



REGIONE DEL VENETO

Azienda
Ospedale
Università
Padova

Conferenza Stampa
19 giugno 2024





REGIONE DEL VENETO
Azienda
Ospedale
Università
Padova

Emofilia

Primo paziente in Veneto, e secondo in Italia, trattato con terapia genica

**Dott. Giuseppe Dal Ben
Direttore Generale AOUP**

Clinica Medica 1°

Sede di Due Centri Regionali

- **Centro Regionale HUB multidisciplinare per prevenzione, profilassi e trattamento avanzato dell'artropatia emofilica**
- **Centro Regionale per la prevenzione, diagnosi e terapia delle emofilie, trombofilie e patologie complesse dell'emostasi**

Accreditamento europeo

- **Accreditata come European Haemophilia Comprehensive Care Centres (EHCCC)**



REGIONE DEL VENETO

**Azienda
Ospedale
Università
Padova**

**Prof. Paolo Simioni
Direttore UOC Clinica Medica 1**

Emofilia: definizione

L'emofilia è **una malattia rara ereditaria** causata da un deficit di alcune proteine della coagulazione del sangue.

Chi ne è affetto ha una **maggior tendenza alle emorragie** sia spontanee sia post traumatiche.

L'emofilia **grave** in genere si manifesta precocemente e viene diagnosticata entro i primi due anni di vita.

L'emofilia è una patologia che interessa quasi esclusivamente il **sesso maschile** poiché il messaggio genetico è associato al cromosoma X di cui gli uomini hanno una sola copia.

L'**emofilia A** dovuta alla **carenza di fattore VIII** ha un'incidenza di un caso ogni 5000 - 10.000 nati maschi.

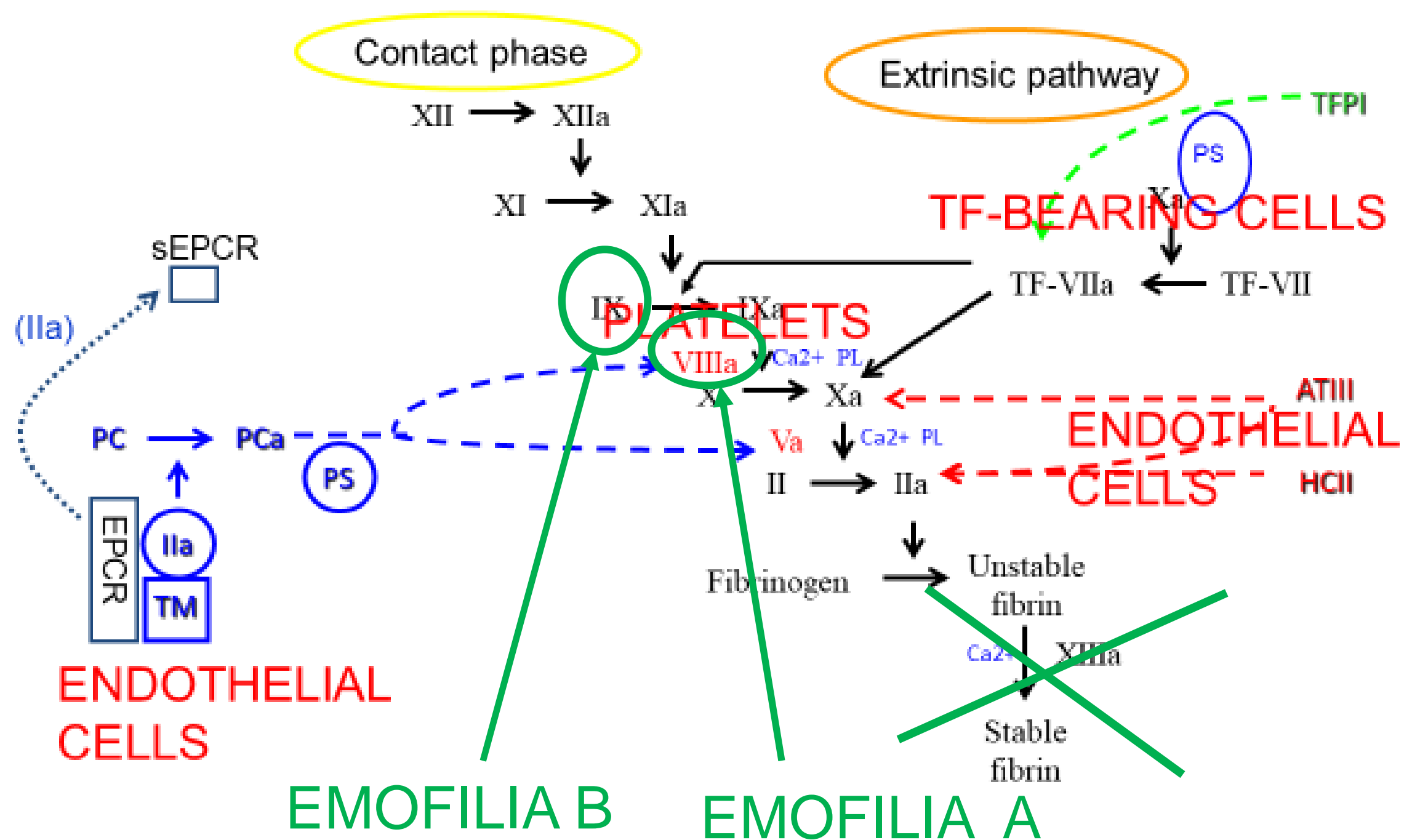
L'**emofilia B** dovuta alla **carenza di fattore IX** ha un'incidenza di un caso ogni 30.000 - 50.000 nati maschi.

