

Steven Pipe: Este é Dr. Steven Pipe.

Eu sou hematologista pediátrico e Professor de Pediatria e Patologia na Universidade de Michigan. Hoje estou apresentando a história do tratamento de hemofilia, desde a terapia de não reposição até a terapia genética.

Os objetivos de aprendizado hoje são o entendimento geral das abordagens atuais e emergentes para o tratamento da hemofilia, incluindo terapias sem reposição e terapia genética.

Este *slide* mostra a correlação entre a gravidade da hemofilia subjacente, dependendo dos níveis subjacentes de fator VIII endógeno do paciente, e seu risco de sangramento articular. O *slide* está mostrando que são os pacientes com verdadeira hemofilia grave, apresentando atividade do fator VIII menor que 1%, que sofrem mais com sangramento articular. Todavia, mesmo a presença de uma quantidade mínima de fator VIII, de 1% até 3% de fator VIII residual, já atenua a doença significativamente, e vemos uma redução no número anual de sangramentos articulares.

Se os pacientes tiverem níveis endógenos acima de 5%, os sangramentos articulares se tornam bastante incomuns, e provavelmente há um nível em torno de 12 a 15% no qual o risco de sangramento articular é quase zero. Essa observação da correlação entre sangramentos articulares e os níveis endógenos de pacientes foi, de fato, o que conduziu a ideia de profilaxia, na qual a terapia regular de reposição proteica manteria os níveis do fator acima desses limites críticos, a fim de moderar a doença subjacente do paciente. É isso que esperamos.

Por outro lado, neste *slide* vemos o desafio com a terapia tradicional de reposição do fator de coagulação. Logo após a infusão, o paciente atinge um nível de pico dentro de alguns minutos. Mas com cada batida do relógio após aquela infusão, o nível do fator vai declinando baseado na farmacocinética da reposição proteica, quer seja do fator VIII ou fator IX. Mesmo se considerarmos um regime profilático típico de doses em dias alternados, os pacientes passariam uma quantidade de tempo considerável, particularmente nas horas que antecedem a próxima dose, abaixo do nível crítico, e continuariam em risco de uma hemorragia de escape.

A metade inferior do gráfico mostra o impacto de um fator com a propriedade farmacocinética de meia-vida estendida. Novamente, embora isso não module a farmacocinética do fator, dependendo de quando o paciente toma a próxima dose, ele ainda pode passar uma quantidade de tempo considerável abaixo do limite crítico e permanecer em risco de uma hemorragia de escape.



Considerando terapias com fator VIII profilático, este é um resumo dos resultados dos dados prospectivos coletados como parte de estudos de fase 3 para vários produtos do fator VIII, tanto com meia-vida padrão quanto para produtos do fator VIII com meia-vida estendida. Considerando agora a variação de taxas anuais de sangramentos para o fator VIII com meia-vida padrão, estas variam de 1,6 até 8,5 de taxas anuais de sangramento, e olhando a porcentagem de participantes que conseguiram atingir sangramento zero durante o período de observação, essa varia entre um pouco mais de 25% até um pouco mais de 60%. Com os estudos de meia-vida estendida, novamente vemos taxas anuais de sangramento com uma variação entre 2,9 e 4,7, e a porcentagem de participantes que atingem sangramento zero varia de 38% a 45%.

Quais são as implicações de pacientes que continuam a sangrar, mesmo que esporadicamente, estando em terapia profilática prescrita? Estes são dados apresentados do HTC em Bonn, Alemanha, nos quais o Dr. Oldenburg apresentou uma esquematização de resultados de longo prazo que ele tem observado em sua clínica ao longo dos últimos 25 a 30 anos. Embaixo podemos ver as décadas avançando nas coortes de pacientes e do lado esquerdo do gráfico, no eixo vertical, vemos o escore articular. Os escores articulares que vamos analisar incluem Scores de metodologia clínica Scores de metodologia radiológica. Quanto mais baixo o escore da articulação, menor evidência há de dano à articulação.

