

Johnny Mahlangu: Buenas tardes. Me llamo Johnny Mahlangu. Soy un hematólogo del Hospital Académico de Johannesburgo, Charlotte Maxeke. Bienvenidos a este seminario virtual. Hoy vamos a hablar de la terapia génica en la hemofilia, introduciendo específicamente la transferencia de vectores virales adeno-asociados y revisando algunos de los datos que tenemos con respecto a la terapia génica hasta la fecha.

Es un momento emocionante y desde luego, se preguntarán: ¿por qué es tan importante la terapia génica? Es importante por varias razones. En primer lugar, la mayoría de nosotros creció en la era de la sustitución del factores de coagulación basado en la vida media, que se caracteriza por fluctuaciones de valores bajos y altos y, por supuesto, la farmacocinética que no nos permitía instituir una profilaxis adecuada.

A esto le siguieron los productos de vida media prolongada, que realmente nos abrieron el camino para poder elevar el nivel del valor mínimo y proteger a los individuos de las hemorragias. Y eso también redujo el sangrado durante el tratamiento, así como durante la profilaxis. Hemos avanzado a la terapia sin factores. Su efecto no se mide por el nivel de factor...

...sino por el reequilibrio de la hemostasia, de modo que los pacientes se puedan proteger contra la hemorragia. Y, por supuesto, la última innovación es la terapia génica. Con la terapia génica, esperamos un nivel de factor estable, casi el mismo que se esperaría en un individuo normal. Esa es la gran importancia de la terapia génica, que estamos tratando de normalizar la producción del factor de coagulación...

...al nivel esperado para un individuo normal. Solo una revisión de la ciencia detrás de la terapia génica. Desde luego, todos nosotros estamos muy familiarizados con el factor de coagulación. Los genes asociados a ellos son los que nos interesan cuando hacemos terapia génica. El ADN de los diversos genes se empaqueta en un vector.

Y el vector más utilizado es el de virus adeno-asociado. Por supuesto, esperamos que con el tiempo otros vectores puedan estar disponibles como el lentivirus. Una vez que el transgén junto con el vector han sido empaquetados juntos, se infunden en una vena periférica en un paciente que requiere terapia génica.

Y tras la infusión, el gen es transportado por el torrente sanguíneo. Estos vectores en particular han sido modificados para ser hepatotrópicos. Así que el gen entra en los hepatocitos, pero se mantiene como episoma, es decir, no se integra. Y, por supuesto, cuando está en el ambiente episomal dentro del hepatocito...



...empezará a producir el factor como se esperaría en cualquier individuo si se le da el gen correcto. Y esa es la ciencia detrás de la terapia génica. Estamos absolutamente entusiasmados con esta evolución sin precedentes de la terapia génica. Hemos visto un gran número de estos programas en el último par de años. No menos de 7 programas de este tipo se han utilizado en los principales ensayos clínicos.

La mayoría de ellos tenderán a usar un virus adeno-asociado como vector. No tengo dudas de que, con el tiempo, empezaremos a ver otros vectores como el lentivirus que ya se ha iniciado a utilizar al menos en uno de estos programas, mientras que la terapia génica de la hemofilia B fue la primera, estamos viendo en este momento la aceleración de la terapia génica para la hemofilia A.

En la actualidad, las terapias génicas para la hemofilia A están en varias etapas de desarrollo, con al menos un programa que se encuentra en fase 3. La mayoría de los programas están todavía en fase 1 o 2. El programa de hemofilia B, que fue el líder en la terapia génica para la hemofilia, también está progresando muy bien con un gran número de participantes.

Y hay un número de programas que están en este momento en fase 3, además de algunos que ya están en la fase 1 o 2. Y, por supuesto, aún no terminamos de entrar en la era de la terapia génica. Hemos tenido un gran número de publicaciones que describen en gran medida los entornos preclínicos. Y más recientemente, hemos visto los resultados de estudios fase 1 y 2 publicados en revistas de muy alto impacto.

Hemos tenido recientemente al menos 3 publicaciones de terapia génica de hemofilia B y una publicación de terapia génica de hemofilia A. Lo que me gustaría hacer es dar una visión general de los resultados de estas publicaciones en el contexto de la terapia génica en cuanto a nuestra posición en este momento.

Y, de hecho, hablar sobre la seguridad, la eficacia y otras características de estos programas.

Mujer:

Johnny Mahlangu: Y comenzaré con las poblaciones que participaron en los programas de terapia génica. En los 4 estudios publicados, la mayoría de los pacientes, por supuesto, fueron pacientes mayores de 18 años.