Pazienti afferenti

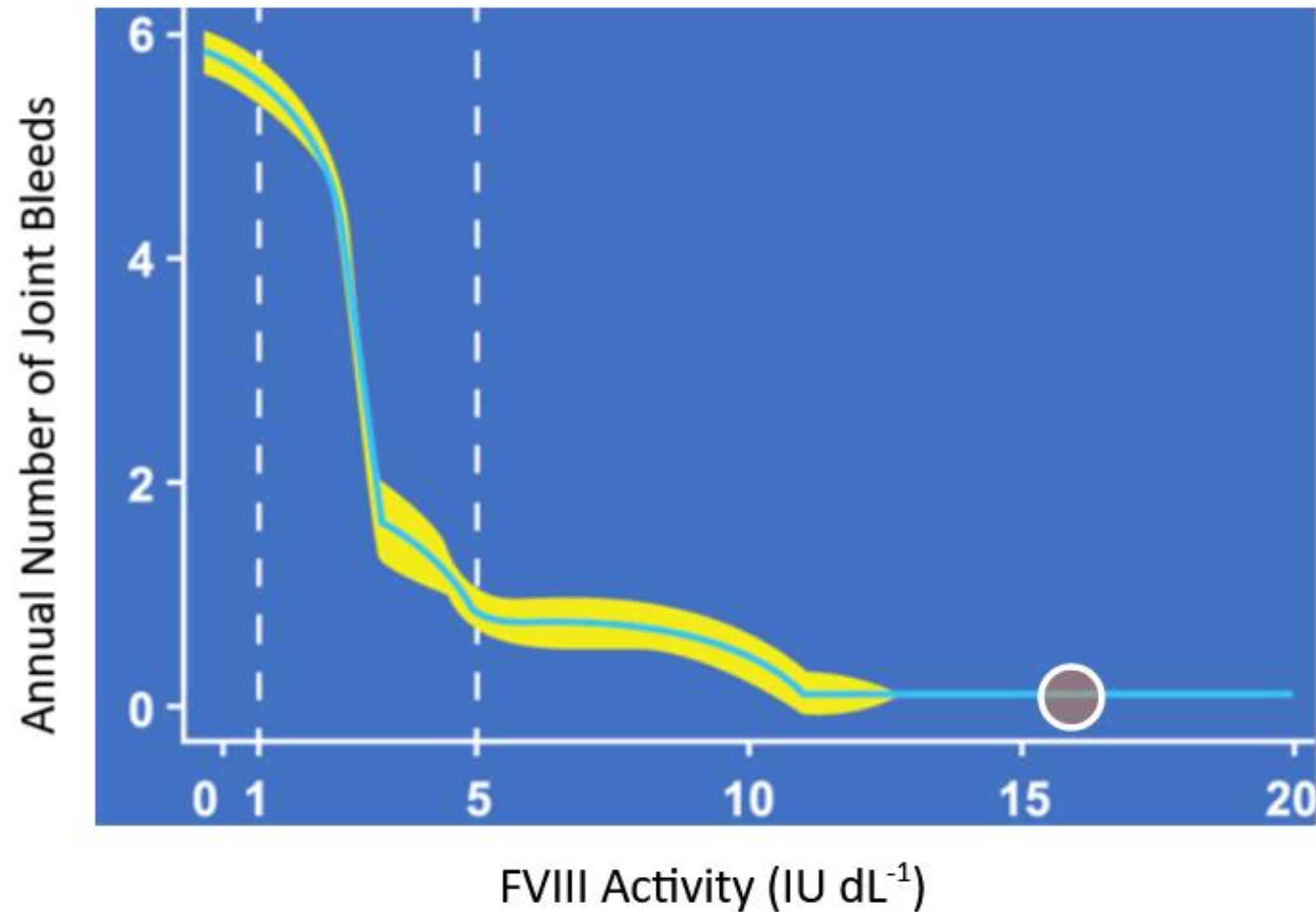
Malattia rara	Numero pazienti
	635
Emofilia A e B	202
Malattia di von Willebrand	285
Altri disordini emorragici rari della coagulazione	148
Piani terapeutici rilasciati/anno	833
Visite specialistiche/anno	1902
Esami di laboratorio eseguiti/anno	57921

