

EMICIZUMAB PER L'EMOFILIA DI TIPO A

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

L'emofilia è un disturbo ereditario X-linked recessivo del processo emostatico, associato ad una carenza di fattori della coagulazione e conseguenti fenomeni emorragici (1). Emorragie spontanee si verificano allorché l'attività di tali fattori si riduce ad una percentuale inferiore al 5-10% dei valori normali (2). L'emofilia è considerata una malattia rara perché interessa circa una persona ogni diecimila, ma il suo impatto sulla vita dei pazienti e sui sistemi sanitari è tutt'altro che trascurabile. *Esistono due forme principali di emofilia, il tipo A e il tipo B, che si differenziano per lo specifico fattore della coagulazione coinvolto.* Nell'emofilia A (la variante più diffusa, corrispondente a circa 80% dei casi) il difetto genetico interessa il fattore VIII (FVIII) della coagulazione determinando una riduzione parziale o totale dell'attività di tale fattore, oppure la produzione di quantità insufficienti per avviare e sostenere una corretta ed efficiente formazione del coagulo, mentre nell'emofilia B è coinvolto il fattore IX (FIX) della coagulazione (2). **Tre le forme cliniche: grave, attività del fattore residuo inferiore all' 1%; moderata, fattore residuo 1-5%; lieve, fattore residuo superiore al 5% e fino al 40%.** La sintomatologia emorragica è correlata all'entità del difetto e al tipo di mutazione sottostante (2). *La diagnosi si basa sui test della coagulazione che rivelano un allungamento dei tempi di coagulazione del sangue e può essere confermata dal dosaggio del FVIII.* La diagnosi prenatale è possibile mediante analisi molecolare dei villi coriali. Le analisi dei fattori della coagulazione possono essere effettuate su sangue venoso e sul cordone ombelicale.

Il trattamento dell'emofilia si è basato, negli ultimi 50 anni, sulla terapia on-demand, cioè da effettuare solo in caso di sanguinamento, e poi sulla profilassi con la terapia sostitutiva, cioè la somministrazione endovenosa 2-3 volte a settimana di concentrati di FVIII derivati dal plasma o ricombinanti. Si distinguono due tipi di profilassi: episodica cioè limitata nel tempo, e a lungo termine, dall'infanzia fino all'età adulta. Scopo principale della profilassi a lungo termine è la prevenzione del danno articolare e quindi dell'invalidità del paziente ed è eseguita tipicamente nelle forme di emofilia grave o moderata. *Sebbene da un lato la terapia sostitutiva garantisce una facile gestione clinica dell'emofilia A, tuttavia, l'efficacia di questi trattamenti può essere pregiudicata da una serie di limitazioni.* Prima fra tutte la somministrazione endovenosa frequente, a causa della breve emivita (12-15 ore) e bassa biodisponibilità sottocutanea del FVIII. In secondo luogo, lo sviluppo di alloanticorpi neutralizzanti il FVIII (inibitori) che rendono inefficace la terapia sostitutiva (3). Gli inibitori si sviluppano in circa il 30% dei pazienti con grave emofilia A. Il verificarsi di questa condizione comporta una serie di problematiche di difficile gestione, come i sanguinamenti con conseguente diminuzione della qualità della vita (4). L'identificazione dei pazienti a rischio di sviluppo di inibitori potrebbe aiutare a prevenire questa grave complicanza, tuttavia, attualmente non sono ancora disponibili strumenti

adatti a prevenire tale rischio. Poiché lo sviluppo di inibitori è determinato dall'esposizione al fattore terapeutico VIII, il rischio di insorgenza di alloanticorpi dipende fortemente dal numero cumulativo di giorni di esposizione. Precedenti studi avevano dimostrato che lo sviluppo di inibitori si verificava dopo più di 50 giorni di esposizione a meno dell'1% (5). La maggior parte dei pazienti affetti da emofilia grave A riceve 50 giorni di esposizione entro i primi anni di vita. Tuttavia, nell'emofilia non grave, pazienti adulti possono non aver ancora raggiunto i 50 giorni di esposizione e pertanto possono essere ancora a rischio di sviluppare inibitori. **Per i pazienti con inibitori possono essere presi in considerazione due approcci terapeutici (3,4), la soppressione dell'inibitore e la terapia emostatica.** La terapia di induzione immunitaria prevede l'eradicazione dell'inibitore e consiste nella somministrazione ripetuta di alte dosi di FVIII fino alla scomparsa persistente dell'inibitore. Per i pazienti refrattari alla terapia di induzione gli eventi di sanguinamento sono controllati con agenti bypassanti (BPA) che funzionano indipendentemente dal FVIII, come il FVIII ricombinante attivato [rFVIIIa] o il concentrato di protrombina attivata. Tuttavia in questi pazienti, nessuna di queste terapie è considerata efficace quanto la sostituzione del FVIII e inoltre va considerato che entrambi gli approcci sono onerosi e non sempre hanno successo (6). *Negli ultimi anni, la ricerca si è focalizzata su trattamenti alternativi, portando allo sviluppo di un anticorpo denominato ACE910, ora noto come emicizumab.*

