Département des laboratoires
Laboratoire d'hématologie recherche

UNIL | Université de Lausanne
Faculté de biologie et de médecine

Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft
Association Suisse des Hémophiles
Società Svizzera Emofilia

Journée Romande 2023, Morges VD *«Aspects cliniques et culturels de l'hémophilie»*

Efficacité biologique de l'emicizumab

Debora BERTAGGIA CALDERARA, PhD
Chargée de recherche
CHUV-Lausanne University Hospital
Switzerland

HEMOSTASIS & PLATELET
Research Laboratory
Lausanne University Hospital

15.06.2023

Hemostasis and Platelet Research Laboratory

http://bit.ly/AlberioLab

Division of Hematology and
Central Hematology Laboratory
CHUV – University Hospital of Lausanne

Canton de vaud

Contexte et question de recherche

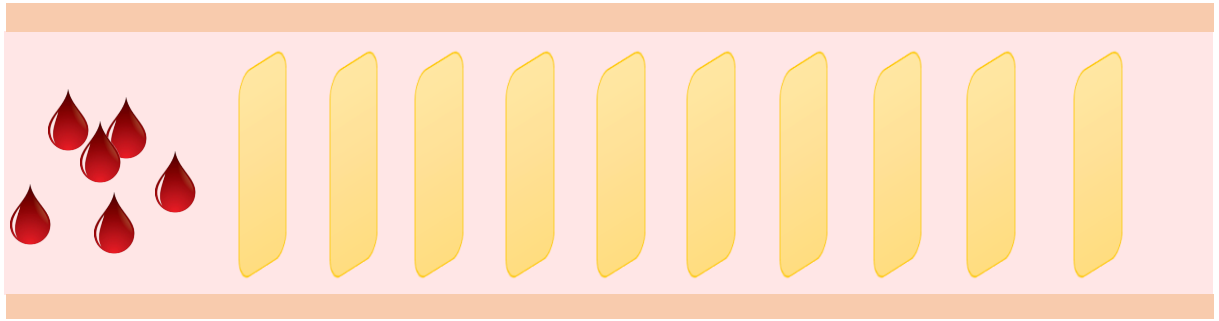
- Emicizumab est une nouvelle thérapie pour les patients atteints d'hémophilie A
- La quantité d'emicizumab dans le sang (=concentration) peut être mesurée avec un test de laboratoire
- Les tests standards de laboratoire ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de l'emicizumab

Est-il possible d'utiliser d'autres tests pour mesurer l'efficacité de l'emicizumab?

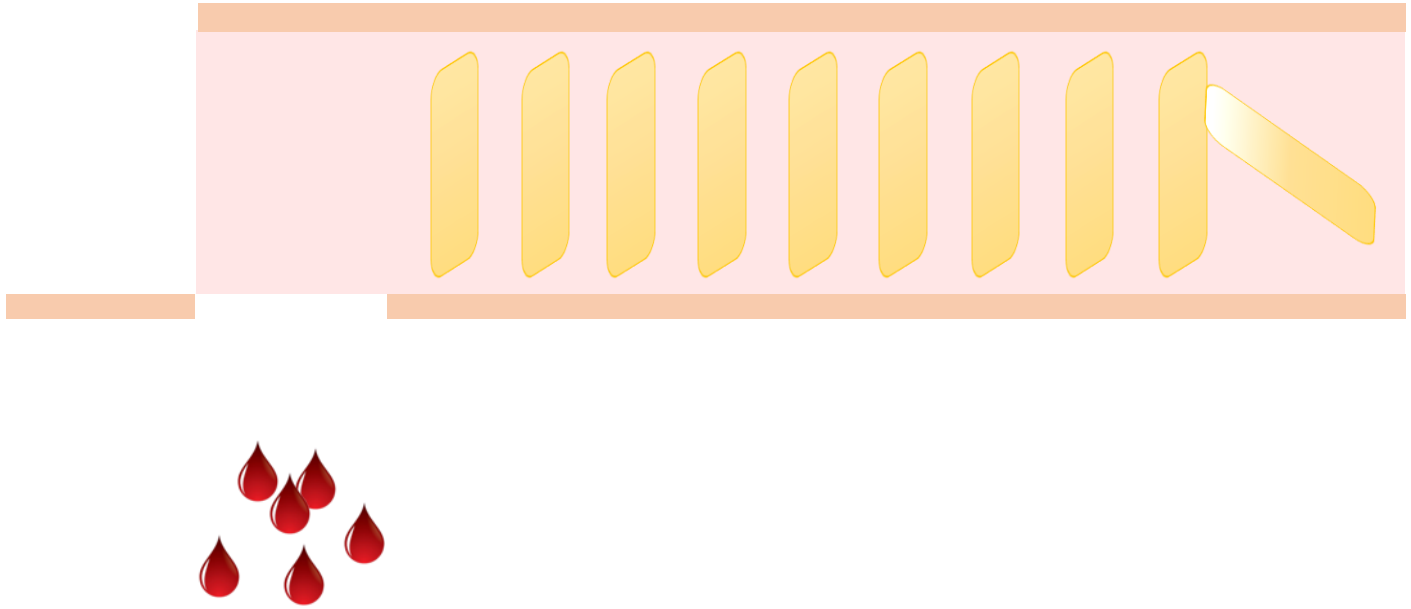
OUI: avec de tests de laboratoire qui mesurent la capacité à former la thrombine et la fibrine (protéines de la coagulation)

Les facteurs des la coagulation

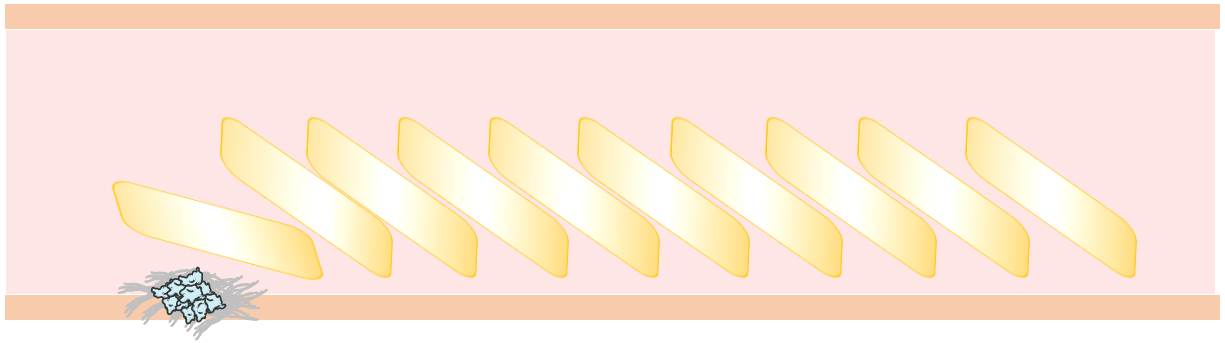
Les facteurs de coagulation se trouvent dans le sang et sont activés lorsqu'il y a une rupture d'un vaisseau.



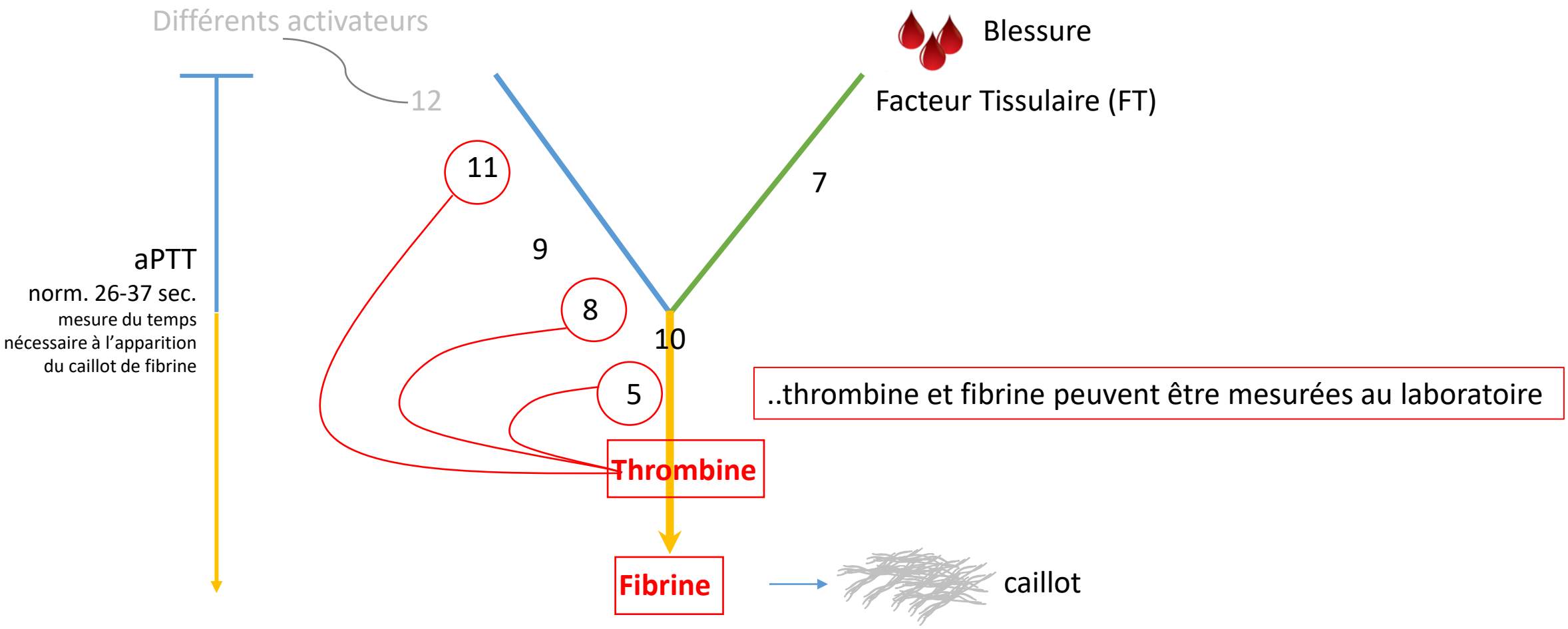
Un facteur active le suivant…



……un caillot se forme, le saignement s’arrête.