La cascata coagulativa

CLOTTING CASCADE AND SYSTEMS OF PHYSIOLOGICAL INHIBITION



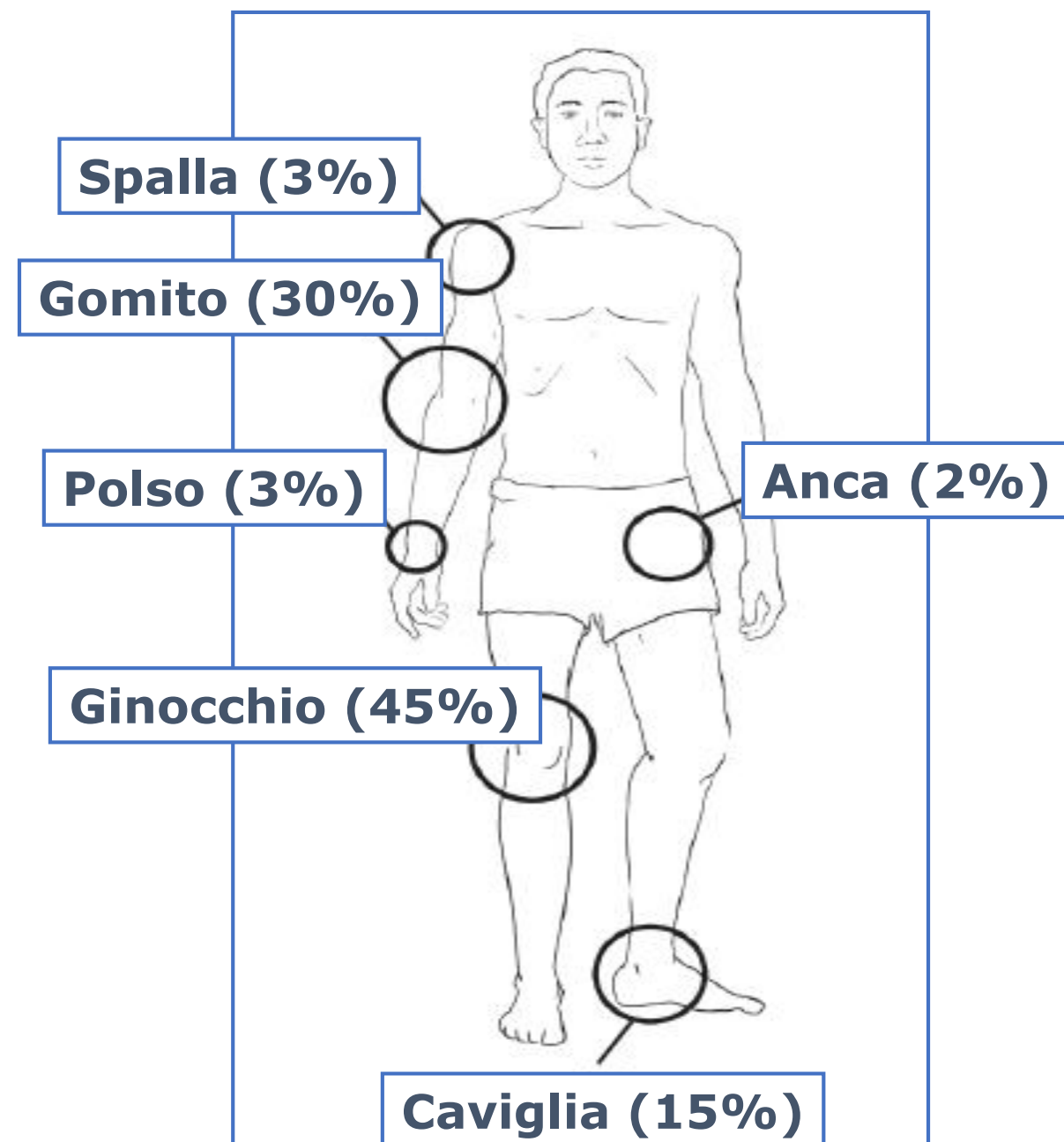
Joint Bleeding and Hemophilia Severity



Adapted from: Den Uijl IE, et al. *Haemophilia*. 2011;17(6):849-853.