EMICIZUMAB

L'emicizumab è un anticorpo monoclonale bispecifico ricombinante umanizzato, che ripristina la funzione del FVIII, fungendo da ponte tra il FIX e il FX per garantire il processo emostatico (7). A causa della sua struttura unica non è previsto che l'emicizumab induca lo sviluppo dell'inibitore o sia influenzato dalla presenza di inibitori già esistenti. Rispetto al FVIII la modalità d'azione dell'emicizumab è relativamente semplice. Fondamentalmente, l'unica caratteristica che emicizumab e FVIII hanno in comune è che entrambi portano FIXa e FX in stretta prossimità (9). Al contrario, in termini di regolazione, affinità e attività di potenziamento di FIXa, ci sono notevoli differenze. È quindi importante sottolineare che **emicizumab sostituisce solo parte dell'intera attività del cofattore FVIIIa e che l'attività dell'anticorpo dipende prevalentemente dalla quantità di FIXa che viene generata.** Quest'ultima caratteristica spiega perché l'attività di emicizumab nei saggi di attività che sono stati condotti varia notevolmente, poiché la quantità di FIXa presente in ciascun saggio è sostanzialmente diversa. Si deve pertanto prestare attenzione quando l'emicizumab viene somministrato in associazione a preparati contenenti FIXa. Monitorare i livelli di FIXa potrebbe di fatto scongiurare il rischio di un'emostasi incontrollata con complicanze trombotiche.

Nello studio **HAVEN 1**, si è valutata la profilassi con emicizumab somministrato una volta a settimana per via sottocutanea in adulti e adolescenti affetti da emofilia A con inibitori (10). L'obiettivo primario era confrontare i tassi di sanguinamento tra i partecipanti, che in seguito ad episodi emorragici erano stati

Dott.ssa Martina Tallarico

sottoposti a BPA e avevano ricevuto emicizumab in profilassi, rispetto ai partecipanti che non avevano assunto profilassi. Lo studio ha incluso 109 pazienti di sesso maschile con emofilia A con inibitori, di età compresa tra i 12 e i 75 anni. Coloro che avevano precedentemente ricevuto un trattamento episodico con BPA sono stati assegnati in modo casuale alla profilassi con emicizumab (gruppo A) o a nessuna profilassi (gruppo B), mentre i pazienti che avevano precedentemente ricevuto un trattamento profilattico con BPA e che avevano ricevuto la profilassi con emicizumab nel gruppo C. L'endpoint primario era rappresentato dalla differenza nei tassi di sanguinamento tra il gruppo A e il gruppo B. Il tasso di sanguinamento annualizzato è stato di 2.9 eventi tra i partecipanti assegnati casualmente alla profilassi con emicizumab (gruppo A, 35 pazienti) rispetto a 23.3 eventi tra quelli assegnati a nessuna profilassi (gruppo B, 18 pazienti), che ha rappresentato una differenza significativa dell'87% a favore della profilassi con emicizumab [rischio relativo (RR)= 0.13] con la profilassi a base di emicizumab rispetto agli BPA on-demand (nessuna profilassi; solo uso episodico). È stato inoltre osservato un miglioramento clinicamente rilevante della qualità di vita correlata alla salute valutata a 25 settimane (12). Un sottogruppo di pazienti (n=24) del braccio C (pazienti che precedentemente erano in profilassi con BPA ed hanno ricevuto un trattamento di profilassi con emicizumab), aveva precedentemente partecipato ad uno studio non-interventistico (NIS) che ha permesso di realizzare un'analisi intrapaziente volta a confrontare i due regimi di profilassi. Dall'analisi è emersa una riduzione dei sanguinamenti trattati pari al 79% (RR= 0.21) osservata nei pazienti a cui è stato somministrato emicizumab successivamente alla profilassi con BPA in corso durante lo studio NIS (17;18). I dati hanno anche evidenziato che il 70.8% dei pazienti di questo sottogruppo non ha manifestato sanguinamenti trattati durante la profilassi con emicizumab, mentre con la precedente profilassi a base di BPA, in corso durante lo studio NIS, solo il 12.5% di tali pazienti non aveva manifestato sanguinamenti. *Gli eventi avversi che si sono verificati in almeno il 5% dei pazienti trattati con emicizumab sono stati: reazioni localizzate in corrispondenza della sede di iniezione (eritema, ematoma, prurito, dolore o eruzione cutanea), cefalea, affaticamento, infezione delle alte vie respiratorie, diarrea, nausea e dolore articolare.* Tutte le reazioni correlate all'iniezione si sono verificate dopo più di due somministrazioni. Nella maggior parte dei casi le reazioni si sono risolte senza alcun trattamento eccetto una manifestazione di prurito e di eruzione cutanea che si è risolta dopo due settimane di trattamento con antistaminico orale/topico o trattamento combinato steroideo/antibiotico. Inoltre si sono verificati due casi di eventi tromboembolici e tre casi di microangiopatia trombotica durante la profilassi con emicizumab, in pazienti ai quali sono state somministrate in associazione alte dosi di complesso protrombinico attivato, che tuttavia sono risultati transitori (17). I dati ottenuti dall'altro studio **HAVEN 2**, della durata di 12 settimane, condotto su bambini di età inferiore ai 12 anni, hanno confermato i risultati positivi del precedente studio. In tale studio, è stato riportato un solo caso di sanguinamento trattato, su 19 bambini trattati con emicizumab. Il confronto con i pazienti arruolati nel precedente studio non-interventistico (NIS) ha evidenziato una riduzione del 100% dei sanguinamenti trattati rispetto ai valori pre-trattamento con emicizumab, compresi tra 0 e 34.24. Le reazioni avverse più comuni associate alla somministrazione di emicizumab sono state reazioni locali in corrispondenza della sede di

