

Johnny Mahlangu: Buonasera. Mi chiamo Johnny Mahlangu e sono ematologo al Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital. Benvenuti a questo webinar. Oggi parleremo della terapia genica nell'emofilia, presentando in particolare l'utilizzo del vettore virale adeno-associato, e analizzeremo alcuni dati relativi alla terapia genica che abbiamo raccolto finora.

È un momento entusiasmante e sicuramente potremmo chiederci perché la terapia genica è così importante. Lo è per innumerevoli ragioni. Innanzitutto, la maggior parte di noi è cresciuta nell'era della terapia sostitutiva con emivita standard, caratterizzato da livelli minimi e picchi e da una farmacocinetica che non ci permetterebbe di attuare una profilassi in maniera adeguata.

Poi sono arrivati i prodotti con emivita prolungata che hanno realmente aperto la strada per aumentare il livello minimo e proteggere i soggetti da emorragie. Sono diminuiti inoltre i trattamenti a domanda delle emorragie e della profilassi. Ci stiamo spostando verso una terapia senza fattore. Gli effetti di quest'ultima non sono valutati misurando il livello del fattore...

... ma dal riequilibrio dell'emostasi, in modo che i pazienti siano protetti dalle emorragie. Ovviamente, l'innovazione più recente è la terapia genica. Con la terapia genica, prevediamo un livello del fattore stabile, quasi lo stesso che ci aspetteremmo in un soggetto sano. L'entusiasmo generato dalla terapia genica sta proprio nel fatto che cerchiamo di normalizzare la produzione del fattore della coagulazione...

... al livello che dovrebbe essere normale in qualsiasi soggetto. Esporrò una breve analisi scientifica su ciò che c'è dietro la terapia genica. Tutti noi conosciamo molto bene i fattori della coagulazione. I geni associati a questi ultimi sono quelli interessati quando eseguiamo una terapia genica. Il DNA dei vari geni viene inserito in un vettore.

Il vettore più comunemente utilizzato è quello del virus adeno-associato. Chiaramente, ci aspettiamo che nel tempo diventino disponibili anche altri vettori come quello lentivirale. Quando il transgene e il vettore vengono uniti, si procede all'infusione endovenosa nel paziente che necessita di terapia genica.

Al momento dell'infusione, il gene viene trasportato nel flusso sanguigno. Questi particolari vettori sono stati modificati appositamente per raggiungere il fegato. Quindi, il gene penetra nelle cellule epatiche dove si stabilizza in forma episomale, senza integrarsi. Ovviamente, quando si trova in forma episomale all'interno della cellula epatica...

... inizierà a produrre un fattore come avviene nei soggetti sani, se il gene fornito è corretto. Questa è l'analisi scientifica che c'è dietro la terapia genica. Siamo davvero entusiasti di questa evoluzione senza precedenti della terapia



genica. Sono vari i programmi di questo tipo che si sono sviluppati negli ultimi due anni. Non meno di 7 programmi sono stati avviati nell'ambito degli studi clinici.

La maggior parte di questi utilizzano un virus adeno-associato come vettore. Non c'è dubbio che, nel tempo, inizieremo a vedere altri vettori come quello lentivirale, che è già stato incluso in almeno uno di questi programmi. La terapia genica nell'emofilia B è stata la prima in assoluto, ora stiamo assistendo ad un' accelerazione della terapia genica per l'emofilia A.

Gli studi clinici di terapia genica per l'emofilia A si trovano ora a diversi stadi di sviluppo con almeno un programma che è arrivato alla fase 3. La maggior parte dei programmi è ancora alla fase 1 o 2. Il programma per l'emofilia B è stato il primo per quanto riguarda la terapia genica per l'emofilia, e sta proseguendo in maniera ottimale con diversi soggetti.

Vi sono vari programmi che ora si trovano in fase 3, oltre ad alcuni in fase 1 o 2. È chiaro che non siamo più alle prime armi con la terapia genica: le pubblicazioni che descrivono ampiamente le esperienze precliniche sono davvero tante. Più recentemente, abbiamo assistito ai risultati della fase 1 e della fase 2 pubblicati in riviste scientifiche molto importanti.

Le pubblicazioni recenti sulla terapia genica per l'emofilia B sono 3 e quelle sulla terapia genica per l'emofilia A è una. Ciò che intendo fare è fornire una panoramica dei risultati attuali di queste pubblicazioni nell'ambito della terapia genica.

Nello specifico, la sicurezza, l'efficacia e altre caratteristiche di questi studi.

Johnny Mahlangu: Inizierò descrivendo i soggetti che hanno partecipato ai programmi sulla terapia genica. Nei 4 studi pubblicati, la maggior parte dei pazienti avevano ovviamente più di 18 anni.

