

# **Jaunās ārstēšanas iespējas hemofilijai un citiem asins recēšanas traucējumiem: periodisks EHC apskats**

**Pirmais izlaidums**

**2018. gada maijs**

**Tulkojums latviski: 2018.gada jūlijs**

# Jaunās ārstēšanas iespējas hemofilijai un citiem asins recēšanas traucējumiem: periodisks EHC apskats

Izlaidums 1/2018

Maijs 2018

Tulkojums latviski:  
2018.gada jūlijs

## SATURA RĀDĪTĀJS

[Kopsavilkums..... 03. lpp](#)

[Klīnisko pētījumu fāžu skaidrojums ..... 04. lpp](#)

[Hemofilija A ..... 07. lpp](#)

Standarta produkti

Ilgas iedarbības medikamenti

Neaizstājamo terapijas

Gēnu terapija

[Hemofilija B ..... 19. lpp](#)

Standarta produkti

Ilgas iedarbības medikamenti

Neaizstājamo terapijas

Gēnu terapija

[Hemofilija un inhibitori ..... 24. lpp](#)

Apkārtejošie medikamenti

Imūntolerances indukcija

Gēnu terapija

[Villebranda slimība ..... 29. lpp](#)

[Farmācijas uzņēmumu aina ..... 30. lpp](#)

### Saistību atruna:

Šo publikāciju sagatavoja Eiropas Hemofilijas konsorcijs (EHC) pirmkārt kā izglītojošu materiālu savām Nacionālajām dalīborganizācijām (NMO). Apstāklis, kad nepārtraukti mainās terapeitiskā vide, mūsu mērķis ir periodiski sagatavot pārskatus par jaunumiem. Iekļautā informācija un viedokļi ir EHC Jauno produktu darba grupas kolektīvs ieguldījums. EHC neveic medicīnisku ārstēšanu un nekādā gadījumā nerekomendē konkrētu ārstēšanu atsevišķiem indivīdiem. EHC neuzņemas nekādu atbildību par zāļu devu vai citu ārstēšanas rekomendāciju pareizību šajā publikācijā. Šo iemeslu dēļ indivīdiem stingri ieteikts meklēt medicīnisku konsultāciju un/vai izmantot drukātus farmācijas kompāniju materiālus pirms jebkuru šeit minēto medikamentu izmantošanas. EHC neiesaka nevienu atsevišķu medikamentu vai ražotāju, jebkura norāde uz medikamenta nosaukumu nav EHC rekomendācija vai ieteikums.

## KOPSAVILKUMS

Laipni lūdzam pirmajā Eiropas Hemofilijas konsorcijs (EHC) periodiskajā jauno hemofilijas un citu asins recēšanas traucējumu ārstēšanas iespēju apskatā.

Šī apskata mērķis ir pirmkārt palīdzēt izglītēt EHC nacionālās dalīborganizācijas (NMO) un palīdzēt tām nodrošināt savus biedrus un aprūpētājus ar vispārīgu pārskatu un skaidrojumu par strauji mainīgo medicīnas produktu attīstību reto asins recēšanas traucējumu jomā. EHC iedrošina savas dalīborganizācijas izmantot un adaptēt šo publikāciju savām vajadzībām, bet neuzņemas atbildību par jebkurām ieviestajām korekcijām.

Šajā publikācijā ietvertā informācija aptver nesenos lielākos uzlabojumus un ir sadalīta pēc slimību veidiem, par ko ir šis pārskats. Šī publikācija periodiski tiks atjaunota.

Šajā publikācijā ietvertā informācija ir apkopota no vairākiem avotiem, tajā skaitā no prezentācijām nesenās zinātniskās sanāksmēs (piemēram, EHC Jauno tehnoloģiju seminārā, EAHAD kongresā), mājas lapās (piemēram, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) un no farmācijas kompānijām ar tām sazinoties rakstiski. Tad tā tika apkopota un uzrakstīta viegli saprotamā valodā. Par to mēs pasakāmies un izsakām atzinību Declan Noone.

EHC ir arī pateicīga Jauno produktu darba grupai, kas uzraudzīja šīs publikācijas saturu un ražošanu. Tās locekļi ir:

- Asst Prof Brian O'Mahony, EHC prezidents
- Dr Radoslaw Kaczmarek, EHC valdes loceklis
- Prof Mike Makris, EHC Medical Advisory Group (MAG) loceklis
- Prof Flora Peyvandi, EHC Medical Advisory Group (MAG) locekle
- Dr Dan Hart, EHC Medical and Scientific Advisory Group (MASAG) loceklis
- Mariëtte Driessens, EHC brīvprātīgā
- Uwe Schlenkrich, EHC brīvprātīgais

EHC patiesi priecājas par *visiem* ārstēšanas uzlabojumiem, no kā pacienti gūs labumu nākotnē. EHC saglabā neitralitāti par jebkuru produktu tipu vai klasi, kas pieminēta šajā publikācijā.

Mēs ceram, ka šī informācija ir noderīga, un varam atbildēt uz Jūsu jautājumiem.

Ar cieņu,

Brian O'Mahony  
EHC prezidents

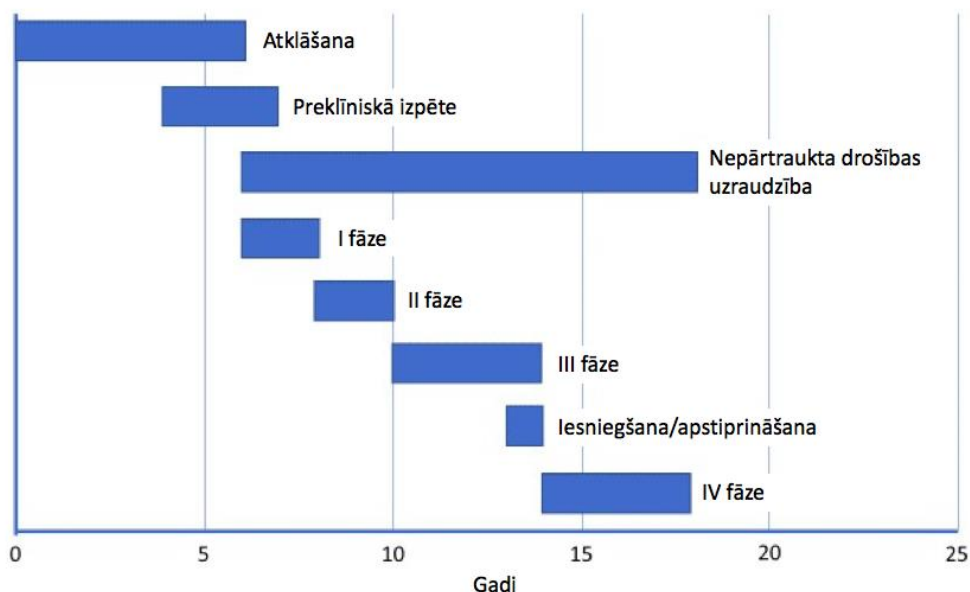
Amanda Bok  
EHC izpilddirektore

## KLĪNISKO PĒTĪJUMU FĀŽU SKAIDROJUMS

### Kas ir klīnisko pētījumu fāzes?

Klīniskos pētījumus parasti veic fāzēs, kas seko viena otrai. Katra fāze tiek veidota tā, lai atbildētu uz noteiktiem jautājumiem. Pārzināt klīnisko pētījumu fāzes ir būtiski, jo tas var jums dot nojausmu par to, cik daudz ir zināms par medikamentu, kas tiek pētīts.

1.attēls: Fāzes un aptuvenais laiks no klīniskā pētījuma uzsākšanas līdz apstiprināšanai



### I fāze: vai medikaments ir drošs?

Jaunu medikamentu I fāzes pētījumi parasti ir pirmie, kuros tiek iesaistīti cilvēki. I fāzes klīniskā pētījuma svarīgākais iemesls ir noskaidrot informāciju par jaunā medikamenta devu, kas var tik dota droši, bez nopietnām blakusparādībām. Lai gan medikaments jau ir ticis pārbaudīts laboratorijā uz dzīvniekiem, blakusparādības cilvēkiem ne vienmēr var paredzēt. Šie pētījumi palīdz izvēlēties jauno medikamentu labāko ievadīšanas veidu.

#### Galvenie punkti pētījumu I fāzē:

- Pirmie daži cilvēki pētījumā bieži saņem ļoti mazu medikamenta devu un tiek rūpīgi novēroti. Ja ir tikai nenožīmīgas blakusparādības, nākamie pētījuma dalībnieki var saņemt lielāku devu. Šis process turpinās, kamēr ārsti atrod tādu devu, kas visticamāk būs efektīva pie pieņemama blakusparādību līmeņa.
- I fāzes laikā uzmanība tiek pievērsta tam, ko medikaments dara ar ķermeni un ko ķermenis dara ar medikamentu. Hemofilijas gadījumā tas nozīmē, ko VIII vai IX koagulācijas faktora (attiecīgi, FVIII vai FIX) papildus molekula dara olbaltumvielai, jeb kā medikaments sabrūk. Gēnu terapijas gadījumā, drīzāk skatās uz to, kā ķermenis atbild uz kapsīdu, kas piegādā FVIII vai FIX gēnu.
- Šajā posmā lielākais uztraukums ir par drošību. Ārsti cieši uzrauga pētījuma dalībniekus un pamana jebkuru nopietnu blakusparādību. Salīdzinoši mazā pētījuma dalībnieku skaita dēļ I fāzes pētījumos nevar novērot retas blakusparādības, kas atklājas tikai vēlākā izpētē.
- Šie pētījumi parasti iekļauj nelielu cilvēku skaitu. Hemofilijas gadījumā tas ir starp 5 un 20 cilvēkiem.

## II fāze: vai medikaments strādā?

Ja jauns medikaments ir pierādījis, ka ir salīdzinoši drošs I fāzes pētījumu laikā, tad to var pārbaudīt II fāzes pētījumos. Šajā fāzē ārsti meklē tādus ieguvumus vai atbildi, kas atkarīga no ārstēšanas mērķa un var attiekties uz starp-iznākumu (piemēram, faktora līmeņa pieaugumu). Ilgas iedarbības produktu (EHL) pētījumos var skatīties, cik daudz faktora ir nepieciešams, lai ar vienu vai divām injekcijām apturētu asiņošanu. Gēnu terapijā var skatīties, kāda deva ir nepieciešama, lai palielinātu faktoru līdz tādām līmenim, kas nodrošinās pasargāšanu no asiņošanas un cik daudz asiņošanas notiek pie šāda līmeņa.

### Galvenie punkti pētījumu II fāzē:

- Parasti piedalās 15 līdz 50 pacienti ar vienu asins recēšanas traucējumu (hemofiliju A vai B, Villebranda slimību, vai ar inhibitoriem), kas saņem jauno medikamentu pētījuma II fāzē. Viņus ārstē, izmantojot tādu metodi un devu, kas pierādīta kā drošākā un efektīvākā pētījuma I fāzē.
- Pētījuma II fāzē parasti visi pacienti saņem vienādu devu. Dažos II fāzes pētījumos pacientus pēc nejaušības principa sadala dažādās ārstēšanas grupās (līdzīgi, kā tas notiek pētījumu III fāzē). Šīs grupas var saņemt atšķirīgu devu vai saņemt medikamentu atšķirīgos veidos, lai noteiktu, kurš demonstrē labāko drošības un efektivitātes līdzsvaru.
- Pētījumu II fāzi parasti veic hemofilijas centros.

Ja pietiekami daudz pacienti iegūst no ārstēšanas šajā fāzē, un ja blakusparādības ir pieņemamas, pētījumam ļauj veikt III fāzi. Turpinot novērot reakcijas, pētījumu komanda turpina novērot blakusparādības.

## I/II fāze

Hemofilijas gadījumā, dažiem pētījumiem ir tikai viena - I/II fāze. Tā parasti notiek apstākļos, kad ir ierobežots pieejamo pacientu skaits, kā tas ir retām slimībām. Parasti tas nozīmē, ka pirmā, mazā (I fāzes) ārstēto pacientu grupa, kur ārsti novēro ne tikai drošību, bet arī uzreiz medikamenta efektivitāti un vai medikaments ir drošs, tiek ārstēta un analizēta reizē ar otro, lielāku grupu. Pirmās un otrās fāzes kombinēšana ļauj ātrāk atbildēt uz pētījuma jautājumiem vai to izdarīt ar mazāku pacientu skaitu.

## III fāze: vai tas ir labāk par jau pieejamo?

Medikamentiem, kas jau pierādījuši savu iedarbību izpētes II fāzē, pirms saņemt atļauju vispārīgai lietošanai, jāveic vēl viena pārbaudes fāze. Klīniskā pētījuma III fāzē salīdzina jaunā medikamenta drošību un efektivitāti ar esošo ārstēšanas standartu vai placebo (produktiem, kas nesatur aktīvo vielu). To parasti dara randomizētos (nejaušinātos) pētījumos; tas ir tādos, kur nejauši sadalīts, kurš saņems kuru no diviem medikamentiem, lai mazinātu sistemātiskas kļūdas. Randomizācija netiek bieži lietota hemofilijas klīniskajos pētījumos vairāku iemeslu dēļ. Pētījums var sekot pacienta ārstēšanai ar pieejamo medikamentu pirms jaunā medikamenta uzsākšanas, vai ierakstīt laika periodu ar pieejamo medikamentu, kam seko pacientu pārslēgšana uz jauno medikamentu dažādos līmeņos, piemēram, kad ārstēšana pēc vajadzības tiek nomainīta ar profilaksi ar jauno medikamentu, vai pacientam ar profilaktisko ārstēšanu nozīmē profilaksi ar jauno medikamentu, bet citām devām (piemēram, no 35 IU/kg uz 50 IU/kg), vai izmantojot farmakokinētikas vadītu dozēšanu.

### Galvenie punkti pētījumu III fāzē:

- Šie pētījumi parasti tiek veikti dažādās pasaules vietās vienā laikā.
- Šie pētījumi parasti ir garāki par pētījumu I un II fāzi.
- Hemofilijas pētījumos nekad neizmanto placebo. Cilvēki ar hemofiliju vienmēr saņem medikamentus, kas tiek pētīti.

- Līdzīgi kā ar citiem pētījumiem, pacienti pētījumu III fāzē tiek uzmanīgi novēroti par blakusparādībām un medikamenta lietošana parasti tiek pārtraukta, ja novēro nopietnas blakusparādības. Hemofilijas gadījumā, primārā blakusparādība, ko vērtē, ir inhibitoru veidošanās. Šī iemesla dēļ, parasti ir divi pētījumi III fāzē – viens iepriekš ārstētiem pacientiem (PTPs) un viens iepriekš neārstētiem pacientiem (PUPs).

