della terapia sostitutiva con FVIII nella quasi totalità dei pazienti che hanno raggiunto tale traguardo (97%) [Di Minno et al. 2022]

Dopo aver raggiunto l'induzione di immunotolleranza, secondo gli esperti, si conferma il valore ed il ruolo della profilassi con il FVIII che dovrebbe essere continuata allo scopo di mantenere la tolleranza raggiunta. Sulla base delle conoscenze attuali, il rischio di recidiva nel caso in cui la terapia con il FVIII venisse interrotta per passaggio a terapie con *mimicking factors* è comunque da tenere in considerazione (Mahlangu 2018).

Alla luce di quanto sopra, alcune consensus (Es: *UKHCDO Paediatric and Inhibitor working parties*) suggeriscono come prima scelta di continuare il trattamento con FVIII e di prendere in considerazione la terapia con emicizumab solo nei casi in cui si prevede una scarsa compliance del paziente (o laddove c'è una forte pressione da parte delle famiglie), mantenendo comunque infusioni periodiche di FVIII. [Hart et al. 2021].

PROSPETTIVE: IL BISOGNO DI UN'ESPERIENZA ITALIANA

Negli *Expert Meetings condotti* è stato pienamente confermato il ruolo dell'ITI come trattamento indispensabile per eradicare l'inibitore, proteggere dalle sequele di episodi emorragici acuti e consentire il ripristino di un efficace regime di profilassi con FVIII.

In questo contesto, l'identificazione di score in grado di predire la probabilità di successo di una ITI sta assumendo una sempre maggiore importanza in un'ottica di ottimizzazione delle opzioni terapeutiche. I dati raccolti dallo studio PROFIT hanno contribuito a fornire indicazioni importanti per l'identificazione di alcuni dei fattori prognostici da considerare nella scelta del candidato ideale sia prima dell'inizio che durante una ITI. Uno di questi fattori è da identificarsi nell'assenza di eventi avversi (inclusi i sanguinamenti) in corso di trattamento. [Di Minno et al. 2022]

La praticità di utilizzo dei *mimicking factors* (infusioni sottocutanee settimanali o, in alcuni casi una o due volte/mese) ha stimolato un dibattito nella Comunità Scientifica in merito all'opportunità di considerare ancora l'ITI come l'opzione ottimale per la gestione del paziente con inibitore. Per contro, la mancanza di dati sul trattamento a lungo termine con emicizumab, unita ai benefici derivanti dal successo dell'eradicazione dell'inibitore - inclusa la possibilità di ripristinare la profilassi con il FVIII e/o il suo utilizzo in caso di sanguinamenti in urgenza o di chirurgia - supportano l'ITI come standard di riferimento, specialmente in pazienti con inibitore ad alto titolo. [Di Minno et al. 2022]

Alla luce di quanto sopra, gli esperti sono oggi chiamati a progettare studi che prevedano anche la possibilità di impiegare emicizumab come supporto per programmi di induzione di immunotolleranza il cui nucleo essenziale deve comunque restare la somministrazione di FVIII, avendo sempre cura di scegliere concentrati a bassa immunogenicità e regimi di somministrazione opportunamente personalizzati.

Occorre infatti considerare che, da un lato la disponibilità di emicizumab apre nuove prospettive di semplificazione dell'ITI ma, dall'altro, rende ai non esperti la percezione dell'ITI meno urgente, se non addirittura "meno indispensabile". Purtroppo, come è emerso durante la presentazione di uno dei casi clinici paradigmatici, il problema non riguarda solo le resistenze di pazienti/famiglie – che un clinico esperto riesce a superare – ma anche i responsabili delle

politiche sanitarie che, in alcune Regioni, non permettono l'impiego concomitante di emicizumab e concentrati di FVIII.

Gli studi da progettare dovrebbero considerare con particolare attenzione la valutazione della profilassi con FVIII in combinazione con emicizumab, con modulazione dei dosaggi di FVIII, nel tentativo di aumentare l'aderenza alla terapia. La sistematizzazione delle pratiche diagnostiche e di monitoraggio (per esempio inserendo l'ecografia delle articolazioni target come routine) potrebbe fornire informazioni essenziali sulla sicurezza dei nuovi schemi di terapia.

Studi ben disegnati e aperti a un elevato numero di Centri potrebbero rispondere al duplice obiettivo di consentire l'acquisizione di informazioni su una popolazione relativamente ampia e dare ai pazienti eleggibili la possibilità di avere risposte ai propri bisogni di salute indipendentemente dalla Regione di residenza.

Gli esperti hanno concordemente espresso l'esigenza di lavorare alla progettazione di studi sull'ITI con FVIII a bassa immunogenicità e l'applicazione dei criteri e del modello previsto dallo studio PROFIT, in particolare per quanto riguarda l'avvio dopo aver raggiunto un basso titolo di inibitore che favorisce il raggiungimento del successo in tempi brevi.

