

QUARTO EVENTO NAZIONALE

SIE incontra i pazienti

I nuovi farmaci nell'emofilia

Prof.ssa Roberta Gualtierotti

Università degli Studi di Milano,
Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

26 maggio 2025

Bologna, Royal Hotel Carlton



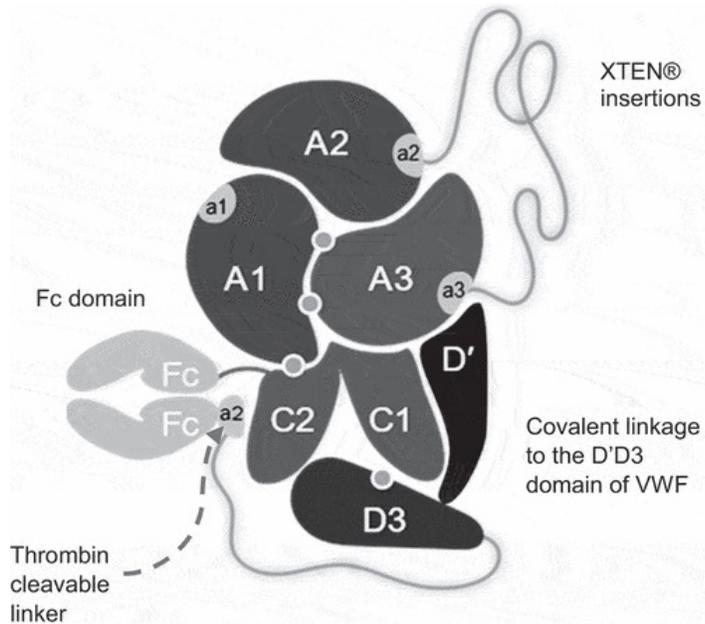
SIE incontra i pazienti

Disclosures of Roberta Gualtierotti

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Bayer						x	
Pfizer					x		
Roche						x	
Sanofi						x	
SOBI					x	x	
Novo Nordisk					x	x	
Takeda					x		

SIE incontra i pazienti

Terapia sostitutiva a emivita estesa (ultralunga): efanesoctocog alfa

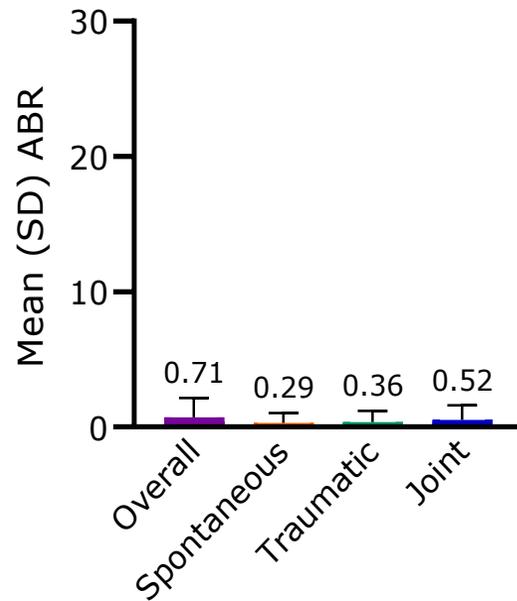


- rFVIII
- Fc fusion + D'D3 VWF + 2 polipeptidi XTEN
- Pazienti con emofilia A grave ≥ 12 anni
- 50 UI/kg e.v. 1 volta a Settimana
- Approvato da FDA febbraio 2023, EMA a giugno 2024