### iesniegšana apstiprināšanai: Jaunu zāļu pieteikums

Kad Pētījuma III fāze (vai reizēm II fāze) parāda, ka jaunās zāles ir efektīvas/drošas ar pieņemamu blakusparādību riska līmeni, salīdzinājumā ar esošo standarta terapiju, jaunu zāļu pieteikums (NDA) tiek iesniegts apstiprināšanai. Institūcijas (Eiropas Medicīnas aģentūra [EMA] vai Pārtikas un zāļu administrācija [FDA] ASV) tad pārbauda klīnisko pētījumu rezultātus un citu saistošu informāciju.

Balstoties uz pārskatu, institūcijas lemj par atļauju lietot medikamentu pacientiem ar konkrēto slimību, kurai medikaments tika pārbaudīts. Ja nepieciešami papildus pierādījumi, ka jaunā medikamenta ieguvumi atsver lietošanas riskus, tie var pieprasīt papildus informāciju vai pat veikt papildus pētījumus, tādējādi ierobežojot zāļu apstiprināšanu, kamēr nav pieejama šī informācija.

### IV fāze: ko vēl nepieciešams zināt?

Apstiprinātie medikamenti bieži tiek novēroti ilgu laiku izpētes IV fāzē. Pat pēc pirmajām trim klīnisko pētījumu fāzēm, pilnīgi visi medikamenta lietošanas efekti var nebūt zināmi. Joprojām nepieciešams atbildēt uz dažiem jautājumiem. Piemēram, medikaments tika apstiprināts, jo pierādīja, ka spēj samazināt nepieciešamo injekciju skaitu nedēļā, lai samazinātu asiņošanas skaitu gada laikā. Taču, vai deva ir pietiekami liela, lai pasargātu no subklīniskām asiņošanām? Vai jaunie medikamenti dara kaut ko tādu, ko iepriekšējie nedarīja? Vai ir kādas retas blakusparādības? Lai atbildētu uz šādiem jautājumiem, var paiet daudzi gadi, un to parasti dara pētījumu IV fāzē.

### Galvenie punkti pētījumu IV fāzē:

- Pētījuma IV fāze skatās uz medikamentiem, kas jau ir apstiprināti. Ārsti var nozīmēt medikamentus pacientiem, bet IV fāzes pētījumi joprojām var palīdzēt atbildēt uz svarīgiem jautājumiem.
- Parasti šī ir visdrošākā klīnisko pētījumu fāze, kurā piedalīties, jo medikaments jau ir izpētīts un var būt nozīmēts daudziem cilvēkiem. IV fāzes pētījumi skatās uz drošību ilgtermiņā.
- Šī pētījumu fāze var skatīties arī uz citiem medikamenta aspektiem, piemēram, dzīves kvalitāti vai cenu efektivitāti.

## Standarta produkti (SHL)

Ieteiktais hemofilijas ārstēšanas veids paredz asiņošanas novēršanu vai apturēšanu ar aizstājterapiju, jeb trūkstošā koagulācijas faktora aizstāšanu. Pavisam nesen cilvēkiem ar hemofiliju bija pieeja divu veidu standarta (SHL – *standard half-life*) medikamentiem: plazmas un rekombinētajām koagulācijas faktoru terapijām. Plazmas medikamenti tiek ražoti no savāktas cilvēku asins plazmas, kamēr rekombinētos medikamentus ražo no dzīvām šūnām laboratorijās.

Pirmās paaudzes rekombinētais VIII faktors tika ražots no pilna garuma FVIII gēna un ražošanā saturēja gan cilvēka albumīnu (olbaltumvielu, kas atrodas plazmā), gan dzīvnieku olbaltumvielas. Pastāvošo bažu par nezināmām infekcijām dēļ, otrās paaudzes produkti nesaturēja cilvēka albumīnu, ko iepriekš pievienoja kā stabilizējošo aģentu. Trešās paaudzes FVIII produktu ražošanā vairs netika lietoti jebkādi dzīvnieku vai cilvēku komponenti.

Pussabrukšanas periods attiecas uz laiku, kas organismam nepieciešams, lai samazinātu asinīs esošo koagulācijas faktora daudzumu uz pusi. Standarta produktiem pussabrukšanas laiks ir no 8 līdz 16 stundām, vidēji 12 stundas.

Līdz pat 2013. gada beigām bija tikai viens 1.paaudzes rekombinētais FVIII medikaments ((Recombinate<sup>®</sup>, Shire), trīs 2.paaudzes medikamenti (Kogenate FS<sup>®</sup>, Bayer un šobrīd vairs neražo Helixate<sup>®</sup> no CSL Behring, un Refacto<sup>®</sup>, Pfizer,) un divi 3.paaudzes medikamenti (Advate<sup>®</sup>, Shire un Refacto AF<sup>®</sup>/Xyntha<sup>®</sup>, Pfizer). Līdz 2018. gada sākumam Eiropā bija vēl trīs 3.paaudzes produkti (Kovaltry<sup>®</sup>, Bayer; NovoEight<sup>®</sup> Novo Nordisk; Nuwiq<sup>®</sup>, Octapharma). Lielāks pieejamo medikamentu skaits acīmredzami ir labas ziņas pacientiem pieejamības nodrošināšanas un piegāžu ziņā, bet jāņem vērā arī ierobežotie dati par jauniem medikamentiem. Iepriekš ārstētiem pacientiem (PTPs) nebija nekādu norāžu par palielinātu inhibitoru risku. Tas pārliecina, ka nav neparedzamu problēmu ar katru produktu, īpaši to ražošanas procesos, pieņemot, ka šie pacienti ir lietojuši medikamentu krietni virs 50 dienām (*an exposure day* – izmantošanas diena – diena, kurā saņemts faktors), kad inhibitoru rašanās risks ir vislielākais. Iepriekš neārstētiem pacientiem (PUPs) šādi pētījumi turpinās trīs produktiem un 2018.gada nogalē beigsies NovoEight<sup>®</sup> un Nuwiq<sup>®</sup>, bet 2022.gadā - Kovaltry<sup>®</sup>.

Eiropas Hemofilijas un līdzīgu slimību asociācijas (*European Association for Haemophilia and Allied Disorders* [EAHAD]) kongresā 2018.gada februārī tika pacelts jautājums par PUP klīnisko pētījumu datu nozīmīgumu salīdzinājumā ar intensīvu pēc-mārketinga novērošanu. Jautājuma uzmanība tika pievērsta PUP skaitam klīniskajos pētījumos un vai pētījumos tiek iesaistīti pietiekami daudz pacienti, lai patiešām identificētu stiprus inhibitoru rašanās signālus.

1.tabula: Klīniskie pētījumi medikamentiem ar standarta pussabrukšanas laiku iepriekš neārstētiem pacientiem (PUPs) ar hemofiliju A

Klīniskais pētījums	Nosaukums	Ražotājs	PUP	I fāze	II fāze	III fāze	Plānotais pabeigšanas laiks
NCT01493778 (NovoEight <sup>®</sup> )	Turoctocog Alfa (NovoEight <sup>®</sup> ) drošība un efektivitāte asiņošanas novēršanā un apturēšanā iepriekš neārstētiem bērniem ar hemofiliju A (Guardian)	Novo Nordisk	Jā				Jūnijs 2018
NCT01712438 (Nuwiq <sup>®</sup> )	Human-cl-rhFVIII (Nuwiq <sup>®</sup> ) iepriekš neārstētiem pacientiem	Octapharma	Jā				Decembris 2018
NCT01311648 (Kovaltry <sup>®</sup> )	BAY81-8973 (Kovaltry <sup>®</sup> ) pediatriskās drošības un efektivitātes pētījums iepriekš neārstētiem pacientiem (PUPs)	Bayer	Jā				Decembris 2022

## Ilgas iedarbības medikamenti (EHL)

Ilgas iedarbības (EHL – *extended half-life*) medikamenti ir jauna FVIII (vai FIX hemofilijas B gadījumā) forma, kas saglabājas asinsritē ilgāku laiku.

Ilgas iedarbības medikamenti tika izstrādāti, lai pacienti varētu pielāgot ārstēšanas režīmu, kas ļauj samazināt injekciju biežumu gadījumos, kad ir slikta vēnu pieeja vai lai uzlabotu medikamentu lietošanas režīma ievērošanu. Otrā variantā pacienti saglabā pašreizējo ārstēšanas režīmu ar noteiktu injekciju skaitu nedēļā, bet iegūst lielāku minimālo faktora līmeni asinīs (*trough level*). Šo iespēju parasti izvēlas gadījumos, ja ir ilgstošas asiņošanas, palielināts aktivitātes līmenis, smaga artropātija vai pacientam ir īss pussabrukšanas laiks.

Pussabrukšanas laika ( $t_{1/2}$ ) palielināšanai izmanto sekojošas metodes:

1. Sapludināšana ar pagarinātas iedarbības olbaltumvielām, tādām kā IgG-Fc
2. Olbaltumvielu modificēšana
3. Ķīmiski vadīta vai vietai specifiska PEGilācija

Pirmo pieminēto metodi izmanto Sobi un Bioverativ (Sanofi uzņēmums) Elocta® (Eloctate® ASV tirgū) ražošanā: no dabiskas molekulas (IgG-Fc), kas pašlaik atrodas organismā, paņem daļu un pievieno FVIII molekulai. Tas paildzina pussabrukšanas laiku 1.5-1.7 reizes salīdzinājumā ar pašreizējo standarta terapiju (SHL). Šo pieeju 2016.gadā licencēja EMA, bet PUP pētījums beigsies 2019.gadā. Tā kā šis bija pirmais EHL produkts tirgū, ir jau pieejami dati no medikamenta lietošanas klīniskajā praksē ikdienā. EHC Jauno tehnoloģiju seminārā 2017.gada novembrī, prof. Johannes Oldenburg prezentēja datus no medikamenta izmantošanas hemofilijas centrā Bonnā, kas atspoguļoja injekciju skaita samazinājumu gadā no 175 līdz 117 27 pacientiem, ko galvenokārt veicināja 14 pacientu ārstēšanas režīma maiņa no injekcijām 3 reizes nedēļā uz 2 reizēm nedēļā. Tas atbilst arī 22% samazinājumam gada laikā izmantoto IU (*international units* – faktora mērvienība) ziņā. Līdzīgu pieredzi no Milānas centra prezentēja prof. Flora Peyvandi savā plenārsēdes uzrunā EAHAD kongresā 2018.gada februārī. Papildus, pēc licencēšanas pieredze no Kanādas parādīja 19% samazinājumu izmantoto FVIII vienību ziņā.

Otru pieeju pussabrukšanas laika pagarinājumam – olbaltumvielas modificēšanu – izmanto CLS Behring sava produkta Afstyla® ražošanai. Tas izmaina FVIII olbaltumvielu par vienas ķēdes molekulu un tādējādi palielina brīvo FVIII molekulu piesaistīšanos Villebranda faktora (VWF), kas asinīs nes FVIII, molekulai. Šīs metodes rezultātā pussabrukšanas laiks pagarinājās 1.1 reizi. Šis produkts tika licencēts Eiropā 2017.gadā, un ir plānots, ka PUP dati būs pieejami 2023.gada augustā.

Trešais veids ir PEGilācija, kas ir visbiežāk lietotā metode. Ar šo metodi polietilēnglikola (PEG) molekulu pievieno FVIII molekulai. To izmanto Adynovi® (Adynovate® ASV tirgū) no Shire, kas pašlaik pieejams ASV un Eiropas tirgū, N8-GP no Novo Nordisk un BAY 94-9027 no Bayer, par kuriem pašlaik notiek klīniskie pētījumi. Plānots, ka N8-GP pētījums gan pieaugušajiem, gan bērniem virs 6 gadu vecuma beigsies 2018.gada nogalē. BAY 94-9027 galvenais pētījums ir noslēdzies, bet turpinās papildus izpēti, ko plānots noslēgt 2019.gada janvārī pieaugušajiem un bērniem, kas vecāki par 12 gadiem, bet bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem – 2020.gada februārī. Plānots, ka PUP pētījumi Adynovi® beigsies līdz 2023.gada un N8-GP – līdz 2021.gada beigām. Klīnisko pētījumu dati liecina, ka ar šo metodi faktora pussabrukšanas laiks tiek pagarināts 1.4-1.6 reizes salīdzinājumā ar SHL produktiem.



Kamēr PEGilācija ir plaši lietota metode, FVIII molekulai pievienotās PEG-molekulas izmērs vai pievienošanas vieta atšķiras dažādiem produktiem. Tas ietekmējis diskusijas par ilgtermiņa drošību saistībā ar potenciālo PEG molekulu uzkrāšanos dažādās ķermeņa vietās un atšķirīgiem attīrīšanās rādītājiem. Kamēr bez ilgtermiņa drošības un efektivitātes datiem nav iespējams noteikt skaidru atbildi šajā jautājumā, tas novedis pie atšķirībām šo produktu licencēšanā Pārtikas un zāļu administrācijā (FDA) ASV un Eiropas Medicīnas aģentūrā (EMA), kas atstās ietekmi uz turpmāku pacientu populācijas ārstēšanu ar šiem produktiem. Adynovate®/Adynovi® ir licencēts ASV profilaktiskai lietošanai gan bērniem, gan pieaugušajiem, bet Eiropā EMA to ir licencējusi tikai lietošanai pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu.

Neatkarīgi no stratēģijas, EHL FVIII produktiem pussabrukšanas laiks tiek pagarināts vidēji 1.5 reizes salīdzinājumā ar SHL FVIII. Kopumā tas ļaus samazināt infūziju skaitu līdz 2 nedēļā salīdzinot ar 3 reizēm nedēļā, un produktu patēriņš samazināsies līdz pat 20%. Tāpat ir iespējams saglabāt pašreizējo infūziju skaitu, bet iegūt augstāku minimālo faktora līmeni asinīs.

Pussabrukšanas laika palielinājumu FVIII produktiem ierobežo VWF pussabrukšanas laiks. Lielākā daļa FVIII cirkulē kopā ar VWF un parasti VWF sabrūk reizē ar FVIII. Tas apgrūtina FVIII pussabrukšanas laika pagarināšanu tālāk par VWF pussabrukšanas laiku, kas tādējādi rada griestu efektu FVIII pussabrukšanas palielinājumam. Izvērtējot teoriju, ka EHL-rFVIII produkti ir atkarīgi no VWF cirkulācijas, SOBI/Bioverativ (Sanofi uzņēmums) apsver iespējas izmantot vWF-XTEN Fusion Protein (rFVIII<sub>Fc</sub>- VWF-XTEN) (BIVV001) olbaltumvielu, lai pagarinātu pussabrukšanas laiku virs griestiem, sadarbībā ar SOBI. Kamēr šis pētījums vēl ir II fāzē, klīniskie preliminārie dati izskatās cerīgi, jo pussabrukšanas laiks tiek pagarināts līdz 33 stundām (2.5-3kārs uzlabojums salīdzinājumā ar SHL). Cits pētījums augstāka faktora līmeņa sasniegšanai tiecas attīstīt un pielietot zemādas injekcijas ikdienā. Arī Octapharma veic preklīnisko programmu FVIII subkutānai (zemādā) lietošanai.