Conseguenze dei sanguinamenti: sviluppo artropatia emofilica

Articolazioni colpite dal sanguinamento



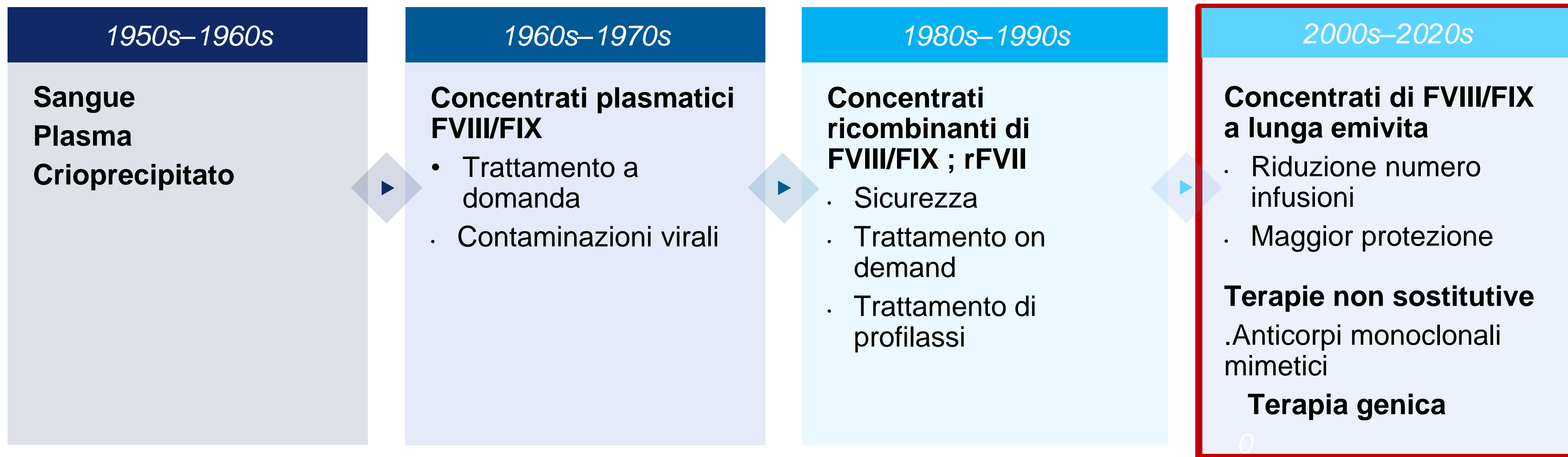
Conseguenza: severa artropatia



Figure 2. Severe arthropathy of the knee (A), elbow (B) and ankle (C): (A) shows subchondral cysts of various size, joint space compression, cartilage destruction, articular surface irregularities and changes in the joint axis. (B) shows a destroyed elbow joint and (C) shows spontaneous ankylosis of the ankle. Gauche: left, D: right.

*Bleeding incidence in different joints¹. 1. World Federation of Hemophilia (2005). Guidelines for the management of haemophilia; 2. Mulder K. (2006) World Federation of Hemophilia Exercises for people with haemophilia

Evoluzione del trattamento in emofilia



La profilassi è lo standard di cura accettato a livello globale per le persone affette da emofilia e presenta molti vantaggi rispetto al trattamento episodico. I benefici della profilassi comprendono la riduzione del sanguinamento, la riduzione delle complicanze muscoloscheletriche e il miglioramento della qualità della vita.^{3,4}

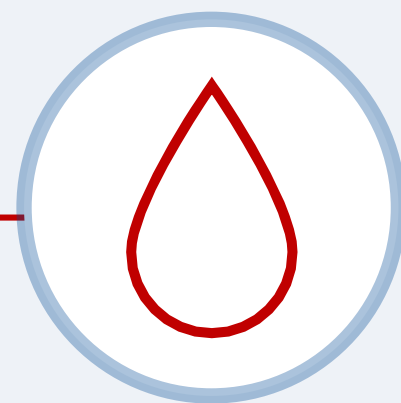
Emofilia: il carico di malattia attuale

Nonostante gli importanti progressi compiuti nel trattamento dell'emofilia, la malattia ancora oggi è correlata a un importante carico per il paziente



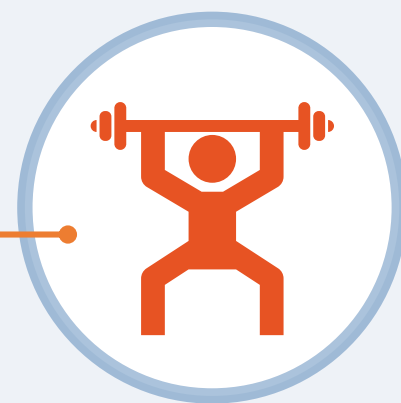
Carico terapeutico

- Somministrazione frequente
- Lesioni venose con i prodotti della terapia sostitutiva con FVIII
- Somministrazione per tutta la vita per via endovenosa o sottocutanea
- Mancata *compliance*



Carico clinico

- Emicizumab non tratta gli episodi di emorragia acuta. Necessità di ricorrere al FVIII per le emorragie da rottura, traumi e interventi chirurgici



