

JAUNĀS ĀRSTĒŠANAS IESPĒJAS

hemofilijai un citiem asins recēšanas traucējumiem:

periodisks EHC apskats

2019. gada otrais izlaidums

2019. gada septembris

Tulkojums: 2019. gada novembris, Latvijas Hemofilijas biedrība

SATURS

PRIEKŠVārds.....	2
SAĪSINĀJUMI.....	3
JAUNĀKĀS ĀRSTĒŠANAS IESPĒJAS HEMOFILIJAI A.....	4
AIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS.....	4
NEAIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS.....	7
GĒNU TERAPIJAS.....	9
KOMENTĀRS PAR GĒNU TERAPIJU.....	13
JAUNĀKĀS ĀRSTĒŠANAS IESPĒJAS HEMOFILIJAI B.....	14
AIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS.....	14
NEAIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS.....	15
GĒNU TERAPIJA.....	15
KOMENTĀRS: PEG – TIE PAŠI DATI, TĀS PAŠAS DISKUSIJAS, ATŠKIRĪGI IESTĀŽU LĒMUMI.....	17
JAUNUMI PAR INHIBITORU ĀRSTĒŠANU.....	19
APKĀRTEJOŠĀS TERAPIJAS.....	19
NEAIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS.....	19
GĒNU TERAPIJA.....	20
JAUNUMI PAR TERAPIJĀM VILLEBRANDA SLIMĪBAI.....	21
JAUNUMI PAR TERAPIJĀM RETIEM ASINS RECĒŠANAS TRAUCĒJUMIEM.....	21

Saistību atruna:

Šo publikāciju ir sagatavojis Eiropas Hemofilijas konsorcijs (EHC) galvenokārt kā 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.

Tulkojumu latviešu valodā nodrošina Latvijas Hemofilijas biedrība, taču interpretācijai priekšroka dodama oriģinālajam tekstam angļu valodā.

Priekšvārds

Lai arī lūgti trešajā Eiropas Hemofilijas konsorcijs (EHC) periodiskajā jaunāko hemofilijas un citu asins recēšanas traucējumu ārstēšanas iespēju apskatā.

Šī izdevuma mērķis ir nodrošināt pārskatu par hemofilijas terapiju attīstību no 2019. gada janvāra līdz septembrim. Tādējādi šis pārskats tikai piedāvā nelielus pārskatus par ievērojamākajiem sasniegumiem klīniskajos pētījumos, jaunu klīnisko pētījumu uzsākšanā un inovatīvu molekulu/terapiju izstrādāšanā reto slimību – asins recēšanas traucējumu jomā. Papildu pielikums sekos vēlāk, tajā šie sasniegumi tiks prezentēti tieši no dzīves kvalitātes perspektīvas.

Šī izdevuma primārais mērķis ir nodrošināt jaunāko informāciju EHC nacionālajām dalīborganizācijām (NMO) un palīdzēt tām nodrošināt saviem biedriem vispārēju pārskatu un izpratni par strauji mainīgo medicīnas produktu attīstību reto asins recēšanas traucējumu jomā. EHC iedrošina savas dalīborganizācijas izmantot un pielāgot šo apskatu savām nacionālajām vajadzībām, bet neuzņemas atbildību par veiktajām izmaiņām.

Šis apskats piedāvā informāciju par specifiskām diagnozēm: hemofiliju A un B, hemofiliju ar inhibitoriem, un citiem retiem asins recēšanas traucējumiem. Nākamais pārskats tiks izdots 2020. gada sākumā.

Šajā izdevumā galvenokārt apkopota informācija, kas tika prezentēta pēdējā Starptautiskās Trombozes un Hemostāzes biedrībā (ISTH – *International Society of Thrombosis and Haemostasis*).

EHC ir 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
- Ms *Laura Savini*, EHC Sabiedrības politikas oficiere
- Dr *Uwe Schlenkrich*, EHC brīvprātīgais
- *Ilmar Kruis*, EHC brīvprātīgais

EHC arī vēlas pateikties dr Yvonne Brennan no Sidnejas universitātes par ieguldījumu šī izdevuma tapšanā.

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. Šis dokuments nav paredzēts medicīniska padoma, ko sniedz veselības aprūpes speciālisti, aizstāšanai.