Lai gan EHL produkti ir daudzsoļi, visticamāk būs nepieciešama individualizēta pieeja pacienta farmakokinētikai, ņemot vērā arī viņa locītavu bojājumus, fizisko aktivitāti un citus faktorus, lai nodrošinātu optimālu asiņošanas ārstēšanas stratēģiju ar profilaktiskajām devām un dažādiem devu režīmiem. EHL produkti ir pievilcīgas alternatīvas gados jauniem pacientiem, lai samazinātu injekciju skaitu, samazinātu centrālo katetru nepieciešamību un samazinātu iespējamo ITI (imūntolerances terapijas) slogu (sk. sadaļu par inhibitoriem). Tomēr EHL imūngenicitāte (potenciālais inhibitoru rašanās risks) nav zināma un būs nepieciešama plaša ilgtermiņa novērošana (ieskaitot PUPs), lai noteiktu, vai tie ir vairāk vai mazāk riskanti kā pašreiz lietotie produkti. .

2.tabula: Ilgas iedarbības produktu klīniskie pētījumi hemofilijai A

Klīniskais pētījums	Nosaukums	Ražotājs	PUP	I fāze	II fāze	III fāze	Plānotais pabeigšanas laiks
NCT01731600 (N8-GP)	Daudznacionāls, atklāts pētījums bez kontrolgrupas par drošību, efektivitāti un farmakokinētiku NNC 0129-0000-1003(n8-GP) medikamentam iepriekš ārstētiem pediatrikajiem pacientiem ar smagu hemofiliju A (<12 g.v.)	Novo Nordisk					Septembris 2018
NCT03205163 (rFVIII-Fc-VWF-XTEN)	Drošības, panesamības un farmakokinētikas pētījums par vienu i/v rekombinētā VIII koagulācijas faktora Fc – Villebranda faktoru – XTEN sapludinātā proteīna (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) (BIVV001) devu iepriekš ārstētiem pieaugušajiem pacientiem ar smagu hemofiliju A (EXTEN-A)	SOBI/Bioverativ (Sanofi uzņēmums)					Septembris 2018
NCT02994407 (N8-GP)	Drošības, panesamības un farmakokinētikas pētījums par Turoctocog Alfa Pegol injekciju zemādā pacientiem ar hemofiliju A	Novo Nordisk					Novembris 2018
NCT01480180 (N8-GP)	Drošības un efektivitātes novērtējums, ieskaitot farmakokinētiku, NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) izmantošanai profilaktiskai un asiņošanas ārstēšanai subjektiem ar hemofiliju A (>12 g.v.)	Novo Nordisk					Decembris 2018
NCT0158029 (BAY94-9027)	Pētījuma (PROTECT-VIII) par drošības un efektivitātes novērtējumu pacientu ar smagu hemofiliju A >12 g.v. ārstēšanai ar BAY94-9027 paplašinājums	Bayer					Janvāris 2019
NCT01775618 (BAY94-9027)	BAY94-9027 drošības un efektivitātes pētījuma iepriekš ārstētiem vīriešiem (bērniem) ar hemofiliju A (<12 g.v.) paplašinājums	Bayer					Februāris 2020
NCT02615691 (Adynovi®)	Prospektīvs, vairāku centru atvērts pētījums PEGilētā VIII faktora (BAX 855) drošības, imunogenicitātes un hemostātiskās efektivitātes novērtēšanai iepriekš neārstētiem pacientiem (PUPs) un minimāli ārstētiem pacientiem (MTPs) <6 g.v. ar smagu hemofiliju A (FVIII <1%)	Shire	Jā				Jūnijs 2023
NCT02137850 (N8-GP)	PUPs – Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) drošības un efektivitātes pētījums iepriekš neārstētiem pacientiem ar hemofiliju A (PATHFINDER)	Novo Nordisk	Jā				Novembris 2021
NCT02172950 (Afstyla)	III fāzes atvērts multicentru pētījuma paplašinājums, rekombinētā VIII koagulācijas faktora (rVIII-SingleChain, CSL627) drošības un efektivitātes novērtēšanai subjektiem ar smagu hemofiliju A	CLS Behring	Jā				Augusts 2023

## Neaizstājošās terapijas

Ir vairākas stratēģijas, kas nodrošina profilaktisko efektu, bet netiek izmantoti faktoru koncentrāti, tādēļ šāds nosaukums – ne(faktoru)-aizstājošās terapijas (*Non-(factor) Replacement Therapies* – NRTs). Tām ir divi potenciālie ieguvumi. Pirmkārt, tā kā netiek injicēts koagulācijas faktors, koagulācijas efektu neietekmē FVIII inhibitori. Otrkārt, tos ievada zem ādas un tiem ir ilgāks pussabrukšanas laiks, kas ļauj medikamentu lietot reizi nedēļā vai reizi mēnesī. Taču var būt arī sarežģījumi. Ar mūsdienīgiem FVIII koncentrātiem, ieskaitot ilgas iedarbības faktorus, ja pacients izlaiž ārstēšanas devu, pāris stundu laikā faktora līmenis asinīs nokrītas līdz vidēji smagas vai smagas hemofilijas līmenim, kamēr NRTs samazinās ļoti lēni vairāku dienu vai nedēļu garumā, un tādējādi pasargā labāk ar augstāku minimālā faktora līmeni asinīs (*trough level*).

Divas galvenās pieejas NRTs ir:

1. FVIII-mimetīki (imitē FVIII darbību),
2. Fizioloģisko antikoagulantu inhibīcija.

### FVIII-mimetīki

Emicizumab (Hemlibra®; Hoffman-La Roche Pharmaceutical) bispecifiskas antivielas, kas hemostāzes nodrošināšanai veido tiltu starp aktivētu IX faktoru (FIXa) un X faktoru (FX), tādējādi atjaunojot trūkstošā aktivētā FVIII (FVIIIa) funkciju. Emicizumab pirmsklīniskajā izpētē ak iknedēļas zemādas injekcijām FVIII aktivitāte tiek vērtēta 10-15% robežās no normālas FVIII aktivitātes. Emicizumab demonstrē efektivitāti novēršot asiņošanu pacientiem ar FVIII inhibitoriem, tādējādi nesenos EMA un FDA lēmumus tas apstiprināts lietošanai asiņošanas epizožu profilaksei cilvēkiem ar hemofiliju A ar inhibitoriem. Taču tas nav atļauts izmantošanai pēc vajadzības tā darbības un formulējuma dēļ. Gadījumos, ja notiek negaidīta asiņošana kā citos profilaktiskās ārstēšanas režīmos, būs nepieciešama papildus ārstēšana ar koagulācijas faktoriem (apkārtejošiem faktoriem – *bypassing agents* – vai FVIII).

Emicizumab ir licencēts profilaktiskai asiņošanas ārstēšanai, bet ne spontānu asiņošanu ārstēšanai. Pētījumā ar pieaugušajiem ar inhibitoriem (HAVEN 1) tika demonstrēts, ka pacientiem, kas saņēma emicizumab, bija par 87% samazināts asiņošanas epizožu skaits salīdzinājumā ar pacientiem, kas nesaņēma emicizumab. 63% no pacientiem, kas saņēma emicizumab, nebija asiņošanas epizožu, kurām būtu vajadzīga ārstēšana. Profilakse ar emicizumab demonstrēja 79% samazinājumu ārstēto asiņošanas epizožu skaita ziņā salīdzinājumā ar iepriekšējo apkārtejošo aģentu profilaksi, kas ir pašreizējais ārstēšanas standarts. Ārstēto asiņošanas epizožu ilgtermiņa novērtējums 24-nedēļu intervālos parādīja procentuālu pieaugumu periodos bez asiņošanas no pirmajām 24 nedēļām uz 48-72 nedēļu intervālu. Kopumā, asiņošanas epizožu skaits, kurām bija nepieciešama ārstēšana, samazinājās laika gaitā, iespējams tāpēc, ka bojātajās locītavās bija mazāk asiņošanu, tajās uzlabojās stiprība un tika nodrošinātas pret asiņošanu nākotnē. Tas varētu būt līdzīgi pacientiem bez inhibitoriem, kas lieto FVIII. Tas arī būs par pamatu apsvērt emicizumab plašāku lietošanu. Taču hemofilijas pacientu populācijā ir pieradusi pie “ja šaubies, ārstē” pieejas, kas būs jāpārskata ieviešot emicizumab. Nākamais solis ir emicizumab apstiprināšana lietošanai pacientiem ar hemofiliju A bez inhibitoriem. Šo kohortu pašlaik pēta HAVEN 3 pētījuma III fāzē, kur rezultāti un iespējamā licencēšana sagaidāma 2019. gadā. Papildus pētījumi vērtē iespēju paplašināt laiku starp devām līdz vienai reizei četrās nedēļās pacientiem ar vai bez inhibitoriem.

HAVEN 1 pētījumā pacientiem ar inhibitoriem, trīs no pacientiem saņēma 100 vienības aPCC (FEIBA® no Shire) uz kilogramu uz 24h, un tiem  $\geq 24$ h laikā izveidojās trombotiskā mikroangiopātija, no kuriem vienam pacientam turpinājās nopietna asiņošana un viņš nomira no asiņošanas, jo nebija iespējams identificēt asiņošanas cēloni, bet pacients atteicās no sarkano šūnu pārliešanas personīgas pārlicības dēļ. Papildus diviem subjektiem, kas saņēma līdzīgu devu 100u/kg/24hr aPCC (FEIBA® no Shire) mazāk kā 24 stundas, bija trombotiskas komplikācijas. Pētījumi liecina, ka aPCC var ievērojami veicināt trombīna rašanos pie emicizumab lietošanas, un pašreiz pastāv hipotēze, ka tas ir FIXa un FX klātbūtnes aPCC sastāvā rezultātā. Šobrīd arī domā, ka tāda problēma netiks novērota pacientiem bez inhibitoriem, kas izmanto FVIII koncentrātus, bet šie nevēlamie notikumi uzsver potenciālās komplikācijas, kas var rasties no dažādu koagulācijas procesu regulējošajiem mehānismiem. Ticams, ka kā labāk kombinēt ne-faktoru un faktoru terapijas paliks svarīgs jautājums, kam būs nepieciešama papildus izpēte un plašas izglītojošas kampaņas gan ārstiem, gan pacientiem.

Nesen tika ziņots arī par četriem citiem nāves gadījumiem. Trīs no šiem četriem gadījumiem bija zāļu līdzjūtīgas lietošanas pieprasījumi no pacientiem, kam bija ļoti nopietnas vai dzīvību apdraudošas situācijas, kur visas citas ārstēšanas iespējas bija izsmeltas. Lai saglabātu pacientu konfidencialitāti, ārstējošie ārsti ir ļoti ierobežojuši informāciju par šo gadījumu niansēm. 2018. gada 18.martā Roche publiskotais paziņojums skaidro, ka katrā no šiem četriem gadījumiem ārstējošā ārsta norādītais nāves iemesls nebija saistīts ar emicizumab.

2018.gada aprīlī HAVEN 2 klīniskā pētījuma III fāzē pacientam ar inhibitoriem izveidojās zāļu neitralizējošas antivielas uz Hemlibra®. Kā ar visiem terapeitiskajiem proteīniem, pastāv iespēja izveidoties antivielām pret medikamentu arī Hemlibra®. Zāļu antivielas rezultātā samazinājās Hemlibra® efektivitāte un tika nolemts pārtraukt ārstēšanu un pacients atgriezās pie iepriekšējā ārstēšanas režīma. Ar vairāk kā 600 ārstētiem cilvēkiem, šis ir pirmais apstiprinātais ziņotais gadījums, kad nosakāmas medikamenta antivielas ietekmē efektivitāti. Turpinās medikamenta antivielu veidošanās novērošana Hemlibra® gadījumā.

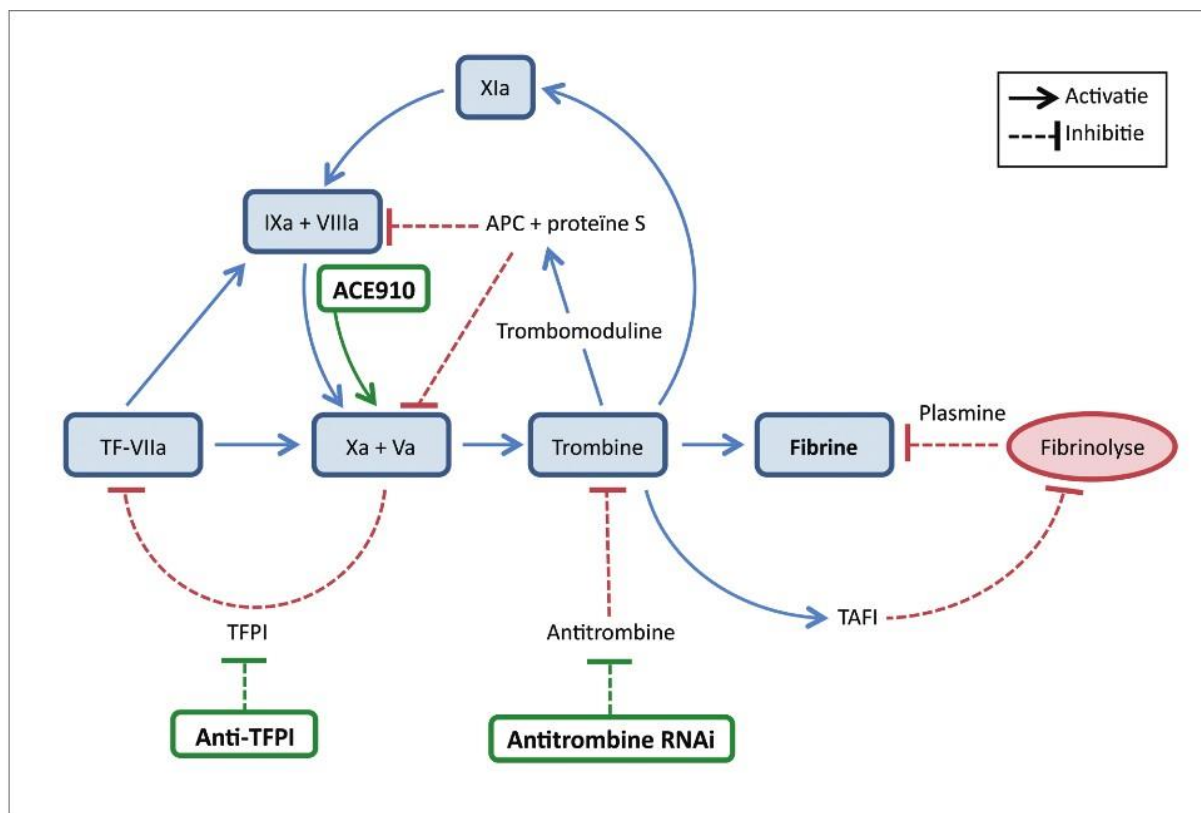
#### Fizioloģisko antikoagulantu inhibīcija

NRTs kategorijā šobrīd pēta arī citas metodes, kas izmanto savādāku pieeju, taču vispārējais koncepts ir līdzīgs. Normālā recēšanas procesā faktori, piemēram FVIII, veicina recēšanu, un molekulas (antikoagulantu) novērš pārlieku sarecēšanu (trombozi). Šie divi mehānismi ir līdzsvarā, bet tas tiek izjaukts, tiklīdz viena puse trūkst, ka tas ir hemofilijas gadījumā, kad trūkst FVIII vai FIX. Šo medikamentu pamatā ir ideja, ka var atjaunot šo līdzsvaru zemākā līmenī, samazinot antikoagulantu līmeni. NRTs, ko pēta, ietver anti-trombīna (AT) inhibīciju (kavēšanu), audu faktoru ceļu inhibitorus (TFPI) un aktivēto C proteīnu (aPC).