Carico fisico

- Dolore cronico
- Artropatia grave e debilitante



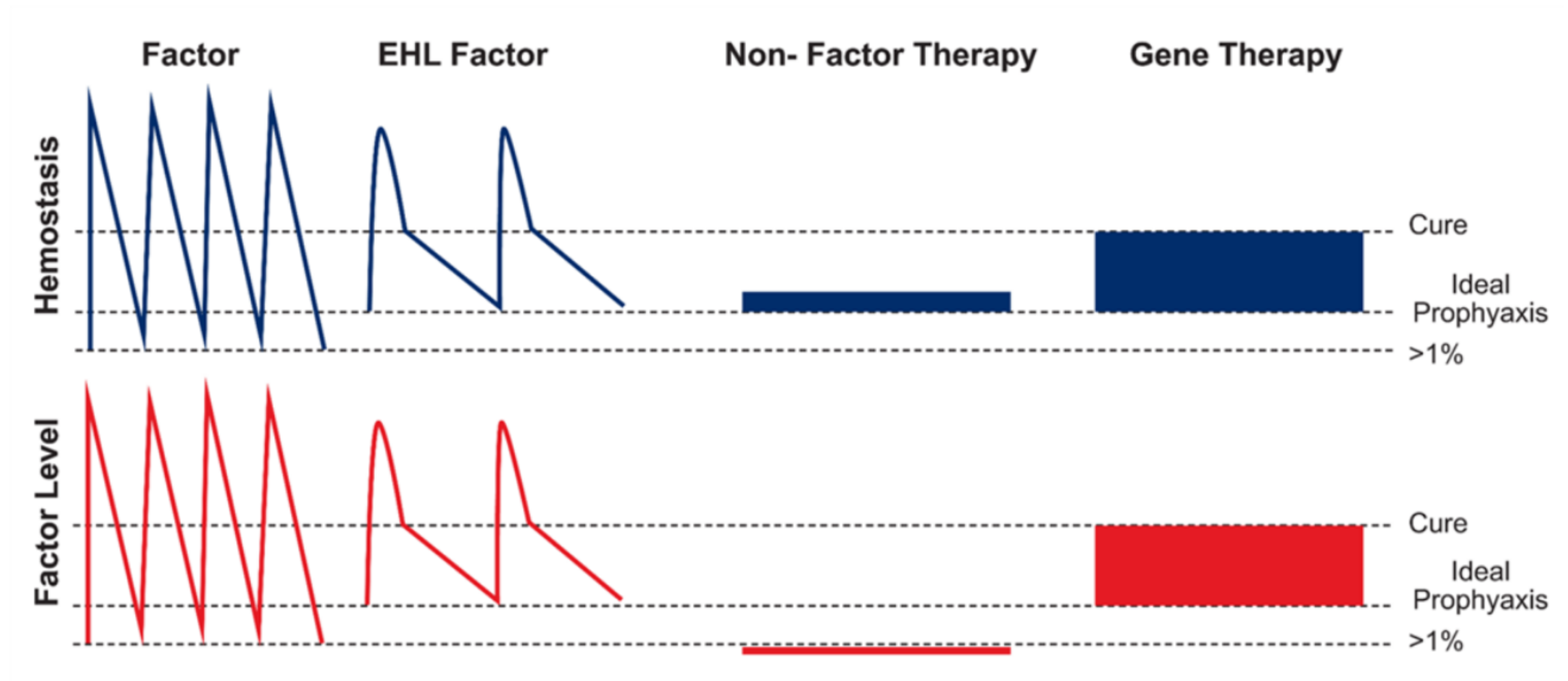
Carico psicologico

- Riduzione della qualità della vita
- Ansia e depressione
- Isolamento sociale
- Impatto negativo sulla vita sessuale