A caixa amarela está representando a experiência inicial de infância de pacientes que recebem profilaxia primária precocemente. O que está sendo apresentado aqui é que, abaixo de uma pontuação articular arbitrária de 2 como marcador para lesão articular clinicamente significativa, não há muita evidência de deterioração no estado articular desses jovens meninos. Se dependermos somente de pontuações clínicas, usando-as até a segunda e terceira décadas, pode ser desafiador identificar qualquer evidência de doença articular nesses pacientes.

Entretanto, se você usar uma ferramenta de pontuação radiográfica mais sensível, será possível encontrar evidências de lesão articular nessas articulações. Tenha em mente que esta é uma população de pacientes em uso de profilaxia primária ao longo de toda a coleta de dados; sugerindo que, com o nível atual de profilaxia recebido por esses pacientes, ainda observamos risco de progressão de doença articular.

O que estou descrevendo são algumas etapas que atravessamos no tratamento de hemofilia. A terapia pré-reposição nos leva até o final da década de 60, quando na realidade, não tínhamos terapias disponíveis para pacientes. A era da terapia de reposição de fato começou com a disponibilidade de produtos de fator derivado do plasma; depois vieram,



eventualmente, os produtos recombinantes que se tornaram disponíveis na década de 90. Quando os produtos eram difíceis de obter, a tendência era tratar os pacientes sob demanda. Isso teve um impacto sobre os desfechos clínicos dos pacientes, porque podiam se tratar em casa e controlar o sangramento em pouco tempo.

Entretanto, a profilaxia ofereceu a oportunidade de prevenir o sangramento articular, esperava-se, por completo. Inicialmente isso foi conduzido com os agentes com meia-vida padrão, mas com a plataforma recombinante, a bioengenharia nos permitiu obter fatores de coagulação recombinantes modificados capazes de estender suas propriedades de meia-vida.

Acabamos de entrar na era da terapia sem reposição. Agora, não estamos mais dependendo de reposição de proteína, mas de algumas estratégias diferentes que não envolvem a reposição do fator VIII ou fator IX. A terapia de substituição se refere a miméticos que substituem a atividade do fator de coagulação VIII, e há vários outros agentes que têm como alvo os anticoagulantes naturais da hemostasia, na tentativa de reequilibrar o sistema hemostático.

Ademais, há várias diferentes estratégias que fazem parte da era da não reposição. Anticorpos biespecíficos, que funcionam como terapia de substituição, pequenas moléculas de RNA interferente que são capazes de derrubar os anticoagulantes naturais, inibidores de anticorpos monoclonais que podem alvejar os anticoagulantes naturais, e até serpinas criadas por bioengenharia que podem ter um efeito sobre o reequilíbrio da via hemostática, e todos esses estão em diferentes estágios de desenvolvimento clínico.

Estamos à beira de uma potencial terapia genética. Isso seria a reposição proteica definitiva que não viria de infusões IV, mas através da produção endógena, pelo fornecimento de uma cópia boa do gene, por meio de adição genética ou, possivelmente, pela edição genética e, até mesmo técnicas de terapia celular.

Este *slide* está mostrando as diferentes propriedades de entrega de fator ou não-fator ou de terapia genética que acabamos de discutir. Assim, embaixo do *slide*, vemos os níveis do fator que são alcançados quando pacientes estão recebendo profilaxia regular. Você pode ver os picos e vales típicos que apresentamos no início desta apresentação. Produtos com meia-vida estendida mudam as propriedades farmacocinéticas e, em alguns casos, nos permitem elevar os níveis mínimos mantidos pelos pacientes durante aqueles regimes profiláticos.

Entretanto, com terapias sem fator não se obtém nenhum fator mensurável, porque não estamos repondo com a proteína, mas ainda assim, com essa



entrega, estamos mantendo um benefício hemostático em um nível estável. E então, finalmente, com a terapia genética conseguimos uma fusão de ambas as técnicas em que alcançamos uma entrega de fator estável ao paciente, trazendo também um efeito hemostático estável.

