

## Risultati dello studio clinico

Il presente documento riassuntivo illustra i risultati di un solo studio. I ricercatori devono prendere in esame i risultati di diversi tipi di studi per capire se un farmaco sperimentale è efficace, qual è il suo meccanismo d'azione e se prescriverlo ai pazienti è sicuro. I risultati di questo studio potrebbero differire da quelli di altri studi esaminati dai ricercatori.

**Sponsor:** Pfizer Inc.

**Medicinale studiato:** In questo studio non sono stati somministrati farmaci sperimentali

**Numero di protocollo:** C0371004

**Periodo dello studio:** Dal 17 settembre 2019 al 24 luglio 2023

**Titolo dello studio:** Uno studio per conoscere l'efficacia e la sicurezza del trattamento di routine sostitutivo di profilassi del fattore VIII (8) di coagulazione in adulti affetti da emofilia A

[Studio preliminare in aperto, con prodotto non sperimentale, multicentrico per valutare dati prospettici di efficacia e dati selezionati sulla sicurezza dell'attuale terapia sostitutiva di profilassi del fattore IX (FIX) o fattore VIII (FVIII) nel contesto delle cure abituali di partecipanti adulti affetti da emofilia B da moderatamente grave a grave (FIX:C $\leq$ 2%) che sono negativi per gli anticorpi neutralizzanti contro il vettore basato sul virus adeno-associato-spark100 (Benegene-1) e partecipanti adulti affetti da emofilia A da moderatamente grave a grave (FVIII:C $\leq$ 1%) che sono negativi per gli anticorpi neutralizzanti contro il vettore basato sul virus adeno-associato 6 (AAV6),

prima dei rispettivi studi terapeutici con terapia genica di Fase 3]

**Data del presente documento:** 16 Maggio 2024

**- Grazie! -**

Se ha partecipato a questo studio, Pfizer, lo Sponsor, desidera ringraziarLa.

La presente sintesi descrive i risultati dello studio. Per eventuali domande relative allo studio o ai risultati, La invitiamo a rivolgersi al medico o al personale del centro presso il quale ha partecipato.

## Perché è stato condotto questo studio?

---

### Che cos'è l'emofilia A?

L'emofilia A è una malattia emorragica ereditaria che colpisce soprattutto gli uomini. Si verifica a causa della mancanza di una proteina che aiuta la coagulazione del sangue. Questa proteina è chiamata fattore VIII (8) di coagulazione o FVIII. Le persone affette da emofilia A possono sviluppare facilmente lividure. È più probabile che sanguinino più a lungo del normale dopo un taglio o una ferita. Questo perché è difficile formare un coagulo di sangue per fermare l'emorragia. Gli eventi emorragici possono verificarsi anche all'interno dell'organismo, interessando diverse parti del corpo, come le articolazioni o i muscoli.

L'emofilia A è definita grave quando i livelli di "attività del FVIII" nel sangue sono inferiori all'1%. Si dice che è moderatamente grave quando i livelli di attività del FVIII sono esattamente dell'1%. L'intervallo normale dei livelli di attività del FVIII è compreso tra il 50% e il 150%. I livelli di attività del FVIII indicano la capacità del FVIII di aiutare il sangue a coagulare.

Attualmente, il trattamento dell'emofilia A prevede la sostituzione del FVIII quando necessario o a intervalli regolari e programmati, per aiutare a fermare o prevenire gli eventi emorragici. I trattamenti sostitutivi vengono somministrati sotto forma di iniezione in vena. La necessità regolare e frequente di sostituire il FVIII influisce sulla qualità della vita delle persone affette da emofilia A.

È in fase di sviluppo un nuovo modo di trattare l'emofilia A con il FVIII, chiamato "terapia genica". Un gene trasporta informazioni che determinano l'aspetto e le funzioni dell'organismo. Nei pazienti affetti da emofilia A, il gene che trasporta le informazioni per il FVIII non funziona correttamente. Di conseguenza, il FVIII manca o non funziona. Nell'emofilia A, la terapia genica agisce aggiungendo un "gene" FVIII direttamente nelle cellule del

fegato. Le cellule epatiche possono quindi produrre FVIII funzionante che viene immesso nel sangue per prevenire eventi emorragici.