Fitusiran (Sanofi Genzyme/Alnylam) ir sintētiska, neliela traucējoša RNS (siRNA), kas bloķē antitrombīna veidošanos, un pašlaik ir klīnisko pētījumu III fāzē ar hemofilijas A un B pacientiem ar un bez inhibitoriem. Ikmēneša zemādas injekcijas ar fitusiran samazina antitrombīna līmeni par aptuveni 20% no normālā līmeņa un šis samazinājums šķiet ir efektīvs asiņošanas novēršanai, jo 33 pacienti (II fāzes atklātā pētījuma paplašinājumā) pieredzēja mediāno ikgadējo asiņošanas rādītāju (*annualised bleeding rates* – ABRs) vērtību 1.0 un 48% nebija asiņošanas vispār (*zero bleeds*).

2017. gada septembrī visi pētījumi tika apturēti pēc viena pacienta nāves. Pacients pats sev bija ievadījis faktora koncentrātu pēc balsta un kustību sistēmas ievainojuma un tad viņam izveidojās galvassāpes. Viņam kļūdains diagnosticēja asiņošanu smadzenēs (subarahnoidālā asiņošana), pamatojoties uz kompjūtertogrammas attēlu, un veica ārstēšanu ar FVIII koncentrātu augstā intensitātē. Diemžēl, viņš nomira. Pēc viņa nāves, eksperti izvērtēja kompjūtertogrammas rezultātus un atklāja, ka viņam patiesībā smadzenēs bija izveidojies trombs (cerebrālā venozā sinusu tromboze), nevis asiņošana. Tā rezultātā klīniskais pētījums tika pārtraukts.

2017.gada decembrī FDA piekrita atjaunot pētījumu ar jaunu klīnisko risku novēršanas pasākumiem, ieskaitot uz protokolu balstītas vadlīnijas, papildus pētnieku un pacientu izglītošanas programmu par samazinātām faktora devām aizstājterapijas vai apkārtejošo aģentu izmantošanai jebkuras ārkārtas asiņošanas ārstēšanai fitusiran pētījumu laikā.



2. attēls. Koagulācijas kaskādes shematisks attēlojums ar jaunā dizaina medikamentu ACE910, anti-TFPI un antitrombīna RNAi lietošanu. APC – aktivētais C proteīns, TF – audu faktors, TFPI - audu faktoru ceļu inhibitors, RNAi – traucējošā RNS, TAFI – ar trombīnu aktivizējams fibrinolīzes inhibitors. Attēla avots: Dutch Journal for Haematology (NTVH) "New designer drugs in the treatment of haemophilia A."

Notiek arī trīs klīniskie pētījumi produktiem, kas izmanto anti-TFPI pieeju. Pašlaik pētījumu II fāzē ir PF-06741086 (Pfizer) un concizumab (Novo Nordisk). BAY 1093884 (Bayer) ir I fāzē. Pētījumu I fāzes rezultāti liecina, ka samazinājums līdz 20% no normāla TFPI līmeņa tiek saistīts ar samazinātu recēšanas laiku un tādējādi anti-TFPI var izmantot, lai profilaktiski ārstētu pacientus ar hemofiliju, izmantojot zemādas injekcijas (reizi nedēļā vai reizi mēnesī).

Cita pieeja izmanto aktivētā C proteīna (aPC) inhibīciju. Mērķēšana uz aPC antikoagulācijas efektu ir pierādījusi, ka atjauno hemostāzi peļu modeļos pirmsklīniskajā izpētē un tiek sagaidīts, ka tuvākajā nākotnē uzņēmums ApcinteX pieteiksies I fāzes pētījumiem hemofilijā.

Ar nozīmīgu potenciālo uzlabojumu dzīves kvalitātes jomā, ko nodrošina NRTs, nāk arī papildus nezināmie. NRTs nenovērš visas asiņošanas un to ietekme uz koagulācijas kaskādi tikai palielina asiņošanas epizožu ārstēšanas un novērošanas laboratorijās, kā arī pašas hemofilijas sarežģītību. Ārstēšana ar concizumab tiek saistīta ar palielinātu D-dimēru līmeni (ko novēro pacientiem ar trombozes traucējumiem), lai gan šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma. Pieredzei ar emicizumab un fitusiran vajadzētu veicināt piesardzību un izglītošanu par trombozes sekām, īpaši, kad tos kombinē ar citām terapijām. To vislabāk var izdarīt, ja nodrošina, ka NRTs tiek izrakstīti un to izmantošanu uzrauga visaptverošie hemofilijas aprūpes centri (*comprehensive care centers*). EHC un EAHAD sadarbojas, lai izveidotu pamatprincipus attiecībā uz NRTs izmantošanu.

Papildus sarežģītība NRTs izmantošanai saistās ar faktu, ka pašreiz pieejamie laboratoriskie izmeklējumi var izmērīt koagulācijas faktoru līmeni, bet tas nav piemērojams, lai izmērītu NRTs efektus. Tādējādi, nepieciešams papildus darbs, lai uzraudzītu šādas terapijas gan visaptverošajos aprūpes centros, vai, vēl būtiskāk, ārpus šādiem specializētiem centriem.

3.tabula: Ne-aizstājterapijas klīniskie pētījumi hemofilijai A

Klīniskais pētījums	Nosaukums	Ražotājs	Produkta veids	I fāze	II fāze	III fāze	Plānotais pabeigšanas laiks
NCT02571569 (BAY 1093884)	BAY1093884 vienas pieaugušas devas vai vairāku devu izpēte subjektiem ar smagu hemofiliju A vai B, ar vai bez inhibitoriem	Bayer	Anti-TFPI				Jūlijs 2018
NCT02974855 (PF-06741086)	PF-06741086 vairāku devu izpēte smagas hemofilijas gadījumā	Pfizer	Anti-TFPI				Novembris 2018
NCT03363321 (PF-06741086)	PF-06741086 ilgtermiņa ārstēšanas izpēte smagas hemofilijas gadījumā	Pfizer	Anti-TFPI				Novembris 2018
NCT03196297 (Concizumab)	Pētījums concizumab profilaktiskas lietošanas efektivitātes un drošības novērtēšanai pacientiem ar smagu hemofiliju A bez inhibitoriem	Novo Nordisk	Anti-TFPI				Augusts 2019
NCT02847637 (Hemlibra®)	Klīniskais pētījums profilaktiskai emicizumab lietošanai salīdzinājumā ar bez profilakses lietošanu dalībniekiem ar hemofiliju A bez inhibitoriem (HAVEN 3)	Roche	Bi-spezifiskā antiviena				Septembris 2019
NCT03020160 (Hemlibra®)	Pētījums emicizumab efektivitātes, drošības, farmakokinētikas, farmakodinamikas novērtēšanai pie lietošanas ik pēc 4 nedēļām dalībniekiem ar hemofiliju A (HAVEN 4)	Roche	Bi-spezifiskā antiviena				Decembris 2019
NCT03417245 (Fitusiran)	Fitusiran (ALN-AT3SC) pētījums smagas hemofilijas A un B pacientiem bez inhibitoriem	Alnylam/Sanofi	siRNA				Decembris 2019
NCT03315455 (Hemlibra®)	Pētījums emicizumab efektivitātes, drošības un farmakokinētikas novērtēšanai profilaktiskai lietošanai salīdzinājumā ar bez profilakses lietošanu dalībniekiem ar hemofiliju A (HAVEN 5)	Roche	Bi-spezifiskā antiviena				Februāris 2020

### Gēnu terapija

Lielākā daļa klīnisko pētījumu gēnu terapijas lomā saistās ar FIX, ko galvenokārt veicina ierobežotās adeno-asociētā vīrusa (AAV) vektoru iepakojšanas iespējas. Tas ir tāpēc, ka FIX gēnu var viegli ietilpināt AAV vektorā, ne tā kā FVIII gēnu, kas ir daudz reizes lielāks un to nevar pilnībā ierūmēt vektorā bez samazināšanas. Taču šobrīd ir pieci klīniskie pētījumi, kas fokusējas uz FVIII. No tiem vistālāk tikuši divi III fāzes pētījumi valoctogēne-roxaparvec (BMN-270, BioMarin). Tiem seko SPK-8011 (Spark), SB-525/PF 07055480 (Sangamo/Pfizer), BAX888 (Shire) un GO-8 (University College London), kas joprojām ir sākotnējās stadijās pie devas izpētes.

Valoctogēne roxaparvec gēnu terapija izmanto AAV5 vektoru, kas satur FVIII gēnu, no kura ir nodzēsta B-domēns (AAV5-FVIII-B-domēns nodzēsts), tādējādi padarot to mazāku. Līdzīga ģenētiska konstrukcija tiek lietota pašreiz ražojot rekombinētos FVIII produktus ar nodzēstu B-domēnu. Kopā šī pētījuma II fāzē tika iesaistīti 15 pacienti. Divās mazo devu kohortās, tikai vienam no pacientiem palielinājās FVIII aktivitātes līmenis par 2%. Lielas devas kohortā (kur piedalījās 7 pacienti) starpkvartīļu FVIII aktivitātes līmenis pēc 1.5 gadiem bija aptuveni 50% līdz 120%, ar līmeņa mediānu 90%; visi pacienti, kas iepriekš tika ārstēti ar FVIII profilaksi, pārtrauca profilaksi, un viņu ikgadējā asiņošanas skaita (ABR) mediāna un pa gadu izlīdzinātais FVIII lietošanas apjoms pēc tam, kad tika sasniegts FVIII līmenis virs >5%, bija nulle abos rādītājos. Vidējās devas kohortā, kur bija seši pacienti, starpkvartīļu

FVIII aktivitātes atšķirība trim pacientiem ar visgarāko novērošanas perioda garumā, bija aptuveni 40% līdz 60%, ar mediānu 49%. Līdzīgi kā lielas devas kohortai, visi pacienti pārtrauca profilaktisko ārstēšanu, un ABR mediāna un ikgadējais FVIII patēriņš pēc tam, kad visi pacienti bija sasnieguši >5% FVIII aktivitātes līmeni, bija nulle abos rādītājos. Pētījuma pirmā III fāze (GENEr8-1, lielas devas izpēte) tika uzsākta 2017.gada decembrī, un pētījuma otrā III fāze (GENEr8-1, vidējas devas izpēte) sākas 2018.gada pirmajā pusē.

SPK-8011 I/II fāzes pētījumā izmanto AAV8-FVIII-B-domēns nodzēsts. Pirmie četri dalībnieki, kurus novēroja vismaz 12 nedēļas pēc infūzijas, samazināja savu ABR par 82% (100% pēc 4.nedēļas) līdz vidēji 1 (0) pa gadu izlīdzinātam asiņošanu skaitam. Pirmie divi pacienti tika ārstēti ar zemu devu, viens sasniedza stabilu vidējo FVIII aktivitātes līmeni 10% (no 7 līdz 11%). Otrs sasniedza vidēji 16% (no 6 līdz 37%). Divi pacienti tika ārstēti ar vidējas devas režīmu un sasniedza stabilu vidējo FVIII aktivitātes līmeni 9% (no 7 līdz 12%) un 13% (no 7 līdz 24%). Vēl trīs pacienti saņēma infūzijas, viens vidējas devas līmenī un divi lielas devas līmenī.

Pārējie trīs klīniskie pētījumi līdz šim vēl nav demonstrējuši rezultātus no I/II fāzes, tajā skaitā Šenžeņas Geno-Immūnais medicīnas institūts, kas izmanto lentivīrusu, kas ir integrējošais vektors (pretēji AAV, kas vispār netiek integrēts genomā).

### AAV vektori

Pašlaik tiek pētīti vairāki AAV vektori. FVIII gēnu terapijā BioMarin izmanto AAV5 vektoru. Spark izmanto bioinženierēto AAV8. Sangamo/Pfizer izmanto AAV2/6 variāciju, un Londonas Universitātes koledža un Shire izmanto AAV2/8 variāciju. Tie visi ir mērķēti uz aknām, kas ļauj vektorus nogādāt ar vienreizēju perifēro injekciju rokas vēnā. Antivielas (Ab) pret AAV, kas rodas 30-40% gadījumu ģenerālajā populācijā, atkarībā no serotipa, nepieļauj efektīvu gēna pānesi un tādējādi pacienti, kuriem jau ir anti-Ab uz vektoru, ir izslēgti no notiekošajiem klīniskajiem pētījumiem. Shire veic novērojuma pētījumu, lai novērtētu AAV neitralizējošo antivielu seroprevalenci pieaugušajiem ar smagu hemofiliju A vai ar vidēji smagu un smagu hemofiliju B (NCT03185897). Pacientiem svarīgi zināt, ka līdz ar šo ārstniecības metožu attīstību, dažiem pacientiem var būt anti-Ab pret kādu AAV vektoru, bet ne pret citu, tādējādi varēs palielināties to pacientu skaits, kuriem šī ārstēšanas metode būs pieejama. Daži uzņēmumi apsver iespēju iekļaut pētījumos subjektus ar zemu pret viņu izmantoto vektoru antivielu līmeni.

2018. gada maijā Biomarin paziņoja, ka viņi novērtēšanai iedevuši valocogēna roxaparvec devu pirmajam pacientam ar iepriekš esošām AAV5 antivielām jaunā I/II fāzes pētījumā.