iniezione e rinofaringiti. Non si sono verificati reazioni avverse gravi quali eventi tromboembolici o microangiopatia trombotica. I risultati di entrambi gli studi sono stati particolarmente incoraggianti.

In conclusione

- La profilassi con emicizumab è stata associata ad un tasso inferiore di eventi emorragici, rispetto alle terapie convenzionali, in pazienti con e senza inibitori;
- Emicizumab presenta un buon profilo di sicurezza. Di fatto eventi tromboembolici e di microangiopatia trombotica si sono verificati solo in pazienti ai quali sono state somministrate in associazione alte dosi di complesso protrombinico attivato;
- La lunga emivita del farmaco garantisce al paziente di proseguire il trattamento profilattico diminuendo il numero di somministrazioni sottocutanee settimanali, con miglioramento della qualità di vita, senza compromettere l'efficacia terapeutica, ciò si traduce anche in un risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale.
- La somministrazione per via sottocutanea una volta a settimana potrebbe rappresentare un cambiamento epocale nella gestione clinica dell'emofilia soprattutto per i pazienti più piccoli.

Bibliografia

1. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1773-9.
2. Goodman L.S. & Gilman A. et al. (X edizione) *Le basi farmacologiche della terapia*, Milano, McGRAW-HILL.
3. Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol* 2013; 4: 59-72.
4. Morfini M. Articular status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14: 20-2.
5. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9:418-35.
6. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* 2003; 102: 2358-63.
7. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012; 18: 1570-4.
8. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, et al. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One* 2013; 8: e57479.
9. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374: 2044.
10. Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan MU, et al. Bleeding events and safety outcomes in patients with hemophilia a with inhibitors: a prospective, multicenter, non-interventional study. *Blood* 2016; 128: 3800.
11. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1935-9.
12. Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-AQoL. *Haemophilia* 2015; 21: 578-84.
13. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005; 14: 1523- 32.
14. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:70.
15. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2016; 127: 1633-41.
16. Adamkewicz J, Muto A, Soeda T, et al. In vitro thrombin generation testing and in vivo venous stasis model for assessing the pro-coagulant effects of FVIII, emicizumab, rFVIIa, and aPCC. *Haemophilia* 2017.
17. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus* 2010; 8: 149-54.
18. Yoneyama K, Schmitt C, Kotani N, et al. Repeated time-to-event modeling to characterize the bleeding-prophylactic efficacy of ACE910, a bispecific antibody to factors IXa and X, in patients with hemophilia A. *Clin Pharmacol Ther* 2016.
19. Nogami K, Hanabusa H, Taki M, et al. Updated results of an ongoing long-term phase 1/2 study of emicizumab (ACE910) in hemophilia A patients with or without inhibitors. *Haemophilia* 2016; 22.