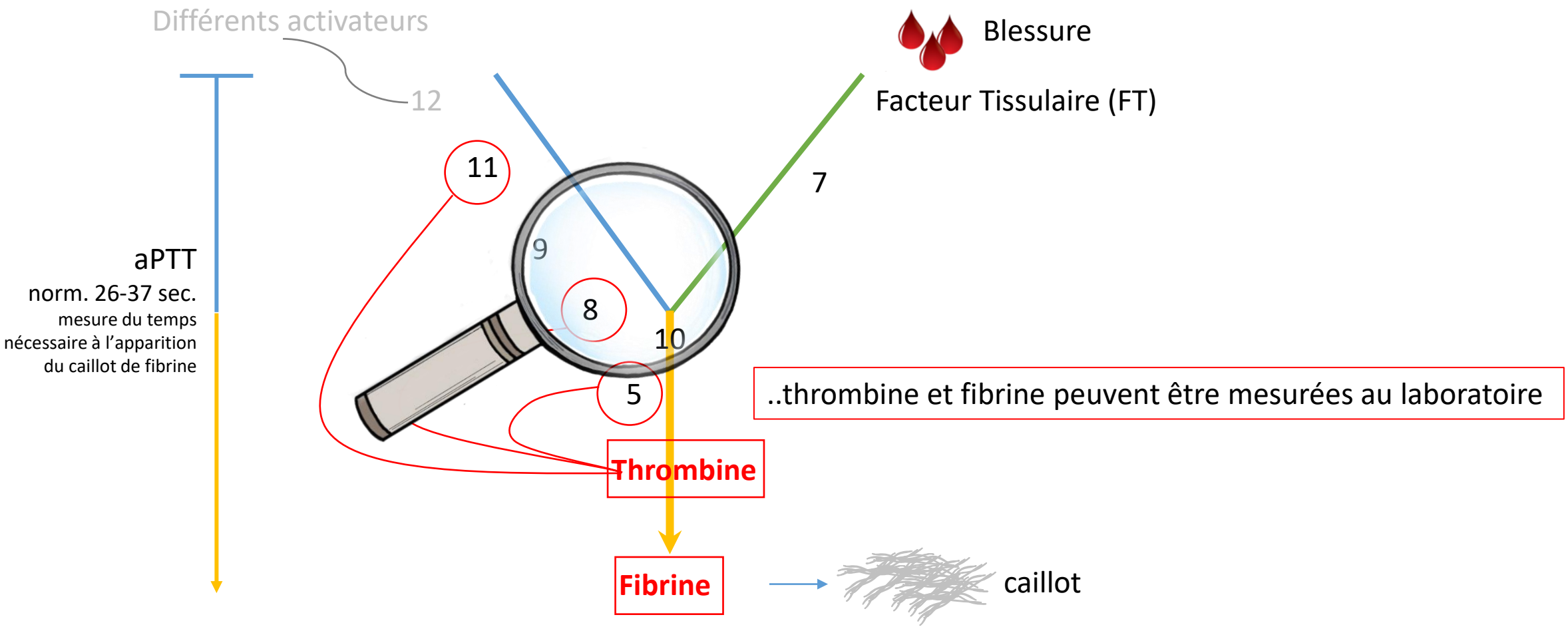


Cascade de la coagulation



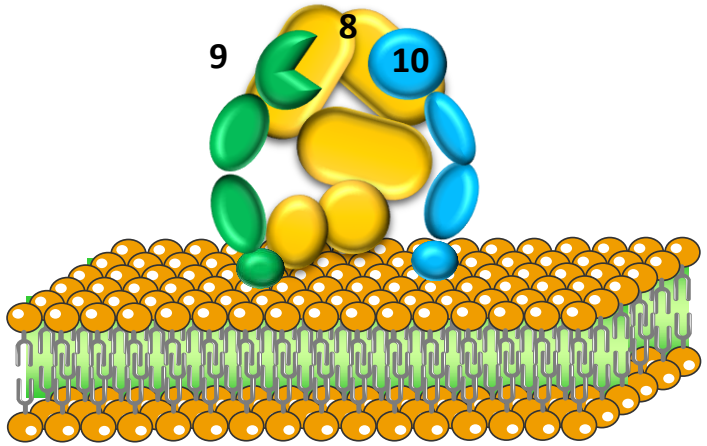
Légende: aPTT, temps de thromboplastine partielle activée;

Cascade de la coagulation



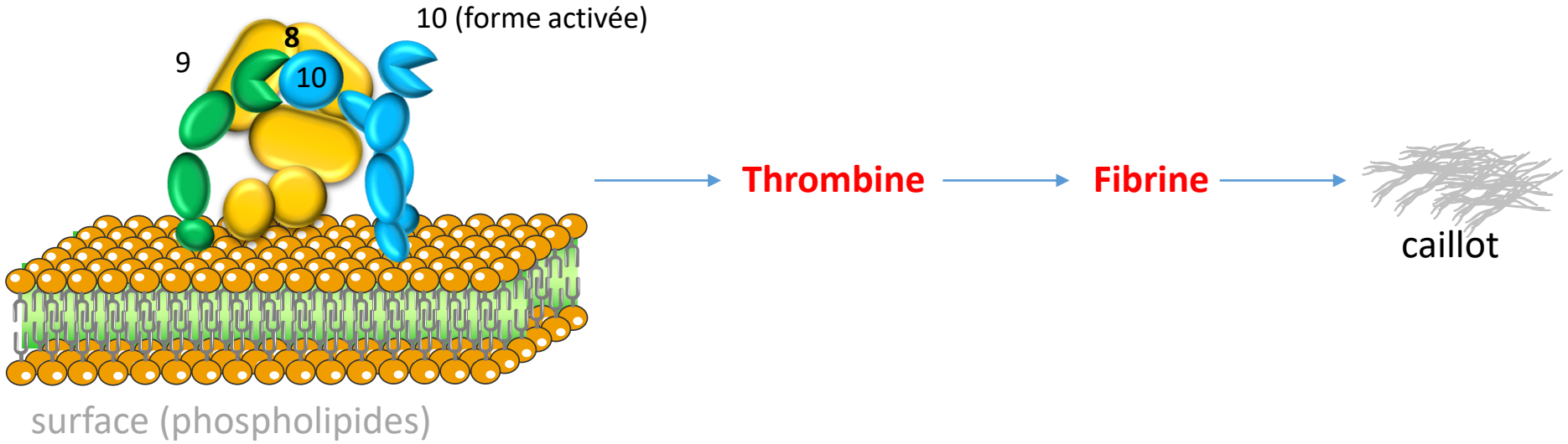
Légende: aPTT, temps de thromboplastine partielle activée;

Rôle du facteur de coagulation 8

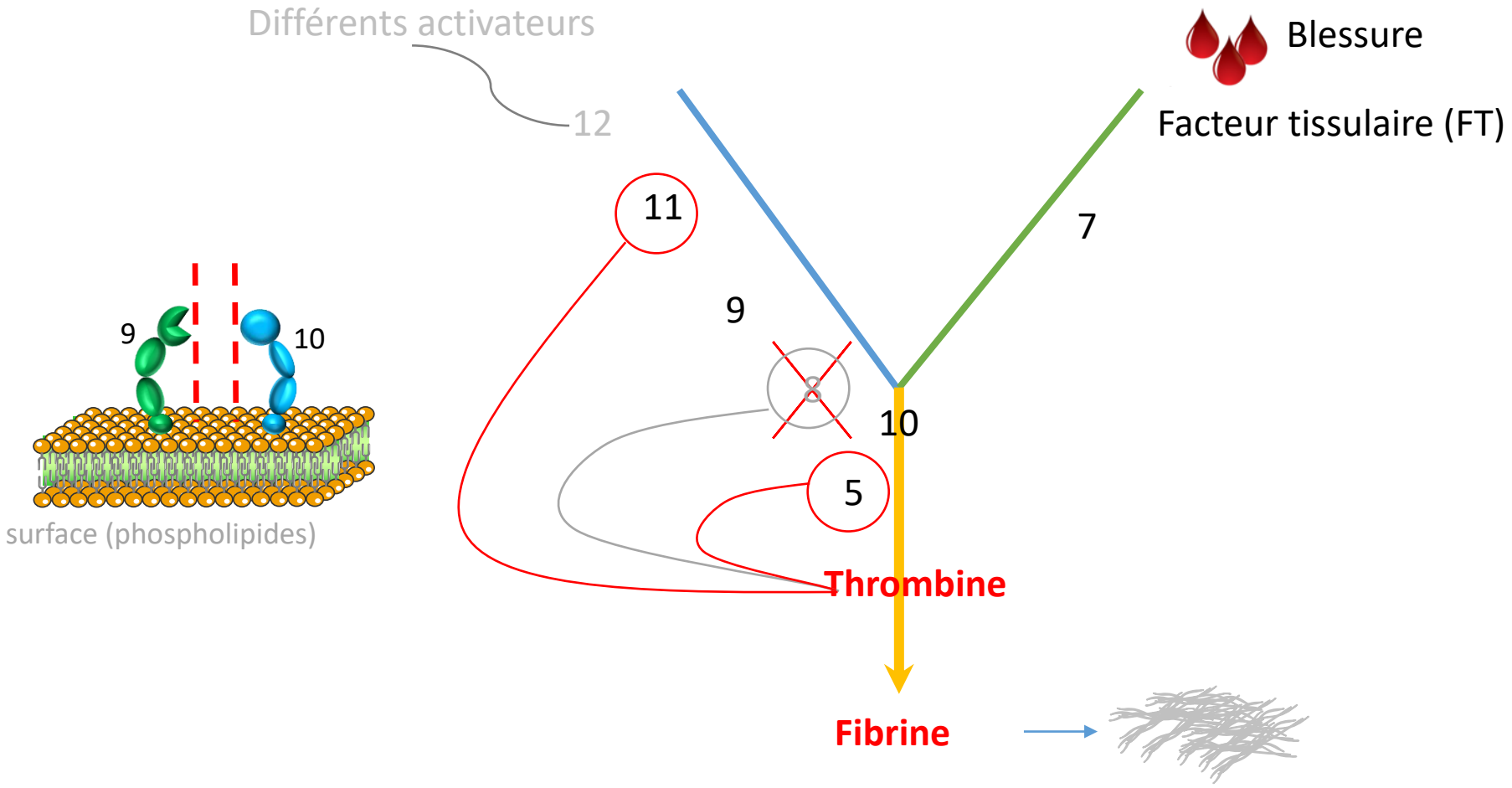


surface (phospholipides)