### Kortikosteroīdi

Visos šajos pētījumos ļoti uzmanīgi tiek uzraudzīta aknu funkcija, lai, pirmkārt, nodrošinātu pacienta drošību un, otrkārt, novērstu potenciālo FVIII aktivitātes līmeņa zudumu. Balstoties uz iepriekšējiem pētījumiem, kortikosteroīdus izmantošanu parasti sāk pēc alanīnaminotransferāzes (ALT) līmeņa palielināšanās aknās un lai saglabātu faktora aktivitāti. Joprojām notiek debates par kortikosteroīdu profilaktisku lietošanu. Valocogēna roxaparvec III fāzes pētījumu pašreizējos plānos netiek paredzēta profilaktiska kortikosteroīdu lietošana.

### Izslēgšanas kritēriji

Šajos pētījumos pacientu izslēgšanas kritēriji ir sekojoši: iepriekš izveidojušās anti-Ab uz izmantoto specifisko AAV vektoru, aktīvs hepatīts C vai B, nozīmīga aknu disfunkcija, aknu ciroze vai fibroze vēlā stadijā (3. vai 4. stadija), aknu vēzis, vai iepriekšēja vēsture ar tromboembolītiskiem notikumiem (piemēram, dziļo vēnu tromboze, ne-hemorāģisks insults, plaušu embolija, miokarda infarkts, arteriālā embolija). Interesanti, ka pacientiem ar HIV ir atļauts piedalīties BioMarin pētījumā, kas, cerams, nozīmē, ka tad, kad šī terapija būs pieejama tirgū, tai būs pierādījumi par efektivitāti šajā pacientu kohortā. Papildus, Sangamo pētījumā netiek izslēgti pacienti, kam bērnībā ir bijuši īslaicīgi FVIII inhibitori.

Kopumā šie jaunie dati ir ļoti iedrošinoši. Taču ir nepieciešami ilgtermiņa papildus pētījumi, lai labāk novērtētu ietekmi uz nemainīgu FVIII aktivitātes līmeni un dzīves kvalitāti. Ir nepieciešams labāk izprast, kas notiek aknās, izmantojot ievērojami atšķirīgas vektoru devas katram AAV serotipam. Visi šie pētījumi iekļauj pieaugušus subjektus, kas ilgstoši izmantojuši FVIII, bez jebkādiem pierādījumiem vai vēstures par inhibitoriem. Imūnreakciju risks gan pret vektoru, īpaši, ja ir atšķirības starp vektoru serotipiem (piemēram, AAV5 un AAV8), un gēnu produktu, kļūs par svarīgāko diskusiju tēmu turpmākajos pētījumos, kas iekļaus pediatrikos pacientus ar mazāk kā 50 faktora izmantošanas dienām. Iepriecina, ka pirmsklīniskā izpēte atbalsta konceptu, ka gēnu terapija aknās var nodrošināt imūntolerances indukcijas ieguvumus, nepārtraukti izspiežot FVIII.

4. tabula: Gēnu terapijas klīniskie pētījumi hemofilijai A

Klīniskais pētījums	Nosaukums	Ražotājs	I fāze	II fāze	III fāze	Plānotais pabeigšanas laiks
NCT03001830	Gēnu terapija hemofilijai A (GO-8)	University College London/Freeline				Aprīlis 2019
NCT03003533	Gēnu pārneses pētījums hemofilijai A (SPK-8011)	Spark				Decembris 2019
NCT03217032	Gēna modifikācija autoHST A tipam (YUVA-GT-F801)	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute				Decembris 2021
NCT03061201	Rekombinētā AAV2/6 cilvēka 8. faktora gēna terapijas SB-525 devas noteikšanas izpēte subjektiem ar smagu hemofiliju A	Sangamo/Pfizer				Janvāris 2022
NCT03370172	Drošības un devas palielināšanas pētījums ar adeno vīrusa vektoru (BAX888) gēnu pārnesi subjektiem ar hemofiliju A	Shire				Jūnijs 2022
NCT03392974	Vienpusējs pētījums efektivitātes un drošības novērtēšanai hemofilijas A pacientiem ar Valoctogene Roxaparovec devu 4E13vg/kg (GENEr8-2)	BioMarin				Septembris 2023
NCT03370913	Vienpusējs pētījums efektivitātes un drošības novērtēšanai ar Valoctogene Roxaparovec pacientiem ar hemofiliju A	BioMarin				Septembris 2023



### Standarta terapijas (SHL)

Gandrīz 20 gadus tirgū bija tikai viens rekombinētais FIX (Benefix®, Pfizer). 2015.gadā Eiropā un ASV kļuva pieejams Rixubis® no Shire. ASV kļuva pieejams arī Ixinity® no Emergent Biosolutions/Cangene, bet to pašlaik netirgo Eiropā. Palielinoties produktu ar standarta pussabrukšanas laiku (SHL) pieejamībai tirgū, var tikt veicināti pēc-pārdošanas pētījumi (IV fāze), kas vērtē izmaiņas devu režīmos, lai palielinātu minimālo faktora līmeni asinīs un samazinātu iknedēļas injekciju skaitu, kā arī lai labāk izprastu FIX farmakokinētiku.

### Ilgas iedarbības terapijas (EHL)

Produktu ar pagarinātu pussabrukšanas laiku (EHL) ieviešanas rezultātā pilnībā izmainījās FIX ārstēšanas paradigma. Atšķirībā no FVIII, kur iegūt līdzsvaru starp augstāku minimālā faktora līmeni asinīs, mazāku injekciju biežumu, un mazāku izmantojamā faktora vienību skaitu gada laikā ir grūtāk, iegūtais pussabrukšanas laika pagarinājums, izmantojot EHL FIX ļauj uzlabot visus trīs rādītājus vienlaicīgi.

Metodes, kas izmantotas, lai pagarinātu FIX pussabrukšanas laiku ( $t_{1/2}$ ), ietver sekojošo:

1. sapludināšanu ar ilgas iedarbības proteīniem, tādiem kā IgG-Fc un albumīnu,
2. vietai specifiska PEGilācija.

Šobrīd Eiropā ir licencēti trīs EHL FIX koncentrāti. Pirmais globāli pieejamais EHL produkts bija Alprolix®, kurā Imunoglobulīna G Fc-daļa ir sapludināta ar vienu rFIX molekulu (rFIX-Fc), ko Eiropā tirgo Sobi. Alprolix® ļauj samazināt injekciju skaitu līdz vienai 7 līdz 10 dienu laikā, bet dažiem pacientiem, kuru asiņošanu tas labāk kontrolē, līdz pat vienai injekcijai ik pēc 14 dienām. Dati par iepriekš neārstētiem pacientiem (PUPs) ir sagaidāmi 2019. gada jūnijā. Tajā pašā laikā, kad ES apstiprināja Alprolix®, apstiprinājumu saņēma arī Idelvion® no CSL Behring. Idelvion® ir rFIX olbaltumviela, kas sapludināta ar albumīnu (rFIX-FP). Refixia® no Novo Nordisk izmanto 40 kDa PEG (polietilēnglikola) molekulu, kas ir piestiprināta FIX (PEGilācija). ES to ir apstiprinājusi asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar hemofiliju B, kas sasnieguši 12 gadu vecumu. Plānots, ka Refixia® PUPs izpēte tiks pabeigta 2020.gada oktobrī. Pussabrukšanas laiki Refixia® un Idelvion® ir pagarināti gandrīz piecas reizes.

2017.gada novembrī notikušajā EHC Jauno tehnoloģiju seminārā, Prof Johannes Oldenburg prezentēja Bonnas hemofilijas centra datus par Alprolix® un Idelvion®. Pirmkārt, jāatzīmē, bija ievērojami vairāk pacientu, kas ātri piekrita mainīt produktus no SHL FIX uz EHL FIX, salīdzinājumā ar FVIII. 18 pacienti nomainīja medikamentu uz Alprolix® un viņu injekciju skaits samazinājās no 2 – 3.5 reizēm nedēļā (katru otro dienu) uz vienu reizi nedēļā, bet viens pacients saglabāja iepriekšējo režīmu – vienu injekciju nedēļā. Tādējādi par 59% samazinājās kopējais injekciju skaits gada laikā. Tas atbilda arī 26% samazinājumam ikgadējā FIX vienību patēriņa ziņā. Dati no Īrijas, ko EHC Jauno tehnoloģiju seminārā prezentēja Dr Niamh O'Connell, liecināja, ka 28 pieaugušie pacienti mainīja ārstēšanu uz profilaksi ar Alprolix®, no kuriem seši mainīja ārstēšanas režīmu no "pēc vajadzības" uz profilaksi.

FIX patēriņš vienību ziņā samazinājās no 47-181 IU/kg/nedēļā uz 46-63 IU/kg/nedēļā un vidējais minimālā faktora līmenis asinīs palielinājās no 4% uz 8%. Papildus, Kanādas pēc-licencēšanas pieredze parādīja 50% samazinājumu izmantoto starptautisko vienību ziņā.

Prof Oldenburg prezentēja arī datus par 10 pacientiem, kas mainīja medikamentu uz Idelvion® uz injekcijām vienu reizi nedēļā pa 35-50 IU/kg. tas ļāva samazināt ikgadējo injekciju skaitu par 63% un ikgadējo faktora patēriņu vienību ziņā par 53%.

Tāpat līdzīga pieredze bija arī Milānas centrā gan ar Idelvion®, gan Alprolix®, kā to prezentēja Prof Flora Peyvandi savā uzrunā EAHAD kongresa plenārsēdes uzrunā 2018.gada februārī.

Norisinās arī divi citi pētījumi, kuros vērtē zemādas injekciju izmantošanu FIX ievadīšanai. CSL Behring veic apakšpētījumu IIIb fazes pētījumam, lai izvērtētu rFIX-FP ikdienas zemādas injekciju drošību un farmakokinētiku. EAHAD kongresā šogad tika prezentēts CB 2679d/ISU304, ko izstrādāja Catalyst Bioscience, un kas izmanto modificēta FIX zemādas injekcijas, kas uzlabo iespējas sasniegt augstākus minimālā faktora līmeņus vieglas hemofilijas gadījumā vai potenciāli normālus faktora līmeņus, kas asinīs saglabātos līdzsvarā. Sobi/Bioverative (Sanofi uzņēmums) ir paziņojis par zemādas terapijas ar FIX-Fc-XTEN izstrādi, ko veic ar sadarbības līgumiem ar Sobi, taču nav uzsākti klīniskie pētījumi.

Lai gan EHL produkti ir daudzsoļoši, optimālā asiņošanas ārstēšanas stratēģija starp profilaktiskajām devām un devu režīmiem vistīcāmāk būs jāpielāgo katra individuālā pacienta farmakokinētikai, ņemot vērā locītavu bojājumu pakāpi, fizisko aktivitāti, un citus faktorus, kā pacienta spēju pašam par sevi parūpēties.

Pacientam šīs ir ļoti pievilcīgas iespējas, lai samazinātu injekciju skaitu, samazinātu vajadzību pēc centrālajiem katetriem, kā arī var samazināt iespējamo Imūntolerances terapijas (ITI) smagumu (lūdzu skatīt sadaļu par inhibitoriem). Līdzīgi kā ar FVIII molekulu, kas izmanto PEGilāciju, bažas par PEG molekulas izvadīšanu no organisma ilgtermiņā ir novedušas pie atšķirībām kā šie produkti tiek licencēti ASV un Eiropā (piemēram, EMA Eiropā ir licencējusi Refixia®/Rebinyn® izmantošanu pacientiem virs 12 g.v., bet Amerikā tas ir licencēts visiem pacientiem lietošanai pēc vajadzības, bet ne profilaksei). Nav zināma EHL imūngenicitāte (inhibitoru veidošanās potenciāls) un būs nepieciešami plāsi ilgtermiņa novērojumi, lai noskaidrotu, vai tiem ir lielāka vai mazāka imūngenicitāte salīdzinājumā ar pašlaik izmantotajiem produktiem. Pētījumi par šo produktu lietošanu zemādā tiks uzmanīgi uzraudzīti jo īpaši attiecībā uz inhibitoru rašanos.

### Neaizstājošās terapijas

Ir vairākas stratēģijas, kas nodrošina profilaktisko efektu, bet netiek izmantoti faktoru koncentrāti, tādēļ šāds nosaukums – ne(faktoru)-aizstājošās terapijas (*Non-(factor) Replacement Therapies* – NRTs). Tām ir divi potenciālie ieguvumi. Pirmkārt, tā kā tās nesatur IX koagulācijas faktoru, koagulācijas efektu neietekmē FIX inhibitori. Otrkārt, tos ievada zem ādas, kam ir ļoti interesanta farmakokinētika, un tādēļ var pieļaut devas vienu reizi nedēļā vai vienu reizi mēnesī. Tas arī palīdz uzlabot režīma ievērošanu.

Divas pieejamās terapijas, par ko jau būsiet dzirdējuši, emicizumab un concizumab, netiek apskatīti šajā nodaļā. emicizumab savas darbības veida dēļ neiedarbojas uz pacientiem ar FIX deficītu (hemofiliju B). otrs nav pielietojams, jo šajā populācijā nav veikti klīniskie pētījumi. Turpmākai informācijai par concizumab, lūdzu lasiet nodaļā par hemofiliju A bez inhibitoriem. Neaizstājošās terapijas FIX pacientu ārstēšanai galvenokārt izmanto citu antikoagulantu darbības kavēšanu.

Normālā recēšanas procesā faktori, piemēram FVIII un FIX, veicina recēšanu, un molekulas (antikoagulanti) novērš pārlieku sarecēšanu (trombozi). Šie divi mehānismi ir līdzsvarā, bet tas tiek izjaukts, tiklīdz viena puse trūkst, ka tas ir hemofilijas gadījumā, kad trūkst FVIII vai FIX. Šo medikamentu pamatā ir ideja, ka var atjaunot šo līdzsvaru zemākā līmenī, samazinot antikoagulantu līmeni. NRTs, ko pēta, ietver anti-trombīna (AT) inhibīciju, audu faktoru ceļu inhibitorus (TFPI) un aktivēto C proteīnu (aPC).

Fitusiran (Sanofi Genzyme/Alnylam) ir sintētiska, neliela traucējoša RNS (siRNA), kas bloķē antitrombīna veidošanos, un pašlaik ir klīnisko pētījumu III fāzē ar hemofilijas pacientiem ar un bez inhibitoriem. Ikmēneša zemādas injekcijas ar fitusiran samazina antitrombīna līmeni par aptuveni 20% no normālā līmeņa un šis samazinājums šķiet ir efektīvs asiņošanas novēršanai, jo 33 pacienti (II fāzes atklātā

pētījuma paplašinājumā) pieredzēja mediāno ikgadējo asiņošanas rādītāju (*annualised bleeding rates – ABRs*) vērtību 1.0 un 48% nebija asiņošanas vispār (*zero bleeds*).