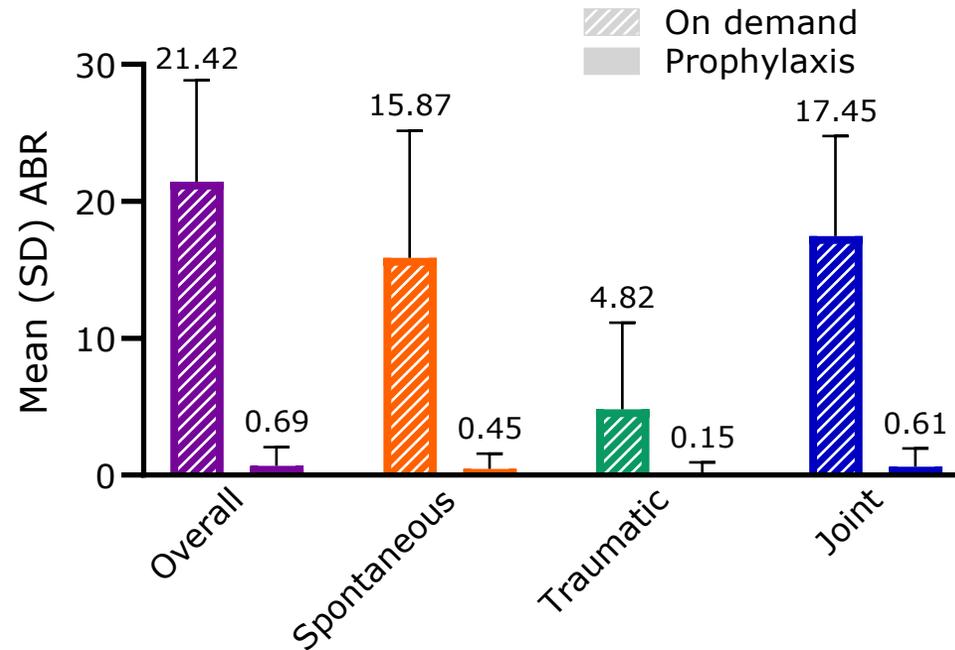
SIE incontra i pazienti

Terapia sostitutiva a emivita estesa (ultralunga): efanesoctocog alfa

ABR Arm A profilassi settimanale 50 UI/kg (n=133)^{a,b}



ABR Arm B on demand seguita da profilassi settimanale 50 UI/kg (n=26)^{a,c}



Zero bleeds

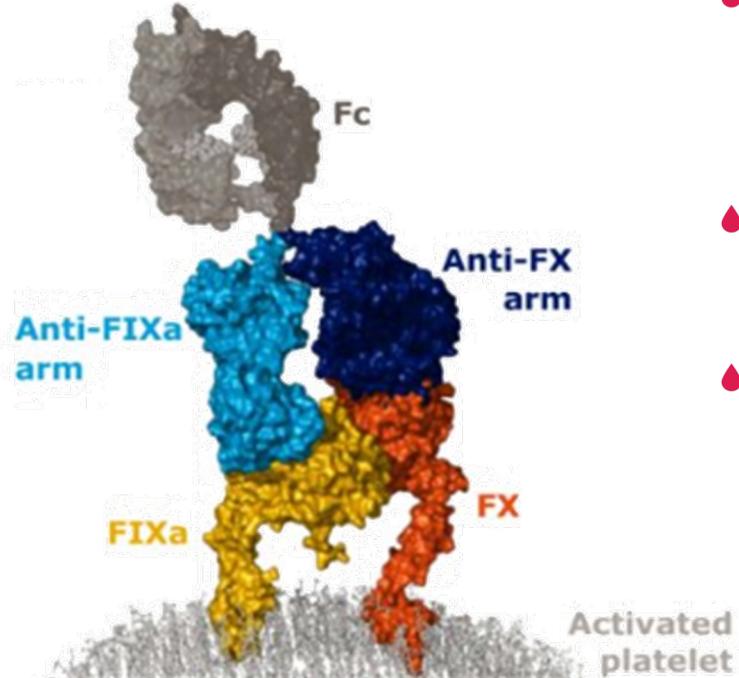
64,7% (86/133) dei pazienti arm A

Il 76,9% (20/26) dei pazienti nel periodo di profilassi arm B

SIE incontra i pazienti

FVIIIa mimetici: Mim8

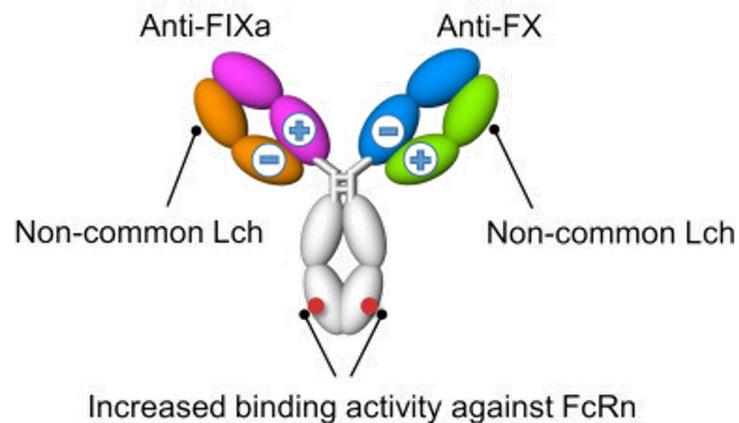
- È un anticorpo bispecifico IgG4 completamente umano
- Nell'analisi *in vitro* ed *ex vivo*, Mim8 ha mostrato una generazione di trombina superiore a una concentrazione 15 volte inferiore rispetto a emicizumab
- Mim8 è stato ben tollerato e non ci sono stati eventi avversi gravi (nessun evento trombotico)
- Attualmente in fase 3 di sperimentazione clinica



Østergaard H et al. *Blood* 2021;138:1258-1268; Lund J et al. *J Thromb Haemost.* 2023;21:1493-1502

