

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

2019. gada pirmais izlaidums

2019. gada februāris

Tulkojums: 2019. gada marts, Latvijas Hemofilijas biedrība

Saturs

PRIEKŠVārds	2
SAĪSINĀJUMI	3
JAUNĀKĀS ĀRSTĒŠANAS IESPĒJAS HEMOFILIJAI A	4
ILGAS IEDARBĪBAS (EHL) FAKTORI	4
NEAIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS	5
HEMLIBRA® (EMICIZUMAB)	5
FITUSIRAN	6
GĒNU TERAPIJA	7
JAUNĀKĀS ĀRSTĒŠANAS IESPĒJAS HEMOFILIJAI B	9
ILGAS IEDARBĪBAS (EHL) FAKTORI	9
NEAIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS	10
FITUSIRAN	10
GĒNU TERAPIJA	10
JAUNĀKĀS ĀRSTĒŠANAS IESPĒJAS INHIBITORIEM	11
ILGAS IEDARBĪBAS (EHL) FAKTORI	11
NEAIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS	11
FITUSIRAN	11
HEMLIBRA® (EMICIZUMAB)	11
GĒNU TERAPIJA	11
KOMENTĀRS PAR GĒNU TERAPIJU	12
JAUNĀKĀS ĀRSTĒŠANAS IESPĒJAS RETIEM ASINS RECĒŠANAS TRAUCĒJUMIEM	12
CITI IEVĒRĪBAS CIENĪGI JAUNUMI	13
CITI JAUNUMI	13

Saistību atruna:

Šo publikāciju ir sagatavojis Eiropas Hemofilijas konsorcijs (EHC) kā primāro izglītojošo rīku savām nacionālajām dalīborganizācijām (NMO). Nemitīgi mainīgajā terapeitiskajā vidē mūsu mērķis ir periodiski publicēt pārskatus par izmaiņām. Šeit iekļautā informācija un viedokļi parāda EHC Jauno produktu darba grupas kolektīvu ieguldījumu. EHC nepraktizē medicīniska rakstura darbības un nekādā gadījumā nesniedz rekomendācijas par konkrētu ārstēšanu individuālam pacientam. EHC nekādā veidā, tieši vai netieši, nesaka, ka medikamentu devas vai citas ārstēšanas rekomendācijas šajā publikācijā ir pareizas. Šo iemeslu dēļ indivīdiem pirms šajā publikācijā minēto medikamentu lietošanas tiek stingri rekomendēts meklēt medicīnisku palīdzību vai padomu, un/vai iepazīties ar drukātām medikamentu lietošanas pamācībām, ko nodrošina farmācijas kompānijas. EHC nereklamē konkrētu medikamentu vai ražotāju, jebkura atsauce uz produkta vārdu nav EHC rekomendācija.

Priekšvārds

Laipni lūgti otrajā Eiropas Hemofilijas konsorcijs (EHC) periodiskajā jaunāko hemofilijas un citu asins recēšanas traucējumu ārstēšanas iespēju apskatā.

Atšķirībā no pirmā izdevuma, kas tika publicēts 2018. gada maijā un ir pieejams [EHC mājas lapā](#) (latviski – LHB mājas lapā), šis otrais izdevums ir paredzēts, lai parādītu pēdējās izmaiņas jaunāko ārstēšanas iespēju attīstībā, kas notikušas no 2018. gada maija līdz 2019. gada janvārim. Tāpēc šis izdevums sniegs tikai nelielus pārskatus par ievērojamām izmaiņām notiekošajos klīniskajos pētījumos, jaunu klīnisko pētījumu uzsākšanā un jaunu molekulu/ārstēšanas pieeju attīstībā reto asins recēšanas traucējumu jomā.

Līdzīgi kā pirmajā izdevumā, šī izdevuma primārais mērķis ir izglītēt EHC nacionālās dalīborganizācijas (NMO) un palīdzēt tām nodrošināt saviem biedriem un aprūpētājiem vispārēju pārskatu un izpratni par strauji mainīgo medicīnas produktu attīstību reto asins recēšanas traucējumu jomā. EHC iedrošina tās dalīborganizācijas izmantot un pielāgot šo pārskatu savām nacionālajām vajadzībām, bet neuzņemas atbildību par veiktajām izmaiņām.

Šajā publikācijā ietvertā informācija ir sadalīta pa specifiskiem diagnožu veidiem, kur tiek piedāvāts jaunumu pārskats. Nākamā publikācija būs pieejama 2019. gada jūlijā.

Šajā publikācijā tiek piedāvāta informācija, kas tika apkopota no dažādiem avotiem, tajā skaitā no prezentācijām nesenos zinātniskos saietos (piemēram, EHC Jauno tehnoloģiju darba sanāksmē, Ikgadējā Amerikas Hematologu biedrības sapulcē), mājas lapās (piemēram, www.clinicaltrials.gov), un rakstiskā veidā nepastarpināti no farmācijas kompānijām. Tā tika pārkārtota un tiek piedāvāta viegli uztveramā valodā. Par to jāpateicas Deklanam Nūnam (*Declan Noone*) un Laurai Saviņi (*Laura Savini*).

EHC ir arī pateicīgs Jauno produktu darba grupai, kas pārskata publikācijas saturu un izdošanu. Tās biedri ietver:

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

EHC priecājas par visu ārstēšanas iespēju attīstību, kas nākotnē varētu noderēt pacientiem. EHC neieņem nekādu pozīciju attiecībā uz kādu produktu vai produktu klasi, kas pieminētas šajā publikācijā.

Mēs ceram, ka šeit piedāvātā informācija būs noderīga un esam pieejami jebkuriem jautājumiem.

