



SISSET ONLINE



a cura di Antonio Coppola

IL TRATTAMENTO DELL'EMOFILIA:  
CONTINUI PROGRESSI ALL'ALBA DI UNA NUOVA ERA

## Il trattamento dell'emofilia: continui progressi all'alba di una nuova era

a cura di Antonio Coppola

*SSD Centro Hub Emofilia e Malattie Emorragiche  
Congenite - Azienda Ospedaliero-Universitaria di  
Parma*

Stiamo vivendo anni di continue novità nel trattamento dell'emofilia, che garantisce oggi ai pazienti, almeno nei paesi ad alto tenore economico, una qualità di vita molto soddisfacente e un'aspettativa di vita paragonabile a quella della popolazione generale. Ciò è il risultato di due grandi acquisizioni degli ultimi decenni del secolo scorso: innanzitutto, dalla metà degli anni '80, la disponibilità dei concentrati di fattore VIII e IX plasmaderivati virus-inattivati e, successivamente, di quelli ricombinanti, che hanno allontanato lo spettro delle infezioni trasmesse dalla terapia sostitutiva (epatiti B e C ed HIV) con il loro pesantissimo impatto in termini di complicanze croniche e mortalità; in parallelo, la diffusione della profilassi, vale a dire il regime di trattamento con somministrazioni regolari, a lungo termine, dei concentrati di fattore per prevenire le emorragie e, soprattutto, le loro complicanze a livello del sistema muscolo-scheletrico, risultanti nell'artropatia emofilica da sempre associata alla storia naturale della patologia. Grazie alla **profilassi** intrapresa nei primi anni di vita (profilassi primaria) le 'nuove generazioni' di bambini e ragazzi emofilici hanno la possibilità di crescere

senza significative limitazioni fisiche e, soprattutto, psicologiche, svolgendo praticamente tutte le attività dei loro coetanei e raggiungendo un pieno inserimento sociale. I benefici della profilassi sono stati dimostrati anche nei pazienti che l'abbiano intrapresa in età più avanzata, adolescente ed anche adulta (profilassi secondaria e terziaria), grazie alla riduzione significativa del numero di emorragie che si traduce in un rallentamento della progressione del danno articolare purtroppo già presente ed in un miglioramento generale della qualità di vita. Questi risultati, cui ha dato un contributo importante la ricerca clinica svolta dai Centri Emofilia italiani (1,2), hanno fatto meglio tollerare le delusioni dei primi trial di terapia genica, che promettevano 'la cura' definitiva dell'emofilia già nei primi anni del nuovo millennio.

In questo lusinghiero scenario il problema irrisolto della terapia sostitutiva negli anni 2000 resta in primo luogo lo **sviluppo di inibitori**, alloanticorpi neutralizzanti il fattore esogeno, di particolare importanza nei bambini con emofilia A grave (comparsa in circa un terzo dei casi alle prime 20-50 esposizioni) e, in misura minore, nei pazienti con emofilia B grave ed emofilia A non grave. L'insorgenza di inibitore impedisce di intraprendere la profilassi con i concentrati del fattore carente e rende più complessa la gestione delle emorragie, che deve ricorrere a prodotti alternativi, in grado di attivare l'emostasi superando l'interferenza degli anticorpi, i cosiddetti agenti bypassanti (fattore VII attivato ricombinante e complesso protrombinico attivato, quest'ultimo registrato anche per regimi di profilassi), meno efficaci e sicuri della terapia sostitutiva (3). A ciò va aggiunto l'aspetto di fondo che condiziona la terapia dell'emofilia, vale a dire l'**accesso venoso**, problematico per l'inizio della profilassi nei primi anni di vita e in generale per il trattamento dei bambini, ma non di rado causa anche nelle altre fasce d'età di aderenza non ottimale ai regimi di profilassi: a causa della emivita dei concentrati di Fattore VIII e IX, sono richieste infatti infusioni tre volte a settimana o a giorni

alterni nell'emofilia A e almeno due volte a settimana nell'emofilia B.

