



*Terapia genica per l'emofilia A.
Foglio informativo per il
paziente*

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

*Documento PTR n. 351
Settembre 2024*

Gruppo di Lavoro

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

Enrico Ferri Grazzi - FEDEMO

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

Lelia Valdrè – SSD Malattie Emorragiche Congenite AOU di Bologna

DG Sanità RER

Roberta Giroladini

Elisabetta Pasi

Flavia Rallo

Elisa Rozzi

Matteo Volta

Gentile signore,

Lei è affetto da Emofilia A grave, una malattia emorragica congenita dovuta alla carenza pressoché totale di una delle sostanze che interviene nel processo della coagulazione del sangue, il cosiddetto Fattore VIII (FVIII; inferiore a 1%, valori di riferimento nella popolazione generale superiori a 50%). Ciò accade per un'alterazione dell'informazione che a livello delle cellule (gene) regola la sua produzione, determinando così un'espressione molto ridotta o fortemente anomala dal punto di vista della funzione.

Per questa malattia, è oggi raccomandato un trattamento che prevenga o riduca al massimo le manifestazioni emorragiche e le loro conseguenze negative soprattutto a carico del sistema muscolo-scheletrico, la cosiddetta profilassi, che consiste nella somministrazione regolare e a lungo termine di un farmaco che migliora l'efficienza del processo di coagulazione del sangue.

A tale scopo, sono attualmente disponibili vari trattamenti, in particolare:

- Concentrati di FVIII (terapia sostitutiva): è l'approccio utilizzato da oltre 50 anni, fornisce direttamente il fattore carente, attraverso prodotti somministrati per via endovenosa, che differiscono per la loro durata in circolo:
 - o Concentrati a emivita standard (plasma-derivati e ricombinanti)
 - o Concentrati ricombinanti ad emivita prolungataInoltre, è attesa a breve la disponibilità di un concentrato ricombinante a emivita ultra-prolungata (recentemente approvato dall'EMA)
- Terapia non sostitutiva: è stata introdotta da alcuni anni e utilizza farmaci somministrati sottocute che attivano la coagulazione mimando l'azione del FVIII o con meccanismi comunque indipendenti dal FVIII. Ad oggi è disponibile in Italia un unico prodotto mimetico del FVIII, emicizumab.

Questi trattamenti hanno dimostrato di essere efficaci per la profilassi nell'emofilia A grave, con caratteristiche di gestione diverse per ciascun approccio, come riportato in breve qui di seguito:

- Concentrati di FVIII sostitutivi: dopo la somministrazione il livello di FVIII incrementa e poi si riduce progressivamente, a seconda della durata in circolo (emivita) del prodotto e della risposta individuale (farmacocinetica). Vi sono perciò momenti di maggiore e minore protezione antiemorragica (picco e valle), che possono coprire diverse esigenze legate alle attività del paziente, anche modulando la dose e la frequenza delle somministrazioni (personalizzazione del trattamento). Il livello è misurabile con test di laboratorio facilmente disponibili e lo stesso prodotto può essere utilizzato in caso di episodi emorragici intercorrenti, traumi o manovre invasive e chirurgia (terapia a domanda). Il trattamento differisce a seconda del tipo di concentrato e, come accennato, della risposta del singolo paziente:
 - o Concentrati a Emivita standard
 - Regime di profilassi con infusioni endovenose con frequenza in genere 3 volte a settimana o a giorni alterni, con livelli di valle di FVIII in genere dell'1-3%
 - o Concentrati a Emivita prolungata
 - Regime di profilassi con infusioni endovenose a frequenza variabile da 2 volte a settimana fino a ogni 4-5 giorni (raramente ogni 7 giorni), con l'obiettivo di livelli di valle di FVIII di almeno 3-5%