Ar cieņu

Brian O'Mahony, EHC Prezidents

Amanda Bok, EHC Izpilddirektore

Saīsinājumi

ABR:	Annualised bleeding rate	Ikgadējais asiņošanu skaits/biežums
AIR:	Annualised infusion rate	Ikgadējais injekciju skaits
APC:	Activated protein C	Aktivētais C proteīns
ASH:	American Society of Hematology	Amerikas Hematologu biedrība
AT:	Antithrombin	Antitrombīns
BPA:	Bypassing agents	Apkārtejošie aģenti
EHL:	Extended half-life	Pagarināts pussabrukšanas laiks (arī ilga iedarbība)
EU:	European Union	Eiropas Savienība
F:	Factor	Faktors
FDA:	Food and Drug Administration	Pārtikas un zāļu administrācija
ITI:	Immune tolerance induction	Imūntolerances indukcija
IV:	Intravenous	Intravenozs
LFT:	Liver function test	Aknu funkciju tests
NEMJ:	New England Journal of Medicine	Jaunanglijas Medicīnas žurnāls
SAE:	Serious adverse events	Nopietnas blaknes (blakusparādības)
SHL:	Standard half-life	Standarta pussabrukšanas laiks (arī standarta produkti)
SQ:	Subcutaneous	Lietojams zemādā
UK:	United Kingdom	Lielbritānija
US:	United States	Amerikas Savienotās valstis
vg/kg:	vector genomes per kilogram	Vektora genomi uz kilogramu
VWF:	Von Willebrand Factor	Villebranda faktors
wk:	week	nedēļa

Jaunākās ārstēšanas iespējas HEMOFILIJAI A

Ilgas iedarbības (EHL) faktori

Jivi® saņem tirgošanas licenci

Jivi®, Bayer ilgas iedarbības produkts BAY 94-9027 ar pagarinātu pussabrukšanas laiku (EHL), saņem [tirgus autorizāciju](#) iepriekš ārstētiem pacientiem no 12 gadu vecuma Eiropas Savienībā (EU), ASV, Kanādā un Japānā. Jivi® ir pegilētais FVIII koncentrāts, kas paredzēts gan profilaktiskai, gan asiņošanas epizožu ārstēšanai.

Bayer prezentēja datus 2018. gada Amerikas Hematologu biedrības (ASH) sapulcē San Diego, ASV. Kopumā, pacientiem, kas saņēma Jivi® profilaktiski katru piekto dienu vai reizi septiņās dienās PROTECT VIII pētījuma II/III fāzē, mediānais spontāno un locītavu asiņošanas ikgadējais skaits (ABR) bija zems (≤ 2). Pagaidu analīze liecina, ka vislabāk uz profilaktisko ārstēšanu vienu reizi piecās dienās reaģēja tie pētījuma dalībnieki, kam bija mazāk asiņošanas un mērķlocītavu 12 mēnešus pirms iesaistīšanas pētījumā nekā pacientiem, kuriem ABR bija ≤ 1 .

Jaunami par klīnisko pētījumu un reālās dzīves datiem par pacientiem, kas mainīja VIII faktora terapiju no SHL uz EHL

Kas attiecas uz EHL VIII faktoru (FVIII ar pagarinātu pussabrukšanas laiku jeb ilgas iedarbības faktoru), kopīgā [abstraktā](#) no Lielbritānijas pieaugušo (Guy un Thomas, NHS) un bērnu centriem (Evelina, Londona) tiek ziņots par viņu pieredzi ar pacientu pārlikšanu no standarta pussabrukšanas laika (SHL) faktoru koncentrātiem uz EHL produktiem. Trīsdesmit trīs pacienti ar hemofiliju A sāka lietot EHL un tā rezultātā parādīja patērēto vienību skaita samazinājumu 13/13 bērniem un izmaksu saglabāšanos vai ietaupījumus 19/20 pieaugušajiem. Faktora līmenis asinīs (*trough level*) bija no 1.8 līdz 5.9% bērniem un no 2.3 līdz 9.2% pieaugušajiem. Tika ziņots, ka tas bija īpaši labvēlīgi tiem pacientiem, kam ir slikta pieeja vēnām, jo bija iespējams sasniegt uzticamu līmeni neskatoties uz mazāku injekciju skaitu.

Plašākā Lielbritānijas datu bāzes pētījumā, 61 pacientam standarta terapiju nomainīja uz ilgas iedarbības terapiju (EHL). Tika salīdzināti un publicēti viņu pirms un pēc ārstēšanas režīmi un ikgadējais asiņošanas biežums (ABR). Injekciju skaits samazinājās no vidēji 3.52 injekcijām nedēļā uz 2.38 (-32%), injekciju biežums samazinājās 91% pacientu. Koagulācijas faktora patēriņš samazinājās no 5306 IU uz 4620 IU nedēļā (-12%), vismaz 73% pacientu. Vidējais ABR pirms terapijas maiņas bija 2 (0-6) un 2 (0-4) pēc maiņas (bez statistiskas nozīmības) bez nozīmīgas izmaiņas bez asiņošanas brīvo periodu īpatsvarā (44% pirms un 45% pēc maiņas).

Pirmajā pabeigtā [ASPIRE pētījuma](#) analīzē, vispārējais vidējais ABR pacientiem, kas saņēma profilaktisko ārstēšanu ar rFVIII Fc (Elocta®) saglabājās zems visā ASPIRE laikā, un nebija reģistrēta neviena spontānā locītavu asiņošana visās vecuma grupās individualizētajā pētījuma zarā. Mediānā locītavu ABR šajā zarā bija no 0.49 līdz 0.66 visās vecuma grupās, kur 92-95% cilvēku pagarināja vai saglabāja dozēšanas intervālus.