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
ADA:	Anti-drug antibodies	Antivielas pret medikamentu
AE:	Adverse events	Blakusparādības
ALT:	Alanine aminotransferase	Alanīna aminotransferāze
BPA:	Bypassing agents	Apkārtejošie aģenti
CT:	Clinical Trial	Klīniskais pētījums
ED:	Exposure days	Ekspozīcijas dienas (dienas, kurās pakļauj zāļu iedarbībai)
EHL:	Extended half-life	Pagarināts pussabrukšanas laiks (arī ilga iedarbība)
F:	Factor	Faktors
FDA:	Food and Drug Administration	Pārtikas un zāļu administrācija
FIX:	Factor IX	IX faktors, devītais faktors
FVIII:	Factor VIII	VIII faktors, astotais faktors
gc:	Genome copies	Genoma kopijas
GT:	Gene therapy	Gēnu terapija
h:	Human	Cilvēka-
HA:	Haemophilia A	Hemofilija A jeb A tipa hemofilija
HB:	Haemophilia B	Hemofilija B jeb B tipa hemofilija
hrs:	Hours	Stundas
ISTH:	International Society of Thrombosis and Haemostasis	Starptautiskā Trombozes un Hemostāzes biedrība
ITI:	Immune tolerance induction	Imūntolerances indukcija
IU:	International units	Starptautiskās vienības
IV:	Intravenous	Intravenozs
kDA:	Kilodalton	Kilodaltons
LFT:	Liver function test	Aknu funkciju tests
NHF:	National Hemophilia Foundation	Nacionālais Hemofilijas nodibinājums (ASV)
PEG:	Polyethylene glycol	Polietilēnglikols
PWH:	People with haemophilia	Cilvēki ar hemofiliju
r:	Recombinant	Rekombinēts
SAE:	Serious adverse events	Nopietnas blaknes (blakusparādības)
SHL:	Standard half-life	Standarta pussabrukšanas laiks (arī standarta produkti)
SQ:	Subcutaneous	Lietojams zemādā
TGA:	Therapeutic Goods Administration	Terapeitisko preču administrācija
UK:	United Kingdom	Lielbritānija
US:	United States	Amerikas Savienotās valstis
vg/kg:	vector genomes per kilogram	Vektora genomi uz kilogramu
VWD:	Von Willebrand disease	Villebranda slimība
VWF:	Von Willebrand Factor	Villebranda faktors
wk:	week	Nedēļa
vs:	versus	Salīdzinājumā ar

Jaunākās ārstēšanas iespējas HEMOFILIJAI A

AIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS

Starptautiskās Trombozes un Hemostāzes biedrības kongresā tika prezentēti vairāki abstrakti par ilgas iedarbības (EHL) VIII faktora medikamentu jaunumiem.

Ārstu aptauja par medikamentu maiņu piecās Eiropas valstīs

Plakātā (PB0692) no Sanofi/Sobi autori aprakstīja online veiktas Vācijas, Francijas, Lielbritānijas, Itālijas un Spānijas ārstu (n=37) aptaujas rezultātus, kurā tie aprakstīja savu pieredzi ar medikamentu maiņu pacientiem uz **Elocta**[®]. Ārsti informēja par kopumā 113 pacientiem, kuriem vidēji nedēļas faktora deva samazinājās no 103.3 IU/kg uz 86.0 IU/kg pēc medikamenta maiņas, kamēr vidējais injekciju biežums samazinājās no trīs uz divām reizēm nedēļā.

Reālā pieredze ar medikamenta maiņu uz **Elocta**[®]

Portugāļu pētījuma atskaitē no Ziemeļlisabonas Slimnīcu centra (*Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria*) plakātā (PB0722) aprakstīja pieredzi ar medikamenta maiņu uz **Elocta**[®] deviņiem pacientiem. Šīs maiņas gadījumā patērēto IU skaits samazinājās par 23%, bet ikgadējo injekciju skaits samazinājās par 22%. Līdzīgi arī plakātā no Spāņu pētījuma Valdebronas universitātes slimnīcā (*University Hospital Val d'Hebron*) (PB0740) tika ziņots par divdesmit diviem pacientiem (61%), kas pirms medikamenta maiņas uz **Elocta**[®] saņēma profilaktisko ārstēšanu. Septiņdesmit trīs procenti no tiem varēja samazināt ikmēneša injekciju skaitu un 51% - asiņošanas epizožu skaitu. Divi pacienti (5.5%) bija bērni, pārējie – pieaugušie.