Outra maneira de nos ajudar a entender algumas das terapias de não reposição é usar a analogia de uma balança. Na balança hemostática normal, de um lado temos os pró-coagulantes, que tentam levar a coagulação adiante; do outro lado temos os anticoagulantes naturais, que contrabalançam esse esforço. No estado de equilíbrio, temos um equilíbrio hemostático normal, sem coagulação demais e sem sangramento demais. Todavia, com a perda de alguns pró-coagulantes, como seria encontrado com uma deficiência de fator, os anticoagulantes naturais ainda estão presentes com força total, vemos então um desvio do peso desta balança em direção a mais sangramento; este é o fenótipo encontrado, por exemplo, na hemofilia.

Aquilo que temos feito nas últimas décadas é repor os pró-coagulantes que faltam para poder restaurar a hemostasia. Assim, no contexto da hemofilia A ou B, podemos repor as proteínas do fator VIII ou fator IX. Entretanto, se você não puder usar essas terapias de reposição; por exemplo, se o paciente desenvolveu um inibidor, teremos que depender de agentes de *bypass*. Estes incluem os concentrados do complexo de protrombina ativada e fator VIIa recombinante.

O que nós introduzimos recentemente na clínica é a terapia de substituição, que é emicizumabe, que também age como terapia substitutiva para melhorar a hemostasia pela condução da coagulação. Este *slide* mostra o mecanismo de ação do emicizumabe. Então, do lado esquerdo, vemos o estado natural onde o fator IXa e as proteases estão em proximidade do fator X sobre a superfície do fosfolipídio. É a disponibilidade do cofator, o fator VIIIa, que permite que tenham contato entre si como partes da montagem deste complexo. Em alguns aspectos, o fator VIIIa age como andaime que ajuda a levar o fator IXa na direção correta e proximidade com as moléculas do fator X para que a reação enzimática possa seguir adiante a uma taxa muito alta.

Com esta substituição do anticorpo biespecífico estamos obtendo este anticorpo biespecífico tem um braço do anticorpo com afinidade pelo fator IXa e outro braço com afinidade pelo fator X. Portanto, na presença desse anticorpo biespecífico, é possível aproximar o fator IXa e fator X o suficiente para garantir que a reação de coagulação possa seguir adiante mais eficientemente.

Emicizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado biespecífico que faz ponte entre o fator IX, fator IXa e fator X ativados a fim de restaurar a função



da molécula faltante do fator VIIIa. Ele não tem homologia estrutural com o fator VIII; e, por isso, não é esperado que induza os inibidores do fator VIII ou que seja afetado pela presença de inibidores do fator VIII. Ele tem a vantagem de ter uma meia-vida muito longa por ser um anticorpo, podendo durar até aproximadamente 30 dias, e também pode ser administrado por via subcutânea, graças à uma biodisponibilidade muito alta. Este medicamento já foi aprovado em vários países para uso uma vez por semana, a cada duas semanas ou a cada quatro semanas como profilaxia em pessoas de todas as idades com hemofilia A com e sem inibidores.

Esta tabela mostra os dados de alto nível dos programas de estudos clínicos, que foram os programas do estudo clínico HAVEN com emicizumabe. Isso foi inicialmente testado em rapazes adolescentes, com inibidores do fator VIII. Este foi o estudo HAVEN 1, e os dados de alto nível aqui são os pacientes que foram colocados em profilaxia com emicizumabe e tiveram redução de 87% em sangramentos em comparação aos que não recebiam profilaxia. Se formos analisar a porcentagem de pacientes que alcançaram sangramento zero durante o período de observação, 63% daqueles que estavam recebendo profilaxia semanal com emicizumabe alcançaram sangramento zero quando comparados a apenas 6% daqueles que não estavam recebendo terapia profilática. Se analisarmos os sangramentos tratados com profilaxia com emicizumabe em comparação a um grupo de pacientes que já estavam recebendo profilaxia com agentes de *bypass* em um estudo não-intervencionista, esses pacientes que estavam recebendo emicizumabe semanalmente ainda demonstraram uma redução de 79% quando comparados aos que estavam em profilaxia com agente de *bypass*.