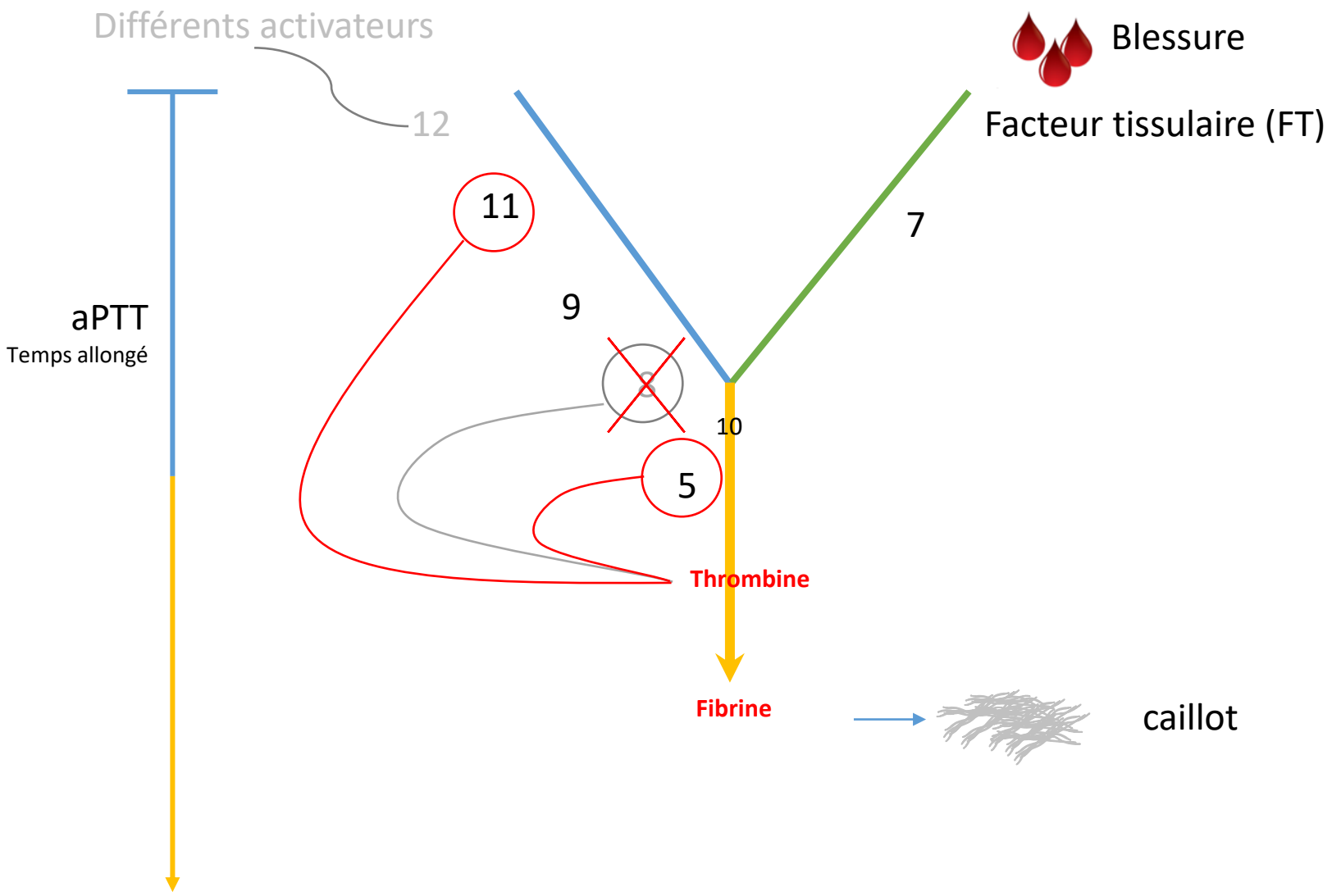
Rôle du facteur de coagulation 8



Hémophilie A: déficit du facteur de coagulation 8



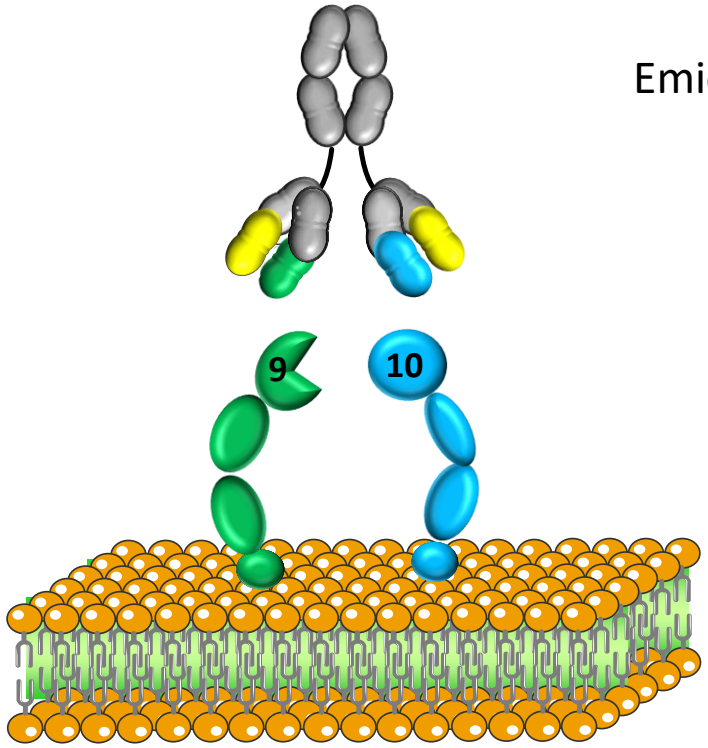
Hémophilie A: déficit du facteur de coagulation 8



Légende: aPTT, temps de thromboplastine partielle activée;

Emicizumab est un anticorps monoclonal bispécifique

Emicizumab



surface (phospholipides)

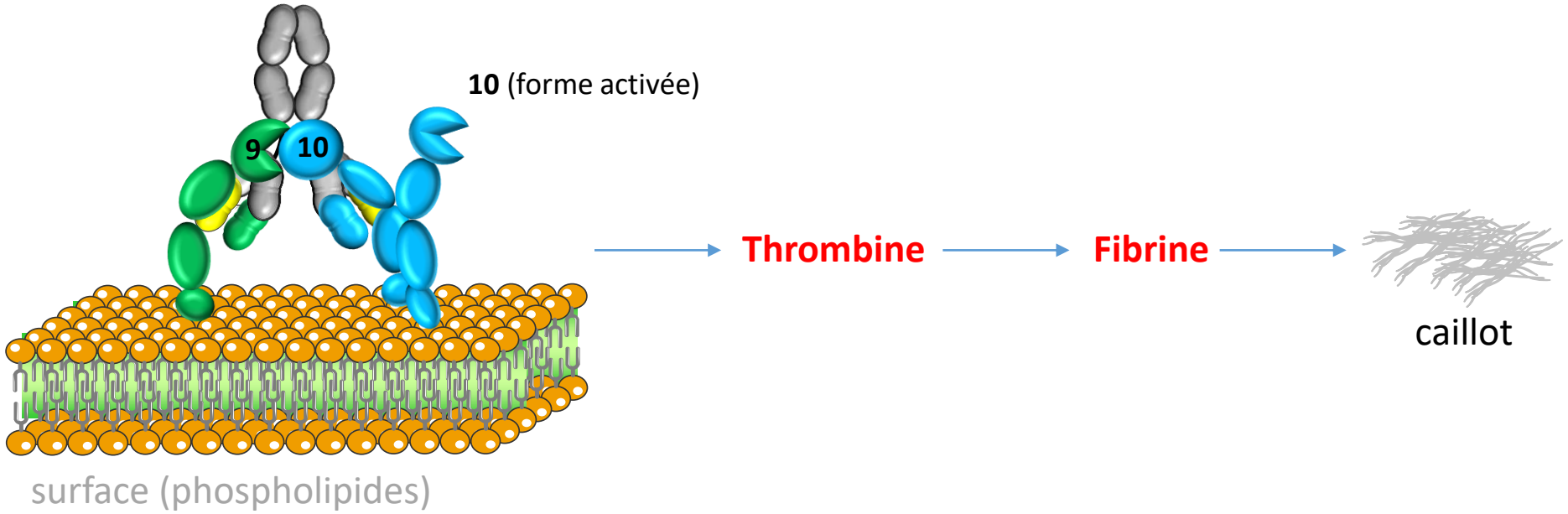
Emicizumab reconnaît les facteurs de coagulation 9 et 10

