

Terapia dell'emofilia in Italia: cosa promette un vicino futuro

PIER MANNUCCIO MANNUCCI¹

¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, Milano.

Pervenuto il 16 marzo 2023. Non sottoposto a revisione critica esterna alla direzione della rivista.

Riassunto. Negli ultimi due-tre anni si è materializzato in Italia un clamoroso cambiamento dello scenario delle malattie emorragiche congenite e in particolare dell'emofilia A e B. In questo editoriale viene disegnato lo scenario dell'utilizzo e dei costi delle nuove terapie dell'emofilia A e B che arriveranno anche in Italia nei prossimi anni: la terapia genica e un nuovo prodotto di fattore VIII che può essere efficacemente somministrato una volta a settimana.

Hemophilia therapy in Italy: what the near future promises.

Summary. In Italy have materialized changes pertaining to the striking progress for replacement and non-replacement therapies in patients with hemophilia A and B. This editorial looks at further progress that is expected to occur in Italy as elsewhere with the approval of two gene therapies for the hemophilias, as well as the forthcoming approval and availability of a new factor VIII product with a very extended plasma half-life that can be administered no more frequently than once weekly.

Introduzione

I due articoli di Giuseppe Marano e dei colleghi dell'Istituto superiore di sanità (Iss) e dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa)^{1,2}, pubblicati sul numero di maggio di *Recenti Progressi in Medicina*, forniscono un quadro accurato sullo stato della terapia delle malattie emorragiche congenite in Italia, con particolare analisi delle due più frequenti, l'emofilia A e l'emofilia B. Il primo articolo¹ mostra come negli ultimi due-tre anni vi siano stati sostanziali cambiamenti riguardo l'uso dei principali prodotti terapeutici. Inizialmente vi è stato un marcato incremento di concentrati ricombinanti di fattore VIII (FVIII) e fattore IX (FIX) caratterizzati da una più estesa permanenza nel plasma (emivita) rispetto ai prodotti ricombinanti e plasmatici tradizionali. Tale cambiamento è stato determinato dal vantaggio dei prodotti a emivita estesa nel ridurre le iniezioni endovenose necessarie per la profilassi degli episodi emorragici: da 3-4 volte a settimana per il FVIII standard a 2 volte per i prodotti ricombinanti a emivita estesa, ma con vantaggi ancora più evidenti per il FIX: da 2 volte a settimana a una frequenza settimanale e anche ogni 10-15 giorni. A partire dal 2021 e ancora di più nel 2022 e tuttora in corso di incremento, vi è stato in Italia il nuovo utilizzo, per la profilassi dei pazienti con emofilia A, dell'anticorpo monoclonale emicizumab, che riproduce l'attività coagulante del FVIII attivato con l'enorme pregio di essere somministrato per via sottocutanea invece che per via venosa, a intervalli che variano da una volta a settimana a ogni 15 giorni fino a dosi mensili. Marano et al.² hanno analizzato nel loro secondo articolo anche lo scenario dei costi associato a questa vera e

propria rivoluzione avvenuta in Italia attraverso i progressi terapeutici appena descritti³. L'aumento ancora in corso per l'uso di emicizumab, soprattutto nei pazienti con emofilia A grave e quelli con inibitore, potrebbe raggiungere solo per questo prodotto 115 milioni di euro all'anno, con una spesa totale per l'emofilia A superiore ai 450 milioni di euro.

Con tali premesse e risultati sulle pubblicazioni di Marano et al.^{1,2}, mi sembra di poter contribuire delineando lo scenario che potrebbe materializzarsi nel prossimo futuro quando anche in Italia verranno rese disponibili le terapie geniche per l'emofilia A e B, nonché un nuovo prodotto di FVIII a emivita ben più marcatamente prolungata rispetto a quelli attualmente disponibili.

Terapia genica per l'emofilia A

Con il nome commerciale di Roctavian™, valoctogene roxaparvovec è stato già approvato dall'Agenzia europea per i medicinali (Ema) per i pazienti adulti con emofilia A grave senza inibitore. Riassumendo brevemente i risultati principali degli studi che hanno portato all'approvazione, dopo 2 anni o più questa terapia basata su una singola somministrazione endovenosa di un vettore virale adenoassociato, si mantengono nei pazienti livelli mediani di FVIII di 5-7%, tali da trasformare l'emofilia grave in una forma lieve^{4,5}. Questi risultati di laboratorio hanno portato dal punto di vista clinico a una marcata diminuzione non lontana dall'azzeramento degli episodi emorragici rispetto al periodo in cui gli stessi casi venivano profilassati con terapia sostitutiva tradizionale. Se questi risultati positivi hanno permesso l'approvazio-