Era este o aspecto do desenho do estudo clínico HAVEN 1. Os pacientes eram incluídos no estudo em uso episódico de agentes de *bypass* ou recebendo profilaxia à base de agente de *bypass*. Se estivessem em terapia episódica, era feita uma randomização de 2:1 para receber emicizumabe mensal ou para a continuação sem terapia profilática. Os pacientes que foram incluídos no estudo já recebendo profilaxia foram diretamente para emicizumabe; contudo, havia um grupo de pacientes que estavam com tratamento profilático com agentes de *bypass* que faziam parte de um estudo não-intervencionista. Isso permitiu a comparação quando esses pacientes entraram no estudo e fizeram reposição com emicizumabe, e este foi o braço D deste estudo. Todos os pacientes foram iniciados com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana por quatro semanas, seguido pela dose de manutenção de 1,5 mg/kg/semana.

Este *slide* mostra o desfecho de todos os grupos do estudo. Os pacientes do Grupo A que receberam profilaxia com emicizumabe; veja seus eventos de sangramento em azul, os eventos tratados com agentes de *bypass* em amarelo, os eventos tratados de sangramento espontâneo em vermelho e os

eventos tratados de sangramento articular em laranja. Agora, compare isso com o Grupo B, que não recebeu profilaxia com emicizumabe, e você pode notar uma melhora acentuada para o grupo de profilaxia com emicizumabe. Os pacientes do Grupo C incluiu aqueles que vieram ao estudo já em uso de profilaxia com agente de *by-pass*; esses continuaram a manter um bom controle dos sangramentos, semelhante aos que tinham mudado de tratamento sob demanda com agentes de *bypass* para profilaxia com emicizumabe.

Este *slide* mostra as melhoras que foram observadas usando uma medida de desfecho relacionado à saúde, o Haem-A-QoL. Houve uma melhora significativa nos pacientes mantidos em profilaxia com emicizumabe, e isso foi particularmente observado na saúde física geral e como também em vários outros parâmetros que estão detalhados na tabela à direita.

Com o sucesso das observações do estudo HAVEN 1, o estudo HAVEN 2 construiu sobre isso estudando a profilaxia com emicizumabe em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade. Aqui, as taxas anuais de sangramento para todos os pacientes em profilaxia foram perto de zero. Contudo, não houve comparador neste estudo porque todos os pacientes foram colocados em terapia profilática; mas se analisarmos a porcentagem de pacientes que alcançaram sangramento zero, esta foi de 87% com profilaxia semanal; e, como houve ainda alguns indivíduos que foram incluídos no estudo e estavam em profilaxia anterior com agente de *bypass*; isso permitiu uma comparação, e houve ainda uma redução de 99% nos sangramento tratados no grupo de tratamento com emicizumabe.

Seguindo para os estudos HAVEN 3, estamos agora observando o efeito do emicizumabe em adolescentes e homens que não tinham inibidores do fator VIII. Este *slide* mostra o desenho deste estudo. Os pacientes podiam ser incluídos no estudo em uso de terapia episódica ou recebendo reposição profilática do fator VIII. Para aqueles que entraram no estudo em terapia episódica, foi feita uma randomização de 2:2:1 para receber emicizumabe semanalmente, emicizumabe a cada duas semanas ou continuar sem profilaxia. Aqueles que entraram no estudo em terapia profilática mudaram para emicizumabe com um regime de manutenção semanal.