Jaunumi par A-LONG un ASPIRE klīniskajiem pētījumiem

Jaunumos (PB1410) par III fāzes pētījumu A-LONG (NCT01181128) un ASPIRE papildpētījumu (NCT01454739) tika analizēti ilgtermiņa veselības rezultāti pacientiem, kas mainīja ārstēšanu no “pēc vajadzības” uz “profilaksi” ar **Elocta**[®]. Vidējais ikgadējo asiņošanu skaits (ABR) pie ārstēšanas pēc vajadzības bija 30.0 (18.0-42.0) vs 1.5 (0.4-3.5) ar profilaksi, un 29% no pacientiem retāk ziņoja par locītavām ar sāpēm. Trīs no autoru kolektīva bija *Sanofi* un *Sobi* pārstāvji.

Retrospektīvs novērojuma pētījums par **Adynovate**[®] lietošanu Amerikas Savienotajās valstīs

Citā plakātā (PB0702), ko prezentēja *Takeda*, bija ietverti dati par 82 pacientiem, kas lietoja **Adynovate**[®], ko ražo *Takeda*. Astoņdesmit trīs procenti no pacientiem bija ar smagu hemofiliju. Pēc medikamenta maiņas uz **Adynovate**[®] iknedēļas injekciju skaits saruka par 25.5% (2.8 vs 2.1), un iknedēļas faktora patēriņš samazinājās par 4.1% (98.0 vs 94.0 IU/kg/wk). ABR dati bija pieejami par 47 pacientiem un tie parādīja 47.2% samazinājumu (3.3 vs 1.7, n=40) pacientiem, kas bija mainījuši medikamentu no standarta (SHL) faktoru koncentrātiem un 19.4% (1.8 vs 1.4, n=7) pacientiem, kas bija mainījuši medikamentu no cita ilgas iedarbības (EHL) faktoru koncentrāta.

Mazāku devu lietošana profilaktiskā ārstēšanā ar EHL

Citā plakātā (PB0688) tika parādīts *Ajou University Medical Centre* pētījums, kurā 12 pacienti mainīja medikamentu no standarta produktiem uz **Adynovate**[®]. Lai gan vidējā vienas injekcijas deva saglabājās nemainīga (29.7±6.8 vs 29.0±1.0 IU/kg/injekcija), samazinājās injekciju biežums (3.0±1.0 vs 1.8±0.2 nedēļā) un par 27% samazinājās faktora patēriņš mēneša laikā. Pirmo trīs mēnešu laikā nebija asiņošanu. Apmierinātības indekss palielinājās, jo bija samazinājies injekciju skaits.

Profilaktiskā lietošana un klīniskie rezultāti ar **Afstyla**[®]

Vācijas pētījumā (PB0733), 40 pacienti mainīja medikamentu no SHL FVIII uz **Afstyla**[®]. 21 pacientam vidējais faktora patēriņš profilaksē samazinājās par 32%, kamēr vidējais asiņošanas skaits samazinājās no 0.7±1.0 ar SHL uz 0.2±0.5 ar **Afstyla**[®]. Viens no pētījuma autoriem bija *CSL Behring* pārstāvis.

Mērķlocītavu uzlabojumi pacientiem ar hemofiliju A

PROTECT VIII klīniskā pētījuma (CT) trešās fāzes pārskatā tika prezentēti dati par **Jivi**[®]: 82 pacienti bija saņēmuši profilaktisko ārstēšanu pilotpētījumā un turpināja to saņemt arī šajā pētījumā. Šos pacientus analizēja attiecībā uz viņu mērķlocītavām. Pētījums parādīja, ka mērķlocītavas (vēsturiskas vai jaunas) atrisinājās 90% gadījumu (56/62). Jaunas mērķlocītavas izveidojās 11% gadījumu (9/82) vidēji 1402 dienu laikā, kamēr notika pētījums. Šī ziņojuma autoru lokā bija *Bayer* pārstāvis.