Ziņojumā no ASV hemofilijas ārstēšanas centriem, no 15 pacientiem, kas vidēji 9 mēnešus bija lietojuši Adynovate®, deviņiem pacientiem bija ≥ 1 asiņošanas 6 mēnešu laikā pirms medikamenta maiņas. Visbiežākais medikamenta maiņas iemesls bija injekciju skaita samazināšana (14 pacientiem). Pēc medikamenta maiņas, injekciju biežums samazinājās 13 pacientiem, un kopumā vidējais faktora

patēriņš nedēļā samazinājās par 19%. Astoniem (53%) pacientu nebija asiņošanas pēc medikamenta maiņas, trijiem (20%) bija spontānas locītavu asiņošanas (pretstatā 4 pirms-maiņas laikā), un trijiem (20%) bija tikai nelielas asiņošanas pēc traumām.

Novembrī [Kanāda](#) un Austrālijā autorizēja Adynovate® pacientiem ar hemofiliju A, kas jaunāki par 12 gadiem, balstoties uz klīniskā pētījuma III fāzes datiem. No 66 pacientiem ar smagu hemofiliju A profilaktiskajā režīmā, 73% pacientiem nebija locītavu asiņošanas, 67% nebija spontānu asiņošanas epizožu, un 38% nebija nekādu asiņošanu.

ASH laikā prezentē jaunu EHL FVIII (BIVV001)

ASH ikgadējā sapulcē 2018. gada decembrī [Bioverativ parādīja datus](#) par jaunu FVIII koncentrātu, kas atrodas izstrādē. BIVV001 (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) ir inovatīvs ilgās iedarbības FVIII, kas nav atkarīgs no pussabrukšanas laika griestiem, ko ierobežo Villebranda faktors (VWF). To panāk ar rFVIII-Fc izlīdzināšanas Fc tehnoloģiju, ko papildina XTEN polipeptīdi savienojumā ar D'D3 domēnu Villebranda faktorā. Seši pacienti, kas saņēma vienu BIVV001 mazo devu (25IU/kg), parādīja pussabrukšanas laika pagarinājumu līdz 37.6 stundām. Vidējā FVIII aktivitāte pēc vienas mazās devas infūzijas bija 12.2% pēc piecām dienām un 5.3% pēc septiņām dienām. Pirmiem diviem subjektiem lielas devas (65IU/kg) kohortā vidējais FVIII aktivitātes līmenis piektajā dienā bija 39.6% un 18.5% septītajā dienā, ar vidējo pussabrukšanas laiku 43.8 stundas. Tas pieļautu profilaktisko ārstēšanu cilvēkiem ar hemofiliju A ar vienu intravenozo (IV) devu vienu reizi nedēļā.

Neaizstājamo terapijas

Hemlibra® (emicizumab)

Papildinājumi par NIS, HAVEN 3 & 4 pētījumiem

Roche ir paziņojis pilnus rezultātus HAVEN 3 pētījuma III fāzei¹, kurā tika vērtēta profilakse ar Hemlibra® (emicizumab) vienu reizi nedēļā vai vienu reizi divās nedēļās cilvēkiem ar hemofiliju A bez FVIII inhibitoriem, un HAVEN 4 III fāzei², kurā tika vērtēta profilakse ar Hemlibra® (emicizumab) vienu reizi četrās nedēļās cilvēkiem ar hemofiliju A ar vai bez FVIII inhibitoriem.

HAVEN 3 pētījumā pieaugušie un pusaudži pēc 12 gadu vecuma vai vecāki parādīja attiecīgi 96% un 97% samazinājumu ārstēto asiņošanas epizožu skaitā, salīdzinājumā ar tiem, kas nesaņēma profilaktisko ārstēšanu. 56% no cilvēkiem, kas tika ārstēti katru nedēļu un 60% no tiem, kas saņēma medikamentu reizi divās nedēļās, nebija ārstējamu asiņošanu, salīdzinājumā ar to, ka pētījuma zarā ar profilaksi nevienam nebija ārstējamu asiņošanu. Salīdzinājumā ar profilaksi ar standarta iedarbības FVIII koncentrātu, tiek ziņots par 68% samazināts ārstējamu asiņošanu skaits.

HAVEN 4 pētījumā pieaugušiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem un vecākiem ar un bez FVIII inhibitoriem, kas saņēma Hemlibra® profilaksi vienu reizi četrās nedēļās, vidējais ikgadējās asiņošanas reižu skaits ar ārstējamām asiņošanām bija 0.0, kur 56.1% cilvēkiem nebija nepieciešama neviena asiņošanas ārstēšana, bet 90.2% piedzīvoja trīs vai mazāk ārstētas asiņošanas.

¹ A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors (HAVEN 3).

² A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A (HAVEN 4)

Hemlibra® tika [apstiprināta lietošanai ikdienas profilaksei](#), lai novērstu vai samazinātu asiņošanas epizožu skaitu pieaugušajiem un bērniem ar hemofiliju A bez inhibitoriem Pārtikas un zāļu aģentūrā (FDA) 2018. gada oktobrī.

ASH 2018. gada sanāksmē Dr Michael Callaghan parādīja datus no Roche NIS pētījuma pirms pacienti bija saņēmuši ārstēšanu ar Hemlibra® HAVEN programmā. Šajā kohortā bija 103 pacienti ar inhibitoriem un 94 bez inhibitoriem. Inhibitoru grupā kopā bija 1596 asiņošanas ar 58.7% ārstētām un 41.3% neārstētām asiņošanas epizodēm. Pacientu grupā bez inhibitoriem bija 1456 asiņošanas, no kurām 86.5% bija ārstētas, bet 13.5% netika ārstētas.