SIE incontra i pazienti

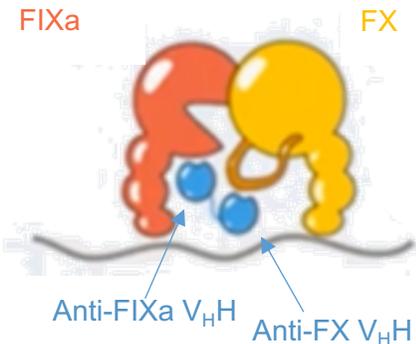
FVIIIa mimetici: NXT007



- ◆ Anticorpo bispecifico IgG sviluppato sulla base di emicizumab
- ◆ Le due componenti anti-FX e anti-FIXa sono state rese ancora più affini per una maggiore potenza e generazione di trombina
- ◆ Regione Fc modificata per prolungare l'emivita
- ◆ Ha dimostrato un miglioramento significativo dell'attività mimetica del FVIIIa *in vitro* e *in vivo*, portando a:
 - ◆ Aumento della generazione di trombina
 - ◆ Miglioramento della formazione di coaguli e fibrinolisi
 - ◆ Riduzione del sanguinamento in modelli preclinici
- ◆ Attualmente in fase 1-2 di studi clinici

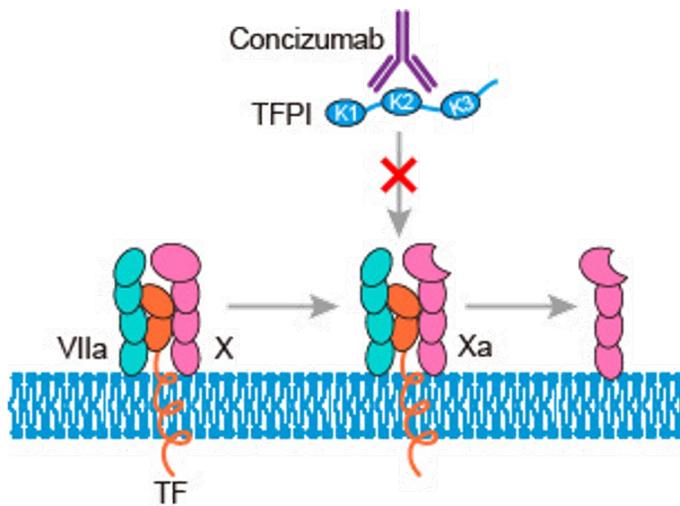
SIE incontra i pazienti

FVIIIa mimetici: Inno8



- ◆ Inno8 è prodotto collegando due frammenti VHH di catena pesante di camelide per creare un piccolo anticorpo mimetico FVIIIa
- ◆ Inno8 è formulato con sodio N-[8-(2-idrossibenzoil)ammino]caprilato (SNAC) per la somministrazione orale
- ◆ Inno8 ha ottenuto un effetto *in vitro* simile a quello dell'analogo identico alla sequenza di emicizumab a concentrazioni circa 90 volte inferiori
- ◆ Inno8 ha dimostrato di essere assorbito per via orale e ha mostrato una lunga emivita sistemica di circa 113 ore in modelli animali
- ◆ Attualmente in fase 1 di sperimentazione clinica per dimostrare la sicurezza in volontari sani

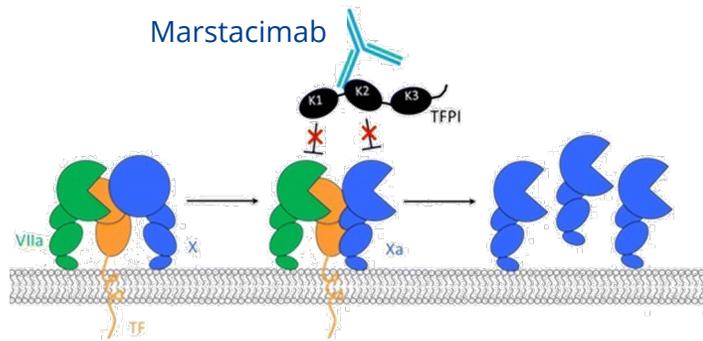
Anticorpi monoclonali - Anti-TFPI: Concizumab



- Concizumab è un anticorpo monoclonale IgG4 umanizzato ad alta affinità
- Concizumab inibisce selettivamente il dominio Kunitz-2 dell'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI), bloccando l'attività del FXa
- FDA ed EMA l'hanno approvato per la profilassi nei pazienti con emofilia A e B ≥ 12 anni con inibitori
- Canada, Australia e Giappone: approvato per la profilassi nei pazienti con emofilia A o B ≥ 12 anni con inibitori
- Concizumab viene somministrato **una volta al giorno** tramite iniezione sottocutanea
- Eventi trombotici non fatali sono stati osservati durante gli studi clinici di fase 3 (explorer7 ed explorer8)

Anticorpi monoclonali - Anti-TFPI: Marstacimab

- Marstacimab è un mAb IgG1 umano che lega il dominio Kunitz-2 di TFPI, impedendone l'interazione con FXa
- FDA ed EMA: approvato per la profilassi nei pazienti con emofilia A e B ≥ 12 anni (> 35 kg) senza inibitori
- Marstacimab viene somministrato **settimanalmente** tramite iniezione **sottocutanea**
- Un **evento tromboembolico** è stato riportato durante studi clinici di fase 3 (OLE) non correlati al farmaco
- ADA riportati nel 20,5% (23/112) dei pazienti, i titoli erano bassi