I risultati del sondaggio *online* indirizzato ai soci AICE per raccogliere informazioni sulla pratica dei Centri per ciò che concerne la gestione dell'ITI ai tempi della profilassi con emicizumab, consentiranno di condividere le scelte terapeutiche dei vari Centri e costituiranno il fondamento per futuri studi e future raccomandazioni.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

- L'ITI rimane il pilastro fondamentale della gestione dei pazienti con HA grave e inibitori. Solo il suo successo consente, infatti, di ritornare alla terapia sostitutiva con concentrati di FVIII, l'unica opzione che permette una gestione ottimale del paziente anche in condizioni di emergenza, come ad esempio chirurgie e sanguinamenti gravi, e che può contare ad oggi su dati relativi al trattamento a lungo termine.
- Importanti acquisizioni metodologico/procedurali e promettenti opzioni terapeutiche consentono oggi ai clinici di progredire verso la personalizzazione dell'ITI, requisito essenziale per tutelare quanto più possibile la HRQoL del paziente e per favorire, insieme alla compliance, il successo di questo complesso percorso.
- Dallo studio PROFIT emerge che l'*outcome* della ITI risulta indipendente dall'età del paziente mentre l'inizio della ITI con un titolo di inibitore < 5 UB/ml ne aumenta significativamente le probabilità di successo. Questo punto contrasta con la tendenza attuale di iniziare la ITI prima possibile dopo la diagnosi di sviluppo di inibitore.
- Lo studio PROFIT evidenzia anche come eventi avversi e *challenges* immunologici (incluse infezioni e complicanze dell'accesso venoso) in corso di ITI influiscano negativamente sulle probabilità di successo. Queste acquisizioni aprono nuove opportunità di induzione di immunotolleranza anche negli adulti.
- La possibilità di combinare la somministrazione di FVIII con emicizumab in corso di ITI potrebbe permettere l'utilizzo di bassi dosaggi e somministrazioni meno frequenti di FVIII. Questo approccio potrebbe permettere di raggiungere l'induzione di immunotolleranza diminuendo il rischio di sanguinamenti intercorrenti e facilitando la compliance del paziente, ma studi robusti e controllati sono necessari per dimostrarne sicurezza ed efficacia.
- Una volta raggiunta l'eradicazione dell'inibitore, la profilassi con FVIII garantisce di preservare l'immunotolleranza ottenuta nel paziente anche nel lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

- 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(5):789-96.
- Brackmann HH, White GC 2nd, Berntorp E, et al. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia*. 2018;24 Suppl 3:3-14.
- Cadé M, Muñoz-Garcia J, Babuty A, et al. FVIII at the crossroad of coagulation, bone and immune biology: Emerging evidence of biological activities beyond hemostasis. *Drug Discov Today*. 2022;27(1):102-16.
- Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al.; Future of Immunotolerance Treatment Group. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25(4):676-84.
- Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol*. 2010;150(5):515-28.
- Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, et al; AICE PROFIT Study Group. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1809-15.
- Cormier M, Batty P, Tarrant J, Lillicrap D. Advances in knowledge of inhibitor formation in severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2020;189(1):39-53
- Di Minno G, Coppola A, Margaglione M, et al; AICE PROFIT Study Group. Predictors of inhibitor eradication by primary immune tolerance induction in severe haemophilia A with high responding inhibitors. *Haemophilia*. 2022;28(1):55-64.
- Di Minno G, Santagostino E, Pratt K, Königs C. New predictive approaches for ITI treatment. *Haemophilia*. 2014;20 Suppl 6:27-43.
- 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*. 2021;27(3):e305-13.
- Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2112-21.
- Hart DP, Alamelu J, Bhatnagar N, et al. Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKHCDO inhibitor and paediatric working party consensus update. *Haemophilia*. 2021;27(6):932-7.
- Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance S. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012; 119: 1335-44.
- Holstein K, Le Quellec S, Klamroth R, et al. Immune tolerance induction in the era of emicizumab - still the first choice for patients with haemophilia A and inhibitors? *Haemophilia*. 2022;28(2):215-22.
- Krumb E, Fijnvandraat K, Makris M, et al. Adoption of emicizumab (Hemlibra®) for hemophilia A in Europe: Data from the 2020 European Association for Haemophilia and Allied Disorders survey. *Haemophilia*. 2021;27(5):736-43.
- Lacroix-Desmazes S, Scott DW, Goudemand J, et al. Summary report of the First International Conference on inhibitors in haemophilia A. *Blood Transfus*. 2017;15(6):568-76
- Liesner RJ, Abraham A, Altisent C, et al. Simoctocog Alfa (Nuwiq) in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: Final Results of the NuProtect Study. *Thromb Haemost*. 2021;121(11):1400-8
- Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-22.
- Makris M, Hermans C. Making treatment decisions in hemophilia based on available safety data. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):1138-9.
- Peyvandi F, Miri S, Garagiola I. Immune Responses to Plasma-Derived Versus Recombinant FVIII Products. *Front Immunol*. 2021;11:591878 (a)
- Peyvandi F, Mahlangu JN, Pipe SW, et al. Application of a hemophilia mortality framework to the Emicizumab Global Safety Database. *J Thromb Haemost*. 2021;19(Suppl 1):32-41.(b)
- Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187-97 (a)
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2054-64 (b).
- Samuelson Bannow B, Recht M, Négrier C, et al. Factor VIII: Long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis. *Blood Rev*. 2019;35:43-50.
- Shima M, Sidonio RF Jr. Substitution therapy. *Haemophilia*. 2021;27 Suppl 3:53-9.

- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26 Suppl 6:1-158.
- Zanon E, Pasca1 S, Marino R et al. Successful immune tolerance induction rescue (ITI-R) with simoctocog alfa (rHFVIII) in hemophilia A patients and high-titer inhibitors: Three case reports. Blood. 2018; 132 (Supplement 1): 5036. Consultabile su <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-114615>

The background of the entire page is a solid blue color. Overlaid on this background are several faint, light-blue illustrations. These include large, textured spheres that resemble cells or viruses, and several Y-shaped structures that represent antibodies. The antibodies are shown in various orientations, some appearing to interact with the spheres. The overall aesthetic is scientific and medical.

BIFE

Realizzato con il contributo non condizionante di

KEDRION
B I O P H A R M A