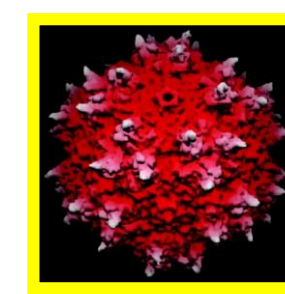
Carico sulle attività quotidiane

Novel Approaches to Hemophilia Therapy

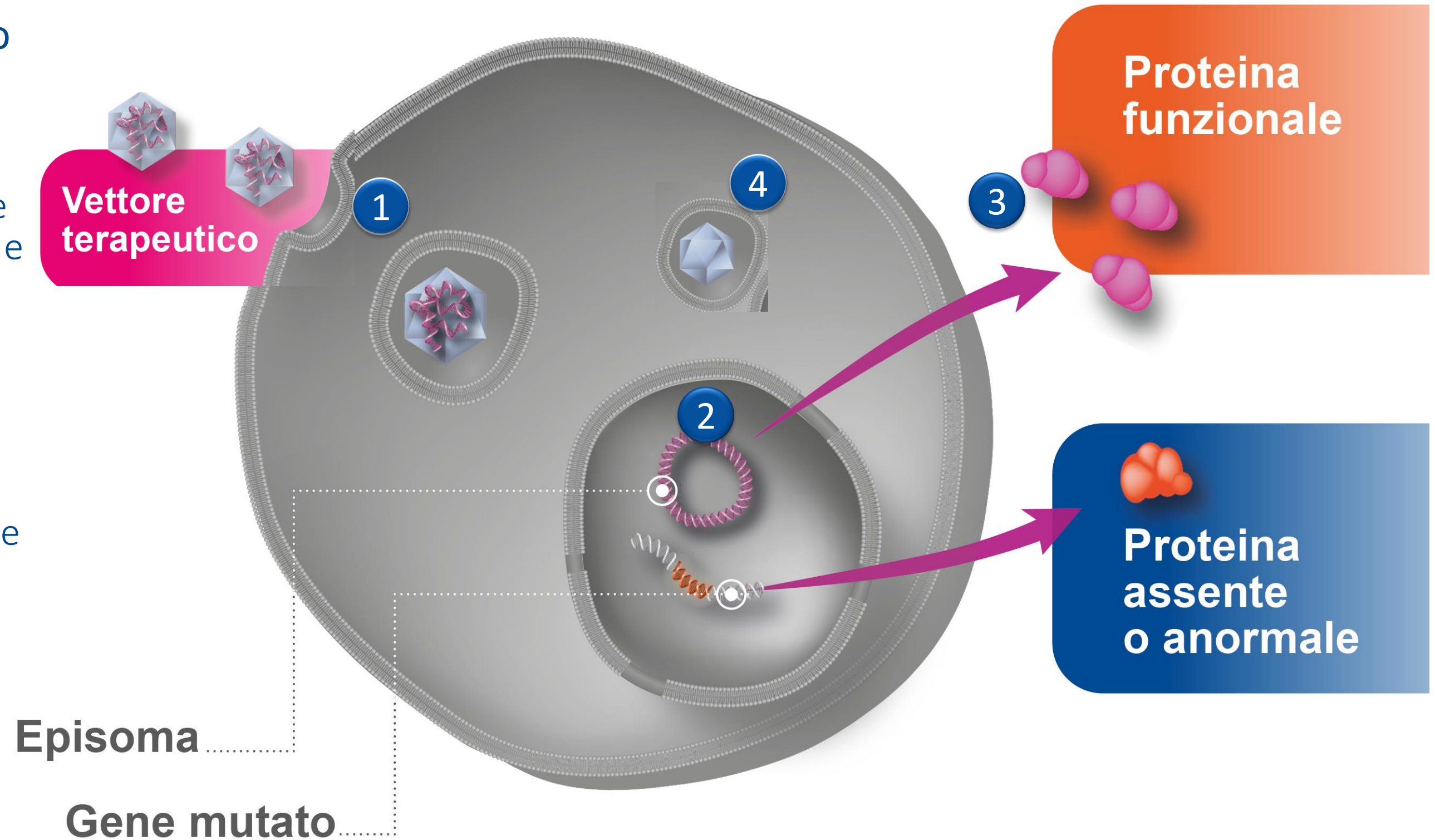


Arruda VR, et al. *Blood*. 2017;130:2251-2256.

Trasferimento genico AAV-mediato

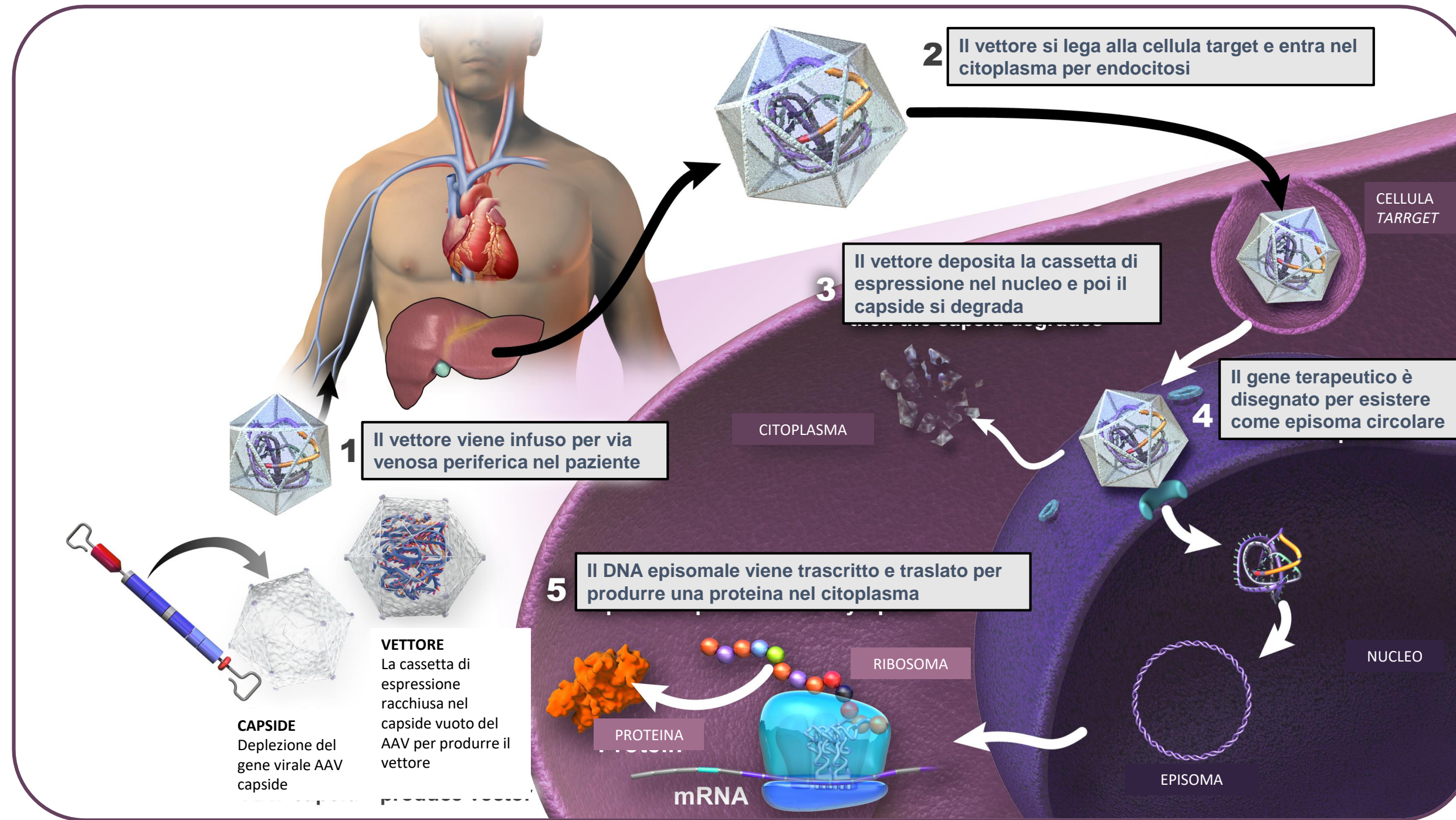
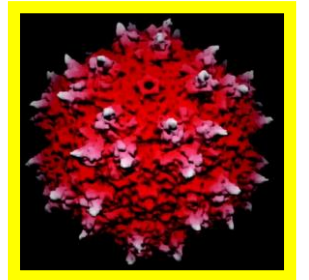