Ārstēto asiņošanu iemesli abās grupās bija sadalījušies diezgan līdzīgi starp spontānām un traumu rezultātā iegūtām asiņošanas epizodēm. Asiņošanas operāciju vai procedūru dēļ netika ņemtas vērā, taču neārstēto asiņošanu iemesli bija pavisam savādāki. Spontānas asiņošanas kā iemesls neārstētai asiņošanai bija divām trešdaļām pacientiem ar inhibitoriem, bet tikai vienai trešdaļai pacientu bez inhibitoriem. Traumas kā iemesls bija raksturīgas vienai trešdaļai pacientu ar inhibitoriem un divām trešdaļām pacientu bez inhibitoriem. Tas nozīmē, ka nākotnes pētījumiem vajadzētu ziņot gan par ārstētām, gan neārstētām asiņošanām, un varētu būt noderīgi izpētīt lēmumu pieņemšanas procesu attiecībā uz asiņošanas ārstēšanu, lai labāk saprastu, kuras asiņošanas netiek ārstētas un kādas tam var būt ilgtermiņa sekas.

2019. gada 1.februārī Eiropas Medicīnas aģentūras (EMA) Cilvēkiem paredzēto medicīnisko produktu komiteja (CHMP) paziņoja par [pozitīvu lēmumu Hemlibra®](#) lietošanai rutīnas profilaksei asiņošanas epizodēm pieaugušajiem un bērniem ar smagu hemofiliju A (iedzimtu VIII faktora deficītu, kur FVIII līmenis asinīs ir <1%) bez FVIII inhibitoriem.

Fitusiran

Papildinājums par fitusiran

2018.gada ASH sanāksmē arī *Sanofi* prezentēja jaunumus par fitusiran. 2017.gada septembrī II fāzes [atvērtā nosaukuma \(OLE\) papildpētījums](#) tika uz laiku pārtraukts, lai noskaidrotu fatāla smadzeņu vēnu sīnusa trombozes gadījumu. Pēc izmeklēšanas fitusiran pētījumu atsāka 2017.gada decembrī ar papildinājumiem par asiņošanas menedžmentu un drošības uzraudzību protokolā. Pirms devu apturēšanas, 28 pacienti turpināja saņemt medikamentu līdz 20 mēnešiem OLE pētījuma II fāzē. 2018.gada jūnijā antitrombīna (AT) aktivitāte pacientiem, kas iepriekš bija saņēmuši fitusiran un to pārtrauca, palielinājās. Vidēji procentuāli AT pieauga par >60% piecu mēnešu periodā. Pakāpeniskā AT līmeņa atjaunošanās laikā, sākotnējā analīze rāda mediānu vispārēju ABR palielinājumu no 1.43 reizēm gadā pirms ārstēšanas pārtraukšanas līdz 6.07 reizēm gadā ārstēšanas pārtraukuma laikā. III fāzes pētījums (ATLAS) cilvēkiem ar hemofiliju A un B, ar vai bez inhibitoriem turpinās. ATLAS-INH (NCT03417102) un ATLAS-A/B (NCT03417245) ir pacientiem, kas saņem ārstēšanu pēc vajadzības un ATLAS-PPX (NCT03549871) ir pacientiem ar profilaksi.

Papildinājums par anti-TFPI BAY1093884

Bayer ir nonācis anti-TFPI [BAY1093884 II fāzē](#).

Gēnu terapija

Papildinājumi par FVIII gēnu terapijas klīniskajiem pētījumiem ar valoctocogene roxaparvovec (BMN 270)

BioMarin valoctocogene roxaparvovec pētījums, agrāk pazīstams ar nosaukumu BMN 270, sastāv no četriem klīniskiem pētījumiem hemofilijā A. Ir uzsākta III fāzes programma (GENEr8-1 un GENEr8-2) divu dažādu devu novērtēšanai.

[GENEr8-1](#) tagad iekļauj 130 pacientus un tiek paredzēts, ka tas tiks pilnībā nokomplektēts 2019.gada otrā ceturksnī. GENEr8 iekļaušanas kritēriji tika nedaudz sašaurināti, lai atbilstu II fāzes pētījuma iekļaušanas kritērijiem; pētījumā tagad vairs neiekļaus pacientus, kam ir HIV vai vieglas aknu slimības. Šādas izmaiņas tika pieņemtas, kad vienam pacientam bija augsti aknu funkciju testi pēc efavirenz, HIV medikamenta, kas var radīt aknu toksikozi, iedarbības. Pēc medikamenta nomaiņas paaugstinātie aknu funkciju testi samazinājās. Šajā pētījumā to risina ar steroīdu lietošanu pēc vajadzības, bet steroīdu lietošana profilaktiski protokolā netiek iekļauta vai papildināta. Steroīdi tika lietoti profilaktiski I/II fāzes pētījumā, taču to lietošanas ieguvums nebija skaidrs.

Pašlaik arī notiek [pētījuma I/II fāze](#), kurā vērtē valoctocogene roxaparvovec drošību pacientiem ar iepriekš konstatētu imunitāti pret adeno-asociēto vīrusu (AAV) 5, kas sākās 2018.gada maijā.

Papildus, pašlaik arī norisinās divi bez-intervences globāli pētījumi, kur vienā pēta AAV seroprevalenci pacientiem ar smagu hemofiliju A, bet otrā – nosaka hemofilijas A pamatīpašības. Šo kohortu dalībnieki pēc tam var tik iekļauti sekojošos GENEr8-1 un GENEr8-2 pētījumos.

Balstoties uz nesen Amerikā izdotu [FDA Uzmetumu vadlīnijām cilvēka gēnu terapijai hemofilijā](#), *BioMarin* sagaida, ka 2019. gadā pieejamie dati iespējams ļaus sagatavot pieteikumu tirgošanai (MA) paātrinātajā procesā jau 2019.gada otrā pusē.