ne da parte dell'EmA (ma non ancora della Food and drug administration - Fda), vi sono alcuni problemi. Il maggiore, a mio avviso, è la poca prevedibilità dei livelli di FVIII plasmatico raggiunti. Inoltre, un valore mediano di 5-7% vuol dire che metà dei casi ha livelli più bassi, al di sotto quindi della soglia che definisce l'emofilia lieve (5% o più)^{4,5}. Un altro problema è che più di due terzi dei casi trattati accusano un incremento delle transaminasi nel siero che necessita la somministrazione di corticosteroidi. Solo i risultati dell'uso clinico prolungato in vita reale potranno poi dissipare i dubbi teorici sulla genotossicità e in particolare sull'oncogenicità della terapia.

Terapia genica dell'emofilia B

Con il nome commerciale di Hemgenix, l'etranacogene dezaparvocec è stato approvato sia dalla Fda sia dall'EmA. La singola somministrazione ha raggiunto livelli medi o mediani di FIX di 30-40%, con una trasformazione dell'emofilia B da grave a lieve e una riduzione marcata e vicina all'azzeramento delle emorragie, ben maggiore di quella ottenuta precedentemente negli stessi casi con un trattamento profilattico con FIX ricombinante^{6,7}. Nonostante i livelli plasmatici di FIX raggiunti e mantenuti nel tempo siano più alti di quelli ottenuti con la terapia genica dell'emofilia A, anche con questo prodotto vi è stata una notevole variabilità individuale, per cui alcuni pazienti rispondevano poco mentre altri rispondevano oltre i livelli plasmatici normali di FIX^{6,7}: come esempio, da un minimo di 5% fino a 99% di FIX plasmatico⁶. Si è osservato un incremento delle transaminasi ma in percentuali minori che nell'emofilia A, nel 20% circa dei casi, e in genere con più breve durata dell'aumento.

Una nuova classe di FVIII a emivita marcatamente estesa

I prodotti di FVIII attualmente disponibili prolungano in maniera limitata l'emivita plasmatica e sono quindi necessarie almeno due iniezioni endovenose settimanali, a differenza dei corrispondenti prodotti di FIX che si possono somministrare una volta o anche più raramente. Questa differenza è dovuta al fatto che in condizioni fisiologiche il FVIII circola nel sangue legato al fattore von Willebrand, per cui la sua emivita plasmatica dipende da quella di questo fattore. Per rendere il FVIII indipendente da questo legame, e quindi prolungare ulteriormente l'emivita, è stato prodotto un farmaco ricombinante altamente ingegnerizzato che consente la somministrazione solo una volta alla settimana. Il prodotto efanesoctocog alfa è stato valutato in studi

di fase 2 e 3^{8,9} che hanno recentemente permesso la sua approvazione da parte di Fda con il nome commerciale di Altuviiiio™ per la profilassi di adulti e bambini con emofilia A. Una somministrazione settimanale ottiene livelli plasmatici di almeno il 40% e soprattutto non inferiori al 10% dopo 7 giorni. Gli studi clinici hanno poi dimostrato che i pazienti trattati settimanalmente si comportano come emofilici lievi e che lo sviluppo di emorragie spontanee viene sostanzialmente azzerato⁹. Al momento efanesoctocog non è ancora approvato dall'EmA, probabilmente in attesa dei risultati finali dello studio nei bambini.

Scenario previsto in Italia nel prossimo futuro

Naturalmente le scelte vanno personalizzate a seconda del tipo di emofilia, dell'età del paziente e dei suoi stili di vita^{10,11}. Nell'emofilia A emicizumab probabilmente non ha ancora raggiunto il picco di utilizzazione in Italia, tenendo conto che sarà presto disponibile anche per la profilassi dell'emofilia A moderata. Per quanto riguarda la terapia genica va considerato che è approvata dall'EmA solo per gli adulti, mentre ne sono esclusi i bambini, nonché i casi con inibitori del FVIII e quelli con anticorpi preesistenti verso il vettore adenovirale (ben 40-50% in Italia). Roctavian™ non è ancora approvato dall'Aifa né dalla Fda. Per i casi che preferiscono continuare con la terapia sostitutiva endovenosa di FVIII vero e proprio, un prodotto come Altuviiiio™ è destinato a superare largamente l'uso degli attuali prodotti ricombinanti, per la marcata riduzione delle iniezioni endovenose che rende possibile.