Ma il gruppo di questi pazienti era di età compresa tra i 30 e i 50 anni, il 54% dei quali effettivamente adulti. Era presente un numero inferiore di pazienti di età compresa tra i 18 e i 30 anni, pari a circa il 38%. E la cosa entusiasmante è che con la progressione della terapia genica prevediamo di arruolare in futuro anche degli adolescenti.

È chiaro che ci auguriamo che in futuro la terapia genica sia abbastanza sicura da essere attuata anche in pazienti pediatriche. Un numero molto ridotto di pazienti aveva un'età superiore a 50 anni, pari a circa il 10% di questa coorte. Se si osservano le caratteristiche cliniche iniziali dei pazienti, la maggior parte di essi aveva una patologia grave, indipendentemente dal fatto che si trattasse di emofilia A o B.



Il livello del fattore era inferiore all'1% nella maggior parte dei pazienti. però, alcuni pazienti arruolati erano affetti da patologia moderata. In particolare nello studio di Nathwani, c'era 1 paziente, nello studio pubblicato da George ce ne erano 4 e nello studio di Miesbach ce n'era uno con patologia di tipo moderato. Qui è importante comprendere l'impatto della terapia genica sul gruppo dei nostri pazienti affetti da emofilia.

Se consideriamo la terapia a cui i pazienti erano sottoposti in precedenza, la maggior parte di essi era in profilassi con un numero ridotto di pazienti con trattamento a domanda, come previsto per pazienti di quella gravità. Che cosa possiamo dire sul genotipo? La maggior parte dei pazienti, presentava i genotipi frequenti come mutazioni missenso e le inversioni, solo 1 paziente presentava la mutazione nel sito di splicing. Quindi, il genotipo è effettivamente tipico della popolazione di pazienti che trattiamo. Dunque, quali sono i risultati di alcuni di questi studi che sono già stati pubblicati? Cercherò di riassumerli qui in maniera davvero concisa. È possibile vedere chiaramente che quasi tutti i pazienti hanno beneficiato della terapia genica.

Il livello minimo del fattore ottenuto con ognuno degli studi era certamente superiore al basale della maggior parte dei pazienti, che è inferiore all'1%. E, ovviamente, il livello massimo ottenuto era variabile a seconda dello studio. Ad esempio, nello studio di Amit Nathwani, il livello di fattore IX dei pazienti è aumentato fino al 10%. Nello studio di George il livello è arrivato al 60%.

Nello studio di Miesbach l'aumentato arriva fino al 10%. Chiaramente, il livello massimo è stato ottenuto nella terapia genica con il fattore VIII nello studio pubblicato da Rangarajan, in cui il livello massimo registrato è stato pari a 237%. Non sto parlando di picchi e livelli minimi ma di livelli totali di fattore che sono stati rilevati durante l'intero programma. Il numero di emorragie dopo che i pazienti erano stati sottoposti a terapia genica...

... erano molto, molto inferiori rispetto alla media del numero annuale di emorragie prima della terapia genica. Se osserviamo la riduzione complessiva del numero di emorragie, notiamo che oscilla dal 70% nello studio di Miesbach con fattore IX al 96% nello studio di George, mostrando chiaramente l'impatto della terapia genica sul numero di emorragie in questa popolazione di pazienti.

Se osserviamo l'utilizzo della terapia sostitutiva dopo la terapia genica, rispecchia la riduzione vista per il numero di emorragie. Stiamo parlando di oltre il 90% di riduzione dell'utilizzo del fattore in tutti gli studi che abbiamo analizzato finora. Ciò che voglio mostrare ora sono i singoli studi senza entrare troppo nei dettagli, ma dandovi solo indicazioni sul trend che stiamo osservando. .



Innanzitutto, desidero mostrarvi lo studio Spark-9001 in cui i pazienti hanno ricevuto una dose di vettore pari a 5 per 10 alla 11 genomi di vettore per chilogrammo. Come vedete, è presente una notevole variabilità nel livello del fattore che è stato espresso nella popolazione di pazienti. Il minimo in questa coorte era il 14% mentre il massimo era l'81%, con una gamma di pazienti che ha ottenuto valori intermedi del fattore .

Forse è importante notare che tutti questi pazienti hanno ricevuto la stessa dose, 5 per 10 alla 11, nonostante il livello del fattore prodotto fosse poi molto, molto variabile. La seconda considerazione da fare in questo caso è che sembra esserci una espressione permanente del fattore, almeno nel periodo che abbiamo osservato, che per alcuni di questi pazienti arriva fino ad un anno.

