



*Valutazione della salute epatica
per il paziente candidato a
trattamento con
valoctocogene roxaparvovec.*

*A cura del Gruppo di Lavoro
regionale sui farmaci per le
Malattie emorragiche
congenite della
Regione Emilia Romagna*

*Documento PTR n. 350
Settembre 2024*

Gruppo di Lavoro

Roberto Bertoni – SC Malattie infettive ed epatologia AOU di Parma

Chiara Biasoli – SSI Presa in Carico delle Malattie Emorragiche e Tromboemboliche AUSL della Romagna

Antonio Coppola – SSD Centro hub Emofilia e malattie emorragiche congenite AOU di Parma

Simona Di Cesare - Medicina Interna AUSL della Romagna

Enrico Ferri Grazzi - FEDEMO

Gabriele Missale - SC Malattie infettive ed epatologia AOU di Parma

Maria Cristina Morelli – Dip. Medicina Interna per il trattamento delle gravi insufficienze d'organo AOU di Bologna

Paolo Muratori - Medicina Interna e Lungodegenza AUSL della Romagna

Alessandra Orlandini - SC Malattie infettive ed epatologia AOU di Parma

Annarita Tagliaferri – SSD Centro hub Emofilia e malattie emorragiche congenite AOU di Parma

Daniela Tirota - Medicina Interna e Lungodegenza AUSL della Romagna

Lelia Valdrè – SSD Malattie Emorragiche Congenite AOU di Bologna

DG Sanità RER

Roberta Giroladini

Elisabetta Pasi

Flavia Rallo

Elisa Rozzi

Matteo Volta

Valutazione della salute epatica per il paziente candidato a trattamento con valoctocogene roxaparvovec

Introduzione

Valoctocogene roxaparvovec è una terapia genica utilizzata per il trattamento dell'emofilia A. Si basa su un vettore virale tra i virus adeno-associati (AAV), in particolare AAV5 che trasporta il gene codificante il fattore VIII. AAV5 modificato, non replicante, infetta gli epatociti dove esprime il suo transgene e questo causa un danno epatico come dimostrato dal rialzo delle transaminasi che si osserva dopo alcune settimane dalla infusione in una elevata percentuale di pazienti. Il danno epatico è presumibilmente immunomediato, tale ipotesi sarebbe supportata anche dal tempo di latenza fra infusione ed elevazione degli indici di citolisi epatica che si verifica solitamente dopo 8-12 settimane, ma non si può escludere categoricamente una azione diretta conseguente alla espressione del FVIII negli epatociti. Sia che il meccanismo patogenetico sia immunomediato che di tossicità diretta, l'incremento delle transaminasi si accompagna frequentemente a una riduzione della produzione di FVIII e quindi a potenziale limitazione dell'efficacia del trattamento. Per queste ragioni è stato previsto un monitoraggio degli enzimi epatici come anche riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (roctavian). La tossicità epatica che si dimostra con rialzo delle transaminasi in quasi l'80% dei soggetti trattati, è gestita tramite un trattamento immunosoppressivo steroideo con una durata mediana osservata di 7-8 mesi. Non è noto ma verosimile che in seguito al trattamento con AAV5 si possa verificare un peggioramento di condizioni come fibrosi epatica, cirrosi, epatite B o C, steatosi epatica, ed altre epatopatie croniche; inoltre, il trattamento steroideo può provocare una riattivazione di infezioni da virus epatici o l'aggravamento della epatopatia su base dismetabolica.

È quindi fondamentale la selezione del paziente da parte dell'ematologo in collaborazione con l'epatologo. Al fine di ottimizzare efficacia e durata del trattamento, il nostro obiettivo sarà quindi quello di eseguire una valutazione dello stato di salute epatica, escludendo possibili condizioni di "fragilità" d'organo o di condizioni patologiche preesistenti.

Anamnesi e obiettivi

Una buona anamnesi deve essere finalizzata all'ottenimento di informazioni dettagliate che possano aiutare nella diagnosi e gestione delle condizioni correlate al fegato. Essa dovrebbe includere:

La storia medica pregressa come storia di epatite o altre malattie del fegato. Anamnesi chirurgica: qualsiasi intervento chirurgico, in particolare interventi addominali correlati al fegato, vie biliari e pancreas. Malattie croniche come diabete, malattie cardiache, malattie autoimmuni o sindrome metabolica. In particolare, la presenza di diagnosi di diabete deve essere accuratamente inquadrata anche dal punto di vista farmacologico (uso di insulina e di tutte le altre classi di farmaci attualmente utilizzati) e del compenso metabolico.

Anamnesi Farmacologica sia per i farmaci attualmente assunti che in passato, compresi farmaci da banco, integratori di ogni genere ed in particolare a base di erbe.