Pasaules Hemofilijas kongresa laikā Glāzgovā prezentētie dati par GENEr8-1 pētījumu liecināja par ilgstošu un ievērojamu asiņošanu, kurās nepieciešamas FVIII injekcijas, samazinājumu ar 97% samazinājumu vidējā ABR, bez spontānām asiņošanām un visu asiņošanu novēršanu mērķlocītavās otrajā gadā. Dzīves kvalitāte, ko mērija ar sešu parametru Haemo-QoL-A instrumentu, parādīja uzlabojumu visos parametros. 104 nedēļas pēc infūzijas, vidējais FVIII aktivitātes līmenis GENEr8-1 pētījumā bija normālā līmenī ap 59%, bet vidējais līmenis bija tuvs normai – 46%.

GENEr8-2 pētījumā arī bija ievērojams samazinājums to asiņošanu skaitā, kam nepieciešama ārstēšana ar FVIII infūzijām – 92% samazinājums ABR rādītājā.

GENEr8-1 pētījumā vidējais FVIII aktivitātes līmenis no 20 līdz 104 nedēļai konstanti bija normas vai tuvu normālajam līmenim un neviens no pētījuma dalībniekiem 104.nedēļā nebija virs normālā līmeņa augšējās robežas, ko izsaka kā procentus no normālās faktora aktivitātes asinīs.

52 nedēļas pēc infūzijām FVIII aktivitātes līmeņa vidējā un mediānā vērtība GENEr8-2 pētījumā bija 32%.

Papildinājumi par FVIII gēnu terapiju klīniskajā pētījumā ar SPK-8011

2018.gada jūlijā [sākotnējie I/II fāzes pētījuma dati](#) Spark izmēģinājuma SPK-8011 molekulai hemofilijai A parādīja 97% samazinājumu ABR un 97% samazinājumu ikgadējā injekciju skaitā (*annualised infusion rate – AIR*) visiem 12 dalībniekiem, kas piedalījās pētījumā.

Sākotnējie pierādījumi par stabilu izteiksmi, bez samazinājuma FVIII līmeņa pamatrādītājos, tika novēroti diviem dalībniekiem ar 5×10^{11} vg/kg kohortā, kurus uzraudzīja vēl vismaz vienu gadu. Atbildes reakciju uz devu parādīja ar FVIII līmeni no 16-49%, ar vidējo vērtību 30% 12 nedēļas pēc vektoru infūzijas piecos dalībniekos pētījuma 2×10^{12} vg/kg kohortā. Datus, ko prezentēja ASH laikā 2018.gada decembrī, tika *novērots* 94% samazinājums asiņošanas skaitā un 95% samazinājums infūziju skaitā. Septiņiem dalībniekiem bija nepieciešami steroīdi transamināzes (aknu enzīmu) kontrolei, un divi no šiem pacientiem pazaudēja lielu daļu sasniegtā FVIII līmeņa. Vienam pacientam bija būtiskas blaknes no paaugstināta aknu transamināzes līmeņa, kas atrisinājās ar IV un orālo kortikosteroīdu lietošanu. Tiks uzsākti III fāzes pētījumi, bet tiek sagaidīts, ka tajā tiks profilaktiski lietoti steroīdi, lai samazinātu vai novērstu transaminītu.

Papildinājumi par GO-8 FVIII gēnu terapijas klīnisko pētījumu

2018.gada ASH laikā, Dr Chowdary [prezentēja datus](#) par UCL GO-8 (NCT03001830) gēnu terapijas klīnisko pētījumu.

Šajā pētījumā četri pacienti, kas tika ārstēti līdz tam laikam, no kuriem divi pacienti bija vidējās devas grupā, sasniedza faktora līmeņus 34 un 63% apmērā. Trīs no četriem pacientiem izveidojās transaminīts, ko varēja ārstēt ar steroīdiem. Šajā pētījumā izmantoja modificētu FVIII, kas bija radīts, lai sasniegtu augstākus faktora līmeņus aknu šūnās pēc piegādes ar AAV palīdzību. Taču profilaktiskie steroīdi nepasargāja no transaminīta izveidošanās.

Papildinājumi ALTA pētījumam

2018.gada oktobrī *Sangamo* [ALTA pētījuma I/II fāzē](#), kur izvērtēja SB-525 hemofilijai A, izvērtēja drošības un efektivitātes datus par sešiem pacientiem, kas iesaistīti trīs devu kohortās.

Saskaņā ar šo novērtējumu, SB-525 parādīja no devas atkarīgu efektivitāti faktora līmenī serumā un kopumā bija labi panesams bez blaknēm, kas saistītas ar ārstēšanu, un bez nepieciešamības nodrošināt orālo steroīdu kursu.

Neatkarīgs Drošības novērošanas komitejas visaptverošs pētījums rekomendēja pētījuma turpināšanu ar devas palielināšanu līdz papildus devas līmenim.

Sagaidāms Get8 pētījums

Tuvojas Bayer [Get8 pētījums](#), kurā iesaistīti un līdz šim saņēmuši devu jau divi pacienti.

Hemofilijas A ar un bez inhibitoriem gēnu terapijas pirmsklīniskā izpēte ar AMT-180

UniQure pasludināja pirmsklīniskās izpētes izveidošanu [AMT-180](#) molekulai gēnu terapijai pacientiem ar hemofiliju, kas ietvers arī tos, kam ir bijuši vai ir inhibitori.

Šis gēns patiesībā ir modificēts FIX gēns, kas izveidots tā, lai apietu vajadzību pēc FVIII molekulas, tādējādi šajā izpētes stadijā viņi plāno pētīt pacientus ar hemofiliju A ar un bez inhibitoriem.