L'espressione sembra mantenersi nel tempo. In un altro studio, il vettore BMN 270 è stato somministrato ai pazienti con una dose di 6 per 10 alla 13 genomi di vettore per chilogrammo . In questo particolare studio, osserviamo la stessa variabilità dell'espressione del fattore VIII. Tuttavia, possiamo notare anche che vi sono alcuni pazienti che sono arrivati molto in alto, al di sopra dell'intervallo di riferimento di normalità, oltre il 150 %.

Altri pazienti invece sembravano aver avuto bassi livelli di espressione nel complesso e ovviamente siamo preoccupati per questo. Ci auguriamo che il livello rimanga almeno al di sopra del livello emostatico che consente ai pazienti di proteggersi dalle emorragie. Quali sono i risultati complessivi che abbiamo ottenuto da questi studi?

È evidente, almeno dai dati pubblicati attualmente, che sembra esservi l'espressione del fattore terapeutico nella maggior parte dei pazienti. C'è anche una riduzione del numero di emorragie nei pazienti, quando vengono confrontati con il periodo terapeutico precedente alla terapia genica. Ovviamente ci aspettiamo che, in caso di riduzione delle emorragie, utilizzino anche meno farmaci per la terapia sostitutiva. È chiaro che l'aspetto più importante della terapia genica è la sicurezza. Quali sono le caratteristiche di sicurezza degli studi sulla terapia genica? Farò un breve riassunto. Non abbiamo notato alcun evento avverso grave correlato alla terapia genica. In altre parole, nessun paziente è deceduto, né sono stati necessari ricoveri conseguenti alla somministrazione della terapia genica.

Quando i pazienti hanno iniziato ad avere un aumento nell'espressione del fattore, nessuno di essi ha sviluppato inibitori. Questa è un'ottima notizia. Come sappiamo, la gestione degli inibitori è davvero una questione complessa e dispendiosa. Finora non sono stati registrati decessi nei programmi attuali sulla terapia genica. Se dovessimo riassumere gli eventi avversi in tutti gli studi



... sembrerebbe che, almeno in alcuni pazienti, l'infiammazione epatica è uno degli eventi avversi che si verifica comunemente. La frequenza di insorgenza è stata di 6 pazienti nello studio di Nathwani e di 9 nello studio di George, mentre 3 pazienti presentavano febbre, essi direbbero che la febbre fosse dovuta a un'infezione precedente che probabilmente non era stata identificata.

Forse la questione più importante è capire la gravità di questi eventi avversi. Se dovessimo riepilogare tutto, la maggior parte degli eventi avversi era di grado 1 o 2, in un numero davvero scarso di pazienti. Infatti, un solo paziente in tutti gli studi ha avuto un evento avverso di gravità 4, e questo indica ancora una volta che il profilo di sicurezza di questo studio pubblicato sulla terapia genica...

... sembra accettabile, cosa di cui siamo ovviamente soddisfatti. Una cosa che ci aspettavamo sicuramente all'inizio della terapia genica è lo sviluppo di infiammazione a livello del fegato, che porta ad un aumento delle transaminasi. Questo è un riepilogo dell'andamento dei livelli delle transaminasi che sono state rilevate durante gli studi pubblicati. Inizierò dicendovi che l'aumento delle transaminasi si tratta con steroidi.

Tutti gli studi finora hanno utilizzato gli steroidi nel trattamento delle transaminasi. Il numero di pazienti nei diversi studi è stato piuttosto variabile. Si contano solo due pazienti nello studio di George e fino a sette pazienti nel programma del fattore VIII, nello studio di Rangarajan. Se osserviamo il numero di pazienti che non ha ricevuto steroidi...

... vedremo che, infatti, si trattava della maggioranza, almeno in questa coorte di studi pubblicati. Se dovessimo riassumere i dati qui, sembrerebbero indicare che vi sia una scarsa correlazione tra l'aumento delle transaminasi e il livello del fattore prodotto. In altre parole, in questi pazienti non sembra esservi alcuna correlazione tra la perdita di espressione del fattore e l'aumento delle transaminasi.

Ovviamente, la domanda che ci poniamo noi che abbiamo iniziato questo percorso della terapia genica è: quali sono le aspettative e le percezioni dei pazienti sulla terapia genica? Dipende sicuramente da dove risiede e se abbia accesso o meno all'attuale terapia. Mi piacerebbe credere che la terapia genica stia mantenendo tante promesse fatte ai nostri pazienti.

In alcuni pazienti, si tratta di un trattamento una tantum. In altre parole, è qualcosa che verrà fatta una sola volta e poi verrà dimenticata. Si tratta della promessa di riequilibrio emostatico e di stabilizzazione dell'emostasi. Alcuni pazienti, anche se non parliamo di cura, si aspettano che la terapia genica fornisca loro livelli di fattore curativi. In altre parole, livelli normali o quasi.