Per l'emofilia B, non vi sono ancora prodotti a lunga emivita che si possano somministrare per via sottocutanea. Prescindendo dal costo, la terapia genica sembra più promettente come durata e meno gravata da eventi avversi che nell'emofilia A, pur tenendo però conto che i prodotti di FIX a emivita estesa attualmente disponibili sono molto utilizzati con ottimi risultati. Anche per questa emofilia il numero di casi potenzialmente eleggibili si riduce per l'esclusione dei bambini, di quelli che hanno sviluppato l'inibitore FIX nonché di coloro che hanno titoli molto alti di anticorpi verso il vettore adenovirale.

Con queste premesse, non poco rilevante è il problema del costo della terapia genica in un sistema sanitario come quello italiano che già deve affrontare i continui incrementi di spesa che si sono verificati in questi ultimi anni come conseguenza dei progressi di cui sopra, come evidenziato dal lavoro di Marano et al.². Il problema è soprattutto per le due terapie geniche, mentre si vedono meno problemi per Altuviiiio™, che è creato dallo stesso produttore

di Elocta™ (efmorotocog alfa), che ha dichiarato di non voler superare il costo annuale attuale di questo prodotto, il primo a essere approvato e quindi assai utilizzato in Italia².

Per quanto riguarda le terapie geniche, per ora sappiamo solo da comunicazioni alla stampa che ambedue i prodotti costeranno negli Usa e in Europa 2,5 milioni di dollari o euro o più. Né vi sono esempi di come venga gestito il loro costo in Paesi che hanno un sistema sanitario universale come il nostro e quello inglese. Sappiamo solo che in Germania, dove vige un sistema di assicurazione obbligatoria, sono in corso trattative con i maggiori enti assicurativi per un sistema di pagamento che viene chiamato Oba (outcome based agreement), per cui sono previsti rimborsi se la terapia non soddisfa le promesse di durata, sicurezza ed efficacia. Si tratta di un approccio ben difficile da applicare nel nostro sistema sanitario, ma non sono ancora note le negoziazioni in corso a livello di Aifa. Le previsioni ipotizzabili sono che il problema dei costi delle terapie geniche potrebbe essere in parte mitigato dal fatto che vi sarà un numero molto limitato di pazienti realmente trattati: sia perché una proporzione importante è esclusa dalle attuali limitate indicazioni (bambini, soggetti con inibitori e portatori di anticorpi anti-adenovirus, soprattutto per l'emofilia A) sia perché questo approccio, pur potenzialmente curativo, non sarà sicuramente richiesto da tutti i pazienti eleggibili.

Conflitto di interessi: l'autore dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Marano G, Da Cas R, Cangini A, et al. Strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie emorragiche congenite. *Recenti Prog Med* 2023; 114: 258-67.
2. Marano G, Da Cas R, Zito S, et al. Terapia dell'emofilia A: spesa e consumo per l'anno 2022 e scenari di spesa futura. *Recenti Prog Med* 2023; 114: 268-76.
3. Mannucci PM. Hemophilia treatment innovation: 50 years of progress and more to come. *J Thromb Haemost* 2023; 21: 403-12.
4. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, et al; GENEr8-1 Trial Group. Valoctocogene roxaparovec gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med* 2022; 386: 1013-25.
5. Mahlangu J, Kaczmarek R, von Drygalski A, et al.; GENEr8-1 Trial Group. Two-year outcomes of Valoctocogene Roxaparovec therapy for hemophilia A. *N Engl J Med* 2023; 388: 694-705.
6. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, et al. Gene therapy with etranacogene dezaparovec for hemophilia B. *N Engl J Med* 2023; 388: 706-18.
7. Pipe SW, Leebeek FW, Recht M, et al. Adults with haemophilia B receiving etranacogene dezaparovec in the HOPE-B phase 3 trial experience a stable increase in mean factor IX activity and durable haemostatic protection after 24 months' follow-up. *Haemophilia* 2023; 29 (S1): 109, PO156.
8. Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, et al. BIVV001 Fusion protein as factor VIII replacement therapy for hemophilia A. *N Engl J Med* 2020; 383: 1018-27.
9. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al.; XTEND-1 Trial Group. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2023; 388: 310-8.
10. Mannucci PM. Treatment of hemophilia - more amazing progress. *N Engl J Med* 2020; 383: 1068-70.
11. Mannucci PM. Gene transfer in hemophilia A: not cogent yet. *Bleeding, Thrombosis and Vascular Biology* 2022; 1: 32.