Jivi[®] piecu gadu PROTECT VIII papildpētījums

Jaunumi par PROTECT VIII papildpētījumu (**OC 70.2**) saturēja datus par 36 pacientiem, kas bija pabeiguši ≥ 5 gadu profilaktisko ārstēšanu uz 2018. gada 31. augustu. Šajā pētījumā pacienti saņēma 25 IU/kg divreiz nedēļā 10 nedēļu garumā. Pacientus, kuriem šajā periodā bija spontānas asiņošanas, randomizēja uz 45-60 IU/kg devu katras piecas dienas vai 60 IU/kg devu katras septiņas dienas, vai nozīmēja 30-40 IU/kg divreiz nedēļā devu uz 26 nedēļu pētījuma periodu. Vidējais ABR bija 1.2 un locītavu ABR bija 0.8. Mediānā deva un infūziju biežums gadā bija attiecīgi 3343 IU/kg/year un 70.7. Šī ziņojuma līdzautori bija *Bayer* pārstāvji.

EHL farmakokinētikas salīdzinošais pētījums

Salīdzinošā pētījumā tika salīdzināta **Jivi**[®] un **Elocta**[®]/**Eloctanate**[®] farmakokinētika pacientiem ar smagu hemofiliju A, kas tika randomizēti, lai saņemtu intravenozu vienīgo devu 60 IU/kg ar **Jivi**[®] un **Elocta**[®]/**Eloctanate**[®]. Pēc ≥ 7 dienu izdalīšanās no organisma perioda starp devām, pacienti saņēma tāda paša apmēra otra produkta devu. Rezultāti šajā pētījumā parādīja, ka **Jivi**[®] pussabrukšanas laiks bija 16.3 (34.1) stunda salīdzinājumā ar 15.2 (33.1) stundu **Elocta**[®]/**Eloctanate**[®] ($p < 0.05$). Taču FVIII aktivitāte abiem produktiem tika mērīta ar viena etapa mērījumu un mērījumi ar hromogēnisko analīzi netika pilnībā atspoguļoti. Līdzautori šai publikācijai bija *Bayer* pārstāvji.

Jaunumi par izmēģinājuma terapiju FVIII, kas pārsniedz VWF griestus

ISTH laikā, Sanofi/Sobi prezentēja jaunumus (**OC11.1**) par **BIVV001**. Šīm zālēm tiek izmantota Fc tehnoloģija jeb rFVIII_{Fc}, kas papildināta ar XTEN polipeptīdiem un savienota ar Villebranda faktora (VWF) D'D3 domēnu, kas pagarina FVIII pussabrukšanas laiku virs VWF pussabrukšanas laika griestiem. Ārstēšanas ar BIVV001 rezultātā izdevās pagarināt pussabrukšanas laiku trīs- un četrkārtīgi, salīdzinājumā ar standarta produktiem (SHL). Sešpadsmit pacientus ārstēja ar divām devu grupām (25 IU/kg un 65 IU/kg), abas grupas uzrādīja noturīgu rFVIII faktora līmeņa pieaugumu. FVIII aktivitāte piektajā un septītajā dienā pēc saņemšanas 65 IU/kg devas grupā bija attiecīgi 38% un 17%.

Nacionālā Hemofilijas fonda (NHF) septembrī Vašingtonā, ASV notikušā semināra par Jaunajām un gēnu terapijām laikā tika prezentēti papildu dati par atkārtotu devu pētījumiem desmit no 16 sākotnējiem pacientiem, kas sākotnēji saņēma 50 IU/kg devas. Faktora līmenis pēc septiņām dienām bija 10% (diapazonā no 5-16%) ar sākotnējo faktora līmeni normas robežās pirmās trīs dienas pēc injekcijas un kopumā faktora līmenis saglabājās 10% septiņu dienu laikā. Pētījumu turpinās ar devu vienreiz nedēļā.

Farmakokinētisko parametru salīdzinājums diviem EHL FVIII produktiem cilvēkiem ar hemofiliju A

Kanādas pētījumā (**PB0237**) tika pētīti pacienti ($n=21$), kas mainīja medikamentu no **Eloctate**[®]/**Elocta**[®] to **Adynovate**[®]/**Adynovi**[®]. Vidējais aritmētiskais un mediāna pussabrukšanas laikiem bija 16.3 un 16 stundas ar **Elocta**[®], un 15.6 un 16 stundas ar **Adynovate**[®]. Pussabrukšanas laiks bija garāks **Eloctate**[®] vienpadsmit pacientiem un **Adynovate**[®] - desmit pacientiem. Vidējā aritmētiskā un mediānas atšķirības katram pacientam bija 2.8 un 2.5 stundas. Atšķirība pārsniedza trīs stundas septiņiem pacientiem, un piecas stundas diviem pacientiem – ar būtiskām individuālajām atšķirībām (6-24.5 stundas ar **Eloctate**[®] un 10.5-21.5 stundas ar **Adynovate**[®]).