→ **Thrombine** → **Fibrine** →

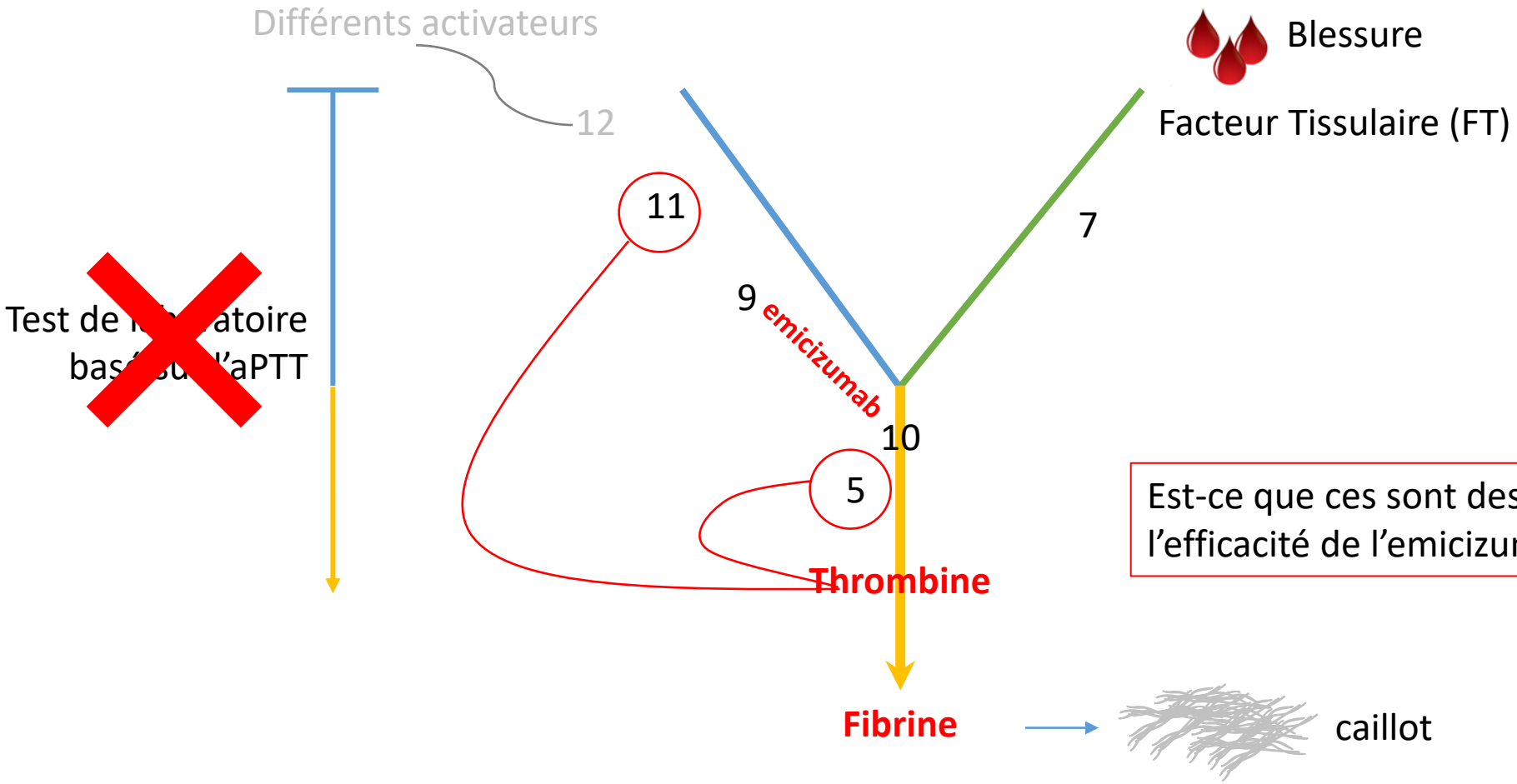
caillot

Emicizumab imite le rôle du facteur 8

… se lie aux facteurs de coagulation 9 activé et 10 et imite ainsi le rôle du facteur 8



En présence de l'emicizumab



Est-ce que ces sont des indicateurs de l'efficacité de l'emicizumab?

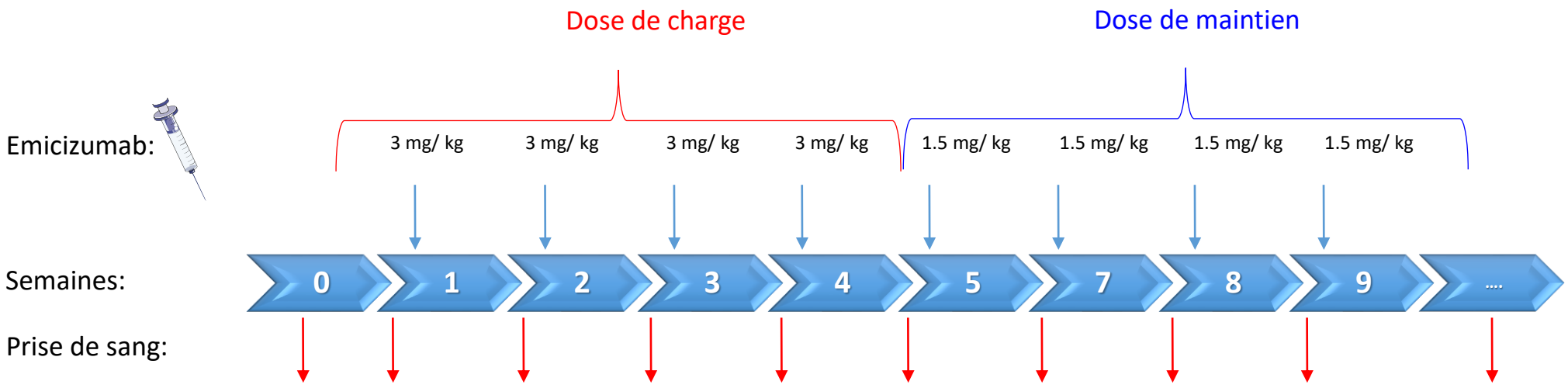
Légende: aPTT, temps de thromboplastine partielle activée;

Pourquoi un suivi de la thérapie avec emicizumab?

- Comprendre pourquoi un patient saigne malgré l'emicizumab
- Pour évaluer le risque individuel de saignement avant une intervention chirurgicale
- Gérer le traitement des patients ayant des inhibiteurs et recevant d’autre médicaments

Méthode: étude

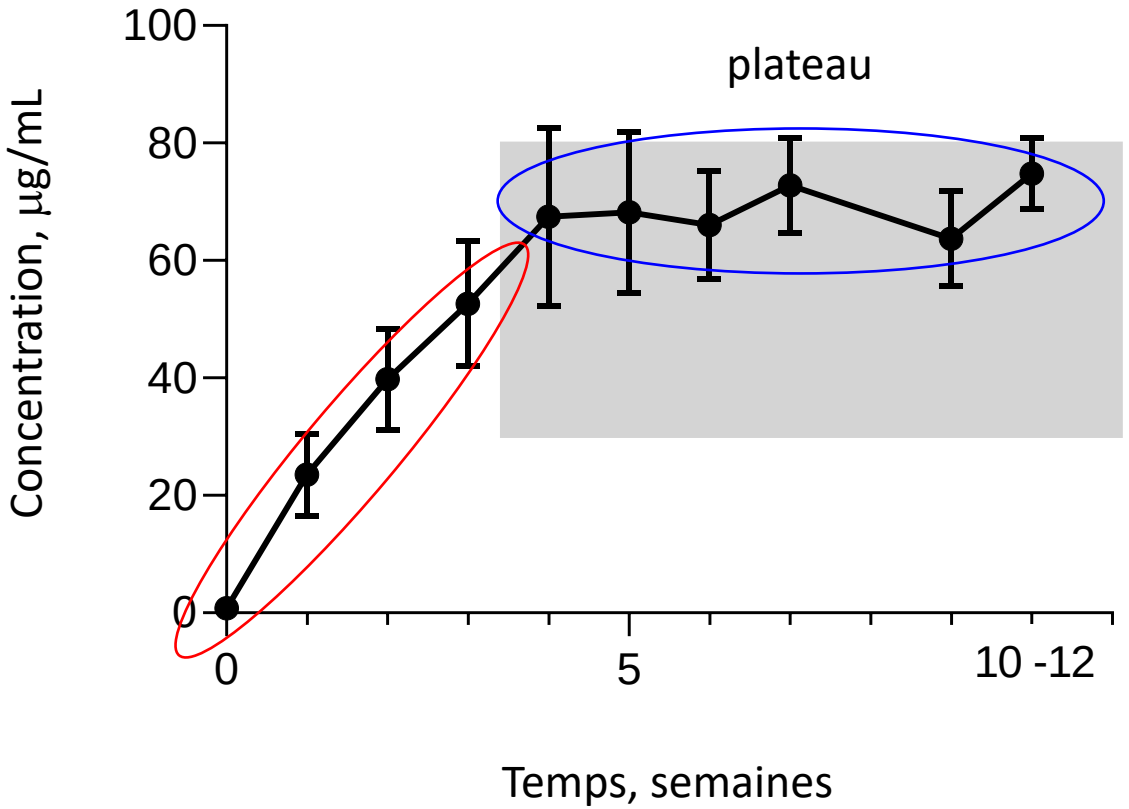
6 patients adultes (moyenne d'âge 36 ± 14 ans) sans inhibiteurs
2 patients avec hémophilie sévère (FVIII<1%) and 4 patients avec hémophilie modérée (FVIII 1-5%)



Préparation des échantillons à analyser, congélation à très basse température

1. Test de génération de thrombine
2. Test de formation de fibrine
3. Test de turbidité et perméabilité/ microscopie électronique