Os dados na linha superior mostram que a taxa anualizada de sangramento ainda estava bem baixa, com uma mediana de 1,5 e 1,3 em duas doses semanais ou recebendo uma dose a cada duas semanas, respectivamente. Comparados aos indivíduos que não receberam profilaxia prévia com o fator 8 em regime profilático, houve uma redução de 96% e 97% em sangramentos tratados nos regimes profiláticos semanais e a cada duas semanas. Se olharmos a porcentagem de pacientes que alcançaram zero sangramentos tratados, 56% e 60% em doses semanais e a cada duas



semanas, respectivamente, em comparação com zero para o grupo sem profilaxia, veremos que os indivíduos que foram incluídos no estudo com história prévia de profilaxia com fator VIII, houve ainda uma redução de 68% com a troca para profilaxia semanal com emicizumabe.

Da perspectiva de saúde, as reações adversas mais comuns foram reações no local de injeção, cefaleia e artralgia. Houve algumas complicações trombóticas significativas, tanto tromboembolismo e microangiopatia trombótica. Isso foi observado apenas no estudo HAVEN 1. A microangiopatia trombótica foi relatada em 0,8% dos pacientes e em 8% dos pacientes que receberam pelo menos uma dose de concentrados do complexo de protrombina ativada. Os eventos trombóticos foram relatados em 0,5% dos pacientes e em 5,4% dos pacientes que receberam pelo menos uma dose de concentrados do complexo de protrombina ativada.

Indo mais a fundo nesses pacientes, ficou claro que os pacientes que tiveram essas complicações trombóticas estavam todos em uso de concentrados do complexo de protrombina ativada por mais de 24 horas, com doses que estavam acima de 100 unidades por quilo por dia. Então, com base nesta observação, foi imposta uma estratégia de mitigação de risco para todos os outros estudos HAVEN a fim de que evitassem o uso de concentrados do complexo de protrombina ativada, ou que buscassem usar doses ou durações que estivessem abaixo destes limiares de risco. Como essa política de mitigação de risco havia sido instituída, não houve mais eventos em pacientes que aderiram a essa política. Isso foi incorporada no rótulo, a fim de garantir que os pacientes atentem para esta possível interação.

Retornando à nossa analogia da balança, estamos novamente apresentando o estado hemofílico em que houve uma redução de pró-coagulantes, mas a presença dos anticoagulantes naturais em força total está contribuindo para o sangramento em geral. Assim, a outra possibilidade que temos para intervir aqui, em vez de adicionar pró-coagulantes, poderíamos de alguma forma remover ou inibir os anticoagulantes do outro lado da balança e assim, restaurar a hemostasia.

Este *slide* mostra uma visão típica do sistema de coagulação conduzido pela via extrínseca através da geração de trombina e, em última instância, da formação de fibrina, com uma alça de amplificação através da via intrínseca para amplificar a geração de trombina. Cada componente desta via tem um anticoagulante natural que está regulando a hemostasia. O inibidor da via do fator tissular amortece a via extrínseca, a antitrombina amortece o fator Xa e a trombina dentro da via comum e a proteína C ativada agem amortecendo a via intrínseca pelos cofatores ativados, fator VIII e fator V.



Até o momento exploramos que o emicizumabe pode funcionar como substituto para o fator VIIIa; mas das outras estratégias de reequilíbrio hemostático, existem agora novos programas de estudos clínicos que estão examinando maneiras de atingir cada uma dessas vias de anticoagulantes naturais. O Fitusiran que mencionamos é um pequeno RNA interferente que age derrubando os níveis de antitrombina em um esforço para restaurar a hemostasia normal. Há anticorpos monoclonais que têm sido desenvolvidos e podem atingir o inibidor da via do fator tissular alvo, e existe a serina protease que foi desenvolvida por bioengenharia para atingir a proteína C ativada.