Taču 2017. gada septembrī visi pētījumi tika apturēti pēc viena pacienta nāves. Pacients pats sev bija ievadījis faktora koncentrātu pēc balsta un kustību sistēmas ievainojuma un tad viņam izveidojās galvassāpes. Viņam kļūdaini diagnosticēja asiņošanu smadzenēs (subarahnoidālā asiņošana), pamatojoties uz kompjūtertogrammas attēlu, un veica ārstēšanu ar FVIII koncentrātu augstā intensitātē. Diemžēl, viņš nomira. Pēc viņa nāves, eksperti izvērtēja kompjūtertogrammas rezultātus un atklāja, ka viņam patiesībā smadzenēs bija izveidojies trombs (cerebrālā venozā sinusu tromboze), nevis asiņošana. Tā rezultātā klīniskais pētījums tika pārtraukts. 2017.gada decembrī FDA piekrita atjaunot pētījumu ar jaunu klīnisko risku novēšanas pasākumiem, ieskaitot uz protokolu balstītas vadlīnijas, papildus pētnieku un pacientu izglītošanas programmu par samazinātām faktora devām aizstājterapijas vai apkārtejošo aģentu izmantošanai jebkuras ārkārtas asiņošanas ārstēšanai fitusiran pētījumu laikā.

Diviem produktiem izmanto anti-TFPI pieeju, PF-06741086 no Pfizer, kas ir II fāzē, un BAY 1093884 no Bayer, kas ir I fāzē. Pētījumu I fāzes rezultāti liecina, ka samazinājums līdz 20% no normāla TFPI līmeņa tiek saistīts ar samazinātu recēšanas laiku un tādējādi anti-TFPI var izmantot, lai profilaktiski ārstētu pacientus ar hemofiliju, izmantojot zemādas injekcijas (reizi nedēļā vai reizi mēnesī).

Cita pieeja izmanto aktivētā C proteīna (aPC) inhibīciju. Mērķēšana uz aPC antikoagulācijas efektu ir pierādījusi, ka atjauno hemostāzi peļu modeļos pirmsklīniskajā izpētē un tiek sagaidīts, ka tuvākajā nākotnē uzņēmums ApcinteX pieteiksies I fāzes pētījumiem hemofilijā.

Ar nozīmīgu potenciālo uzlabojumu dzīves kvalitātes jomā, ko nodrošina NRTs, nāk arī papildus nezināmie. NRTs nenovērš visas asiņošanas un to ietekme uz koagulācijas kaskādi tikai palielina asiņošanas epizožu ārstēšanas un novērošanas laboratorijās, kā arī pašas hemofilijas sarežģītību.

Pieredzei ar emicizumab un fitusiran vajadzētu veicināt piesardzību un izglītošanu par trombozes sekām, īpaši, kad tos kombinē ar citām terapijām. Papildus sarežģītība NRTs izmantošanai saistās ar faktu, ka pašreiz pieejamie laboratoriskie izmeklējumi var izmērīt koagulācijas faktoru līmeni, bet tas nav piemērojams, lai izmērītu NRTs efektus. Tādējādi, nepieciešams papildus darbs, lai uzraudzītu šādas terapijas gan visaptverošajos aprūpes centros, vai, vēl būtiskāk, ārpus šādiem specializētiem centriem.

5. tabula: Neaizstājamo terapiju klīniskie pētījumi hemofilijai B

Klīniskais pētījums	Nosaukums	Ražotājs	Produkta veids	I fāze	II fāze	III fāze	Plānotais pabeigšanas laiks
NCT03417245 (Fitusiran)	Fitusiran (ALN-AT3SC) pētījums pacientiem ar smagu hemofiliju A un B bez inhibitoriem	Alnylam/Sanofi	siRNA				Decembris 2019
NCT02974855 (PF-06741086)	PF-06741086 vairāku devu izpēte smagai hemofilijai	Pfizer	Anti-TFPI				Novembris 2018
NCT02571569 (BAY 1093884)	BAY 1093884 vienas pieaugošanas devas un vairāku devu izpēte subjektiem ar smagas hemofilijas A vai B tipu, ar vai bez inhibitoriem	Bayer	Anti-TFPI				Jūlijs 2018

## Gēnu terapija

FIX gēns ir lielisks kandidāts gēnu terapijai, jo mazā izmēra dēļ tas ietilpst adeno-asociētā vīrusa vektorā (AAV). AAV vektoru nelielās kapacitātes dēļ, lielākā daļa pirmo pētījumu fokusējās tieši uz hemofiliju B. oriģinālais Nathwani gēnu terapijas pētījums izmantoja AAV8 kapsīdu ar FIX savvaļas tipu (t.i., normālu FIX). Tā rezultātā mazas un vidējas devas kohortās FIX līmenis sasniedza no 1.5% līdz 4%. Lielas devas kohortā FIX līmenis pieauga līdz 5%, pārmainot visiem pacientiem smagu hemofilijas formu uz vieglu, un tādējādi samazinot ikgadējās asiņošanas skaitu par 90%. Šis pētījums arī parādīja aknu enzīma, kas atrodas asinīs 4/6 (60%) pacientu, alanīnaminotransferāzes (ALT) līmeņa pieauguma būtisko nozīmi. Aknu reakcijas samazināšanai tika izmantoti orālie steroīdi, kas samazināja ALT līmeni un novērsa ievērojamu faktora līmeņa samazināšanos. Pacientu iesaistīšana šajos pētījumos bija ļoti lēna, nevis tādēļ, ka trūkt intereses, bet tāpēc, lai labāk saprastu, kas notiek aknās un novērtētu ilgtermiņa efektus, kā arī lai noteiktu nākamās soļus. Līdz šim nav pierādījumu par nelabvēlīgiem ilgtermiņa notikumiem (blakusparādībām). Papildus jānorāda, ka faktora līmeņi saglabājušies stabili, kas ir interesanti tāpēc, ka ar jaunu šūnu veidošanos aknās un AAV vektora neintegrujošo dabu, varētu sagaidīt, ka faktora līmenis ar laiku kritīsies. Pagaidām nav bijuši tādi gadījumi un uzlabojumus palīdz saglabāt salīdzinoši niecīga faktora koncentrātu lietošana.

Lai sasniegtu augstāku faktora līmeni un tuvotos normālam faktora līmenim, ir divas iespējas. Pirmkārt, var palielināt AAV vektora devu. Ar to saistīta tāda problēma, ka devas palielināšana var izraisīt lielāku imūno reakciju aknās un tādējādi pastāv iespēja nerasniegt faktora līmeņa palielināšanos. Tā kā gēnu terapija ar šo vektoru pašlaik ir vienas reizes iespēja un nav iespējams to atkārtot vēlreiz imūnreakcijas uz vīrusa kapsīdu dēļ, šis nav ideālais risinājums. Šo iespēju turpina pētīt, lai saprastu, kādi mehānismi aknās veido reakciju un vai ir iespējams mazināt to efektu.

Otra iespēja ir palielināt FIX proteīna specifisko aktivitāti ar mutācijas palīdzību. Tas nozīmē, ka tāda paša izmēra FIX gēns iegūst daudz lielāku aktivitāti kā tas būtu sagaidāms no tāda faktora daudzuma. Uz to virzās nākamās pētījumu paaudzes, lai izvairītos no nepieciešamības izmantot lielākas AAV vektoru devas. Šo pieeju identificēja atklājot vīrieti, kuram FIX līmenis asinīs bija gandrīz 700%, kas ir 8 līdz 10 reizes vairāk kā normāla FIX aktivitāte. Šis FIX variants ir zināms kā Padua mutācija un to izmanto vairākos gēnu terapijas pētījumos, lai palielinātu atbildi uz faktora aktivitātes līmeni.

I/II fāzes klīniskie gēnu terapijas pētījumi SPK-9001/PF 07055480 no Spark/Pfizer izmantoja FIX Padua mutāciju un rezultāti liecināja, ka 10 pacientiem tika sasniegts vidējais FIX aktivitātes līmenis 34% apmērā (14-81% diapazonā), un visi pacienti pārtrauca profilaktisko ārstēšanu un tiem nebija imūnās reakcijas (inhibitoru). Diviem no 10 pacientiem palielinājās ALT līmenis aknās un tāpēc tiem sāka steroīdu terapiju, kas novērsa sasniegtā FIX līmeņa kritumu. Šī pētījuma papildus uzraudzību (5 gadus) plāno pabeigt 2023.gada martā, bet ir ļoti ticams, ka uzreiz pēc tam sāksies III fāzes pētījumi.

UniQure I/II fāzes pētījums ar AMT-060, kuru veic ar AAV5 vektoru un FIX savvaļas gēnu, izmanto lielākas devas līmeņus kā citos pētījumos, un sasniedz faktora līmeni 5% līdz 7%. ALT palielinājās trim pacientiem (30%), bet nezuda FIX aktivitāte, un novērošana turpināsies nākamā pētījumā līdz 2021.gada maijam. UniQure IIb un III fāzes pētījumi sākās 2018.gadā, tajos FIX gēnu, ko izmanto AMT-060 pētījumā, aizvieto ar FIX-Padua gēnu, un tas būs AMT-061 pētījums, kura mērķis būs palielināt IX faktora līmeni līdz normālam.

Londonas universitātes koledža (UCL) turpina novērot pacientus tās nozīmīgajā akadēmiskajā pētījumā (*N. Engl. J. Med.* 371, 1994-2004, 2014), kurā pašlaik ir noslēgusies papildus uzņemšana. Tikmēr viņi ir uzsākuši citu I/II fāzes pētījumu hemofilijai B ar nākamās paaudzes AAV vektoru ar Londonā bāzētas gēnu terapijas start-up uzņēmumu, Freeline Therapeutics. Aktīva subjektu ar smagu hemofiliju B no Lielbritānijas centriem rekrutācija ir sākusies, un ir plāns šogad paplašināt pētījumu.

Shire veic novērojumu pētījumu, lai izvērtētu AAV neitralizējošo antivielu (NAb) seroprevalence pieaugušajiem ar smagu hemofiliju A vai vidēji smagu un smagu hemofiliju B (NCT03185897).

Šenžeņas Gēnu-Imūnsistēmas institūts pašlaik vienīgais izmanto lentivīrusu, kas ir integrējošais vektors (pretēji AAV, kas neintegrējas genomā). Rezultātus gaida 2021.gada decembrī. Sangamo pieeja (SB-FIX) izmanto terapeitisko cinka pirksta nukleāzi (ZFN) gēnu labošanai, ko piegādā ar AAV vektoru. Paredzēts, ka tas darbosies ievietojot izlaboto IX faktora kopiju transgēnā pacienta paša hepatocītu genomā.

### Kortikosteroīdi

Visos šajos pētījumos ļoti uzmanīgi uzrauga aknu un imūnšūnu funkciju, pirmkārt, lai nodrošinātu pacientu drošību un, otrkārt, lai novērstu FIX līmeņa kritumu. Balstoties uz iepriekšējiem pētījumiem, kortikosteroīdus parasti sāk lietot pēc ALT līmeņa palielināšanās asinīs. Kortikosteroīdu profilaktiska lietošana ir daļa no notiekošajām debatēm.

### Izslēgšanas kritēriji

Šajos pētījumos pacientu izslēgšanas kritēriji ietver iepriekš konstatētas antivielas uz izmantojamo specifisko AAV vektoru, aktīvu B vai C hepatītu, nozīmīgu aknu disfunkciju, aknu cirozi vai fibrozi vēlā (3. vai 4.) stadijā, aknu vēzi, iepriekšējus tromboembolisku notikumus (piemēram, dziļo vēnu trombozi, ne-hemorāģisku insultu, pulmonāro embolismu, miokarda infarktu vai arteriālu emboliju). UniQure IIb un III fāzes pētījumi neizslēgs pacientus, kam iepriekš bijušas antivielas uz AAV5.

Kopumā šie jaunie dati ir ļoti iedrošinoši. Taču ir nepieciešami ilgtermiņa papildus pētījumi, lai labāk novērtētu ietekmi uz nemainīgu faktoru aktivitātes līmeni un dzīves kvalitāti. Ir nepieciešams labāk izprast, kas notiek aknās, izmantojot ievērojami atšķirīgas vektoru devas katram AAV serotipam. Visi šie pētījumi iekļauj pieaugušus subjektus, kas ilgstoši izmantojuši FIX, bez jebkādiem pierādījumiem vai vēstures par inhibitoriem.

6.tabula: Gēnu terapiju klīniskie pētījumi hemofilijai B

Klīniskais pētījums	Nosaukums	Ražotājs	I fāze	II fāze	III fāze	Plānotais pabeigšanas laiks
NCT02396342	AAV5-hFIX pētījums smagai un vidēji smagai hemofilijai B	UniQure				Maijs 2021
NCT03217032	Gēna modifikācija autoHST A un B hemofilijai	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute				Decembris 2021
NCT01687608	Atvērts vienas pieaugošanas Adeno-asociētā vīrusa 8. serotipa IX faktora gēna terapijas devas izpēte pieaugušajiem ar hemofiliju B	Shire				Novembris 2030
NCT02484092	Gēnu terapijas pētījums hemofilijai B	Spark/Pfizer				Janvāris 2019
NCT03369444	IX faktora gēnu terapijas pētījums (FIX-GT)	UCL/Freeline				Marts 2019
NCT02695160	Pieaugošanas devas izpēte genoma rediģēšanai ar cinka pirksta nukleāzi terapeitiskajā SB-FIX subjektiem ar smagu hemofiliju B	Sangamo Therapeutics				Janvāris 2021
NCT03489291	Devas apstiprināšana AAV5-hFIXco-Padua pētījumā	UniQure				Augusts 2023

Ja hemofilijai būtu kalendārs, 2018.gads būtu inhibitoru gads. To izgaismo diskusijas starptautiskās konferencēs par profilaktisko ārstēšanu ar apkārtejošajiem aģentiem (*bypassing agents* – BPAs), jauniem produktiem un ievērojamu skaitu klīnisko pētījumu ar esošajiem vai jauniem produktiem, lai pacientiem ar inhibitoriem varētu nodrošināt līdzīgu ārstēšanas līmeni kā tas ir pacientiem bez inhibitoriem.

Inhibitori ir augstas afinitātes antivielu atbildes reakcija, kas īpaši neitralizē prokoagulācijas aktivitāti atbilstošajam recēšanas faktoram, tādējādi sarežģījot asiņošanas ārstēšanu. Inhibitorus raksturo divējādi – ar titru un ar imūnreakciju. Titrs attiecas uz pacienta plazmas inhibitora kapacitāti neitralizēt koagulācijas faktoru normālā plazmā. Augsta titra inhibitorus definē kā tādus, kam ir 5 Bethesda vienības (BU) vai vairāk, bet zema titra inhibitori –tādi, kam ir robežvērtība (parasti 0.6 BU) līdz 5 BU. Pacientiem, kam titrs ir zem 5 BU iedalās tajos, kam ir ātra atbildes reakcija uz faktora ievadīšanu (t.i., augsta reakcija) un tajos, kam tāda reakcija nenotiek (t.i., zema reakcija). Šis iedalījums ir svarīgs, jo pacienti ar zemu titru un zemu reakciju var tikt ārstēti ar standarta aizvietojošo terapiju, bet lielākās devas, lai nomāktu inhibitorus. Pacientiem ar augstu titru vai augstu atbildes reakciju var efektīvi tikt ārstēti tikai ar BPA, ja vien inhibitori netiek iznīcināti.