Quantité (=concentration) d'emicizumab dans le sang

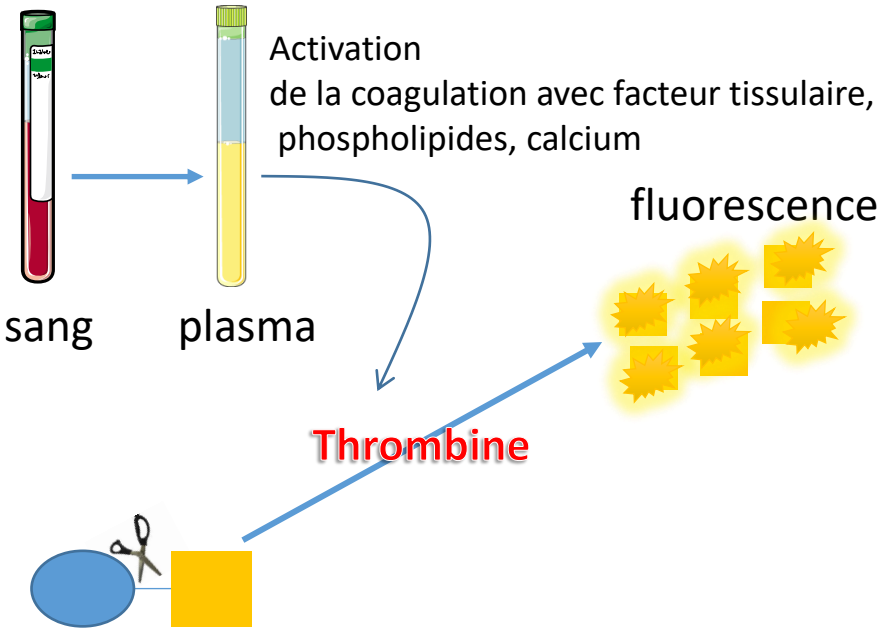


Rectangle gris= valeurs mesurées dans des études cliniques

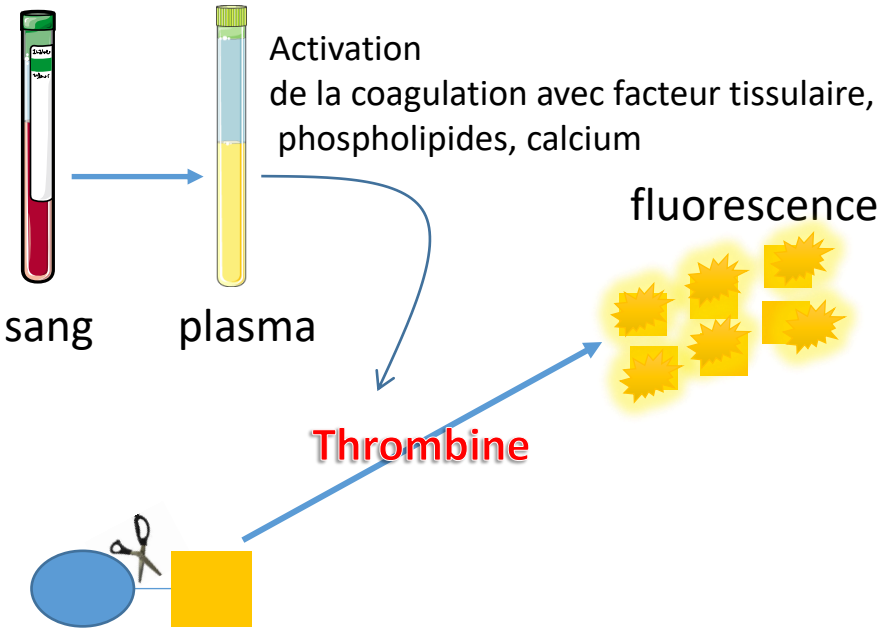
Les données représentent la moyenne et l'écart-type

Modifié à partir de Bertaggia Calderara D et al. *manuscrit accepté pour publication in Thrombosis and Haemostasis*

Méthode: mesure de la génération de la thrombine

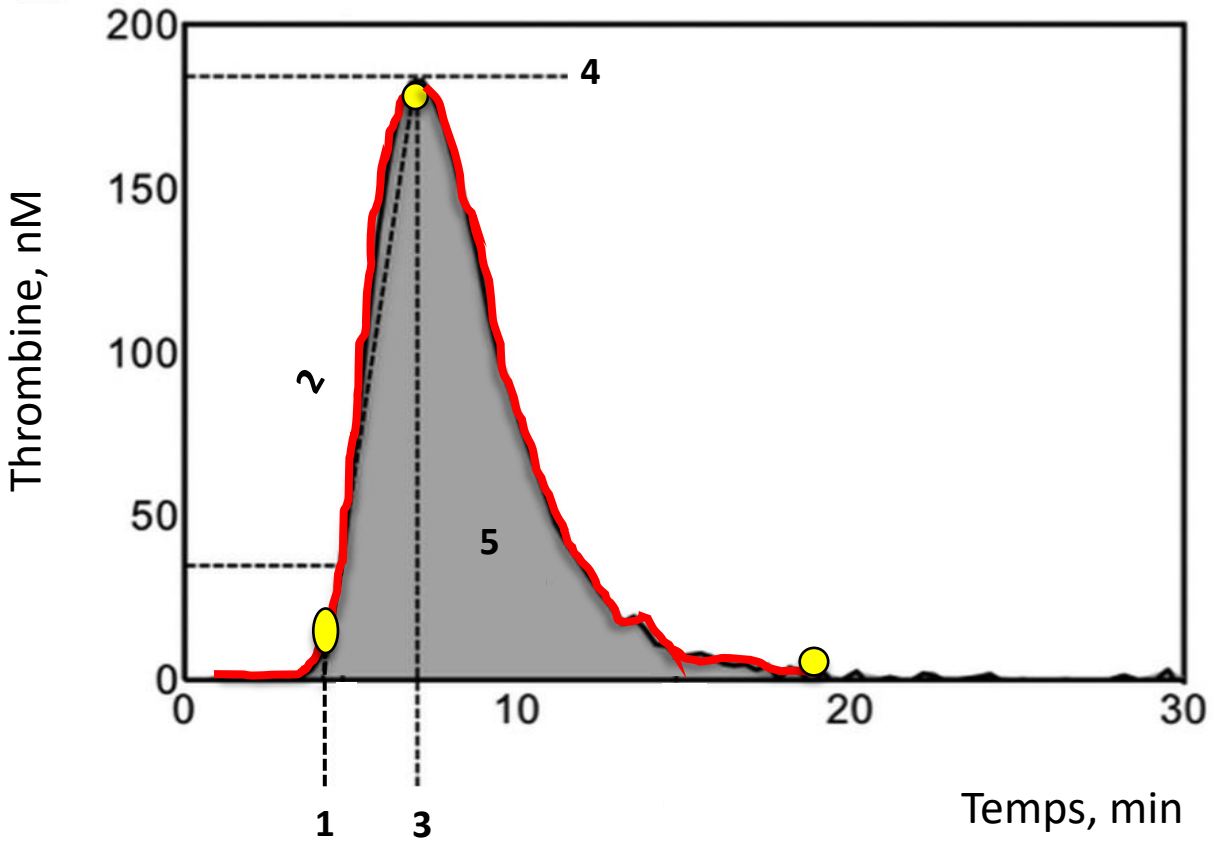


Méthode: mesure de la génération de la thrombine



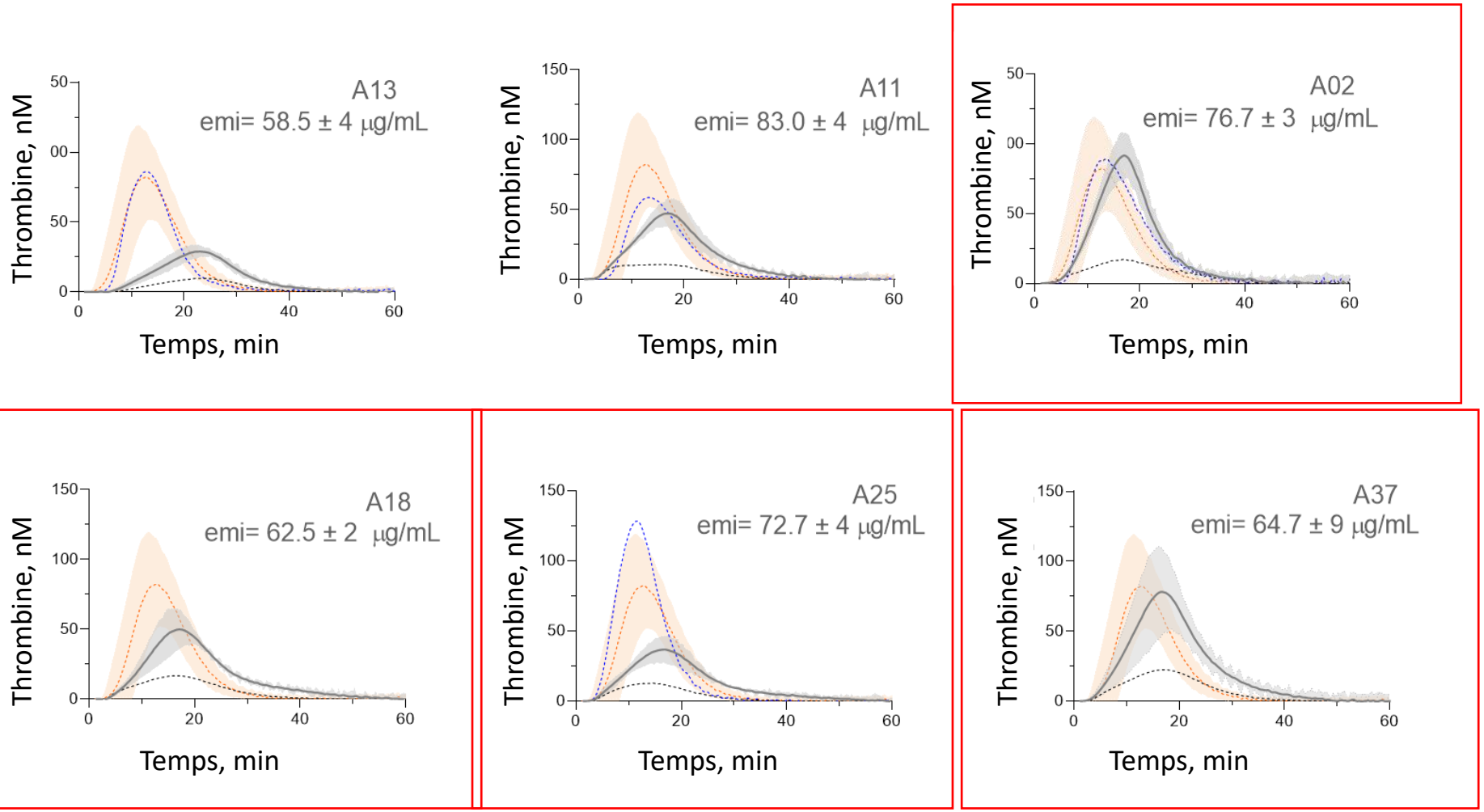
CAT

Profile de génération de thrombine



1 Temp de latence
2 Index de vélocité = Vitesse de formation de la thrombine
3 Temps d'obtention du pic
4 Hauteur du pic = quantité maximale de thrombine
5 Potentiel endogène de thrombine = quantité totale de thrombine générée