Anamnesi alimentare e voluttuaria con particolare attenzione all'uso di droghe ricreative e uso di alcol ed esposizione a tossine. Dieta ricca di grassi, obesità o storia di perdita di peso rapida. Di particolare importanza nella anamnesi alimentare è l'assunzione di alcolici, quantificando l'utilizzo in unità alcoliche (10-12 gr di etanolo) giornaliere, dipendenza da alcol attuale o passata.

Anamnesi familiare: qualsiasi storia familiare di malattie del fegato, comprese condizioni genetiche come emocromatosi, malattia di Wilson, deficit di alfa-1 antitripsina o steatosi epatica non alcolica. Ed anche storia familiare di diabete, ipertensione arteriosa, obesità o disturbi autoimmuni.

Abitudini sessuali per fattori di rischio per virus epatitici, inclusi partner multipli, rapporti sessuali non protetti o storia di infezioni sessualmente trasmissibili.

La visita del paziente, oltre a quanto previsto per l'obiettività su organi e apparati, deve considerare alcune misurazioni come il peso corporeo, l'altezza, la circonferenza della vita e la circonferenza dei fianchi che possono fornire importanti informazioni in particolare nel sospetto di MASLD (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease).

Infine, sintomi presenti, come affaticamento, nausea, prurito, urine scure, feci di colore chiaro e perdita di peso, ittero e qualsiasi altro sintomo correlato o no all'apparato gastrointestinale.

Profilo enzimatico epatico ed altre indagini ematochimiche

Le principali indagini ematochimiche previste riguardano gli indici di citolisi e colestasi epatica (ALT, AST, LDH, GGT, ALP, Bilirubina tot. e fraz) e di sintesi epatocellulare (albuminemia, attività protrombinica, pseudocolinesterasi e colesterolo). Altre indagini ematochimiche di supporto per un inquadramento diagnostico sono l'esame emocrocitometrico con conta delle piastrine, glicemia, insulinemia, trigliceridi, l'elettroforesi delle proteine ed eventuale dosaggio delle immunoglobuline frazionate. La disponibilità di queste indagini concorre anche all'utilizzo di test non invasivi come il FIB-4 che è uno strumento utile per stratificare il rischio di fibrosi epatica attraverso una formula che considera l'età del paziente, ALT, AST e la conta piastrinica. Un altro test non invasivo per valutare la fibrosi nei pazienti con steatosi è il NAFLD Fibrosis Score che utilizza parametri clinici e di laboratorio.

Test sierologici e autoimmunità

Le infezioni da virus epatitici rappresentano una delle principali cause di epatopatia cronica ed il primo step diagnostico è rappresentato dalle specifiche indagini sierologiche seguite da eventuali esami finalizzati alla quantificazione degli acidi nucleici dei virus identificati. Tale approccio permette insieme alle ulteriori indagini sopra esposte di definire se in atto o pregressa infezione da virus dell'epatite B (con eventuale coinfezione da virus delta) e virus dell'epatite C. Esistono poi altri virus che possono dare interessamento epatico con epatite che tuttavia, se non in casi eccezionali nel paziente immunodepresso, non sono responsabili di infezioni croniche.

E' pertanto indicato eseguire un profilo virologico dei virus epatitici maggiori e minori comprendente:

- markers HBV: HBsAg , HBeAg, anti HBc, Anti HBs, anti HBe; in caso di positività per HBsAg effettuare: HBV DNA, Anti Delta IgG e IgM , HDV RNA
- Anti HCV; in caso di positività eseguire HCV RNA e Genotipo HCV
- Profilo Herpes virus: IgG per CMV, EBV, HSV1, HSV2, VZV, HHV6, HHV8

Considerata anche la necessità di eseguire un trattamento steroideo in una elevata percentuale di pazienti dopo la terapia genica, è sicuramente importante una valutazione del paziente per quella che può essere una malattia autoimmune ad interessamento epatico ma anche per altre condizioni di autoimmunità anche che non interessano direttamente il fegato.

Per quanto riguarda la patologia autoimmune del fegato i principali anticorpi non organo-specifici sono rappresentati da: ANA (Anticorpi Antinucleo), SMA (Anticorpi Anti-Muscolo Liscio), AMA (Anticorpi Anti-Mitocondri), LKM-1 (Anticorpi Anti-Microsomi Epatociti/Reni di Tipo 1), LC-1 (Anticorpi Anti-Liver Cytosol Type 1), p-ANCA (Anticorpi Anti-Neutrofili Citoplasmatici Perinucleari), anti-SLA/LP (Anticorpi Anti-Soluble Liver Antigen/Liver-Pancreas). Esistono poi ulteriori indagini sierologiche di secondo livello che possono essere richieste.