Per trasferire il gene, si utilizza uno strumento di trasporto chiamato “vettore”. In questo studio è stato utilizzato un vettore virale chiamato virus adeno-associato 6 (AAV6). Il vettore non può causare la malattia, funziona solo come trasporto. La terapia genica può ridurre la necessità di un frequente trattamento sostitutivo del FVIII per prevenire gli eventi emorragici.

### **Qual è il farmaco studiato?**

In questo studio, i partecipanti non hanno ricevuto alcun farmaco sperimentale. Tutti i partecipanti hanno mantenuto la loro cura abituale e il loro programma attuale con il trattamento sostitutivo di profilassi del FVIII.

### **Qual era l'obiettivo di questo studio?**

- I ricercatori volevano conoscere l'efficacia del trattamento di routine sostitutivo di profilassi del FVIII per gestire gli eventi emorragici nei soggetti affetti da emofilia A.
- Volevano anche conoscere la sicurezza del trattamento di routine sostitutivo di profilassi del FVIII.
- Questo studio servirà a fornire informazioni per uno studio di Fase 3 in cui i pazienti affetti da emofilia A vengono trattati con la terapia genica. Gli studi di Fase 3 sono studi clinici per conoscere l'efficacia e la sicurezza di un farmaco sperimentale.

---

**I ricercatori desideravano rispondere ai seguenti interrogativi:**

---

---

**Quanti eventi emorragici si sono verificati nei partecipanti che avevano ricevuto un trattamento di routine sostitutivo di profilassi del FVIII durante lo studio?**

---

## **Come era strutturato lo studio?**

---

### **Come è stato condotto lo studio?**

Per diversi mesi, i ricercatori hanno osservato un gruppo di partecipanti allo studio che seguivano il loro trattamento di routine sostitutivo di profilassi del FVIII per scoprire quanti eventi emorragici si verificavano durante lo studio.

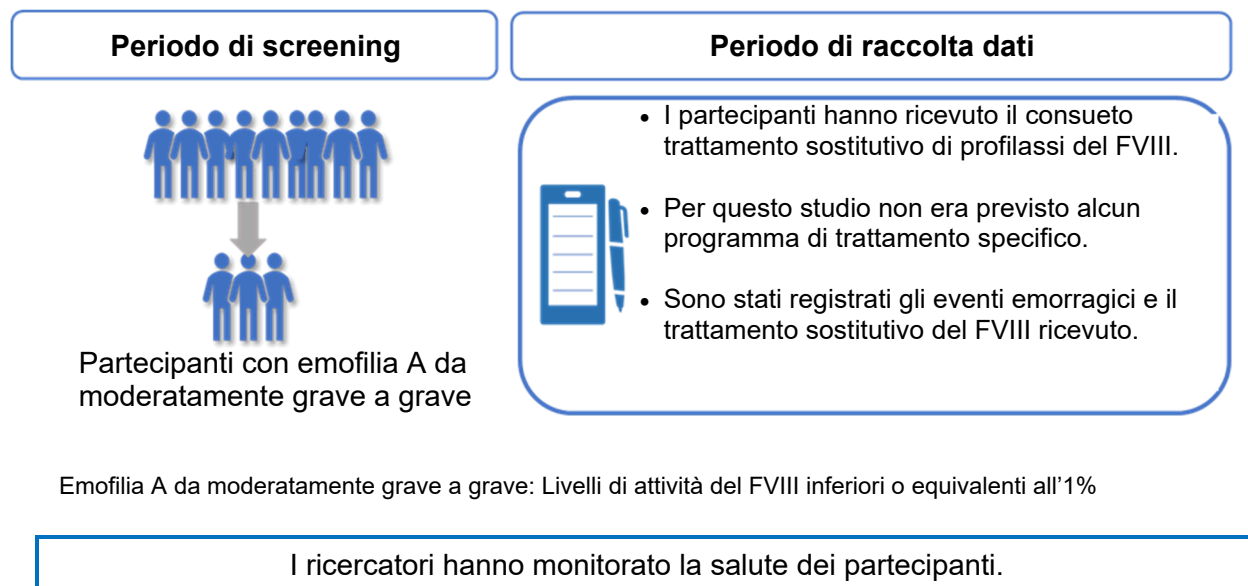
Si trattava di uno studio condotto “in aperto”, in cui sia i ricercatori sia i partecipanti allo studio erano a conoscenza del trattamento somministrato.

Lo studio si svolgeva in due periodi: un periodo di screening e un periodo di raccolta dei dati (Figura 1).