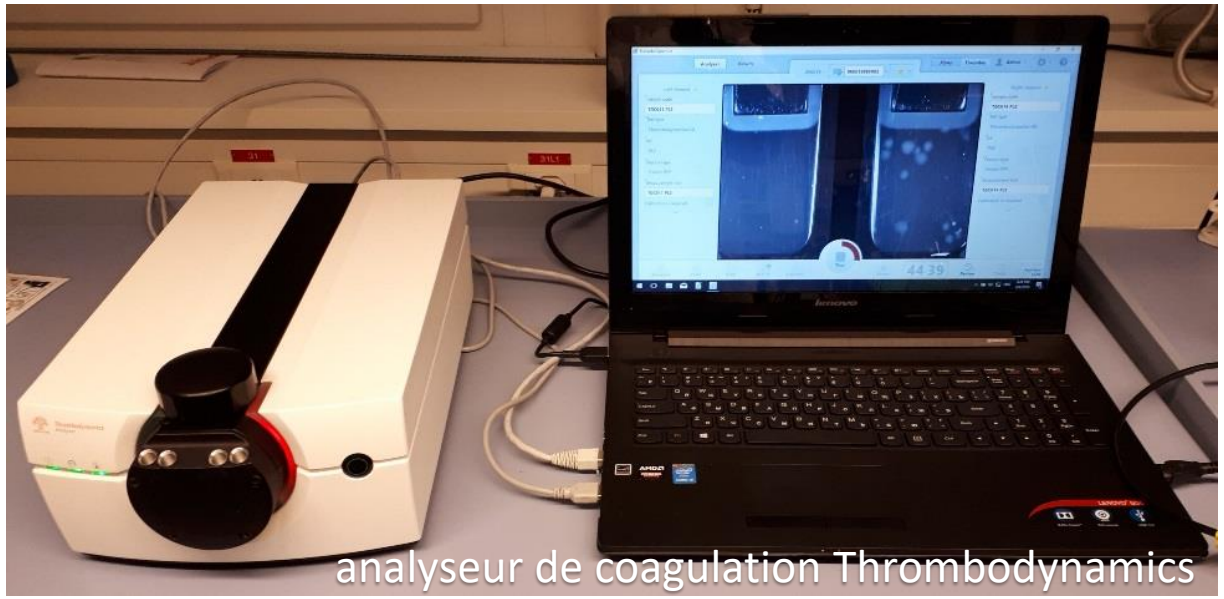
Génération de thrombine: profiles des patients étudiés

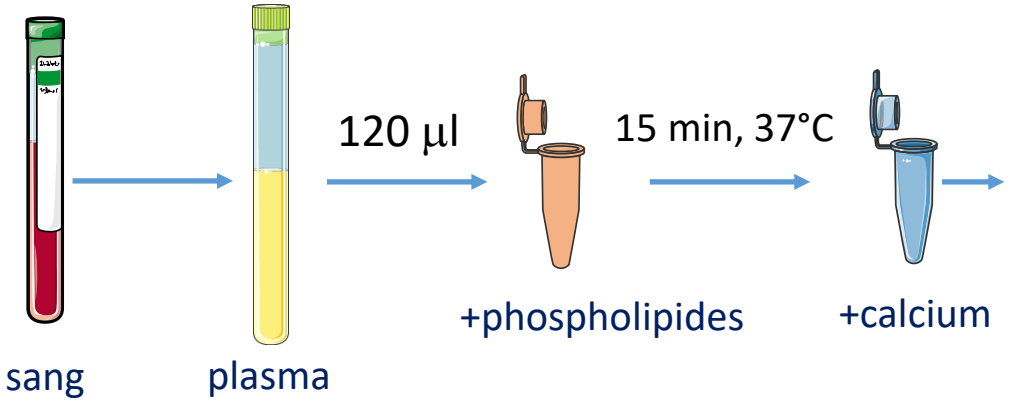


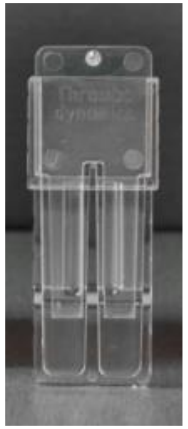
Légende:
- avant remplacement
- après concentré de facteur 8
- emicizumab à plateau
- contrôles

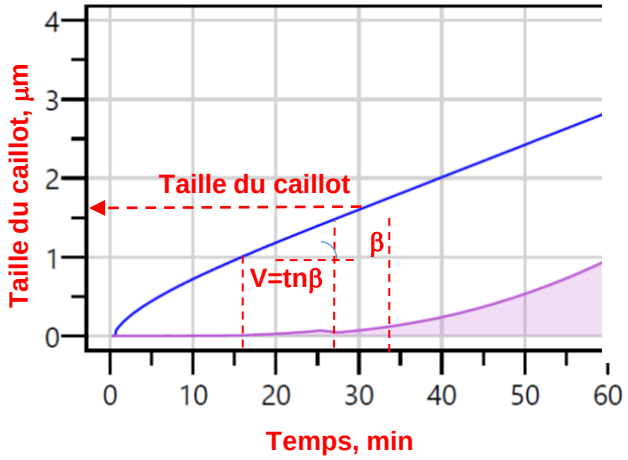
Modifié à partir de Bertaggia Calderara D et al. *manuscrit accepté pour publication in Thrombosis and Haemostasis*

Méthode: mesure de la formation de la fibrine









Vitesse (V, µm/min): pente de la courbe

Thromb Haemost 1993;18;70:617; J. 2018;115:2461; Talanta 2018;180:282; Hamostaseologie 40:491

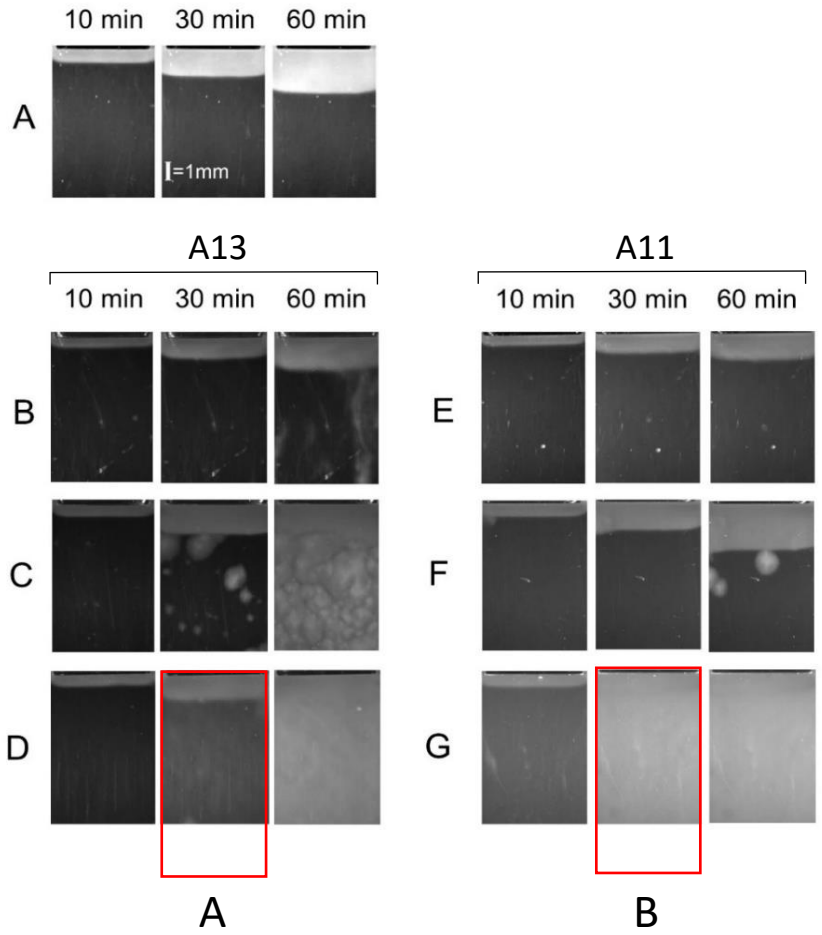
Formation de la fibrine: images et profiles des patients avec hémophilie sévère

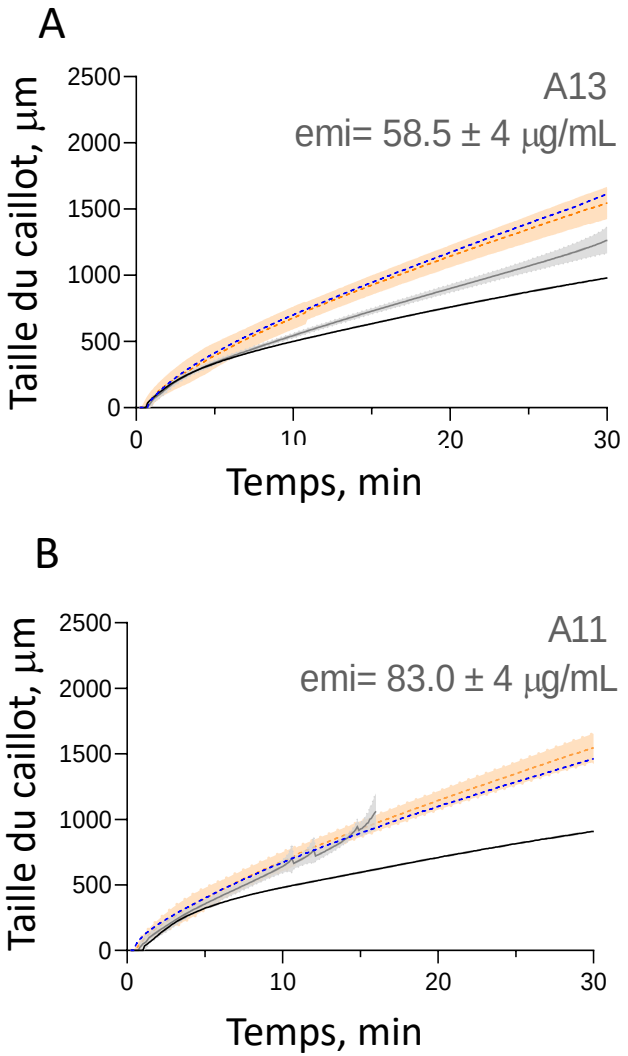
Coagulation normale

Coagulation avant la thérapie

Coagulation après infusion d'un concentré de facteur 8

Coagulation après thérapie avec emicizumab (plateau)