Profilakses ar FVIII režīmu salīdzinājums un ar to saistītie klīniskie iznākumi

ISTH tika prezentēta aptauja (**PB0282**) ar pacientu savāktiem datiem par 225 Vācijas pacientiem, kas bija mainījuši medikamentu no SHL uz EHL produktiem uz vismaz astoņām nedēļām. Dati parādīja, ka injekciju skaits atšķīrās no divām vai mazāk devām nedēļā ar **Afstyla**[®] un **Elocta**[®] un trīs vai vairāk devām nedēļā ar SHL

produktiem. Asiņošanas biežuma mediāna ar abiem SHL un EHL produktiem bija 0. Vidējais asiņošanu biežums bija no 0.4-0.5 ar EHL un 0.6-1.2 ar SHL. Viens no plakāta autoriem bija *CSL Behring* pārstāvis.

Produkta maiņa no SHL uz EHL pacientiem ar hemofiliju A

Nīderlandē veiktā pētījumā (PB1442) 28 pacienti mainīja medikamentu no SHL uz EHL. Ikgadējo asiņošanu skaits (ABR) samazinājums bija no 1.0 līdz 0.96, ar saistītu koagulācijas faktora patēriņa samazinājumu no 68.6 uz 61.4 IU/kg/nedēļā. Vidējais FVIII pussabrukšanas laiks palielinājās no 10.6 līdz 15.4 stundām.

Pacientu, kas lieto EHL, salīdzinājums ASV

Amerikas pētījumā (PB1456) 120 pacienti mainīja medikamentu uz EHL un tika ārstēti vai nu ar **Afstyla**[®] (n=40), **Elocta**[®] vai **Adynovate**[®] vairāk kā astoņas nedēļas. Sešdesmit pieci procenti no tiem, kas lietoja **Afstyla**[®], 70% no **Elocta**[®] un 72.5% no **Adynovate**[®] saņēma medikamentu ≤2 reizes nedēļā (pw), kamēr lielākā daļa pacientu, kas ārstēti ar SHL rFVIII injicēja zāles vismaz trīs reizes nedēļā. Vidējais ABR bija no 2.6 līdz 3.9, salīdzinājumā ar 2.8-4.4 ar standarta rFVIII. Vidējais FVIII patēriņš bija no 91.1 līdz 111.0 IU/kg/wk EHL produktiem, salīdzinājumā ar 103.6-100.8 IU/kg/wk ar SHL produktiem.

Fiziskā aktivitāte un līdzestība ārstēšanā: SHL un EHL terapijas

HemActive pacientu aptaujā, kas prezentēta (PB0210) plakātā, autori pētīja EHL un SHL ietekmi uz fizisko aktivitāti, apmierinātību ar ārstēšanu un līdzestību. Pētījums atklāja pieaugumu fiziskās aktivitātes daudzumā un tipos. Cilvēki ar hemofiliju (PWH) biežāk ievēroja nozīmēto ārstēšanas režīmu ar EHL produktiem kā SHL produktiem (attiecīgi 55% un 34%). Līdzestība bija augstāka tiem pacientiem, kas izmantoja EHL, salīdzinājumā ar tiem, kas izmantoja SHL: tikai 2% no EHL izmantotājiem izlaida injekciju vai mainīja injicēšanas plānus, salīdzinājumā ar 16% no SHL izmantotājiem.