- Concentrato a Emivita ultra-prolungata
 - Regime di profilassi con infusione endovenosa una volta alla settimana che, dagli studi disponibili, mantiene livelli di valle di FVIII tra il 10 e il 15%
- Terapia non sostitutiva (emicizumab): dopo alcune somministrazioni (dosi di carico), il farmaco raggiunge un livello di efficacia che resta stabile nel tempo continuando il trattamento (dosi di mantenimento) con un regime fisso, che tiene conto solo del peso del paziente. Tale livello non è misurabile con test standardizzati e, secondo alcuni studi, per emicizumab è equivalente ad un livello di FVIII tra il 10 e il 15%. Questi farmaci, pertanto, sono utilizzabili solo per la profilassi, ma non per il trattamento a domanda, vale a dire in caso di episodi emorragici intercorrenti, traumi o manovre invasive e chirurgia. In questi casi occorre somministrare i concentrati di FVIII.
 - Emicizumab si somministra sottocute con dosi di mantenimento una volta ogni 1, 2 o 4 settimane.

La terapia genica per l'emofilia è un nuovo tipo di terapia che si pone come obiettivo quello di garantire al paziente un'espressione di FVIII "endogena" (cioè da parte dell'organismo, senza bisogno di altre terapie, sostitutive e non), adeguata alla protezione dai sanguinamenti per un periodo di tempo prolungato.

In tal modo e per questo periodo, la terapia genica, che viene somministrata in una sola infusione, può eliminare la necessità di regimi di trattamento in profilassi.

• COSA È E COME FUNZIONA la terapia genica

- La terapia genica per l'emofilia A funziona grazie al trasferimento nell'organismo di un gene capace di produrre il FVIII attraverso un trasportatore, denominato vettore. Il vettore utilizzato è uno speciale tipo di virus (Virus Adeno-Associato 5; AAV5), che è innocuo per gli esseri umani e viene modificato in laboratorio per privarlo dei suoi geni che sono sostituiti con il gene del FVIII. Il vettore funziona dunque come un "guscio" che è in grado di portare il gene funzionante direttamente in una cellula specifica in sicurezza.
- Il vettore AAV5 è stato selezionato perché è in grado di dirigersi direttamente verso le cellule del fegato, che sono in grado di produrre efficacemente il FVIII.

• COME VIENE praticata la terapia genica

- La terapia genica viene praticata mediante un'unica somministrazione, una volta che sia accertata l'idoneità del paziente a ricevere tale trattamento.
- La somministrazione consiste in una infusione per via endovenosa che dura alcune ore (a seconda del volume necessario, che varia in base al peso del paziente) e viene effettuata in ambiente protetto e dedicato, sotto stretto controllo clinico.
- Dopo la somministrazione è necessario un periodo di osservazione di alcune ore per accertarsi che non ci siano eventi avversi, reazioni allergiche o qualsiasi altro tipo di complicanza.
- L'infusione avviene presso il Centro XX che la segue abitualmente.
- Nel periodo successivo alla somministrazione della terapia genica, è necessario continuare a praticare il regime di trattamento in corso fino a quando l'espressione endogena di FVIII non sarà sufficiente a garantire una protezione adeguata dagli eventi emorragici. Il momento dell'interruzione del trattamento in corso sarà deciso con il suo medico specialista di riferimento durante le visite di monitoraggio.

• Chi può ricevere la terapia genica

- Emofilia A grave (FVIII < 1%)
- Età ≥18 anni
- Assenza di storia attuale o pregressa di inibitore (anticorpi anti-FVIII, insorti durante il trattamento con i concentrati)
- Assenza di anticorpi anti-AAV, che sono presenti in una certa percentuale della popolazione generale e che potrebbero ostacolare la funzione del vettore e quindi rendere inefficace la terapia genica. Questo viene determinato attraverso un test specifico, richiesto dal medico specialista di riferimento del Centro emofilia ed effettuabile solo presso tale centro. Il test richiede un prelievo di sangue inviato a un laboratorio specializzato.
- Assenza di patologia epatica dovuta a infezioni epatiche (epatite B e C) in atto, acute o croniche; assenza di cirrosi e fibrosi epatica significativa o di qualunque patologia che causi disfunzione epatica, secondo criteri standardizzati specificati nella scheda tecnica del farmaco; ciò perché una funzione ottimale delle cellule del fegato è essenziale per consentire l'espressione del gene del FVIII trasferito mediante la terapia genica.