A questo problema ha provato a dare una risposta la biotecnologia, con la sintesi di **concentrati ricombinanti** di fattore modificati (peghilati o di fusione con proteine che innescano il ricircolo, Fc delle IgG1 e albumina) **ad emivita prolungata** (4). Questo approccio è risultato di grande successo per i concentrati di FIX, per i quali è stato ottenuto un prolungamento dell'emivita fino a 5 volte rispetto ai concentrati 'standard'. Ciò ha radicalmente modificato la profilassi nell'emofilia B, in cui sono attualmente possibili regimi di infusione ogni 7-14 giorni e in alcuni casi ad intervalli anche più lunghi, il che si traduce in una riduzione in media di oltre il 60% delle infusioni e, in molti pazienti, nel mantenimento di livelli minimi di fattore (cioè quelli prima della successiva infusione) nettamente più elevati (>5%, contro 1-2% con i concentrati standard). Meno significativi, ma comunque apprezzati da medici e pazienti, sono stati i benefici dei concentrati di FVIII modificati, con un prolungamento dell'emivita di circa 1,5 volte (condizionata dall'emivita del carrier fisiologico del FVIII, il fattore von Willebrand), che ha consentito regimi di profilassi con infusioni ogni 3 e talora 4 giorni o, in casi con profilo farmacocinetico favorevole, con intervalli anche più prolungati. La disponibilità di una gamma di concentrati con caratteristiche differenti ha negli ultimi anni radicato l'approccio della **personalizzazione della terapia** dell'emofilia, con la ricerca del regime di profilassi più adeguato al singolo paziente, in relazione alla risposta farmacocinetica allo specifico prodotto e alle esigenze cliniche, in termini di protezione dal rischio emorragico individuale, correlato allo stile di vita, allo stato articolare e ad eventuali comorbidità.

Se la terapia sostitutiva con i concentrati di FVIII e FIX nei pazienti emofilici senza inibitore ha dunque segnato un ulteriore progresso grazie ai prodotti ad emivita prolungata, nell'ultimo decennio la ricerca

volta a individuare strategie di trattamento più efficaci anche per i pazienti con inibitore e a prevenire il problema stesso dell'insorgenza dell'inibitore, ha amplificato le ipotesi di approcci di **terapia non sostitutiva**, in grado cioè di promuovere l'emostasi attraverso meccanismi alternativi al contributo del FVIII e/o del FIX (5). La ricerca su questi agenti innovativi si è sviluppata rapidamente, alla luce del grande vantaggio derivante dalla somministrazione per via sottocutanea e nell'ottica di un potenziale utilizzo anche nel paziente senza inibitore. Uno di questi agenti, **emicizumab** (Hemlibra<sup>®</sup>, Roche) anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico, mimetico del FVIII in quanto in grado di interagire con il FIX ed il FX e promuovere l'attivazione di quest'ultimo, ha concluso gli studi registrativi ed è stato approvato da FDA alla fine del 2017, da EMA nel marzo 2018, registrato anche da AIFA nel mese di dicembre scorso, con indicazione per la profilassi di routine nei pazienti con emofilia A ed inibitore di tutte le età. Il farmaco viene somministrato sottocute alla dose di carico di 3 mg/kg una volta a settimana per 4 settimane, e poi alla dose di mantenimento di 1,5 mg/kg, sempre settimanalmente. Nell'arco di un anno si è avuta poi l'approvazione di FDA e quindi di EMA anche per l'indicazione alla profilassi nel paziente senza inibitore, per la quale è ora in corso la valutazione da parte di AIFA. Ciò è il risultato dei brillanti risultati ottenuti negli studi HAVEN, che sono riassunti di seguito.

**Lo studio HAVEN 1** (6), pubblicato nel luglio 2017 dal New England Journal of Medicine (NEJM), ha randomizzato 109 pazienti (da 43 centri in 14 paesi) di età superiore a 12 anni con emofilia A congenita ed inibitore ad alto titolo (> 5 UB), trattati on demand (cioè in caso di emorragie) o in profilassi con agenti by-passanti in 3 bracci: A) pazienti precedentemente trattati con agenti by-passanti on demand ed avviati a profilassi con emicizumab; B) gruppo di controllo, pazienti trattati con agenti by-passanti on-demand, che hanno continuato tale trattamento, non ricevendo emicizumab; C) pazienti precedentemente in profilassi