Jaunākās ārstēšanas iespējas HEMOFILIJAI B

Ilgas iedarbības (EHL) faktori

Papildinājumi klīniskajiem pētījumiem un reālo datu analīzei pacientiem, kas maina terapiju no standarta uz ilgas iedarbības FIX koncentrātiem

Ilgas iedarbības FIX faktoru izmantošanā, [kopīgā abstraktā](#)³ no pieaugušo (Guy and Thomas, NHS) un pediatriko (Evelina, London) centriem Lielbritānijā ziņoja savu pieredzi par koagulācijas faktoru maiņu no standarta uz ilgas iedarbības produktiem. Astoņi pacienti ar hemofiliju B mainīja zāles uz ilgas iedarbības faktoriem (EHL – pieci uz Alprolix® un trīs uz Idevion®), parādot samazinājumu izmantoto starptautisko vienību apjomā, vienlaicīgi saglabājot nemainīgas izmaksas vai nodrošinot finansiālus ietaupījumus. Faktora līmenis asinīs bija no 2.3-9.2% bērniem un 9.3-10.3% pieaugušajiem. Tas ir bijis īpaši labi tiem pacientiem, kam ir apgrūtināta piekļuve vēnām, tādējādi sasniedzot noturīgus rezultātus ar mazāk injekcijām.

Dr Lavin no St James slimnīcas [ziņojumā](#)⁴ par Īrijas pieredzi masu medikamenta maiņā uz EHL rekombinēto FIX aizstājterapiju, medikamentu mainīja 28 pieaugušiem ar vidējo vecumu 43.6 gadi. Divdesmit divi no tiem iepriekš bija saņēmuši profilaktisko ārstēšanu un pēc medikamenta maiņas visi pacienti saņēma medikamentus profilaktiskā režīmā. Vidējā profilakses deva samazinājās no 77.2 IU/kg/nedēļā uz 55.1 IU/kg/nedēļā. FIX līmenis asinīs palielinājās (no 0.05 IU/ml uz 0.08 IU/ml), neskatoties uz samazinātu vidējo FIX patēriņu. Papildus, 26 pacientiem uzlabojās locītavu mērījumi, ar lielākajiem uzlabojumiem iešanas testos.

Skotijā bija [līdzīgi rezultāti](#) – 11 pieaugušie un četri bērni ar hemofiliju B mainīja medikamentus uz EHL faktora koncentrātiem (13 uz Alprolix® un divi uz Idevion®). Kopumā IX faktora līmenis asinīs bija starp 0.05 līdz 0.13 IU/ml. Visiem, izņemot vienu pacientu, samazinājās ārstēšanas dienu skaits gadā saņemot EHL koncentrātus. Fiziskie ierobežojumi vienam pacientam neļāva saņemt profilaksi ar SHL.

Pirmajā pabeigtā [B-YOND pētījuma](#) analīzē pieaugušie un pusaudži, kas ievēroja profilaktisko režīmu ar rFIXFc (Alporix®) reizi nedēļā, locītavu un spontāno locītavu ABR bija attiecīgi 0.67 un 0.38. Spontāno asiņošanu vidējais ABR pediatrikajā populācijā bija 0.00. Papildus, 85% no pieaugušajiem un 93% no bērniem vai nu pagarināja vai nepiedzīvoja izmaiņas dozu intervālos papildpētījumā, ievērojot intervālus starp devām līdz pat 14 dienām.

Papildinājumi par SQ FIX

2018.gada Starptautiskās Trombozes un hemostāzes biedrības (ISTH) Kongresā tika prezentēti dati par dalcinonacog alfa (DalcA), ko pašreiz izstrādā *Catalyst Biosciences*, kas parādīja ka subkutānās injekcijas (SQ) ar uzlabotu FIX molekulu, kurai ir 22 reizes lielāks potenciāls, palielināja FIX līmeni līdz augstākajai vieglas hemofilijas robežai (>30%). dati parādīja, ka neitralizējošās antivielas, viena pārejoša, divos brālēnos neradīja krustenisku reakciju vai inhibēja normālo FIX.

Pētījuma IIb fāzē ar subkutānu devu reizi 28 dienās sešiem pacientiem pašlaik notiek pacientu atlase. 2018.gada decembrī Catalyst paziņoja plaša DalcA imūngenicitātes riska novērtējuma rezultātus, kas

³ Abstract M-P-083 (354)

⁴ Abstract M-P-035 (513)

atspoguļoja līdzīgi zemu imūnogenicitātes potenciālu salīdzinājumā ar BeneFIX® un citiem komerciālajiem dabīgajiem FIX koncentrātiem.

Neaizstājamo terapijas

Fitusiran

Lūdzu skatīt aprakstu par Fitusiran sadaļā par hemofiliju A.

Gēnu terapija

Papildinājumi par HOPE-B FIX gēnu terapijas pētījumiem

2018.gada jūnijā *UniQure* iesaistīja pirmo pacientu [HOPE-B III fāzes pētījuma](#) pilotpētījumā ar AMT-061, kurā pārbauda AAV5 balstītu gēnu terapiju, kas izmanta FIX-Padua variantu pacientu ar smagu vai vidēji smagu hemofiliju B ārstēšanai.

HOPE-B pētījumā tiks iesaistīti aptuveni 50 pacienti. Pacientiem pārbaudīs iepriekš izveidojušos antivielu pret AAV5 klātbūtni, bet tie netiks izslēgti no pētījuma, pamatojoties uz to titriem. Vienlaicīgi ar ievadfāzi HOPE-B pivotpētījumā, *uniQure* arī veic īsu [IIb fāzes pētījumu AMT-061 devas apstiprināšanai](#) pacientiem ar hemofiliju B. IIb fāzes pētījumā ar AMT-061 trijiem pacientiem ar smagu hemofiliju B deva vienu IV infūziju ar AMT-061 pie 2×10^{13} vc/kg.