Per la scarsità di informazioni disponibili, la terapia genica non è raccomandata in pazienti di età >65 anni e in quelli con compromissione renale o altre patologie gravi.

• Quali sono i RISULTATI ATTESI della terapia genica

- Per rispondere a questa e alle successive domande, possiamo oggi far riferimento ai dati dello studio di fase 3 del farmaco di terapia genica al momento autorizzato, che ha coinvolto 134 pazienti e di cui sono pubblicati in dettaglio su riviste scientifiche i risultati a 3 anni dopo la somministrazione, mentre sono stati presentati a convegni anche dati preliminari a 4 anni.
 - Come per ogni terapia, anche la risposta alla terapia genica è variabile da paziente a paziente. La terapia genica ha determinato un'espressione di FVIII almeno sufficiente per fare a meno della profilassi per la maggior parte delle persone con emofilia A grave che hanno partecipato allo studio. È importante, però, tenere conto del rischio che in alcuni casi la terapia non ha determinato nessuna espressione di FVIII (circa nel 5% dei partecipanti allo studio).
 - L'espressione del FVIII prodotto dalle cellule del fegato dopo la terapia genica varia da paziente a paziente, in termini di livelli raggiunti e durata. Ad oggi non si è in grado di prevedere la risposta individuale.
 - I dati più recenti dei trial clinici riportano che dopo 3 anni, dei pazienti trattati:
 - 19% mantiene livelli > 40%
 - 34% mantiene livelli tra 15 e 40%
 - 27% mantiene livelli tra 5% e 15%
 - 11% mantiene livelli tra 1 e 5%
 - 9% è tornato ai livelli pre-terapia genica, vale a dire <1%.
 - La durata dell'espressione è variabile nei diversi pazienti che ricevono il trattamento e il livello del FVIII espresso tende a ridursi con il passare del tempo, per cui la terapia genica potrebbe non mantenere la sua efficacia, in particolare nel consentire di evitare il ricorso alla profilassi. Secondo i dati attualmente disponibili, il livello di espressione di FVIII tende a stabilizzarsi tra il primo e il

secondo anno dopo la terapia genica e la tendenza a riduzione è meno significativa negli anni successivi, senza, in genere, ulteriori declini improvvisi.

- Sospensione della profilassi
 - Circa il 93% dei pazienti che hanno ricevuto la terapia genica nell'ambito dello studio di fase 3, non ha avuto necessità di riprendere la profilassi a distanza di 3 anni.
- Riduzione dei sanguinamenti
 - Ad oggi, al terzo anno dopo la terapia genica, il 73% dei pazienti non ha presentato sanguinamenti con necessità di trattamento con terapia sostitutiva.
 - Rispetto al periodo precedente alla terapia genica, si è osservata una riduzione di circa il 75% degli eventi emorragici spontanei.
 - Dopo aver ricevuto la terapia genica, il numero di infusioni praticate si è ridotto del 92%, passando da una media di 136 infusioni all'anno ad una media di 5. Nel 41% dei casi, nessuna infusione è stata necessaria dopo l'interruzione della profilassi.

La riduzione degli eventi emorragici e i livelli elevati di FVIII mantenuti nel tempo determinano benefici per la prevenzione dello sviluppo e dell'evoluzione dell'artropatia emofilica. Non vi sono però dati a lungo termine su questi effetti in relazione alla somministrazione della terapia genica.

• Quali sono i principali eventi avversi osservati dopo aver praticato la terapia genica

Possibili eventi avversi correlati all'infusione

Gli studi clinici hanno rilevato rari casi di eventi avversi all'infusione tra i quali:

- Manifestazioni cutanee, delle mucose e respiratorie (tra cui orticaria, prurito, eruzione cutanea maculopapulare, starnuti, tosse, dispnea, rinorrea, lacrimazione, prurito alla gola)
- Gastrointestinali (nausea, diarrea, dolore addominale)
- Cardiovascolari (ipertensione o ipotensione transitorie, tachicardia, presincope [sensazione di svenimento senza perdita di sensi])
- Dell'apparato muscoloscheletrico (mialgia e lombalgia)
- Altri (piressia [febbre], rigidità, brividi, letargia, stanchezza, anemia [livelli ridotti di globuli rossi], cefalea, malessere fisico generale)
- Letargia, stanchezza, anemia (livelli ridotti di globuli rossi), brividi, nausea o mal di testa
- Reazioni all'infusione non gravi (reazioni cutanee, della mucosa, e del tratto respiratorio)

L'8% dei pazienti che hanno ricevuto la terapia genica negli studi fino ad ora effettuati ha avuto reazioni all'infusione che hanno incluso uno o più dei sintomi elencati sopra. La durata mediana delle manifestazioni indesiderate è stata di un'ora. Tutti gli eventi si sono risolti senza conseguenze. In quattro casi (3%), le manifestazioni si sono presentate durante l'infusione e in tre di essi si è reso necessario rallentare o sospendere temporaneamente l'infusione. In sette casi (5%) sono state somministrate terapie sintomatiche (antistaminici, corticosteroidi e/o antiemetici [farmaci contro la nausea]). Tutti gli episodi si sono risolti in breve tempo e senza nessuna conseguenza.

Possibili eventi avversi rilevati nel monitoraggio dopo la terapia genica

- Alterazione di enzimi epatici, osservata in una percentuale elevata di pazienti (ALT, 82%; AST, 69%; LDH, 57%), che ha richiesto uno o più cicli di terapia steroidea (prednisone o prednisolone)
 - Il 79% dei pazienti negli studi clinici hanno ricevuto terapia steroidea
 - La durata mediana del ciclo di terapia steroidea è stata di 33 settimane (da 3 a 120 settimane)
 - Le terapie steroidee possono causare effetti collaterali, tra i quali: nausea, aumento di peso, alterazione del controllo glicemico, ipertensione, sbalzi d'umore, alterazione del sonno, aumento del rischio di contrarre infezioni
- Potenziale mancata risposta e perdita di espressione
 - Come già accennato, esistono le seguenti possibilità:
 - che il trattamento non determini alcuna espressione di FVIII
 - che il trattamento non determini un'espressione di FVIII almeno sufficiente per fare a meno della profilassi
 - che il trattamento comporti un'espressione di FVIII limitata rispetto alle specifiche esigenze individuali
 - che si perda l'espressione del FVIII dopo un determinato lasso di tempo.

Purtroppo, la risposta alla terapia genica non può essere prevista in base alle caratteristiche demografiche o cliniche dei pazienti, né ad altri fattori noti.

Rischi a lungo termine non conosciuti o potenziali

I vettori virali utilizzati per la terapia genica possono introdurre il gene terapeutico direttamente all'interno del materiale genetico della cellula ricevente (integrazione) o, come nel caso dei vettori AAV, rilasciarlo in massima parte in forma isolata, permettendone l'espressione con gli stessi meccanismi degli altri geni. Il fenomeno dell'integrazione, se avviene a livello di tratti del materiale genetico importanti per la regolazione dei geni 'endogeni', può alterarne il normale funzionamento (genotossicità); in particolare, se ciò interessa geni coinvolti nei meccanismi di proliferazione e di differenziazione delle cellule, può portare allo sviluppo di tumori (oncogenicità). L'integrazione del vettore AAV (utilizzato per la terapia genica in questione) con il materiale genetico della cellula ricevente è minima e i rischi sono solo ipotizzati in base a studi in laboratorio su cellule o in alcuni modelli animali. Si impone, comunque, una osservazione a lungo termine dei pazienti trattati. Ad oggi non sono stati segnalati tumori il cui sviluppo sia stato attribuito alla terapia genica. Negli studi sulla terapia genica per emofilia A e B che hanno utilizzato vettore AAV5 sono stati osservati quattro casi di tumore (due in pazienti trattati con il farmaco per l'emofilia A e due in pazienti trattati con il farmaco per l'emofilia B). Una valutazione approfondita di questi casi ha permesso di escludere un ruolo del trattamento ricevuto nello sviluppo del tumore.