con agente by-passante, arruolati in profilassi con emicizumab. Nelle 24 settimane di osservazione, si è evidenziata una riduzione significativa del numero di episodi di sanguinamento nel gruppo A rispetto al gruppo B (end-point primario) con un ABR (annualized bleeding rate) di 2,9 per i pazienti in profilassi con emicizumab rispetto a 23,3 per quelli che non hanno ricevuto tale trattamento. La riduzione ha riguardato tutte le tipologie di eventi emorragici e, dato molto rilevante, ben il 63% dei pazienti del gruppo A non ha riportato alcun sanguinamento rispetto al solo 6% nel Gruppo B. Una riduzione significativa dell'ABR, pari al 79%, si è osservata anche nei pazienti arruolati nel Gruppo C, confrontando la profilassi con emicizumab rispetto al precedente periodo di profilassi con by-passante (3,3 vs. 15,7). Lo studio ha valutato anche la qualità di vita dei pazienti, mediante il questionario specifico Haem-A-QoL e uno strumento generico, l'EQ-5D-5L. Per entrambi gli score ottenuti, i dati sono risultati significativamente migliori nei pazienti in profilassi con emicizumab. I dati dell'HAVEN 1 hanno però messo in luce **possibili problemi di sicurezza** di questi approcci di terapia innovativi, alla luce delle segnalazioni di due eventi tromboembolici e di tre casi di microangiopatia trombotica. Tali complicanze si sono osservate in pazienti che avevano ricevuto un trattamento con concentrati di complesso protrombinico attivato (APCC) a dosi giornaliere superiori a 100 U/kg per più di 24 ore per episodi emorragici intercorrenti durante la profilassi con emicizumab. Non sono state riportate complicanze in pazienti che praticavano solo profilassi con emicizumab o che avevano fatto uso di fattore VII attivato ricombinante. Di qui, pertanto, le raccomandazioni, adottate nel successivo studio STASEY e segnalate nella scheda tecnica del prodotto, per il trattamento di emorragie intercorrenti con rFVIIa e per il monitoraggio dell'attivazione coagulativa e rischio trombotico in caso di trattamenti emostatici concomitanti alla profilassi con emicizumab.

Lo **studio HAVEN 3** (7), pubblicato dal NEJM nel settembre 2018, ha randomizzato pazienti con emofilia A grave senza inibitore adolescenti e adulti ( $\geq 12$  anni) in rapporto 2:2:1 in tre bracci: A) pazienti trattati con emicizumab alla dose di 1,5 mg/kg ogni settimana (regime di profilassi identico ai pazienti senza inibitore); B) pazienti trattati con emicizumab alla dose di 3 mg/kg ogni due settimane; C) pazienti non trattati con emicizumab (concentrati di FVIII on demand). È stato poi definito un braccio D dello studio, che ha arruolato pazienti precedentemente in profilassi con concentrati di FVIII e passati a profilassi con emicizumab (1,5 mg/kg a settimana). Nelle 24 settimane dello studio si è rilevato un numero significativamente minore di emorragie trattate con FVIII (end-point primario) nei due gruppi di pazienti in profilassi con emicizumab (ABR 1,5 e 1,3 per il gruppo A e B, rispettivamente) rispetto ai pazienti non trattati con tale farmaco (ABR 38,2). I gruppi A e B hanno presentato, rispetto al gruppo C, anche un minor numero di sanguinamenti indipendentemente dalla necessità di trattamento con FVIII, di emartri totali e nelle target joints. Valutando poi i pazienti del gruppo D, l'ABR è risultato significativamente ridotto nel periodo in profilassi con emicizumab rispetto al precedente periodo di profilassi con FVIII (1,5 vs. 4,8). Non sono emersi da questo studio i problemi di sicurezza evidenziati nell'HAVEN 1 quando i pazienti hanno ricevuto trattamento con i concentrati di FVIII. Come in quello studio, anche nell'HAVEN 3 il più comune evento avverso è stato rappresentato da reazioni nel sito cutaneo di somministrazione. Un solo paziente ha interrotto il trattamento per più effetti collaterali, riportati di basso grado.

La lunga emivita del farmaco e la possibilità di regimi di profilassi con iniezioni ad intervalli prolungati sono stati confermati anche dallo **studio HAVEN 4**, recentemente pubblicato (8), che ha valutato in aperto efficacia e sicurezza del trattamento con emicizumab alla dose di 6 mg ogni 4 settimane in una coorte di pazienti con emofilia A grave con e senza inibitore di

età  $\geq 12$  anni. Lo studio ha confermato anche con questo regime un ABR molto basso, con oltre il 50% dei pazienti senza alcuna emorragia richiedente terapia, e quale evento avverso correlato al trattamento più frequente le già citate reazioni nel sito di iniezione.