Esami strumentali

Gli esami strumentali di primo livello che devono essere considerati per un corretto inquadramento diagnostico e per l'esclusione di una patologia epatica, sono rappresentati da: ecografia addome superiore ed elastografia epatica (FibroScan®). L'ecografia permette uno studio morfologico epatico valutando margini, ecostruttura con valutazione della omogeneità e brillantezza, identificazione di lesioni focali. Studio ecocolor-doppler dei principali vasi epatici e dell'asse veno-spleno-portale. L'ecografia, quindi, risulta un esame fondamentale in grado di oggettivare situazioni di fibrosi avanzata ed anche quantificare la steatosi come lieve, di grado moderato o di grado elevato in base alla attenuazione degli echi in profondità.

Il FibroScan permette di misurare la rigidità del fegato che è un indicatore indiretto del grado di fibrosi nel fegato e quindi il risultato di diverse cause di danno cronico. Laddove disponibile è possibile integrare l'informazione sulla rigidità del fegato anche con la misurazione di CAP (Controlled Attenuation Parameter), che fornisce una valutazione quantitativa della steatosi epatica.

Altre tecniche elastografiche accreditate alternative sono rappresentate da 2D-Shear Wave Elastography spesso disponibile sulla macchina che esegue l'esame ecografico come anche la Point Shear Wave Elastography.

Selezione del paziente

La valutazione della salute epatica del paziente candidato a trattamento con Valoctocogene roxaparvovec può quindi essere espressa sulla base dei parametri clinici, bioumorali e strumentali sopra descritti. L'obiettivo in questa fase in cui i dati a nostra disposizione sulle possibili conseguenze a lungo termine del trattamento genico sul fegato sono scarsi, è quello di assicurarsi una condizione d'organo ottimale.

In primis, si considera l'esclusione di tutte quelle patologie croniche, di natura virale, autoimmune o metabolica, che si trovano in fase attiva testimoniata da un movimento enzimatico segno di epatocitolisi o colestasi, cui si aggiungono anche le infezioni croniche da virus epatitici senza danno epatico come le condizioni di portatore inattivo. In questi casi, come anche nella condizione di trattamento antivirale con analoghi nucleosidici per infezione cronica da HBV, si ritiene opportuno suggerire la non candidatura al trattamento genico anche in considerazione della probabile terapia immunosoppressiva che potrebbe essere intrapresa successivamente.

Più specificamente per quanto riguarda i soggetti che hanno risolto una infezione da HBV (HBsAg negativi e HBcAb positivi) o una infezione da HCV, pazienti SVR (risposta sostenuta alla terapia antivirale), l'opportunità della selezione del paziente deve essere subordinata alla situazione d'organo in termini di fibrosi che può essere quantificata tramite il Fibroscan coadiuvato dalla valutazione morfologica ecografica e da test non invasivi come per esempio il FIB-4. I pazienti HBsAg negativi, HBcAb positivi nel caso intraprendano trattamento immunosoppressivo saranno monitorati con HBsAg ogni mese.

La biopsia epatica, che fornisce molte informazioni sulla condizione e causa del danno epatico, è un test invasivo, e non dovrebbe essere utilizzato per la selezione del paziente candidato a terapia genica, in quanto non risulta giustificato il rischio, seppur basso ma sempre presente anche nelle migliori condizioni procedurali.

Per quanto riguarda la quantificazione della steatosi e della fibrosi abbiamo quindi a disposizione una valutazione strumentale con ecografia e test elastografici e una serie di test basati su parametri clinici e bioumorali. Sulla base di questi strumenti e le altre informazioni relative a condizioni patologiche di varia natura e danno epatico in atto possiamo quindi esprimere un giudizio sulla selezione del paziente. Se dopo avere escluso una condizione di epatopatia cronica attiva, permane un sospetto di danno epatico in particolare correlato a una possibile MASLD, un valore di FIB-4 inferiore a 1,3, in accordo con le indicazioni di EASL (Associazione Europea per lo Studio del Fegato), può avere un elevato valore predittivo negativo per escludere una fibrosi epatica, anche associato a una misurazione elastografica (Fibroscan) con valori di stiffness inferiore a 8 Kpa.

In conclusione, il paziente con emofilia A possibile candidato a trattamento genico con roctavian deve essere valutato per le condizioni di salute epatica. Ad oggi i dati a nostra disposizione derivati dai trial clinici registrativi sono limitati soprattutto nel lungo termine per le possibili conseguenze di danno epatico in presenza ed in assenza di concause o status metabolico generale. È quindi corretto un atteggiamento prudentiale finalizzato a non mettere a rischio pazienti "fragili" dal punto di vista epatologico, dando priorità al trattamento a coloro che presentano condizioni di accertata salute d'organo.

Allegato. Flow chart per la valutazione della salute epatica per il paziente candidato a trattamento con valoctocogene roxaparvovec