Pero la mayoría de estos pacientes tenían entre 30 y 50 años, el 54% de ellos eran en realidad individuos adultos que querían cambiar la situación. Hay un número menor de pacientes entre los 18 y 30 años, alrededor del 38%. Y lo que es emocionante para nosotros es que con la progresión de la

terapia génica con el tiempo, esperamos persuadir a la comunidad adolescente.

Y ciertamente esperamos que la terapia génica sea lo suficientemente segura para ser instituida en el grupo pediátrico. Hay un número muy pequeño de pacientes mayores de 50 años, cerca del 10% en esta cohorte en los estudios publicados. Si se observan las características iniciales de los pacientes, en general la mayoría de ellos tenía una enfermedad grave, ya fuera hemofilia A o B.

El nivel del factor inicialmente era inferior al 1%. Había 1 o 2 pacientes que incluimos que tenían una enfermedad moderada. Particularmente en el estudio de Nathwani, había un paciente. En el estudio de George, había 4 pacientes. Y en el estudio de Miesbach, había un paciente que tenía un nivel moderado. Lo más importante para nosotros, por supuesto, es entender cuál sería el impacto de la terapia génica en todo el espectro de nuestros pacientes con hemofilia.

Si se observa la terapia previa que tenían los pacientes, como era de esperar, la mayoría de ellos estaban recibiendo profilaxis con un pequeño número de pacientes en tratamiento episódico como se esperaría hoy en día. ¿Qué hay del genotipo? La mayoría de los pacientes, según lo previsto, tenían los genotipos comunes, las mutaciones de aminoácidos y las deleciones...

...con la inversión que se produce en algunos de los pacientes, y solo un paciente tenía la mutación en el sitio de empalme. Así que el genotipo es en realidad característico de la población de pacientes que atendemos. Entonces, ¿cuáles fueron los resultados de algunos de estos programas que ya han sido publicados? Trataré de resumir lo más que pueda. Se puede ver claramente que casi todos los pacientes se beneficiaron de la terapia génica.

El nivel más bajo del factor alcanzado con cada uno de los programas fue ciertamente superior al valor inicial en la mayoría de los pacientes, que es menos del 1%. Y, por supuesto, el nivel más alto alcanzado fue variable dependiendo del programa. Por ejemplo, en el estudio de Nathwani, el nivel de factor IX de los pacientes llegó hasta el 10%. En el estudio de George, hasta un 60%.

En el estudio de Miesbach, llegó hasta el 10%. Y, por supuesto, el nivel más alto se alcanzó con la terapia génica del factor VIII, en el estudio de Rangarajan, donde el nivel más alto registrado fue 237%. Tal vez noten aquí, que no estoy hablando de los picos y los valores mínimos, estoy hablando de los niveles de factor que se vieron en todo el programa. Los índices de sangrado cuando los pacientes fueron sometidos a la terapia



...fueron significativamente menores comparados con la media anual de la tasa de sangrado antes de la terapia génica. Si se observa la reducción general de la tasa de sangrado, esta osciló entre el 70% en el estudio del factor IX de Miesbach y el 96% en el estudio George, lo que indica claramente el impacto de la terapia génica en la tasa de sangrado de esta población de pacientes.

Si uno mira el uso de la terapia de reemplazo posgénica, refleja la reducción de las tasas de sangrado. Estamos hablando de una reducción de más del 90% en el uso del factor en todos los programas que hemos visto hasta la fecha. Lo que quiero mostrar ahora es tal vez los estudios individuales y no tanto los detalles, pero solo para observar las tendencias que estamos analizando.

En primer lugar, quiero mostrarles el estudio Spark-001 en el que los pacientes recibieron una dosis de 5 a la 11 de genoma vectorial por kilogramo. Verán que, de hecho, había mucha variabilidad en el nivel de factor en la población de pacientes. El más bajo de esta cohorte fue el 14% y el más alto de 81% con un rango entre pacientes que alcanzaron distintos niveles de factor.

Quizás lo más notable es que todos estos pacientes recibieron la misma dosis, de 5×10^{11} , y a pesar de esto el nivel del factor fué muy, muy variable. Y tal vez la segunda observación aquí es que parecía haber cierta consistencia en la expresión, al menos en el período que estamos analizando, que es hasta un año para algunos de estos pacientes.