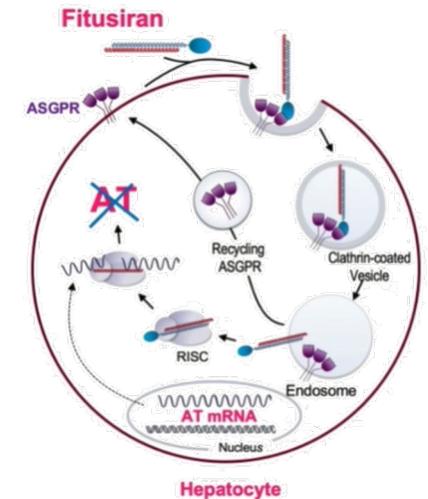


*FDA: U.S. Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; ADA: anti-drug antibody
Peyvandi F et al Res Pract Thromb Haemost. 2024;8:e102434*

SIE incontra i pazienti

Fitusiran – Un nuovo farmaco a base di siRNA per il trattamento delle persone con emofilia A e B

- È una terapia con siRNA, in particolare inibisce l'antitrombina per ripristinare una sufficiente produzione di trombina e riequilibrare l'emostasi
- La profilassi con fitusiran riduce significativamente l'ABR nei pazienti con emofilia A o B, con o senza inibitori



ATLAS-INH (n=57)	ATLAS-A/B (n=120)	ATLAS-PPX (n=80)	ATLAS-OLE (n=136) Antithrombin-based dosing regimen
90.8% reduction in bleeding rate vs on-demand BPAs	89.9% reduction in bleeding rate vs on-demand factor concentrates	61.1% reduction in bleeding rate vs prior factor/BPAs prophylaxis with and without inhibitors	73% reduction in bleeding rate for people with inhibitors vs 71% for without vs on-demand factor concentrates
65.8% zero bleeds vs 5.3% with on-demand BPAs	50.6% zero bleeds vs 5.0% with on-demand factor concentrates	63.1% zero bleeds vs 16.9% with on-demand factor/BPAs prophylaxis	31.5% zero bleeds with fitusiran prophylaxis; 28.1% people without inhibitors and 37.7% with inhibitors

SIE incontra i pazienti

Fitusiran – Un nuovo farmaco a base di siRNA per il trattamento delle persone con emofilia A e B

- Il rischio trombotico con fitusiran è associato ai livelli di antitrombina (AT), che hanno portato all'implementazione di un regime posologico aggiustato per mantenere una soglia di AT sicura (livelli target di AT compresi tra il 15% e il 35%)
- Si somministra **sottocute ogni 2 mesi**
- I pazienti con livelli di AT <10% potrebbero avere un rischio maggiore di trombosi vascolare
- FDA: approvato (marzo 2025) per la profilassi nei pazienti con emofilia A e B ≥ 12 anni

Vascular thrombotic event	AT level
- Deep vein thrombosis (cerebrovascular accident)	<10%
- Cerebral infarct	<10%
- Suspected thrombosis involving a spinal injury	<10%
- Atrial thrombosis, concomitant use of BPA (rFVIIa)	10-20%
- Cerebral venous sinus thrombosis, concomitant use of factor concentrate	10-20%

Young G, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7:100179

SIE incontra i pazienti

Prodotti approvati per la terapia genica dell'emofilia

Emofilia A

- ◆ Valoctogene roxaparvovec approvato da EMA (2022) e FDA (2023)

Emofilia B

- ◆ Etranacogene dezaparvovec approvato da FDA (2022) ed EMA (2023)
- ◆ Fidanacogene elaparvovec approvato da FDA (2024) ed EMA (2024)



Febbraio 2025

Si interrompe lo sviluppo e la commercializzazione del trattamento per l'emofilia B Fidanacogene elaparvovec

- ◆ Dalnacogene Ponparvovec (BBM-H901) approvato dalla National Medical Products Administration in Cina (April 2025)

Terapia genica dell'emofilia: indicazioni

Sulla base delle caratteristiche specifiche del paziente, i criteri principali sono:

- Nessun paziente pediatrico: questa popolazione sperimenta un aumento delle dimensioni del fegato e una probabile perdita di espressione transgenica nel tempo con la crescita del fegato

- Età ≥ 18 anni
- Emofilia A grave (FVIII $\leq 1\%$)
- Emofilia B grave e moderatamente grave (FIX $\leq 2\%$)
- Nessuna storia di inibitore o inibitore rilevato alla visita di screening
- Nessun anticorpo rilevabile contro il virus adeno-associato sierotipo 5 (emofilia A)
- Titolo degli anticorpi neutralizzanti anti-AAV preesistenti $< 1:678$ (Emofilia B)

SIE incontra i pazienti

Terapia genica dell'emofilia: controindicazioni

Pazienti con malattie del fegato dovute a:

- Infezioni acute o croniche da virus epatici (HBV, HCV)
- Fibrosi epatica significativa o cirrosi
- Malattie del fegato con livelli elevati di ALT, AST, GGT (γ -glutamyl transferasi), bilirubina totale superiore a 1,25 volte il limite superiore della norma o PT INR (International Normalized Ratio) $> 1,4$
- Pazienti con cancro al fegato

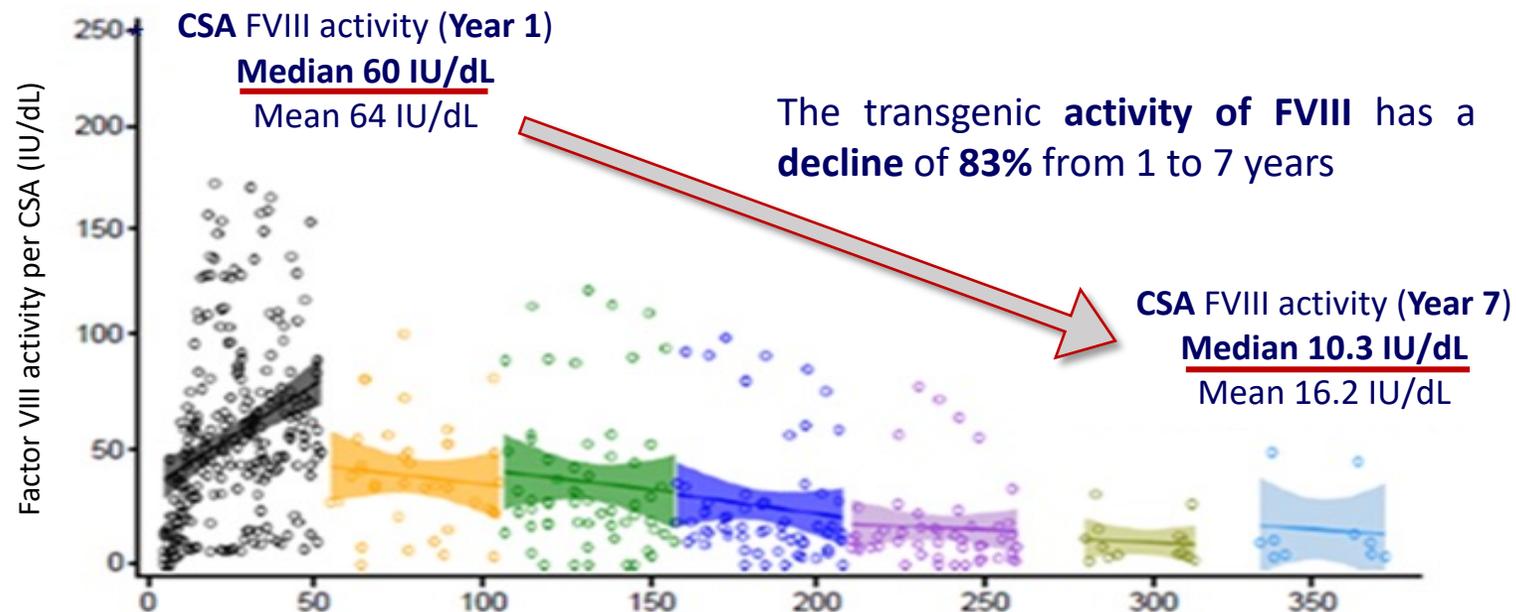
La terapia genica non è raccomandata per:

- Pazienti con compromissione renale
- Pazienti di età superiore ai 65 anni, per i quali sono disponibili solo dati limitati