- 1 I vettori terapeutici entrano nella cellula bersaglio tramite endocitosi.
- 2 Le copie del gene funzionale possono passare nel nucleo e formare episomi (DNA circolare).
- 3 Le cellule bersaglio possono produrre proteine funzionali con le informazioni genetiche degli episomi.
- 4 I componenti dei vettori terapeutici possono essere liberati.



AAV: virus adeno-associato.

Meccanismo d'azione di trasferimento genico AAV-mediato



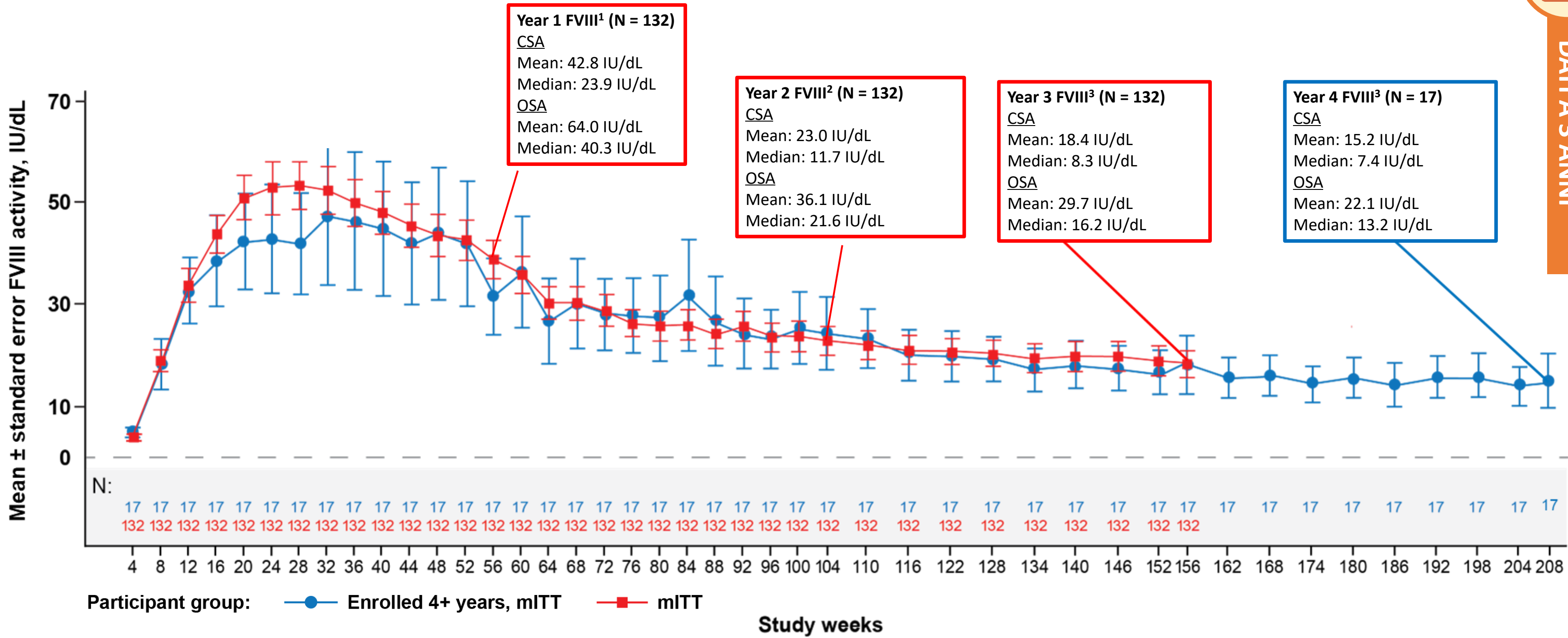
AAV: virus adeno-associato; mRNA: acido ribonucleico messaggero.