La expresión parece mantenerse y ciertamente tiene algún elemento de durabilidad. En un estudio diferente, el genoma vectorial BMN 270 se aplicó a una dosis de 6×10^{13} en los pacientes. En este estudio en particular, estamos viendo la misma variabilidad de la expresión del factor VIII. Pero lo que también observamos es que hay algunos pacientes que llegaron más alto, por encima del rango de referencia normal de 150 unidades %.

Hay algunos pacientes, de hecho, que parecen estar disminuyendo en general. Obviamente estamos muy preocupados por esa tendencia. Y esperamos que, de hecho, el nivel se mantenga al menos por encima de un nivel hemostático que permita proteger a los pacientes de las hemorragias. ¿Cuáles son algunos de los resultados resumidos que se pueden obtener de estos estudios?

Es evidente que, al menos en los datos publicados actualmente, parece que existe expresión terapéutica sostenida de factor en la mayoría de los pacientes. También podemos decir que existe una reducción en las tasas de hemorragia que experimentan los pacientes cuando se les compara con el



periodo previo a la terapia génica. Por supuesto, esperamos que, si sangran menos, utilicen menos factor de reemplazo exógeno...

...lo cuál es el caso de éste resumen en particular. Por supuesto, el aspecto más importante de la terapia génica es la seguridad. ¿Cuáles son algunas de las características de seguridad de los programas de terapia génica? Daré un breve resumen. No hemos visto ningún evento adverso serio relacionado con la terapia génica. En otras palabras, ningún paciente ha muerto o ha requerido hospitalización como consecuencia de la terapia génica que se le ha administrado.

Una vez que los pacientes comienzan a expresar el factor, ninguno ha desarrollado inhibidores, lo cual es una buena noticia. Como sabemos, el manejo de los inhibidores es en realidad un asunto muy complicado y costoso. No hubieron muertes hasta la fecha con los programas actuales de terapia génica. Si se resumieran los eventos adversos de todos los programas...

...parecería que, de hecho, al menos en algunos de los pacientes, la infección parecería ser uno de los eventos adversos más comunes que ocurren actualmente. La frecuencia de manifestación fue de 6 pacientes en el estudio de Nathwani. Hubo 9 pacientes en el estudio de George y 3 pacientes desarrollaron fiebre. En sentido estricto, eso no es en realidad una infección, se podría suponer que las fiebres están relacionadas con una infección subyacente que bien pudo no haber sido identificada.

Y quizás lo más importante es, ¿cuál fue la gravedad de los eventos adversos? Si hacemos un resumen, la mayoría de los eventos adversos fueron grado 1 o 2 de gravedad afectando a muy pocos pacientes. De hecho, solo un paciente de los programas presentó un evento adverso grado 4, lo que indica de nuevo que el perfil de seguridad publicado de este programa de terapia génica...

...parece ser aceptable y algo que obviamente nos complace mucho. Algo que esperábamos cuando comenzó la terapia génica, era el desarrollo de la hepatitis, la elevación de las transaminasas. Y este es un resumen de las elevaciones de las transaminasas que fueron recogidas durante el curso de los estudios publicados. Empezaré, en efecto, indicando que el manejo de la elevación de las transaminasas se hace con esteroides.

Y, de hecho, todos los programas hasta la fecha han usado los esteroides en el manejo de la elevación de las transaminasas. El número de pacientes en todos los programas ha sido muy variable. En este momento, en solo 2 pacientes en el estudio George y tan solo en 7 pacientes en el programa del factor VIII en el estudio Rangarajan. Si observamos el número de pacientes que no recibieron esteroides...



...veremos que fue la mayoría, al menos en esta cohorte de estudios publicados. Si se resumieran los datos en este instante, parecería que estos sugieren que existe una escasa correlación entre el desarrollo de la elevación de las transaminasas y el nivel endógeno de factor. En otras palabras, no parecería haber ninguna correlación entre la pérdida de expresión y la elevación de las transaminasas en estos pacientes.

Y, por supuesto, la pregunta que todos nos haremos ahora que hemos comenzado el proceso de la terapia génica en la comunidad es, ¿cuáles son las expectativas y percepciones de los pacientes sobre la terapia génica? Obviamente depende de dónde se encuentre y si tiene o no acceso a la terapia actual. Me gustaría creer que la terapia génica es muy prometedora para nuestros pacientes.

En algunos pacientes, se considera que es un hecho aislado. En otras palabras, es algo que hacen una vez y se olvidan. Tiene la promesa de reequilibrar la homeostasia y llevarla a un estado estable. Algunos pacientes, aunque no hablamos de cura, esperan que la terapia génica les proporcione niveles curativos del factor. En otras palabras, niveles que sean normales o casi normales.