Izmantojot ārstēšanu pēc vajadzības asiņošanas epizožu ārstēšanai ar inhibitoriem var būt mazāk efektīvi kā tas ir cilvēkiem bez inhibitoriem, tādējādi palielinās locītavu bojājumi un tiek negatīvi ietekmēta dzīves kvalitāte (QoL), kā arī palielinās ar hemofiliju saistīto miršanu skaits. Lai gan profilakse ar BPA pacientiem ar inhibitoriem uzlabo rezultātus, īpaši, ja tiek sākta agri, un samazina locītavu un cita veida asiņošanas (45-72%), tā bieži nerasniedz to pašu līmeni, ko profilakse pacientiem bez inhibitoriem. Turklāt ir lielas atšķirības reakcijā uz profilaksi, kas pastiprina vajadzību individualizēt ārstēšanu pacientiem ar inhibitoriem.

Ar Hemlibra® (emicizumab no Roche) licencēšanu Eiropas Medicīnas aģentūrā (EMA) izmantošanai asiņošanas epizožu profilaksei cilvēkiem ar hemofiliju A ar FVIII inhibitoriem 2018.gada februārī, situācija ir mainījusies. Pētījumi pierāda >70% samazinājumu asiņošanas skaitam inhibitoru pacientiem salīdzinājumā ar viņiem iepriekš lietoto profilaksi.

Balstoties uz pašreizējām zināšanām, profilaksi vajadzētu apsvērt tiem pacientiem ar inhibitoriem, kam iepriekš ir bijušas dzīvību apdraudošas asiņošanas, biežas balsta un kustību sistēmas asiņošanas, spontānas asiņošanas, kas nozīmīgi samazina QoL, un pacientiem, kam imūntolerances indukcija (ITI) nav izdevusies. Ārstēšanas mērķis pacientiem, kas cieš no ilgiem inhibitoriem, būtu jāatbilst tam, kāds ir attiecībā uz pacientiem bez inhibitoriem.

7.tabula: Notiekošie klīniskie pētījumi apkārtejošajiem aģentiem, ITI un ne-aizstājterapijai inhibitoru gadījumiem

Klīniskais pētījuma numurs	Nosaukums	Sponsors	FVIII	FIX	I fāze	II fāze	III fāze	Pabeigšanas laiks
NCT02448680 (Wilfactin®)	III fāzes pētījums par drošību, farmakokinētiku un efektivitāti koagulācijas faktoram VIIa	LFB (ASV)	Jā	Jā				Augusts 2017
NCT02919800 (MOD-5014)	Vienas devas, devas palielināšanas pētījums ilgās iedarbības MOD-5014 veselam vīrietim	Opko Biologics	Jā	Jā				Maijs 2018
NCT02484638 (CSL689)	Pētījums par rekombinētā ar proteīnu sapludinātā VIIa faktora (rVIIa-FP, CSL689) izpēti asiņošanas epizožu ārstēšanā pēc vajadzības pacientiem ar hemofiliju A un B ar inhibitoriem	CSL Behring	Jā	Jā				Jūnijs 2018
NCT02571569 (BAY 1093884)	Vienas pieaugošas devas un vairāku devu BAY 1093884 izpēti subjektiem ar smagu hemofiliju A un B, ar un bez inhibitoriem	Bayer	Jā	Jā				Jūlijs 2018
NCT03407651 (Marzeptacog Alfa)	Pētījums par koagulācijas faktora VIIa variant Marzeptacog Alfa (aktivētā) pieaugušajiem subjektiem ar hemofiliju A un B	Catalyst Biosciences	Jā	Jā				Jūlijs 2018
NCT03417102 (Fitusiran)	Fitusiran (ALN-AT3SC) izpēti pacientiem ar smagu hemofiliju A un B ar inhibitoriem	Alnyam/Sanofi	Jā	Jā				Jūlijs 2019
NCT03196284 (Concizumab)	Pētījums profilaktiskas Concizumab lietošanas efektivitātes un drošības novērtēšanai hemofilijas A un B pacientiem ar inhibitoriem	Novo Nordisk	Jā	Jā				Oktobris 2019
NCT03103542 (Elocta®/Eloctate®)	ITI ar rFVIIIc izpēti pacientiem ar hemofiliju A un inhibitoriem, kam iepriekšējās ITI terapijas nav bijušas veiksmīgas (RelTirate)	Bioverativ (Sanofi uzņēmums) /SOBI	Jā					Aprīlis 2020
NCT03191799 (Hemlibra®)	Pētījums emicizumab profilaktiskas lietošanas drošības un panesamības novērtēšanai hemofilijas A pacientiem ar inhibitoriem	Hoffmann-La Roche	Jā					Septembris 2020
NCT03093480 (Elocta®/Eloctate®)	Pētījums rFVIIIc efektivitātes novērtēšanai imūntolerances terapijai (ITI) dalībniekiem ar smagu hemofiliju A un inhibitoriem, kam ITI tiek veikta pirmo reizi (verITI-8 Study)	Bioverativ (Sanofi uzņēmums) /SOBI	Jā					Decembris 2020

### Apkārtejošie aģenti

Pašlaik notiek vairāki starptautiski klīniskie pētījumi ar aktivēta rekombinētā VII faktora (rFVIIa) produktiem, 2017.gada beigās ASV noslēdzies LFB pētījums ar LR 768 un plānots, ka 2018.gada maijā noslēdzas Opko Biologics MOD-5014 pētījums Izraēlas tirgum. Papildus CSL Behring pētījums, kurā tas izmanto savu sapludināšanas tehnoloģiju, lai palielinātu rFVIIa pussabrukšanas laiku, pievienojot tā molekulai albumīnu (rFVIIa-FP), ir III fāzē. rFVIIa-FP pussabrukšanas laiks lielākajā devā, kas ir izpētīta, bija 8.5 stundas, kas nozīmē trīs līdz četrus reižu pussabrukšanas laika palielinājumu salīdzinājumā ar rFVIIa. Catalyst Bioscience aktīvā viela marzeptacog alfa, kas šobrīd ir II fāzes pētījumā, ir FVIIa, kam ir augstāka recekļu veidošanas aktivitāte un garāka aktivitāte asiņošanas vietā. Tai ir arī potenciāls tikt injicētai zemādā profilaktiskai lietošanai pacientiem ar inhibitoriem. Pētījuma rezultātus sagaida 2018.gada jūlijā.

## Imūntolerances indukcija (ITI)

Attiecībā uz pacientiem ar inhibitoriem, vienmēr vislabākā opcija ir bijusi inhibitoru iznīcināšana, izmantojot augstas FVIII devas 12-18 mēnešus. Parādotes jauniem produktiem un dažādām ārstēšanas pieejām, šī pārlicība par ikdienas ārstēšanu pacientiem ar inhibitoriem var mainīties. Taču, kas attiecas uz asiņošanas, kas notiek pie jaunajām terapijām, operācijām vai traumas gadījumos, ārstēšanu, vispārīgākā atbilde uz asiņošanu šajos gadījumos var būt ārstēšana ar FVIII. Tuvākajos gados var paredzēt būtisku evolūciju attiecībā uz imūntolerances terapijas (ITI) lietošanu inhibitoru iznīcināšanai.

SIPPET pētījumā pacientiem, kas tika ārstēti ar plazmas izcelsmes FVIII faktoru, kas saturēja Villebranda faktoru, bija zemāks inhibitoru rašanās risks kā tiem, kas tika ārstēti ar rekombinēto VIII faktoru. Viens no iemesliem, kas tika piedāvāts: tā kā FVIII molekula parasti ir piestiprināta Villebranda faktora molekulai, tā rezultātā Villebranda faktora molekula var nosegt tās FVIII molekulas vietas, kam var pieķerties inhibitors. Tādējādi organismam var dot laiku, lai pierastu pie svešā FVIII, samazinot imūnreakciju un apturot inhibitoru veidošanos. Notiek daži starptautiski pētījumi, lai turpmāk izvērtētu FVIII produktu, kas satur Villebranda faktoru, lietošanu inhibitoru novēršanai.

Ideja, ka jānovērš inhibitora pieķeršanās īpašām FVIII molekulas vietām, var tālāk attīstīt teoriju, vai produkti ar pagarinātu pussabrukšanas laiku var būt noderīgi. Vai savādākas molekulas, kā Fc pievienošana FVIII molekulai, nodrošina tādu pašu aizsardzību, nosedzot atsevišķas FVIII molekulas vietas kā Villebranda faktors. ReITlerate un verITI-8 trials Sobi/Bioverativ (Sanofi uzņēmuma) klīniskie pētījumi pacientiem, kam attiecīgi ITI nav bijusi veiksmīga, un tiem, kam pirmo reizi ir ITI, skatīsies, vai ir kādi papildus ieguvumi no FVIII savienojumā ar Fc lietošanu ITI. Šo pētījumu rezultāti plānoti 2020.gadā.

## Ne-aizstājošās terapijas (NRT)

Ne-(faktoru) aizstājošo terapiju (NRT), kas atveido FVIII un/vai FIX, attīstībai ir potenciāls kļūt par ietekmīgāko dzīves kvalitātes uzlabotāju pacientiem ar inhibitoriem, īpaši tiem, kam ITI nebija efektīva. Papildus ieguvums ir tas, ka daudzas no šīm NRT tiek ievadītas zemādā reizi nedēļā vai reizi mēnesī.

Emicizumab (Hemlibra®; Hoffman-La Roche Pharmaceutical) ir bispecifiska antiViela, kas veido tiltu starp aktivētu IX faktoru (FIXa) un X faktoru (FX), lai atjaunotu trūkstošā aktivētā FVIII (FVIIIa) funkciju, kas ir nepieciešama efektīvai hemostāzei. Emicizumab "VIII faktora aktivitāte" ar subkutānām injekcijām reizi nedēļā preklīniskajā izpētē tiek vērtēta kā līdzvērtīga 10-15% no normāla FVIII aktivitātes. Emicizumab demonstrēja arī efektivitāti asiņošanas novēršanā pacientiem ar FVIII inhibitoriem, kā rezultātā ieguva EMA un FDA apstiprinājumu izmantošanai asiņošanas epizožu profilaksei cilvēkiem ar hemofiliju A un FVIII inhibitoriem. Taču tas savas sastāva dēļ nav apstiprināts izmantošanai pēc vajadzības, tāpēc ir nepieciešams izmantot recēšanas faktoru intravenozi, gadījumos, ja notiek asiņošana kā tas ir ar jebkuru pašreizējo profilaktisko režīmu (ar BPA vai FVIII).



Emicizumab ir licencēts profilaktiskai asiņošanas ārstēšanai, bet ne spontānu asiņošanu ārstēšanai. Pētījumā ar pieaugušajiem ar inhibitoriem (HAVEN 1) tika demonstrēts, ka pacientiem, kas saņēma emicizumab, bija par 87% samazināts asiņošanas epizožu skaits salīdzinājumā ar pacientiem, kas nesaņēma emicizumab. 63% no pacientiem, kas saņēma emicizumab, nebija asiņošanas epizožu, kurām būtu vajadzīga ārstēšana. Profilakse ar emicizumab demonstrēja 79% samazinājumu ārstēto asiņošanas epizožu skaita ziņā salīdzinājumā ar iepriekšējo apkārtejošo aģentu profilaksi, kas ir pašreizējais ārstēšanas standarts. Ārstēto asiņošanas epizožu ilgtermiņa novērtējums 24-nedēļu intervālos parādīja procentuālu pieaugumu periodos bez asiņošanas no pirmajām 24 nedēļām uz 48-72 nedēļu intervālu. Kopumā, asiņošanas epizožu skaits, kurām bija nepieciešama ārstēšana, samazinājās laika gaitā, iespējams tāpēc, ka bojātajās locītavās bija mazāk asiņošanu, tajās uzlabojās stiprība un tika nodrošinātas pret asiņošanu nākotnē. Tas varētu būt līdzīgi pacientiem bez inhibitoriem, kas lieto FVIII. Tas arī būs par pamatu apsvērt emicizumab plašāku lietošanu. Taču hemofilijas pacientu populācijā ir pieradusi pie "ja šaubies, ārstē" pieejas, kas būs jāpārskata ieviešot emicizumab. Nākamais solis ir emicizumab apstiprināšana lietošanai pacientiem ar hemofiliju A bez inhibitoriem. Šo kohortu pašlaik pēta HAVEN 3 pētījuma III fāzē, kur rezultāti un iespējamā licencēšana sagaidāma 2019. gadā. Papildus pētījumi vērtē iespēju paplašināt laiku starp devām līdz vienai reizei četrās nedēļās pacientiem ar vai bez inhibitoriem.

HAVEN 1 pētījumā pacientiem ar inhibitoriem, trīs no pacientiem saņēma 100 vienības aPCC (FEIBA® no Shire) uz kilogramu uz 24h, un tiem  $\geq 24$ h laikā izveidojās trombotiskā mikroangiopātija, no kuriem vienam pacientam turpinājās nopietna asiņošana un viņš nomira no asiņošanas, jo nebija iespējams identificēt asiņošanas cēloni, bet pacients atteicās no sarkano šūnu pārliešanas personīgas pārliecības dēļ. Papildus diviem subjektiem, kas saņēma līdzīgu devu 100u/kg/24hr aPCC (FEIBA® no Shire) mazāk kā 24 stundas, bija trombotiskas komplikācijas. Pētījumi liecina, ka aPCC var ievērojami veicināt trombīna rašanos pie emicizumab lietošanas, un pašreiz pastāv hipotēze, ka tas ir FIXa un FX klātbūtnes aPCC rezultātā. Šobrīd arī domā, ka tāda problēma netiks novērota pacientiem bez inhibitoriem, kas izmanto FVIII koncentrātus, bet šie nevēlamie notikumi uzsver potenciālās komplikācijas, kas var rasties no dažādu koagulācijas procesu regulējošajiem mehānismiem. Ticams, ka kā labāk kombinēt ne-faktoru un faktoru terapijas paliks svarīgs jautājums, kam būs nepieciešama papildus izpēte un plašas izglītojošas kampaņas gan ārstiem, gan pacientiem.

Nesen tika ziņots arī par četriem citiem nāves gadījumiem. Trīs no šiem četriem gadījumiem bija zāļu līdzjutīgas lietošanas pieprasījumi no pacientiem, kam bija ļoti nopietnas vai dzīvību apdraudošas situācijas, kur visas citas ārstēšanas iespējas bija izsmeltas. Lai saglabātu pacientu konfidencialitāti, ārstējošie ārsti ir ļoti ierobežojuši informāciju par šo gadījumu niansēm. 2018. gada 18.martā Roche publiskotais paziņojums skaidro, ka katrā no šiem četriem gadījumiem ārstējošā ārsta norādītais nāves iemesls nebija saistīts ar Hemlibra®.