SIE incontra i pazienti

Valoctocogene roxaparvovec: follow-up a sette anni dallo studio clinico fase 1/2

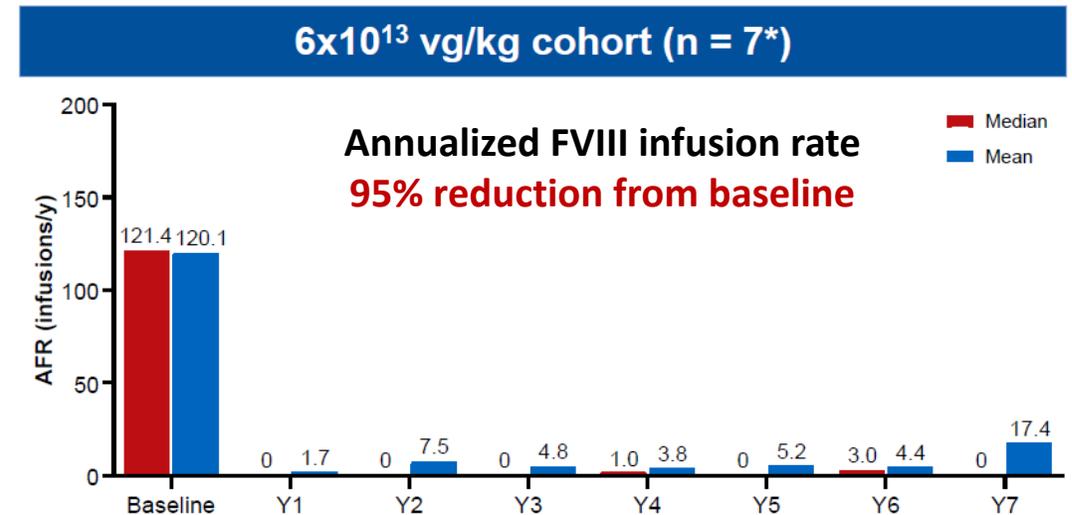
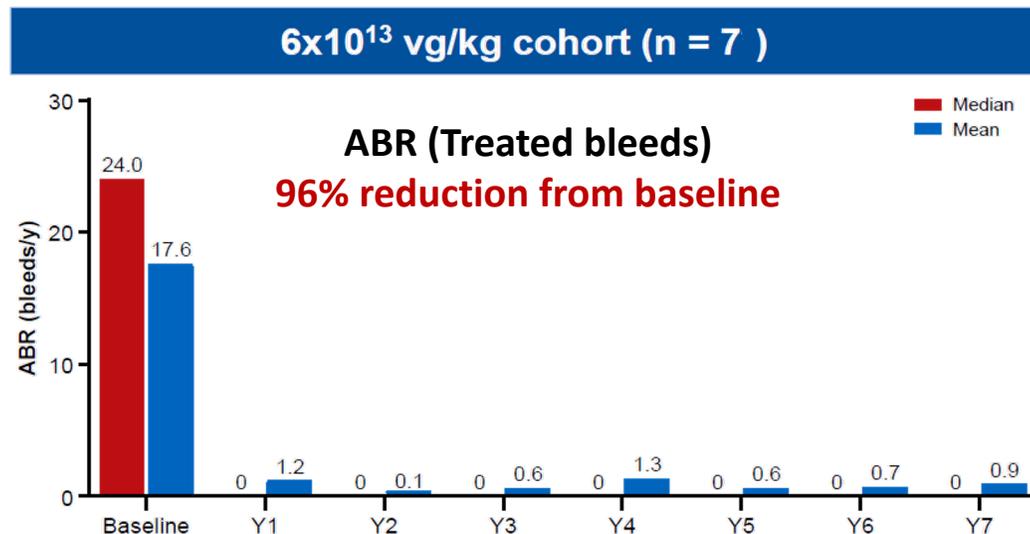
- 7 partecipanti hanno ricevuto un'infusione di 6×10^{13} vg/kg di vettori AAV5
- L'attività mediana e media del FVIII è stata mantenuta a livelli coerenti con l'emofilia lieve
- L'attività media del FVIII è diminuita in modo più significativo durante i primi 2 anni



SIE incontra i pazienti

Valoctocogene roxaparvovec: dati di efficacia Fase 1/2 – F-up al settimo anno

- L'ABR medio degli eventi emorragici trattati mostra una riduzione del 96%
- La riduzione media annualizzata della velocità di infusione del FVIII è stata del 95%
- Due partecipanti hanno ripreso la profilassi durante l'anno 7 dopo aver avuto sanguinamenti, mentre i restanti partecipanti hanno scelto di non riprendere il FVIII