Nel corso degli studi registrativi non sono stati evidenziati anticorpi anti-emicizumab causanti inefficacia della terapia. Alcuni casi sono stati segnalati nell'osservazione successiva, a dimostrazione dell'importanza di una accurata e prolungata farmacovigilanza per questo e gli altri aspetti di sicurezza ancora non ben definiti di questo rivoluzionario agente terapeutico che, al di fuori del paradigma terapeutico fondato sulla terapia sostitutiva, si candida ad essere utilizzato nella profilassi di routine dei pazienti con emofilia A grave mediante una somministrazione sottocutanea ogni 1 o 2 settimane, a fronte delle infusioni ogni 2-5 giorni necessarie con le varie tipologie di concentrati di FVIII. La necessità di acquisire dati di efficacia e sicurezza a lungo termine, insieme alla definizione di strategie condivise di gestione delle emorragie, in particolare in emergenza (si pongono problemi di valutazione e monitoraggio in laboratori non specialistici, in quanto emicizumab determina una fittizia normalizzazione di APTT e FVIII con i test coagulativi comunemente utilizzati) è essenziale per i medici dei Centri Emofilia, che dovranno soppesare per il paziente senza inibitore gli indubbi vantaggi della profilassi con emicizumab a fronte delle garanzie di una terapia consolidata con i concentrati di FVIII.

Differente è lo scenario per il paziente con inibitore, in cui la profilassi diventa grazie ad emicizumab una realtà, offrendo un livello di protezione e di miglioramento della qualità di vita non ottenibili altrimenti. È essenziale fornire le opportune indicazioni per il trattamento delle emorragie intercorrenti e per l'assistenza in emergenza, così come recentemente dettagliato in un documento diffuso dall'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) (9). In questa categoria

di pazienti la disponibilità di emicizumab ha acceso il dibattito sull'indicazione e la collocazione temporale dell'induzione di immunotolleranza (ITI) (10,11), l'unica strategia oggi disponibile per tentare l'eradicazione dell'inibitore, efficace nel 50-70% dei casi ma molto impegnativa per la necessità di trattamento prolungato e ad alte dosi con i concentrati di FVIII. L'ITI, da sempre indicata quale prima scelta nella gestione del paziente con inibitore, resta una priorità ma la possibilità di una adeguata protezione del paziente con la profilassi con emicizumab consente di personalizzare questo obiettivo in relazione alla storia individuale del paziente (accesso venoso, fattori prognostici di successo dell'ITI, precedenti tentativi infruttuosi).

Altri agenti 'non sostitutivi' sono attualmente in sperimentazione, anche questi somministrati per via sottocutanea, utilizzabili per pazienti con e senza inibitore e, a differenza di emicizumab, sia con emofilia A che emofilia B (5). Si tratta di anticorpi monoclonali umanizzati diretti contro il tissue factor pathway inhibitor (TFPI), tra i quali **concizumab** (Novo Nordisk) è in più avanzata fase di studio, e di uno short-interfering RNA inibitore della sintesi di antitrombina, **fitusiran** (Alnylam Pharmaceuticals), per il quale è stato ripreso il programma di sperimentazione di fase 2-3, dopo la temporanea sospensione a causa di una grave complicanza trombotica fatale, occorsa in concomitanza all'uso di concentrato di FVIII (trombosi dei seni venosi cerebrali interpretata inizialmente come emorragia cerebrale).

Il trattamento dell'emofilia dei prossimi anni si presenta dunque ricco di sfide e aspettative, tra le quali si inseriscono quelle legate ai risultati oggi concreti dei **trial di terapia genica**, cui dedicheremo un apposito approfondimento.

## Bibliografia

- 1) Gringeri A, et al. A Randomized Clinical Trial of Prophylaxis in Children with Hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700–710.
- 2) Tagliaferri A, et al, POTTER Study Group. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb Haemost* 2015; 114:35-45.
- 3) Rocino A, Franchini M, Coppola A. Treatment and Prevention of Bleeds in Haemophilia Patients with Inhibitors to Factor VIII/IX. *J Clin Med* 2017;6(4).
- 4) Laffan M. New products for treatment of haemophilia. *Br J Haematol* 2016; 172:23-31.
- 5) Mannucci PM, et al. Innovative pharmacological therapies for the hemophilias not based on deficient factor replacement. *Semin Thomb Hemost* 2016; 42:526-32.
- 6) Oldenburg J, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *New Eng J Med* 2017; 377:809-818.
- 7) Mahlangu J, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379:811-822.
- 8) Pipe S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019; 6:e295-e305.
- 9) Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Gestione dell'emergenza/urgenza nel paziente con emofilia A ed inibitore in trattamento con emicizumab. Disponibile alla pagina web: <https://aiceonline.org/?p=12258>.
- 10) Young G. Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance. *Blood Advances* 2018; 2:2780-2782.
- 11) Le Quellec S, Negrier C. Emicizumab should be prescribed independent of immune tolerance induction. *Blood Advances* Ottobre 2018; Vol 2 (N 20): 2783-2786.