2018.gada aprīlī HAVEN 2 klīniskā pētījuma III fāzē pacientam ar inhibitoriem izveidojās zāļu neitralizējošas antivielas uz Hemlibra®. Kā ar visiem terapeitiskajiem proteīniem, pastāv iespēja izveidoties antivielām pret medikamentu arī Hemlibra®. Zāļu antivielas rezultātā samazinājās Hemlibra® efektivitāte un tika nolemts pārtraukt ārstēšanu un pacients atgriezās pie iepriekšējā ārstēšanas režīma. Ar vairāk kā 600 ārstētiem cilvēkiem, šis ir pirmais apstiprinātais ziņotais gadījums, kad nosakāmas medikamenta antivielas ietekmē efektivitāti. Turpinās medikamenta antivielu veidošanās novērošana Hemlibra® gadījumā. Ilgtermiņa papildpētījums produktam ir III fāzē un sagaidāms 2020.gada septembrī.

NRTs kategorijā šobrīd pēta arī citas metodes, kas izmanto savādāku pieeju, taču vispārējais koncepts ir līdzīgs. Normālā recēšanas procesā faktori, piemēram FVIII, veicina recēšanu, un molekulas (antikoagulanti) novērš pārlieku sarecēšanu (trombozi). Šie divi mehānismi ir līdzsvarā, bet tas tiek izjaukts, tiklīdz viena puse trūkst, ka tas ir hemofilijas gadījumā, kad trūkst FVIII vai FIX. Šo medikamentu pamatā ir ideja, ka var atjaunot šo līdzsvaru zemākā līmenī, samazinot antikoagulantu līmeni. NRTs, ko pēta, ietver anti-trombīna (AT) inhibīciju, audu faktoru ceļu inhibitorus (TFPI) un aktivēto C proteīnu (aPC).

Fitusiran (Sanofi Genzyme/Alnylam) ir sintētiska, neliela traucējoša RNS (siRNA), kas bloķē antitrombīna veidošanos, un pašlaik ir klīnisko pētījumu III fāzē ar hemofilijas pacientiem ar un bez inhibitoriem. Ikmēneša zemādas injekcijas ar fitusiran samazina antitrombīna līmeni par aptuveni 20% no normālā līmeņa un šis samazinājums šķiet ir efektīvs asiņošanas novēršanai, jo 33 pacienti (II fāzes atklātā pētījuma paplašinājumā) pieredzēja mediāno ikgadējo asiņošanas rādītāju (*annualised bleeding rates – ABRs*) vērtību 1.0 un 48% nebija asiņošanas vispār (*zero bleeds*).

Taču 2017. gada septembrī visi pētījumi tika apturēti pēc viena pacienta nāves. Pacients pats sev bija ievadījis faktora koncentrātu pēc balsta un kustību sistēmas ievainojuma un tad viņam izveidojās galvassāpes. Viņam kļūdaini diagnosticēja asiņošanu smadzenēs (subarahnoidālā asiņošana), pamatojoties uz kompjūtertogrammas attēlu, un veica ārstēšanu ar FVIII koncentrātu augstā intensitātē. Diemžēl, viņš nomira. Pēc viņa nāves, eksperti izvērtēja kompjūtertogrammas rezultātus un atklāja, ka viņam patiesībā smadzenēs bija izveidojies trombs (cerebrālā venozā sinusu tromboze), nevis asiņošana. Tā rezultātā klīniskais pētījums tika pārtraukts. 2017.gada decembrī FDA piekrita atjaunot pētījumu ar jaunu klīnisko risku novēršanas pasākumiem, ieskaitot uz protokolu balstītas vadlīnijas, papildus pētnieku un pacientu izglītošanas programmu par samazinātām faktora devām aizstājterapijas vai apkārtejošo aģentu izmantošanai jebkuras ārkārtas asiņošanas ārstēšanai fitusiran pētījumu laikā.

Trim produktiem izmanto anti-TFPI pieeju: PF-06741086 no Pfizer, concizumab no Novo Nordisk, kas abi ir izpētes II fāzē, un BAY 1093884 no Bayer, kas ir I fāzē. Sākumā anti-TFPI apsvēra izmantot pacientiem ar inhibitoriem reizē ar apkārtejošajiem aģentiem. Taču I fāzes pētījumi parādīja normāla TFPI līmeņa samazinājumu par 20%, kas saistīts ar saīsinātu recēšanas laiku, un tādēļ to var izmantot, lai profilaktiski ārstētu pacientus ar hemofiliju, izmantojot zemādas injekcijas (reizi nedēļā vai reizi mēnesī).

Cita pieeja izmanto aktivētā C proteīna (aPC) inhibīciju. Mērķēšana uz aPC antikoagulācijas efektu ir pierādījusi, ka atjauno hemostāzi peļu modeļos pirmsklīniskajā izpētē un tiek sagaidīts, ka tuvākajā nākotnē uzņēmums ApcinteX pieteiksies I fāzes pētījumiem hemofilijā.

Ar nozīmīgu potenciālo uzlabojumu dzīves kvalitātes jomā, ko var nodrošināt NRT, nāk arī papildus nezināmie. NRT nenovērš visas asiņošanas un to ietekme uz koagulācijas kaskādi tikai palielina asiņošanas epizožu ārstēšanas un novērošanas laboratorijās, kā arī pašas hemofilijas sarežģītību.

Ārstēšana ar concizumab tika saistīta ar palielinātu D-dimēru līmeni (ko ņem vērā pacientiem ar trombozēm), lai gan šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma. Pieredzei ar emicizumab un fitusiran vajadzētu veicināt piesardzību un izglītošanu par trombozes sekām, īpaši, kad tos kombinē ar citām terapijām.

Papildus sarežģītība NRT izmantošanai saistās ar faktu, ka pašreiz pieejamie laboratoriskie izmeklējumi var izmērīt koagulācijas faktoru līmeni, bet tas nav piemērojams, lai izmērītu NRT efektus, un nepieciešams papildus darbs, lai uzraudzītu šādas terapijas gan visaptverošajos aprūpes centros, vai, vēl būtiskāk, ārpus šādiem specializētiem centriem.

## Gēnu terapija

Ilgus gadus cilvēki ar hemofiliju bez inhibitoriem lika lielas cerības uz gēnu terapiju, kas tiem ļautu nodrošināt dzīvi bez injekcijām, asiņošanas un progresīviem locītavu bojājumiem. Tādas pašas cerības bija pacientiem ar inhibitoriem. Lai gan pacienti bez inhibitoriem šo sapni varētu pieredzēt jau 2023.gadā, nav ticams, ka tas būs līdzīgi pacientiem ar inhibitoriem, jo pašreiz notiekošie klīniskie pētījumi pagaidām izslēdz pacientus ar inhibitoru vēsturi.

Ir vairāki apsvērumi inhibitoru darbības mehānismu ziņā, un kā tie var tikt ietekmēti, kas attaisno pašreizējo pacientu izslēgšanu no pētījumiem. Šobrīd notiekošajos pētījumos, ievada gēnu terapiju un tai seko sākuma reakcija, kurā FVIII un FIX līmenis pieaug. Cilvēkiem bez inhibitoriem saražotā FVIII un FIX daudzuma aprēķins ir salīdzinoši vienkāršs: tiek injicēts gēns, ķermenis saražo faktoru līdz noteiktam līmenim, un tad tas tiek izmērīts. Dažos gadījumos, organismā tad rodas imūnreakcija uz kapsīdu – aploksni, kurā tiek piegādāts gēns. Šo reakciju raksturo ALT līmeņa palielināšanās aknās. Ja tā notiek, tad samazinās saražotā FVIII vai FIX izteiksme, ko atkal var izmērīt.

Izmērītā atbilde FVIII vai FIX ražošanā un laiks, lai to noteiktu, var būt atšķirīgs pacientiem ar inhibitoriem. Nav iemesla cerēt, ka gēnu terapija var būt efektīvs terapeitisks variants cilvēkiem ar inhibitoriem nākotnē. Taču pašreiz nenotiek klīniskie pētījumi pacientiem ar inhibitoru klātbūtni.

Pirmie soļi tuvāk pacientu ar inhibitoriem iekļaušanai klīniskajos pētījumos ir Sangamo pētījums, kurš neizslēdz pacientus, kam ir bijuši pārejoši inhibitori bērnībā. EHC ar nepacietību gaida iespēju prezentēt pirmo gēnu terapiju pacientiem ar inhibitoriem šajā sadaļā. Lai iegūtu vairāk informācijas par pašreiz notiekošajiem klīniskajiem pētījumiem, lūdzu, apskatiet citas šīs publikācijas sadaļas.

## JAUNĀS TERAPIJAS VILLEBRANDA SLIMĪBAS ĀRSTĒŠANAI

Dažu pēdējo gadu laikā produktiem, kas satur Villebranda faktoru (VWF), notikušas vairākas pārmaiņas. Tās galvenokārt skar VWF un FVIII attiecības maiņu. Produktiem VWF un FVIII vienību attiecība bija tuva 1:2 (1 IU VWF pret 2 IU FVIII). Tā kā pacientiem ar Villebranda slimību (VWD) lielākoties ir normāls FVIII līmenis, pastāv vairāki apsvērumi, kas jāņem vērā, ārstējot VWD pacientus ar koncentrātiem, kas satur FVIII, kā arī VWF.

Wilate<sup>®</sup> no Octapharma VWF un FVIII attiecība ir tuvāka 1:1. Voncento<sup>®</sup> no CSL Behring attiecība ir 2.4 IU VWF pret 1 IU FVIII. Willfact<sup>®</sup>/Willfactin<sup>®</sup> no LFB ir augsti attīrīts VWF koncentrāts ar VWF/FVIII.

2015.gada decembrī ASV kļuva pieejams pirmais rekombinētais Villebranda faktors Vonvendi<sup>®</sup> no Shire. Šis produkts Eiropā vēl nav licencēts, notiek pētījumi par profilaksi un pediatrikajiem pacientiem, kas tiks pabeigti attiecīgi 2019.un 2020.gadā. Pašlaik arī notiek pētījums par sievietēm ar smagu menstruālo asiņošanu pie 1.tipa VWD un ir plānots, ka tas noslēgsies 2022.gadā. Eiropā šo produktu iesniegs licencēšanai ar nosaukumu Veyvondi<sup>®</sup>.

**FARMĀCIJAS UZŅĒMUMU AINA**

Pēdējo piecu gadu laikā ir notikušas vairākas nozīmīgas izmaiņas hemofilijas laukā, kas ietver ne tikai vairāk produktu skaita un variāciju ziņā, bet arī attiecībā uz uzņēmumu atdalīšanos, apvienošanās un pārpirkšanu, kas novedis pie uzņēmumu nosaukumu maiņas. Šīs uzņēmumu izmaiņas tiek apkopotas šajā nelielajā aprakstā. Lai gan tas var nebūt noderīgi katras valsts līmenī, ņemot vērā, ka izplatītie produkti katrā valstī ir reģistrēti uz konkrēta uzņēmuma vārda, šī informācija var būt noderīga, meklējot informāciju par produktiem un to klīnisko izpēti, ko veic uzņēmums viens vai sadarbībā ar citiem, vai arī kad laika gaitā, attīstot produktu, ir mainījies uzņēmuma nosaukums.

2015.gadā Baxter atdalīja jaunu kompāniju, ko nosauca par Baxalta, kuras redzeslokā bija hemofilijas produkti. 2016.gada jūnijā Shire nopirka Baxalta. Takeda nesen iegādājās Shire.

Rekombinēto olbaltumvielu medikamentu izstrādē un ražošanā kopš pirmās tehnoloģijas izstrādes pirms apmēram 30 gadiem ir iesaistīta Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). 2004.gadā Biovitrum bija uzsācis Wyeth (tagad Pfizer) ReFacto<sup>®</sup> un ReFacto AF/Xyntha<sup>®</sup> ražošanu. Syntonix kļuva par Sobi partneri ilgas iedarbības produktu izstrādē. Tad vēlāk Biogen Idec nopirka Syntonix un 2016.gadā Biogen Idec atdalīja savu hemofilijas biznesu kā kompāniju, ko nosauca par Bioverativ. Sobi un Bioverativ (Sanofi uzņēmums) sadarbojas Alprolix<sup>®</sup> un Elocta<sup>®</sup>/Eloctate<sup>®</sup> izstrādē un komercializēšanā. Sobi pieder galējās izstrādes un komercializēšanas tiesības Sobi teritorijā (galvenokārt, Eiropā, Ziemeļāfrikā, Krievijā un lielākajā daļā Tuvo Austrumu tirgos). Bioverativ pieder galējās izstrādes un komercializēšanas tiesības Ziemeļamerikā un citos reģionos, kas nav Sobi teritorijā, un tas ir atbildīgs par Elocta<sup>®</sup>/Eloctate<sup>®</sup> un Alprolix<sup>®</sup> ražošanu.

2018.gada martā Sanofi paziņoja par Bioverativ iegādi. Tādējādi kopā ar diviem citiem darījumiem – plānoto Ablynx iegūšanu un iepriekš minēto sadarbību fitusiran sakarā, viņi būvē franšīzi reto asins recēšanas traucējumu laukā. Chugai, Japānas uzņēmums, kas izstrādāja ACE910, un kas vēlāk kļuva par emicizumab un tiek tirgots kā Hemlibra<sup>®</sup>, ir izveidojis stratēģisku aliansi ar Roche un Genetech. Roche tirgos Hemlibra<sup>®</sup> Eiropā, bet Genetech – ASV, un Chugai – Japānā.

Gēnu terapijas laukā, hemofilijas B gēnu terapiju Spark Therapeutics izstrādā kopā ar Pfizer. Taču Spark Therapeutics saglabā globālās komercializācijas tiesības hemofilijas A gēnu terapijai. Hemofilijas A jomā Pfizer par partneri izvēlējies Sangamo. Sangamo būs atbildīgs par SB-525 I/II fāzes pētījuma veikšanu un dažām ražošanas aktivitātēm. Pfizer būs atbildīgs par SB-525 medikamenta vēlāko pētījumu, attīstības, ražošanas un komercializācijas aktivitāšu nodrošināšanu un finansēm. Bayer sadarbojas ar Ultragenix hemofilijas A gēnu terapijā un plāno uzsākt I fāzes pētījumu vēlāk šogad (2018).

Ar tik daudz jauniem medikamentiem, tai skaitā gēnu terapiju, hemofilijas joma neapšaubāmi mainīsies arī turpmāk tuvāko mēnešu un gadu laikā. Par jaunumiem ziņosim periodiski šajā izdevumā.