Castaman et al., 2022

Livelli di FVIII dopo somministrazione terapia genica

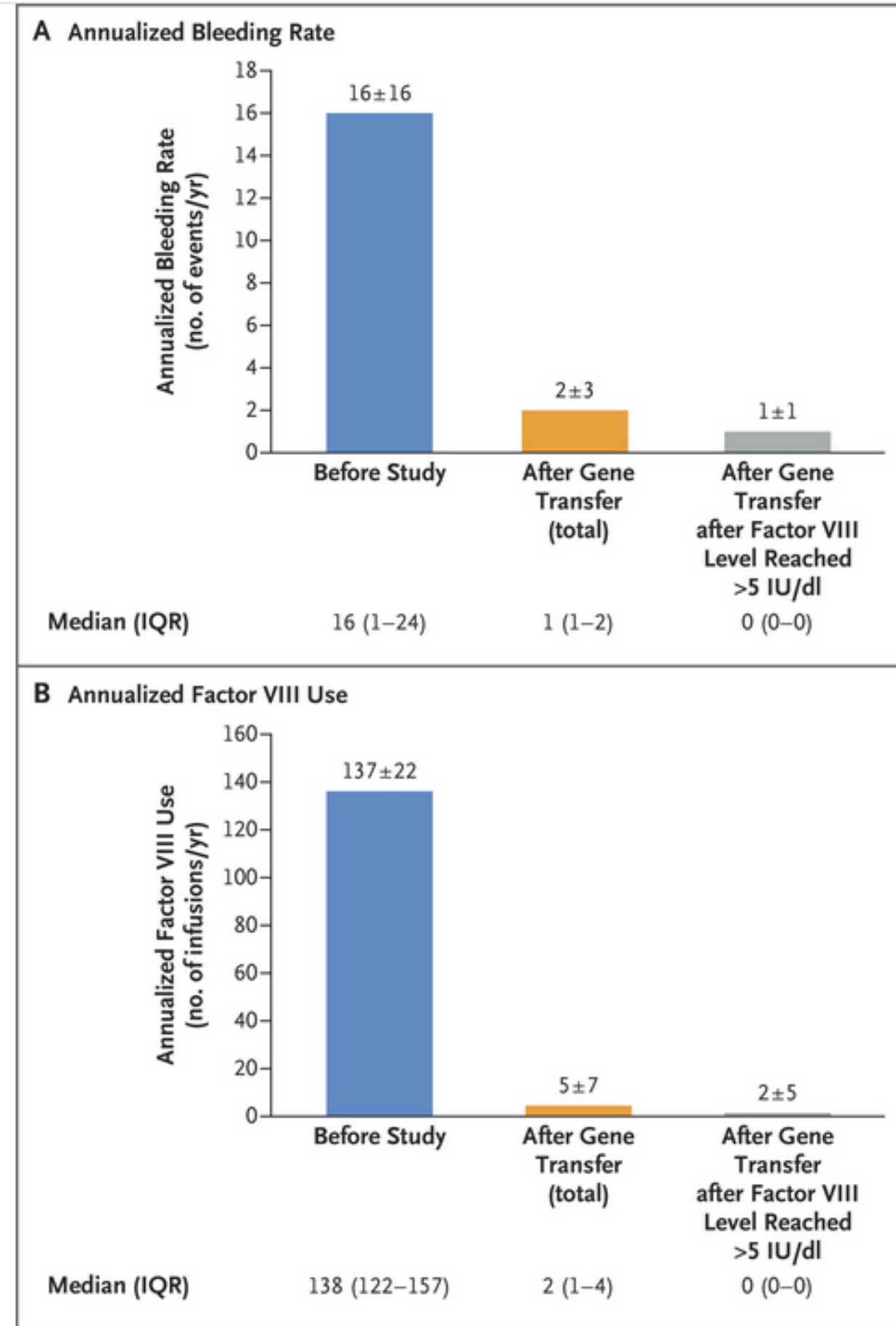


DATI A 3 ANNI



For participants who discontinued the study, missing FVIII values post-discontinuation were imputed to be 0 IU/dL through the data cutoff date for the analysis.
 CSA, chromogenic substrate assay; FVIII, factor VIII; mITT, modified intent-to-treat; OSA, one-stage assay.
 Mahlangu J et al. Oral presentation at GTH, Feb 21–24, 2023

Emorragie e utilizzo di fattore VIII dopo somministrazione terapia genica



Terapia genica in emofilia: vantaggi

- **Unica infusione endovenosa**
- **Livelli elevati di fattore sufficiente a prevenire il sanguinamento**
- **Paziente « libero » dalla malattia per un lungo periodo**

Staff clinico:

Paolo Simioni

Alessandra Aquilone

Marta Biolo

Elena Campello

Giuseppe Camporese

Fabio Dalla Valle

Luca Fabris

Simone Guglielmo

Ariela Hoxha

Angela Napolitano

Nicola Perin

Paolo Scarinzi

Chiara Simion

Luca Spiezia

Daniela Tormene

Ezio Zanon

Staff Amministrativo

Silvia Candian

Marina Paccagnan

Francesca Melcarne

Sostegno Ricerca :

Valentina Pettenuzzo

Sabrina Billato



Staff di laboratorio:

Valerio Azzaro

Cristiana Bulato

Giulio Ceolotto

Yahima Frion Herreira

Sabrina Gavasso

Alessandra Giannella

Giorgia Nuozi

Claudia Maria Radu

Graziella Saggiorato

Francesca Sartorello

Serena Toffanin

Camilla Venturin

Patrizia Zerbinati

Staff Infermieristico

Paola Berto

Elisabetta De Robbio

Chiara Zecchinato