Durante il periodo di screening, i ricercatori hanno verificato chi potesse partecipare a questo studio. Durante il periodo di raccolta dei dati, ai partecipanti che erano già in trattamento di routine sostitutivo di profilassi del FVIII è stato chiesto di registrare gli eventi emorragici e il trattamento sostitutivo del FVIII ricevuto in un diario elettronico (eDiary) fino alla fine della loro partecipazione allo studio. Per questo studio non era previsto alcun programma di trattamento specifico. I partecipanti hanno continuato a ricevere il consueto trattamento sostitutivo del FVIII.

I ricercatori hanno monitorato la salute dei partecipanti per tutta la durata dello studio.

## Figura 1. Come era strutturato lo studio



### Dove si è svolto lo studio?

Lo Sponsor ha condotto questo studio in 35 centri in 18 Paesi, in Australia, Asia, Europa, Medio Oriente, Nord America e Sud America.

### Quando si è svolto lo studio?

È iniziato il 17 settembre 2019 e si è concluso il 24 luglio 2023.

### Chi ha partecipato allo studio?

Lo studio ha incluso partecipanti affetti da emofilia A moderatamente grave o grave, in terapia sostitutiva stabile del FVIII come trattamento di profilassi e con almeno 150 giorni di precedente esposizione al trattamento con FVIII. Non presentavano malattie epatiche significative. Non presentavano “anticorpi” che potessero interferire con il trattamento sostitutivo del FVIII (inibitori del FVIII). Gli anticorpi sono sostanze che l’organismo utilizza per combattere un’infezione o elementi estranei come batteri o virus. A volte l’organismo vede il FVIII sostitutivo come una sostanza estranea e produce

anticorpi per distruggerlo. Questi inibitori del FVIII potrebbero impedire al trattamento di funzionare. I partecipanti non presentavano anticorpi contro il vettore virale AAV6. Se sono presenti anticorpi contro l'AAV6, non permetteranno al vettore di veicolare il gene alle cellule epatiche affinché producano FVIII.

- Hanno partecipato in totale 101 uomini
- Tutti i partecipanti avevano un'età compresa tra i 18 e i 64 anni, come richiesto dallo studio. L'età media dei partecipanti era di 32 anni.

I partecipanti dovevano essere trattati fino alla fine del periodo di raccolta dei dati per questo studio. Dei 101 partecipanti che hanno iniziato questo studio, 99 hanno portato a termine il periodo di raccolta dati.

Due partecipanti non hanno terminato il periodo di raccolta dati perché:

- un partecipante non era più disponibile per il follow-up;
- un partecipante non soddisfaceva più i requisiti di partecipazione allo studio.

## Quanto è durato lo studio?

La maggior parte dei partecipanti che sono stati arruolati nello studio ha dovuto trascorrere almeno 6 mesi nel periodo di raccolta dati. I partecipanti sono rimasti nello studio finché non sono stati ritenuti pronti per entrare nello studio di Fase 3 presso un centro clinico. Complessivamente, i partecipanti allo studio sono rimasti nel periodo di raccolta dati per una media di 10 mesi. Il completamento dell'intero studio ha richiesto 3 anni e 10 mesi.

Quando lo studio si è concluso nel luglio 2023, lo Sponsor ha iniziato ad analizzare le informazioni raccolte e ha poi creato una relazione dei risultati. Questo è un riassunto di tale relazione.

## Quali sono stati i risultati dello studio?

---

### **Quanti eventi emorragici si sono verificati nei partecipanti che avevano ricevuto un trattamento di routine sostitutivo di profilassi del FVIII durante lo studio?**

Per questo studio, i ricercatori hanno utilizzato i dati disponibili degli eDiary dei pazienti per scoprire il numero medio di eventi emorragici che potevano verificarsi in un anno.

È stato riscontrato che il numero medio di eventi emorragici nell'arco di un anno è stato di circa 6.

Ciò non significa che tutti i pazienti in questo studio abbiano ottenuto questi risultati. Questo è un riepilogo soltanto di alcuni dei principali risultati di questo studio. Altri studi potrebbero presentare risultati diversi.

## Quali problemi medici hanno manifestato i partecipanti durante lo studio?

---

I ricercatori hanno registrato tutti i problemi medici che i partecipanti hanno manifestato durante lo studio. I partecipanti potrebbero aver avuto problemi medici per motivi non legati allo studio (ad esempio, causati da una patologia di base o manifestatisi per caso). Oppure, i problemi medici potrebbero essere stati causati dal trattamento in studio o da un altro medicinale che il partecipante stava assumendo. A volte la causa di un problema medico è ignota. Grazie al confronto dei problemi medici di vari gruppi di trattamento in diversi studi, i medici cercano di capire quali sono gli effetti che un farmaco in studio potrebbe avere su un partecipante.