Ed è chiaro che ci aspetteremmo un risparmio economico annuale sulla terapia genica dopo il costo investito inizialmente. La maggior parte dei pazienti crede che una volta sottoposti alla terapia genica, possa dimenticarsi i centri di trattamento dell'emofilia in cui devono recarsi per tutta la vita per le cure e per la terapia sostitutiva che eseguono in quel momento.

Ovviamente, queste sono alcune delle aspettative dei pazienti, ma qual è la realtà? Prevediamo che la terapia genica duri a lungo. Ma non abbiamo dati reali che indichino quanto durerà. Siamo preoccupati del fatto che la maggior parte della popolazione più vulnerabile, in altre parole quella pediatrica, non sia ancora idonea per gli attuali programmi sulla terapia genica.

Ci preoccupa anche il fatto che i pazienti con immunità preesistente al virus adeno-associato non siano effettivamente idonei per gli attuali protocolli di terapia genica. Tutto questo cambierà nel tempo. La durata è incerta, così come la possibilità di trattare con una nuova dose i pazienti in cui l'espressione inizi a diminuire. Prevediamo che la terapia genica abbia un costo iniziale molto elevato.

Non dimentichiamo, infine, che c'è un numero notevole di dati sia noti che sconosciuti. I dati sconosciuti relativi ai processi immunologici, lo stress cellulare e, ovviamente, la possibilità o meno, nel tempo, che avvenga un'integrazione del vettore nel genoma, cosa che finora non si è ancora verificata negli esseri umani.

Per riepilogare, i dati noti sono vari. Sappiamo che con gli attuali protocolli di terapia genica...

... possiamo ottenere livelli di fattore terapeutico in modo abbastanza dipendente dalla dose. Sappiamo che possiamo ridurre o eliminare la necessità della terapia sostitutiva. Possiamo anche gestire l'aumento delle transaminasi, nei soggetti che le sviluppano, con trattamento con steroidi. E, finora, non abbiamo riscontrato in alcun paziente lo sviluppo di inibitori a seguito di una corretta espressione del fattore.

Dall'altra parte, i dati sconosciuti sono molti di più.

Non sappiamo se la terapia genica possa essere somministrata a pazienti che presentano un'infezione attiva come l'HIV, l'epatite B e l'epatite C. Come indicato in precedenza, non sappiamo se possiamo eseguire una nuova somministrazione di terapia genica nei pazienti in cui si ha una diminuzione dell'espressione del fattore. Dobbiamo ancora scoprire se è sicura per pazienti pediatrici. Inoltre anche la mutagenesi inserzionale è qualcosa che dobbiamo considerare sempre anche se non ne sappiamo ancora molto.

Fondamentale è la durata dell'espressione ma, forse ancora più importanti sono da considerare i fattori che influenzano l'espressione del vettore quando



ai pazienti viene somministrata la stessa dose. Quindi, per riassumere, nell'ambito della terapia genica, mi auguro di aver mostrato che sono in corso diversi studi.

Alcuni di questi sono già stati messi in pratica, mentre altri hanno generato dati preliminari sulla sicurezza e sull'efficacia. Alcuni, infatti, sono passati alla fase 3 dello studio. Riteniamo che la sicurezza sarà sempre la priorità da considerare nella terapia genica e la maggior parte di noi continua a valutare molto attentamente questo aspetto.

Al momento non sono presenti profili di sicurezza particolarmente preoccupanti. Anche l'efficacia sembra essere molto promettente. Alcuni pazienti hanno un'espressione duratura, almeno nel periodo in cui li abbiamo osservati. Altri non necessitano più della loro terapia sostitutiva. Un paio di cose restano ancora da capire, oltre ad una migliore comprensione della risposta immunitaria di alcuni pazienti.

Tale analisi è in corso e ci auguriamo di comprendere, nel corso del tempo, i motivi per cui alcuni pazienti hanno un forte aumento delle transaminasi e altri no. Ovviamente, dobbiamo sempre considerare l'equilibrio tra rischi e benefici. Sappiamo di avere una buona comprensione di alcuni aspetti della terapia genica ma tanti altri sono ancora sconosciuti. E ci auguriamo che, nel tempo, la terapia genica,...

..., riesca a migliorare la vita dei pazienti. Potrebbe trascorrere molto tempo prima che i pazienti e altri gruppi di pazienti, tra cui quelli pediatrici e gli adolescenti, nonché i pazienti con immunità preesistente, possano beneficiare di questi sorprendenti progressi nell'ambito delle terapie per l'emofilia.

Vi ringrazio per la vostra attenzione.