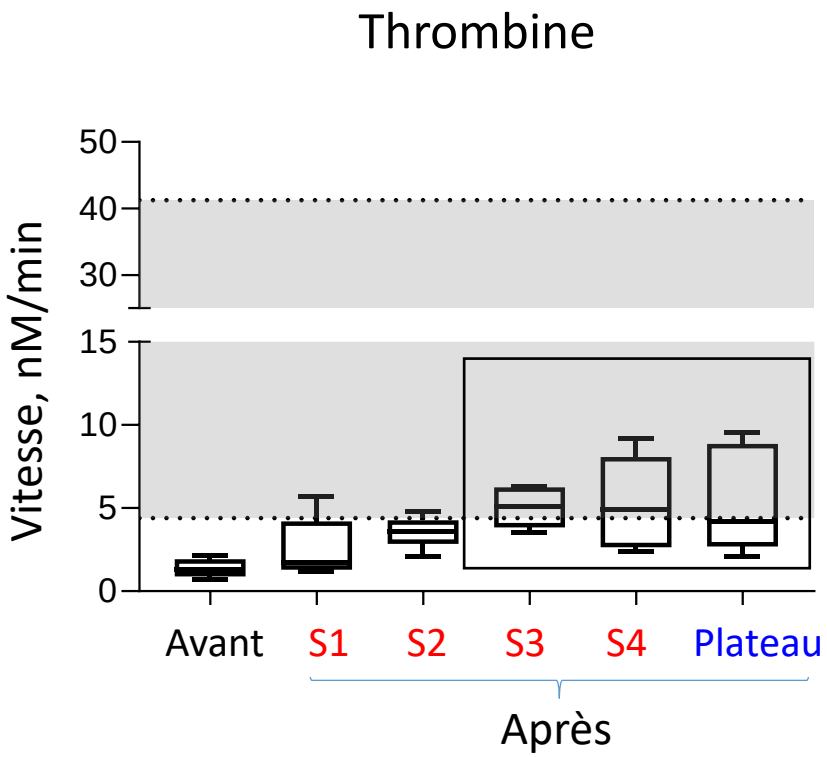


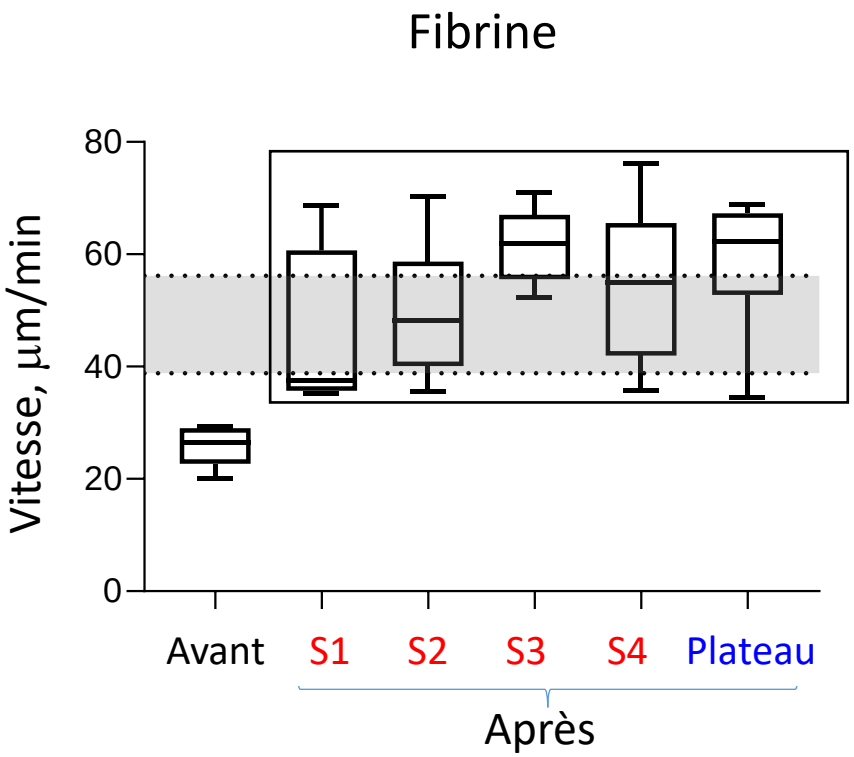


Légende:

- avant remplacement
- après concentré de facteur 8
- emicizumab à plateau
- contrôles

Avant et après thérapie avec emicizumab





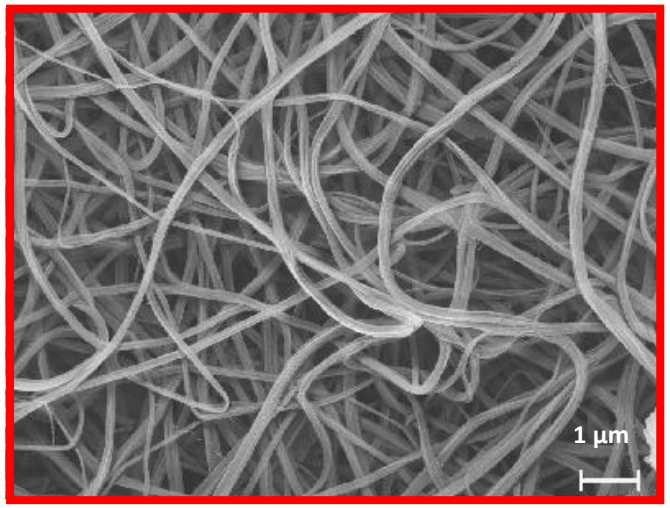
Légende: les rectangles indiquent les valeurs médianes, les quartiles inférieurs et supérieurs et la variation des données (lignes en dehors de rectangles). La zone grisée représente les valeurs normales.

Modifié à partir de Bertaggia Calderara D et al. *manuscrit accepté pour publication in Thrombosis and Haemostasis*

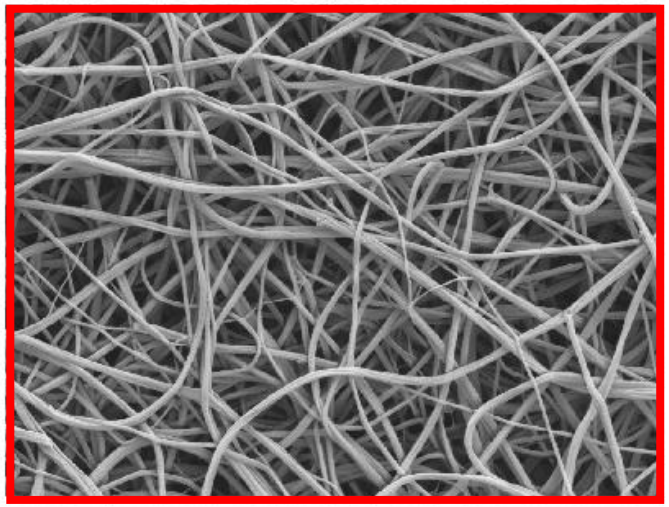
Structure du caillot de fibrine au microscope