Y por supuesto, esperaríamos un ahorro anual utilizando la terapia génica con el costo invertido por adelantado. La mayoría de los pacientes creen que una vez que han recibido la terapia génica, se pueden olvidar de las visitas a las que deben asistir a lo largo de su vida en los centros de tratamiento de la hemofilia, así como de la terapia de reemplazo que están recibiendo actualmente.

Evidentemente, esas son algunas de las expectativas de los pacientes, pero ¿cuál es la realidad? Por supuesto, esperamos que la terapia génica dure mucho tiempo. En realidad, no tenemos datos que indiquen cuánto tiempo durará. Nos preocupa el hecho de que la población más vulnerable, en otras palabras, la población pediátrica, no sea aún elegible para los programas actuales de terapia génica.

También nos preocupa el hecho de que los pacientes con inmunidad preexistente al virus adeno-asociado tampoco son actualmente elegibles para este programa. Por supuesto, eso va a cambiar con el tiempo. Hay incertidumbre acerca de la durabilidad y de si podemos redosificar a estos pacientes en caso de que la expresión comience a disminuir. Creemos que la terapia génica tendrá un alto costo inicial.

Y, por supuesto, hay un gran número de factores conocidos y desconocidos. Factores desconocidos relacionados con los procesos inmunológicos, el estrés celular y, por supuesto, si con el tiempo podríamos ver la integración del vector en el genoma. No hemos detectado nada de esto en los humanos



hasta la fecha. Y quizás para resumir, hay muchos factores conocidos. Sabemos que, de hecho, con las actuales terapias génicas...

...podemos alcanzar los niveles de factor terapéutico de una manera bastante dependiente de la dosis. Sabemos que podemos reducir o eliminar la necesidad de reemplazo del factor de coagulación exógeno. También podemos manejar la elevación de las transaminasas con esteroides para aquellos individuos que la desarrollan. Y hasta la fecha, no hemos visto a ningún paciente desarrollar inhibidores después de la expresión exitosa del factor. Hay muchas más preguntas.

No sabemos si, de hecho, la terapia génica puede ser administrada a pacientes que tienen una infección activa como el VIH, la hepatitis B y la hepatitis C. Como se indicó anteriormente, no sabemos si se puede volver a administrar la terapia génica en los pacientes. Hemos tenido una falla de expresión. Todavía tenemos que averiguar si es seguro para los pacientes pediátricos. Y, por supuesto, la mutagénesis insercional es algo que tenemos muy presente, pero no sabemos mucho sobre el tema.

La durabilidad de la expresión y, quizás lo más importante, los factores que influyen en la expresión variable del vector cuando se da la misma dosis a los pacientes. Así que, en resumen, en el contexto de los programas actuales de terapia génica, espero haberles mostrado que hay una serie de estudios que están en marcha.

Y algunos de ellos están más allá de la prueba de concepto. Algunos han generado datos tempranos de seguridad y eficacia. Y otros, de hecho, han progresado a la fase 3. En términos de seguridad, nos gustaría creer que, la seguridad siempre será la consideración número uno en la terapia génica, y la mayoría de nosotros estamos observando muy de cerca el aspecto de la seguridad.

No hay perfiles de seguridad que sean particularmente preocupantes. La eficacia también parece ser muy prometedora. Ahora hay pacientes que pueden tener una expresión duradera, al menos durante el período de tiempo que hemos observado. Y algunos de ellos han logrado salir completamente de su terapia de reemplazo. Hay un par de cosas que no sabemos, y obviamente todavía tenemos que entender la respuesta inmunológica que tienen algunos pacientes.

Ese análisis está en curso y esperamos que con el tiempo entendamos las razones por las que algunos pacientes desarrollan elevación de las transaminasas y otros no. Por supuesto, también debemos tener en cuenta el equilibrio entre el riesgo y el beneficio en un momento dado. Sabemos que hay una serie de aspectos de la terapia génica que entendemos claramente,



pero existen otros aspectos que desconocemos. Y esperamos que con el tiempo la terapia génica...

...poniendo en práctica todos los conocimientos, mejore la vida del paciente. Puede pasar un tiempo, por supuesto, antes de que los pacientes y otras poblaciones, incluidas las poblaciones pediátricas, las poblaciones de adolescentes, y los pacientes con inmunidad preexistente, puedan aprovechar este increíble avance en la terapéutica de la hemofilia. Gracias por su atención.