Sešas nedēļas pēc infūzijas vidējā FIX aktivitāte trijos pacientos bija 31% no normas. Pirmais patients ieguva FIX aktivitāti 37% līmenī no normas pēc 10 nedēļām, otrs patients ieguva FIX aktivitāti 23% līmenī no normas astoņu nedēļu laikā, bet trešais patients ieguva FIX aktivitāti 30% līmenī no normas sešas nedēļas pēc devas saņemšanas. Nevienam pacientam nebija nozīmīga FIX aktivitātes līmeņa zuduma, ziņotu asiņošanas epizožu, vai nepieciešamas FIX aizstājterapijas. Tikai vienam pacientam bija mērens, asimptomātisks aknu enzīma līmeņa pieaugums, taču tas ātri atgriezās normas līmenī bez ārstēšanas uzsākšanas.

Papildinājumi par FIX gēnu terapijas pētījumu ar fidanacogene elaparvovec (SPK-9001)

2018.gada 7.maijā datu ieguvē *Spark* un tās partneris *Pfizer* [parādīja datus](#) par 15 pacientiem [gēnu terapijas pētījuma I/II fāzē](#). Par IX faktora līmeni tika ziņots 13 pacientiem, kas sasniedza stabilu FIX līmeni vairāk kā 12% 12 nedēļās pēc terapijas. Visiem 15 pacientiem ABR samazinājās par 98% un AIR samazinājās par 99%.

Papildinājumi par FIX gēnu terapijas pētījumu ar scAAV2/8-LP1-hFIXco

2018. gada ASH sanāksmē Dr Reiss [prezentēja jaunākos datus](#) no oriģinālā Nathwani (Royal Free/St Jude) Jaunanglijas Medicīnas žurnāla (*New England Journal of Medicine* - NEJM) hemofilijas B gēnu terapijas, kur FIX izteiksme palika stabila pēcpētījuma laikā pat 8.6 gadus. Vidējie FIX līmeņa rādītāji zemas, vidējas un augstas devas kohortās bija attiecīgi 1.9, 2.3 un 5.1%.

Papildinājumi par FIX gēnu terapijas pētījumu ar FLT180a

Prof Nathwani [prezentēja jaunus](#) *Freeline* FLT180a gēnu terapijas sākotnējos datus 2018. gada ASH sanāksmē. Diviem pacientiem, kas saņēma ārstēšanu zemākās devas kohortā, sasniedza faktora līmeni 42 un 49% bez transaminīta, taču pacienti saņēma profilaksi ar steroīdiem.

Papildinājumi par FIX genoma rediģēšanas pētījumu ar SB-FIX

Sangamo Therapeutics ir paziņojuši par pirmā pacienta ārstēšanu [klīniskā pētījuma I/II fāzē](#), kur novērtē SB-FIX: izmēģinājuma in vivo gēnu rediģēšanas terapiju pacientiem ar hemofiliju B. Atšķirībā no citām gēnu terapijām ar AAV, SB-FIX ir paredzēts ar mērķi uz visiem laikiem un precīzi integrēt FIX gēnu DNS kodā.

Jaunākās ārstēšanas iespējas inhibitoriem

Ilgas iedarbības (EHL) faktori

Papildinājumi par MarzAA

Catalyst Bio [prezentēja datus](#) par savu pētījumu ar Marzeptacog alfa (aktivēto) (MarzAA).

Ikdienu subkutānā FVIIa devas pētījumā iesaistīti deviņi pacienti ar vidējo ABR 16.25. mediānā SQ biopieejamība bija 22% un SQ pussabrukšanas laiks bija 13.1 stunda salīdzinājumā ar 3.9 stundām intravenozā injekcijā. Bija viens fatāls hemorāģisks insults, kas nebija saistīts ar pētāmo medikamentu. Pacientam bija neārstēta hipertensija.

Klīniskais pētījums ar rFVIIa-FP ir pārtraukts

CSL Behring ir pārtraucis rFVIIa-FP klīnisko pētījumu.

Neaizstājamo terapijas

Fitusiran

Lūdzu skatīties sadaļu par Fitusiran pie hemofilijas A terapijām, ņemot vērā, ka III fāzes klīniskais pētījums pacientiem ar hemofiliju A un B ar inhibitoriem ir ATLAS-INH (NCT03417102).

Hemlibra® (emicizumab)

Papildinājumi par HAVEN2 pētījumu

Papildināti [HAVEN 2 pētījuma](#) (Roche) rezultāti tika [prezentēti ASH](#) 2018. gada sanāksmē un liecināja, ka 77% no bērniem ar inhibitoriem (n=65), kas tika ārstēti vienu reizi nedēļā, nebija nepieciešama asiņošanu ārstēšana. Ārstēšana vienu reizi nedēļā parādīja 99% samazinājumu ārstēto asiņošanu skaita ziņā salīdzinājumā ar iepriekšēju ārstēšanu ar apkārtejošiem aģentiem (bypassing agents, BPAs) kā profilaksē (n=15) vai pēc vajadzības (n=3) prospektīvā starppacientu salīdzinājumā.

Jaunie dati arī parādīja, ka 90% no bērniem ar inhibitoriem, kas saņēma ārstēšanu katru otro nedēļu (n=10) un 60% no bērniem, kas saņēma ārstēšanu reizi četrās nedēļās (n=10) bija 0 ārstējamo asiņošanu, kas demonstrē klīniski nozīmīgu asiņošanas kontroli abos devu režīmos.

Gēnu terapija

Sākas klīniskais gēnu terapijas pētījums cilvēkiem ar hemofiliju A un inhibitoriem

Spark ir saņēmis FDA atļauju SPK-8016 (NCT03734588) – jaunam, iekšēji izstrādātam AAV gēnu terapijas kandidātam, kura mērķis ir ārstēt pacientus ar hemofiliju A un inhibitoriem ar gēnu terapiju.