caillot chez un patient avec hémophilie A

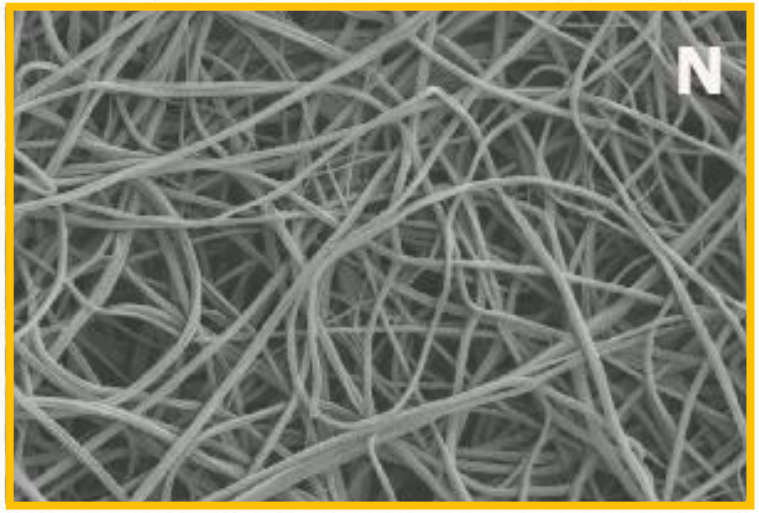
caillot normal



avant thérapie



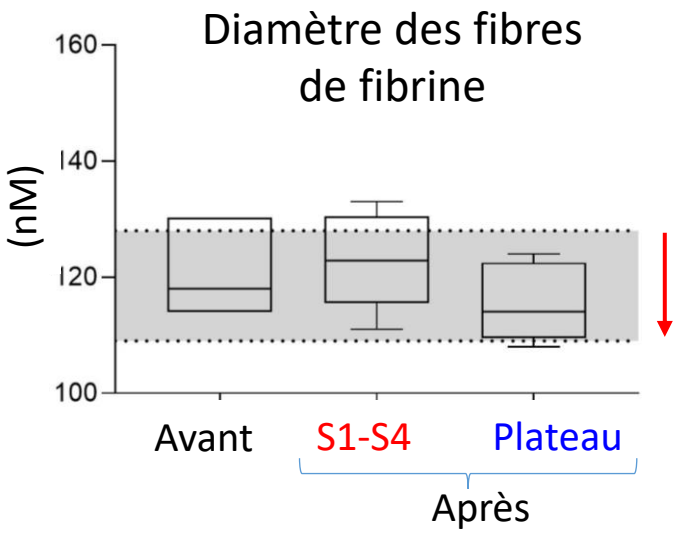
après thérapie avec emicizumab

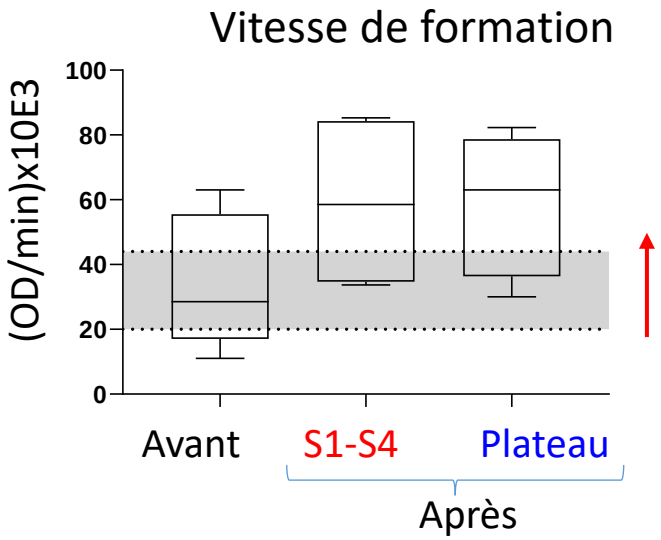


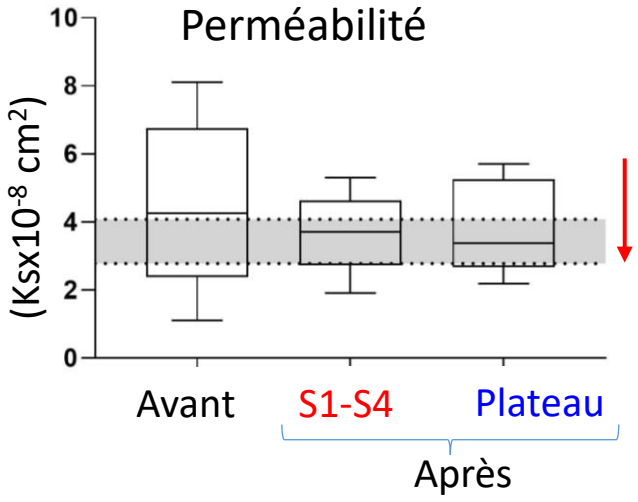
En présence d'emicizumab les fibres de fibrine dans le caillot du patient sont plus fines et plus serrées comme dans un caillot normal.

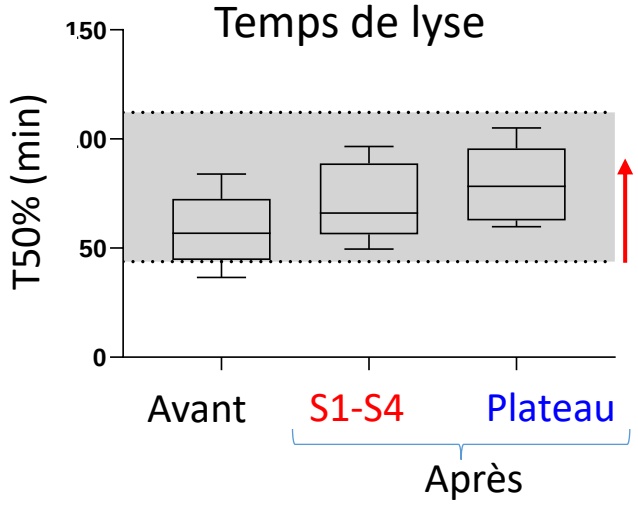
Modifié à partir de Bertaggia Calderara D et al. *manuscrit accepté pour publication in Thrombosis and Haemostasis*

Caractéristiques du caillot de fibrine avant et après thérapie avec emicizumab









Légende: les rectangles indiquent les valeurs médianes, les quartiles inférieurs et supérieurs et la variation des données (lignes en dehors de rectangles). La zone grisée représente les valeurs normales.

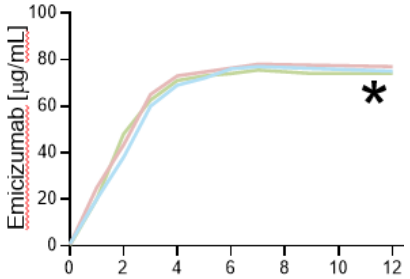
Modifié à partir de Bertaggia Calderara D et al. *manuscrit accepté pour publication in Thrombosis and Haemostasis*

Conclusions

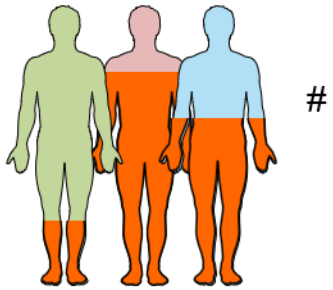
- La génération de thrombine et la formation du caillot de fibrine reflètent l'efficacité biologique de l'emicizumab

- À quantité similaire d'emicizumab (plateau)*, chaque patient bénéficie d'une amélioration de la coagulation différente #

Concentration



Efficacité biologique



- La génération de thrombine et en particulier la formation de la fibrine sont des indicateurs biologiques utiles pour personnaliser la thérapie des patients

Pharmacodynamics Monitoring of Emicizumab in Patients with Hemophilia A

Debora Bertaggia Calderara[1,*] Rita Marchi Cappelletti[2,*] Ana Patricia Batista Mesquita Sauvage[1] Stéphane Durual[3] Francisco J. Gomez[1] Maxime G. Zermatten[1] Alessandro Aliotta[1] Alessandro Casini[4,5,**] Lorenzo Alberio[1,**]

[1] Division of Hematology and Central Hematology Laboratory, Lausanne University Hospital (CHUV) and University of Lausanne (UNIL), Lausanne, Switzerland
[2] Department of Genetic Medicine and Development, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland
[3] Biomaterials Laboratory, University Clinics of Dental Medicine, University of Geneva, Switzerland
[4] Department of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland
[5] Division of Angiology and Hemostasis, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

Address for correspondence Lorenzo Alberio, MD, Service et Laboratoire central d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon 46; CH – 1011 Lausanne, Switzerland (e-mail: lorenzo.alberio@chuv.ch).

Alessandro Casini, MD, Division of Angiology and Hemostasis, University Hospitals of Geneva, 4, rue Gabrielle Perret-Gentil; CH-1211 Genève 4, Switzerland (e-mail: alessandro.casini@hug.ch).

Thromb Haemost

Abstract

Background Emicizumab is a bispecific antibody mimicking coagulation factor VIII (FVIII) employed to treat patients with hemophilia A (PwHA) regardless of FVIII inhibitor status. The identification of biological markers reflecting the hemostatic competence of patients under emicizumab therapy would have a great clinical value. Unfortunately, emicizumab over-corrects standard coagulation assays, precluding their use for evaluating the hemostatic correction achieved *in vivo*. Here, we investigated whether global coagulation assays (GCA) would allow monitoring the biological response to non-factor replacement therapy with emicizumab.

Material and Methods Six adults PwHA received a weekly dose of emicizumab of 3 mg/kg during weeks (W) 1–4 and 1.5 mg/kg from W5 onwards. Response to treatment was monitored weekly by emicizumab plasma concentration, thrombin generation (TG), and fibrin clot formation (FCF) and structure. TG and FCF results were compared to patient baseline, FVIII replacement, and healthy donors.

Results TG and FCF significantly increased in PwHA after the loading period, reaching a plateau that lasted until the end of monitoring. Similarly, fibrin clot network became denser with thinner fibrin fibers. However, TG and FCF remained at the lower limits of reference values. Remarkably, despite having similar plateau concentrations of emicizumab some patients showed markedly different degrees of TG and FCF improvement.

Conclusion Our study enriches the knowledge on the use of GCA to monitor non-factor replacement therapy, indicating that TG and FCF could act as direct markers of emicizumab biological activity. GCA allow to capture and visualize the individually variable response to emicizumab, leading a step forward to the personalization of patient treatment.

Keywords
- emicizumab pharmacodynamics
- global coagulation assays
- non-factor replacement
- thrombin generation
- fibrin clot formation
- fibrin clot structure

* *D.B.C and R.M.C. share first authorship.*
** *A.C. and L.A. share senior authorship.*

received
October 20, 2022
accepted after revision
May 1, 2023

© 2023. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

DOI https://doi.org/10.1055/s-0043-1769788.
ISSN 0340-6245.

aux patients!

Lausanne University Hospital

Hemostasis and Platelet Research Laboratory

Prof. Dr med. **Lorenzo ALBERIO**
Dr **Alessandro ALIOTTA**, *PhD*
cand. med. **Coralie BETTICHER**
Dr med. **Matteo MARCHETTI**
Med. pract. **Cindy PEREIRA PORTELA**
M.Sc Mphil. **Durre SHEHWAR**
Med. pract. **Thomas STEINAUER**
M.Sc eng. HES **Lucas VEUTHEY**
Dr med. **Maxime G. ZERMATTEN**
PD Dr. med. **Mattia RIZZI**

Bleeding diathesis nurses

Ms **Ana P. BATISTA MESQUITA SAUVAGE**
Ms **Chrystelle CHIRLIAS**

FNSNF Fonds national suisse / Schweizerischer Nationalfonds / Fondo nazionale svizzero / Swiss National Science Foundation

NOVARTIS Novartis Foundation for Medical-Biological Research

Humanitäre Stiftung SRK / Fondation humanitaire CRS / Fondazione umanitaria CRS

BAYER

Schweizerische Herzstiftung / Fondation Suisse de Cardiologie / Fondazione Svizzera di Cardiologia

Jacques & Gloria Gossweiler Foundation

CSL Behring Biotherapies for Life™

fondation Dr Henri Dubois-Ferrière Dinu Lipatti

canton de vaud

Takeda

novo nordisk®

CHUV

Roche

sobi Pioneer in Rare Diseases

SHN swiss hemophilia network / schweizerisches hämophilie netzwerk / réseau suisse de l'hémophilie / rete svizzera d'emofilia