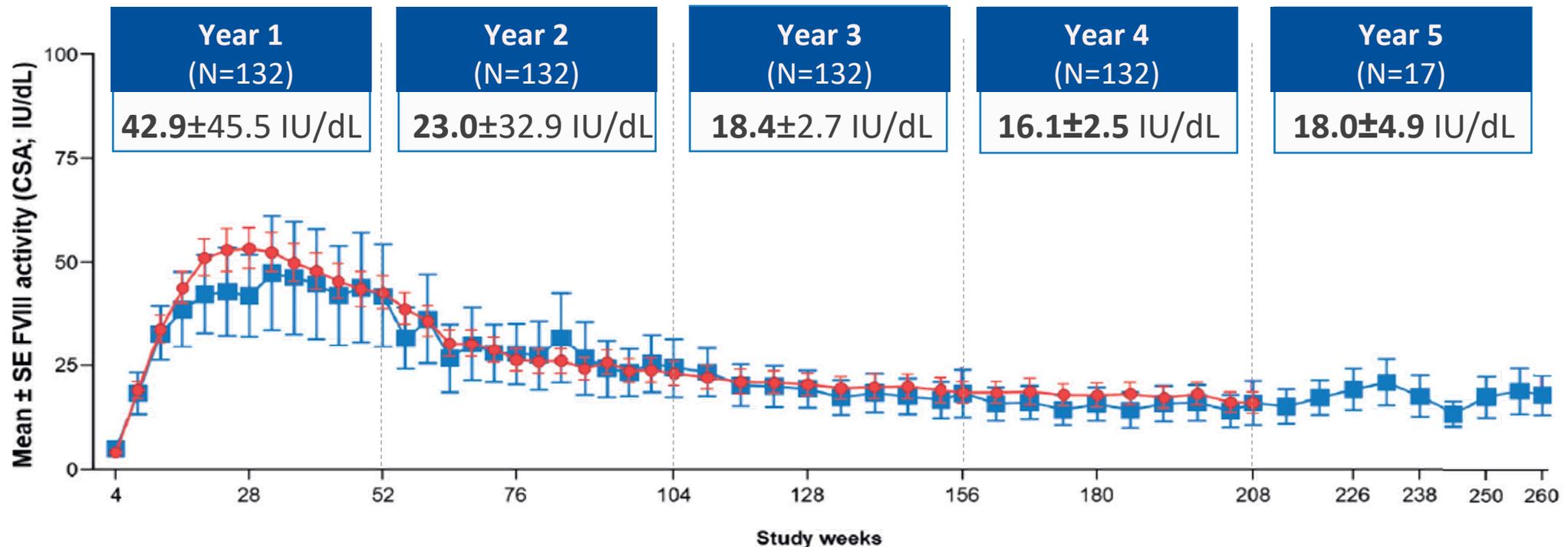


*Six of the 7 participants were receiving regular FVIII prophylaxis at baseline (1 participant was receiving on-demand FVIII prophylaxis and was excluded).

SIE incontra i pazienti

Valoctocogene roxaparvovec: FVIII 5 anni dopo il trattamento - Studio di fase 3

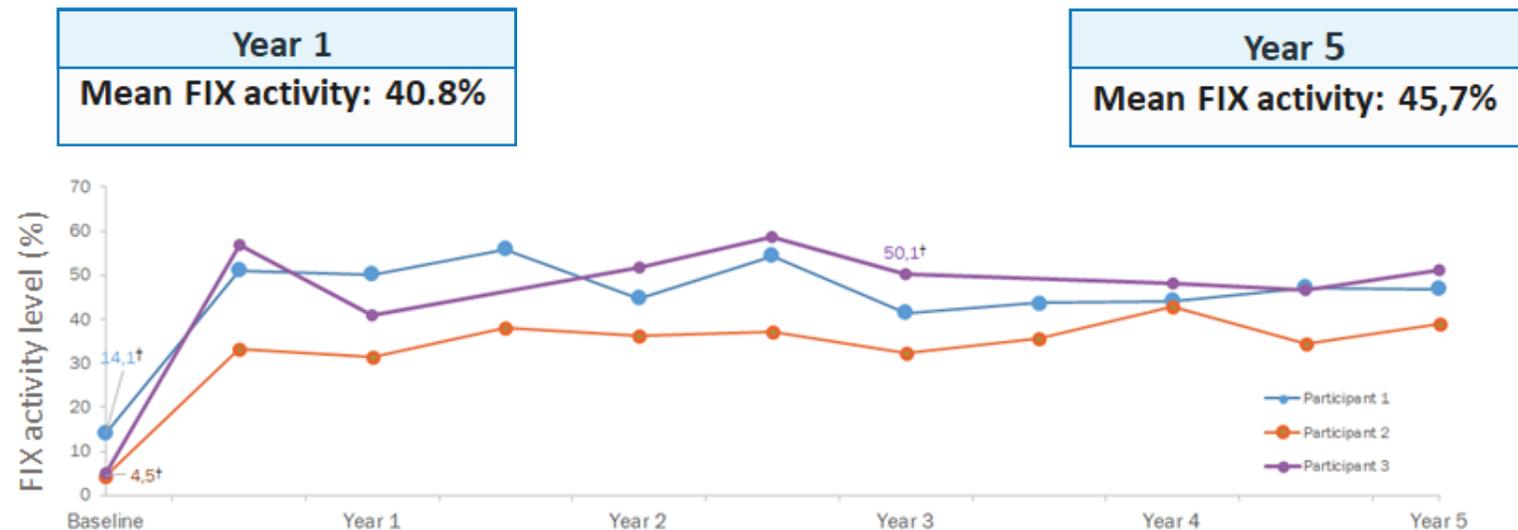
- 134 partecipanti hanno ricevuto un'infusione di 6×10^{13} vg/kg di vettori AAV5
- L'attività del FVIII diminuisce maggiormente nell'anno 1, per poi rallentare negli anni successivi raggiungendo un plateau