• Quali controlli e precauzioni sono necessari dopo aver praticato la terapia genica

- Accurato Follow-up:
 - Nei primi mesi dopo la somministrazione è necessario un follow-up frequente per monitorare la sicurezza del trattamento ed eventuali effetti collaterali.

- Nei primi 6 mesi, questo si traduce in un controllo clinico-laboratoristico settimanale, per monitorare:
 - temperatura, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e peso
 - esami del sangue
 - eventuali effetti indesiderati
- Un monitoraggio regolare e frequente viene mantenuto fino alla fine del primo anno, almeno ogni 2-4 settimane, in relazione all'andamento clinico e ai dati di laboratorio.
- Dopo il primo anno e fino al secondo anno, gli appuntamenti si riducono in relazione alla risposta e al mantenimento dei livelli di FVIII (ogni 3 mesi se >5%, più frequenti se i livelli sono inferiori)
- Dopo il secondo anno la frequenza può ridursi ulteriormente, sempre in relazione all'andamento dei livelli di FVIII (ogni 6 mesi se >5%, più frequenti se livelli inferiori)
- Le visite potranno essere fatte nel centro che le ha somministrato la terapia e che la segue abitualmente.
- Astensione-limitazione dal consumo dell'alcool
 - Nel primo anno, per assicurare l'efficacia della terapia e per evitare ogni possibile causa di danno alle cellule del fegato, è necessaria una completa astensione dal consumo di alcool; dopo un anno, occorre mantenere una limitazione del consumo.
- Contracezione
 - Il vettore utilizzato per il trasporto del gene terapeutico è un virus (ancorché innocuo) e, per quanto sia diretto prevalentemente alle cellule epatiche, può raggiungere tutti gli organi. Perciò, per i primi mesi dopo l'infusione, il virus viene trovato nel corpo e anche nel seme. Teoricamente, il gene potrebbe essere trasportato negli spermatozoi e, in caso di fecondazione, passare nel prodotto del concepimento. Per questo motivo, è necessario l'utilizzo di contraccettivi a doppia barriera (preservativo nell'uomo, diaframma nella donna) per almeno sei mesi dopo l'infusione. Va anche evitato di donare il seme durante questo periodo.
 - È importante notare che la terapia genica non avrà nessun impatto sulla possibilità di avere bambini e che il gene terapeutico non verrà trasmesso ai suoi figli, in quanto la terapia genica non cambia il DNA delle cellule seminali.

• **Quali aspetti vanno considerati nella valutazione della terapia genica**

- La terapia genica attualmente disponibile non è una cura per l'emofilia A. Nella maggioranza dei casi si tratta di una terapia cosiddetta 'trasformativa', in grado cioè di incrementare il livello di fattore di un paziente con emofilia grave a quello di un paziente con emofilia lieve, per cui è possibile sospendere la profilassi. Come già sottolineato, il livello di fattore varia nel tempo, riducendosi soprattutto nei primi due anni, e l'efficacia della terapia genica può estinguersi dopo un determinato periodo di tempo. Non è possibile ad oggi predire la durata degli effetti della terapia genica.
- Il paziente che avrà ottenuto la trasformazione della sua forma di emofilia dovrà acquisire consapevolezza dei suoi livelli di fattore nel tempo e del loro significato in termini di protezione antiemorragica, "rieducandosi" alla gestione dell'emofilia. In base ai livelli di espressione di FVIII nel tempo, infatti, andrà

valutata la necessità e le dosi di trattamento in caso di traumi, procedure invasive e chirurgia.

- La risposta alla terapia genica è variabile, come lo è la sua durata. Quindi è importante considerare la concreta possibilità che sia necessario riprendere la profilassi in futuro.
- La terapia genica, allo stato attuale, utilizza una tecnologia (il vettore AAV) che non la rende ripetibile, almeno con la stessa tipologia di vettore (a causa dell'inevitabile sviluppo di anticorpi anti-AAV), anche se in futuro dovessero esistere terapie geniche alternative più efficaci.