Isso agora nos traz para a terapia genética como a próxima era em que estamos potencialmente entrando. Aqui o conceito é que em vez dos desafios de reposição proteica, com os desafios farmacocinéticos que já cobrimos, em vez de entregar proteína regularmente, vamos fazer uma substituição definitiva do transgene terapêutico em um órgão alvo, neste caso o fígado. Este transgene precisa ser embrulhado em algum tipo de veículo de entrega. Até hoje, estes têm sido vetores virais capazes de embrulhar aquele transgene terapêutico. Em seguida eles podem ser injetados no paciente. Estes vetores virais podem chegar ao órgão alvo, como o fígado, e são captados por hepatócitos individuais. A saída do revestimento do vetor permite ao transgene que tenha acesso ao núcleo, e ali o transgene permanece, podendo acessar a maquinaria normal da célula. A célula começa a sintetizar o fator VIII ou fator IX a fim de restaurar a hemostasia.

Também existe a possibilidade de que terapias celulares *ex-vivo* poderiam ser usados como maneira de tratar a hemofilia, e estes estão sendo explorados em alguns contextos de estudos clínicos inovadores.

Considerando esses novos paradigmas de terapias de substituição e de reequilíbrio hemostático, como eles se comparam à terapia genética sob investigação que está atualmente em andamento? Bem, se analisarmos as vantagens oferecidas pelas terapias de substituição e de reequilíbrio hemostático, estes são: administração subcutânea, eles têm uma baixíssima carga de administração para o paciente, permitem que os pacientes atinjam uma hemostasia em estado de equilíbrio, ambos têm aplicações em pacientes pediátricos e adultos, e parecem ter boa eficácia em pacientes com e sem inibidor.

Existem algumas desvantagens. É provável que estas terapias não estejam alcançando uma hemostasia normal, mas são possivelmente curativa, com respeito ao fenótipo de risco de repetidos sangramento articulares. Nós já mencionamos que alguns desses podem representar risco trombótico, e frequentemente há risco de estratégias de mitigação de risco que têm de ser





usadas para o uso seguro destes produtos. Nós não tivemos tempo para falar sobre isso hoje, mas estas novas terapias introduzem problemas com a maneira em que avaliamos os efeitos hemostáticos. Esses pacientes podem ainda sofrer eventos de sangramentos de escape, e assim, esses pacientes precisam ter acesso às terapias tradicionais para tratar esses sangramentos de escape. Em função da necessidade regular de profilaxia com essas terapias, ainda há um custo anual para o paciente.

Se analisarmos as terapias genéticas sob investigação, uma das vantagens é a possibilidade de um tratamento único e definitivo. Em vez da terapia profilática regular, uma vez que há a transdução definitiva da célula do fígado, seria esperado que esses pacientes continuassem a expressar aquela proteína terapêutica por anos e anos. Isso deve alcançar uma hemostasia em estado de equilíbrio, e é possível que não apenas seríamos capazes de alcançar níveis curativos com a terapia genética, mas talvez possamos manter os pacientes dentro da faixa de normalidade. Em função de um tratamento único e definitivo, esta é a primeira terapia que oferece a oportunidade de economia de gastos anuais.

Há muitas potenciais desvantagens. Estas estão sendo analisadas nos estudos clínicos para terapia genética. Existem alguns desafios com a elegibilidade. Ainda não temos terapias que possamos oferecer a pacientes pediátricos ou a aqueles com inibidores, e um número significativo de pacientes não são elegíveis para estas terapias por causa de imunidade pré-existente aos vetores virais. Há muitos riscos conhecidos e desconhecidos para esta terapia. Existem desafios imunológicos, existem questões que podem ter relação com estresse celular da expressão extensiva destas proteínas na célula e existem alguns riscos desconhecidos relacionados a potenciais eventos de integração e genotoxicidade. Não estamos certos da durabilidade para estas terapias ou da possibilidade de administrar novas doses aos pacientes caso percam sua expressão após um longo período de tempo. É quase certo que essas terapias terão altos custos iniciais, mesmo que levem à redução de custos anuais nos anos seguintes.