SIE incontra i pazienti

Etranacogene dezaparvovec: follow-up a cinque anni dallo studio clinico fase 1/2

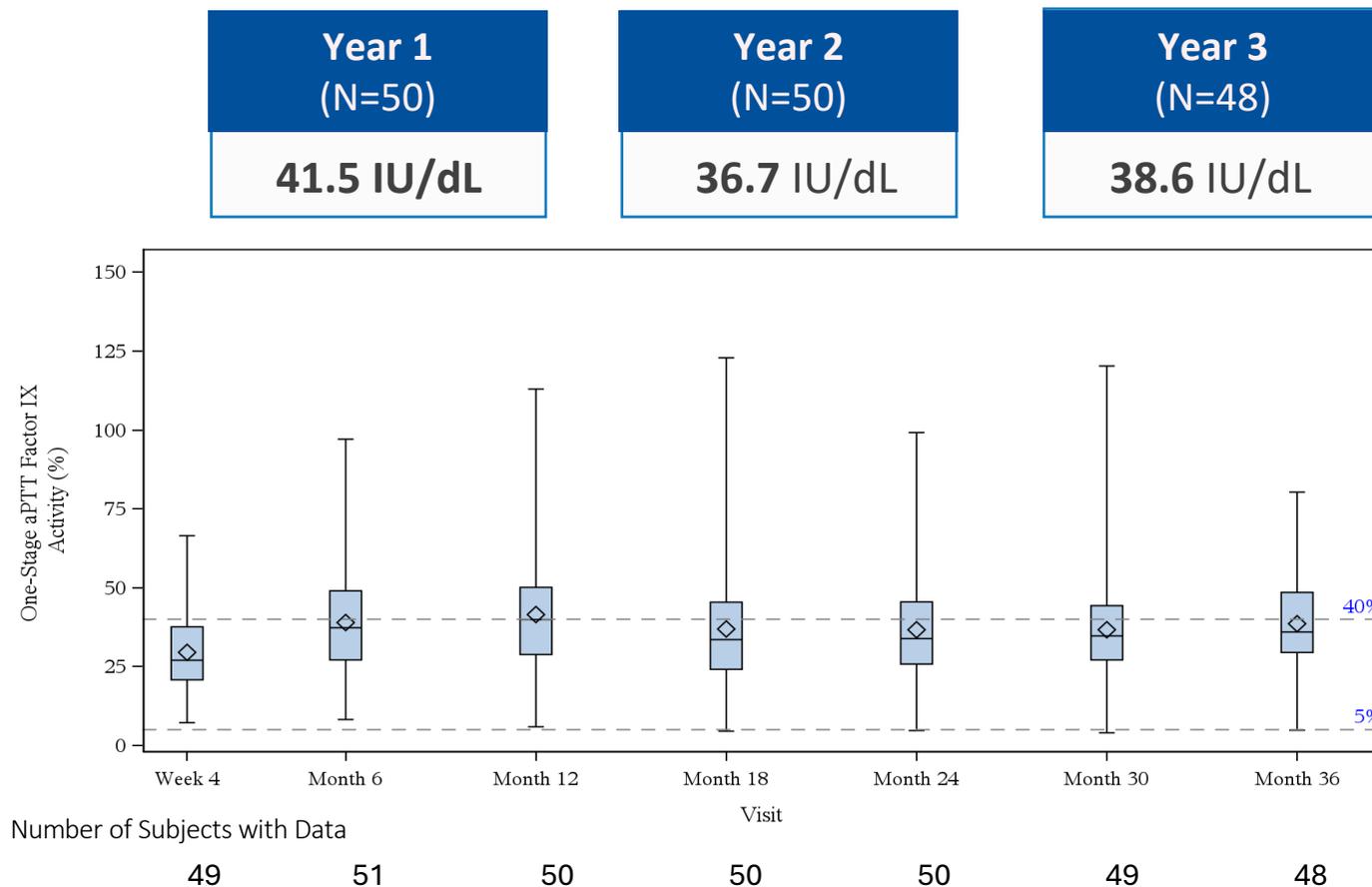
- 3 partecipanti infusi con 2×10^{13} vg/kg di vettori AAV5
- Attività stabile FIX
- 1 partecipante ha avuto 2 sanguinamenti (1 traumatico e 1 spontaneo durante l'anno 1 post-dose)
- 2 pazienti non hanno avuto sanguinamenti per tutti e 5 gli anni
- Nessun paziente è tornato alla profilassi FIX



SIE incontra i pazienti

Etranacogene dezaparvovec: FIX 4 anni dopo il trattamento - Studio di fase 3

54 partecipanti hanno ricevuto un'infusione di 2×10^{13} vg/kg di vettori AAV5



Complessivamente livelli stabili di FIX (37,4 UI/dL) nei 4 anni successivi al trattamento

**Al 4° anno dopo il trattamento:
98% (46/47) con livello di attività FIX $\geq 5\%$
34% (16/47) con livello di attività FIX $\geq 40\%$**

SIE incontra i pazienti

Indicazioni comportamentali dopo il trattamento con terapia genica



Contraccezione: per **6 mesi** pazienti e loro partner devono prevenire o posticipare la gravidanza (contraccezione a doppia barriera)

- **No donazione sperma**



No donazione sangue, organi, tessuti e cellule



No assunzione alcoolici per almeno **un anno**

- Particolare attenzione nei mesi successive all'infusione

Grazie per l'attenzione