No dzīvnieku pētījumiem pieejamie dati liecina, ka gēnu terapija varētu veicināt imūntoleranci pacientiem ar inhibitoriem.

Preklīniskie gēnu terapijas ar AMT-180 uzlabojumi pacientiem ar hemofiliju A ar un bez inhibitoriem

Lūdzu skatīt sadaļu pie hemofilijas A.

Komentārs par gēnu terapiju

Lai gan gēnu terapija ir pašā smailē ar ienākšanu klīniskajā praksē un klīniskie pētījumi liecina par FVIII un FIX aktivitātes līmeņa tuvošanos gandrīz normālam, samazinātu asiņošanas biežumu, samazinātu vajadzību pēc FVIII vai FIX aizstājterapiju un pozitīvu un kopumā pārvaldāmu AAV-izmantotu vektoru drošības profilu, pacientiem tagad vajadzētu domāt par pasauli pēc gēnu pārneses. Vai indivīds vispār apsver, ka hemofilija var tikt izārstēta? Šis rada vajadzību atbildēt uz ekspektācijām, īpaši par aktivitātes līmeņiem un asiņošanas risku sākotnējā periodā pēc gēnu terapijas. Neskatoties uz to, ka pacientiem ir viegls fenotips, šie cilvēki var saglabāt palielinātu asiņošanas risku un bojātas locītavas no laika, kad viņiem bija smaga hemofilija un tiem būs nepieciešama savādāka klīniskā aprūpe kā tiem pacientiem, kam vienmēr bijusi viegla hemofilija. Šāda rakstura sarunas nepieciešams apsvērt ar aprūpes komandu:

- Kā mainīsies asiņošanas riski (piemēram, joprojām var saglabāties dažādi asiņošanas riski, īpaši, pēc traumām),
- Kur vērsties pēc palīdzības izrunāt iespējamus pozitīvos un izaicinošos emocionālos pārdzīvojumus, kas radīsies pēc izmaiņām pierastajā hemofilijas aprūpē,
- Jebkuri piesardzības pasākumi, lai izvairītos no vertikālas vai vides transmisijas riska (piemēram, atbilstošas barjerkontracepcijas izmantošanas dzimumattiecībās ar partneri, kamēr vektors ir izgājis no organisma).

Jaunākās ārstēšanas iespējas retiem asins recēšanas traucējumiem

NovoSeven® saņem licences paplašinājumu Glancmana trombastēnijas ārstēšanai

Novo Nordisk preparāts NovoSeven® RT ir [saņēmis licences paplašinājumu](#) medikamenta izmantošanai pacientu ar Glancmana trombastēnijas ar izturību pret trombocītu pārliešanu, ar vai bez antivielām pret trombocītiem, ārstēšanai.

Pēc-mārketinga pētījumi ar Obizur®

Obizur® (*Shire*), rekombinēts cūku FVIII ir licencēts lietošanai Eiropā asiņošanas epizožu pieaugušajiem ar iegūtu hemofiliju, ko izraisa spontāna antivielu veidošanās pret FVIII, ārstēšanā. Tas sākotnēji balstīts uz 28 pieaugušajiem pacientiem.

Divos pēc-mārketinga pētījumos (NCT02610127 un NCT03199794) tiks ievākti dati, lai turpinātu palielināt uzkrāt datus par lietošanu un devām. Pagaidām šim preparātam nav licences lietošanai pacientiem ar iedzimtu hemofiliju.

Citi ievēriības cienīgi jaunumi

APC inhibitora attīstība

Aktivētais C proteīns (APC) sadalās kompleksā, kas ražo trombīnu inaktivējot Va faktoru. Šī mehānisma defekti (piemēram, FV Leiden) tiek saistīti ar trombozi, bet tā rezultātā ir mazāk smaga asiņošana gadījumos, kad tas mantots kopā ar hemofiliju. Tādējādi selektīva APC inhibīcija varētu būt efektīva hemofilijas ārstēšanā. Apcintex ir izstrādājis APC inhibitoru, bet pagaidām neveic klīnisko pētījumu, lai gan tas varētu būt ievēriības cienīgs pie dažādām diagnozēm, arī retiems asins recēšanas traucējumiem.

IDO 8 saņem orfāno zāļu statusu EU un ASV

Idogen IDO 8 programmas mērķis ir attīstīt tolerogēnisku šūnu terapiju pacientiem ar inhibitoriem, kas varētu būt šūnu terapijas alternatīva imūntolerances terapijai (ITI). Idogen saņēmis orfāno zāļu statusu Eiropas Savienībā un ASV.

Šūnu terapijas hemofilijai attīstība

HemAcure ir inovatīva ideja, kas izolē asins šūnas no pacienta ar hemofiliju A un tajās veic ģenētisku (FVIII) korekciju. Izlabotās šūnas pavairo laboratorijas apstākļos, un, ja pietiekami daudz šūnas spēj saražot atbilstošu daudzumu FVIII, izlabotās šūnas tiek transplantētas atpakaļ pacientā ar medicīnisku ierīci, kas paredzēta terapeitiskajām šūnām (Cell Pouch™). Šūnas šāda tipa šūnu somiņā vai mākslīgā orgānā ir saistītas ar pacienta asinsriti un ļauj nepārtraukti atbrīvot FVIII pacienta asinīs ar mērķi nodrošināt stabilu faktora līmeņa stāvokli. Šis ir ļoti agrā izpētes stadijā.

Sigilon Therapeutics attīsta līdzīgu stratēģiju savā SIG-003 programmā.

Citi jaunumi

Takeda pārņems Shire

Takeda, Japānas farmācijas uzņēmums, ieguvis Eiropas Savienības pretmonopolu komisijas apstiprinājumu savam piedāvājumam pārņemt *Shire* un saskaņā ar līgumu abas kapitāldaļu turētājas pārņem *Shire*.