Nove (9) partecipanti su 101 (9%) in questo studio hanno avuto almeno 1 problema medico. Un (1) partecipante ha abbandonato lo studio a causa di problemi medici. Tutti i problemi medici riferiti da 9 partecipanti sono descritti nella Tabella 1.

Sotto sono riportate le istruzioni su come leggere la Tabella 1.

### Istruzioni per la comprensione della Tabella 1.

- La **prima** colonna della Tabella 1 elenca i problemi medici che sono stati comunemente riferiti durante lo studio. Sono elencati tutti i problemi medici riferiti dai partecipanti.
- La **seconda** colonna indica quanti dei 101 partecipanti che assumevano il trattamento sostitutivo di profilassi del FVIII hanno riferito ciascun problema medico. Accanto a questo numero c'è la percentuale dei 101 partecipanti che assumevano il trattamento sostitutivo di profilassi del FVIII che hanno riferito il problema medico.
- Utilizzando queste istruzioni, si può notare che 1 dei 101 (1%) partecipanti che hanno ricevuto il trattamento di routine sostitutivo di profilassi del FVIII ha riportato un'emorragia nell'esofago o nello stomaco.

**Tabella 1. Problemi medici comunemente riferiti dai partecipanti allo studio**

<b>Problema medico</b>	<b>Trattamento sostitutivo di profilassi del FVIII (101 partecipanti)</b>
<b>Sanguinamento nell'esofago o nello stomaco</b>	1 partecipante su 101 (1%)
<b>Sanguinamento delle articolazioni</b>	1 partecipante su 101 (1%)
<b>Sanguinamento delle emorroidi (le emorroidi sono vene gonfie nella parte inferiore del retto e dell'ano)</b>	1 partecipante su 101 (1%)
<b>Mano rotta</b>	1 partecipante su 101 (1%)
<b>Cancro dei globuli bianchi, coinvolti nelle difese dell'organismo</b>	1 partecipante su 101 (1%)
<b>Depressione</b>	1 partecipante su 101 (1%)
<b>Infezione delle ferite</b>	1 partecipante su 101 (1%)
<b>Dolore muscolare</b>	1 partecipante su 101 (1%)

<b>Dolore alla gola o alla bocca</b>	1 partecipante su 101 (1%)
<b>Pressione o stiramento del nervo a livello del gomito</b>	1 partecipante su 101 (1%)

## **I partecipanti allo studio hanno manifestato problemi medici gravi?**

---

Un problema medico è considerato “grave” quando è pericoloso per la vita, necessita di cure ospedaliere o lascia problemi permanenti.

Ci sono stati quattro (4) partecipanti (4%, o 4 partecipanti su 101 ) che hanno avuto un problema medico grave.

- Un (1) partecipante ha avuto un'emorragia nell'esofago o nello stomaco; 1 ha avuto un'emorragia alle emorroidi; 1 ha avuto un'infezione a una ferita e 1 ha avuto un cancro dei globuli bianchi, coinvolti nelle difese dell'organismo.

Nessun partecipante è morto durante lo studio.

## Dove è possibile reperire ulteriori informazioni su questo studio?

---

In caso di domande sui risultati del Suo studio, La invitiamo a rivolgersi al medico o al personale del Suo centro di riferimento.

Per maggiori dettagli sul protocollo di studio, visiti:

[www.pfizer.com/research/  
research\\_clinical\\_trials/trial\\_results](http://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/trial_results)

Utilizzi il numero di protocollo  
**C0371004**

La relazione scientifica completa di questo studio è disponibile online ai seguenti indirizzi:

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Utilizzi il codice identificativo dello studio **NCT03587116**

[www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)

Utilizzi il codice identificativo dello studio  
**2017-001271-23**

Ricordi che i ricercatori esaminano i risultati di molti studi per scoprire quali farmaci potrebbero essere efficaci e sicuri per i pazienti.

Ancora una volta, se ha partecipato a questo studio, **grazie** per essersi offerto volontario.



Facciamo ricerca per riuscire a trovare i modi migliori di aiutare i pazienti e il Suo contributo è stato prezioso!