Jaunumi par Espercot[®] un EMA licenci

Espercot[®] ir **turtocog alfa pegol, N8-GP** patentētais nosaukums. Eiropas Medicīnas aģentūra (EMA) licencēja Espercot[®] 2019. gada jūnijā izmantošanai profilaktiski un pēc vajadzības pie asiņošanām, kā arī pie ķirurģiskām procedūrām pusaudžiem (>12 gadiem) un pieaugušajiem ar hemofiliju A. ISTH tika prezentēti dati (plakāts PB0239) par 254 pacientiem, kas bija iekļauti *Pathfinder* klīniskajos pētījumos. Sākotnējā *Pathfinder 2* pētījumā, pusaudži un pieaugušie, kas iepriekš tika ārstēti profilaktiski un pēc vajadzības, uzrādīja attiecīgi vidējo ABR 1.18 un 30.87. Galvenajā izpētes fāzē, pirms pacienti tika randomizēti iekļaušanai pētījuma pagarinājumā, vidējais ABR bija 0.98 un 0.00 pacientiem, kas nejaušināti attiecīgi saņēma 50 IU/kg katras četras dienas un 75 IU/kg katras septiņas dienas. Pagarinājuma fāzē vidējais ABR bija 0.00 abās kohortās. Kopā 65 bērni, kas pirms N8-GP medikamenta saņēma saņēma profilaksi, parādīja ABR samazinājumu par 2.01.

CITI JAUNUMI PAR AIZSTĀJOŠĀM TERAPIJĀM

Jaunumi par NuPreviq un NuProtect pētījumiem

Roberts Klemrohs (Robert Klamroth) ISTH prezentēja datus no NuPreviq pētījuma (OC 42.1) par farmakokinētisko (PK) informāciju profilakses ar Nuwiq[®] (simoctocog alfa) personalizēšanai. Individualizēto devu pieeja ļāva vairāk kā pusei pacientu (57%) samazināt Nuwiq[®] devu uz divreiz nedēļā vai retākām injekcijām, kamēr nodrošināja efektīvu aizsardzību pret asiņošanu. Astoņdesmit trīs procenti pacientu sešu mēnešu laikā ar personalizētu profilaksi nebija ziņojuši par spontānām asiņošanām.

Rī Līsners (Ri Liesner) arī pirmo reizi prezentēja gala rezultātus no NuProtect pētījuma (PB1448), kurā tika pētīta inhibitoru rašanās 108 iepriekš neārstētiem pacientiem (PUPs), kas ārstēti ar Nuwiq[®]. Kumulatīvā augsta titra inhibitoru rašanās incidence bija 17.6%.

FVIII subkutānās injekcijas

Tika prezentēti dati (OC 11.5) par *Novo Nordisk* pētījumu **Alleviate 1**, kurā pētīja subkutāni (SQ, zemādā) lietota **N8-GP** profilaktisko lietošanu. Pētījums (NCT02994407) sastāvēja no divām daļām. A daļā 24 pacienti saņēma vienu SQ **N8-GP** subkutāno devu 12.5-100 IU/kg apmērā, un netika novēroti inhibitori. B daļā 26 pacienti

saņēma fiksētu ikdienas devu 2000 vai 4000 IU trīs mēnešus, un pieciem pacientiem, ieskaitot pacientu ar izmērāmiem inhibitoriem, izveidojās pret-medikamenta saistošās antivielas (42-91 ekspozīcijas dienās (EDs)). Lai gan SQ **N8-GP** parādīja klīniski nozīmīgus FVIII līmeņus, imunogenitātes rezultāti B daļā, kas varētu tikt attiecināti uz medikamenta subkutāno lietošanas veidu, lika *Novo Nordisk* pieņemt lēmumu neturpināt SQ N8-GP attīstīšanu.

SubQ-8 ir rekombinētais VIII faktors (rFVIII), ko izstrādā *Octapharma* lietošanai zemādā. To veido **simoctocog alfa** un **rekombinētā VWF fragmenta dimērs**. Drošības un PK pētījumi ar **SubQ-8** dažādās devās tiek pētīti I/II fāzes pētījumu (**SubQ-8-01** pētījums) piecās kohortās. Kopā sešpadsmit pacienti (4, 4 un 8) tika iesaistīti pirmajā līdz trešajā kohortā, kur tie saņēma **SubQ-9** profilaktisko devu 40-60 IU/kg katru dienu trīs mēnešus pēc vienas injekcijas 50, 100 un 200 IU/kg (pēdējā bija mainīta ar 50 IU/kg iv **Nuwiq**®, lai novērtētu biopieejamību). Ceturtajā kohortā vērtēs PK ar subkutāno devu 400 IU/kg apmērā. Pēdējā kohortā ir vienas devas mainītais režīms, kas pētīs devu linearitāti pie 50 IU/kg ar **SubQ-8** pret 100 IU/kg un 200 IU/kg astoņiem pacientiem.

NEAIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS

2019. gada ISTH kongresā tika prezentēti vairāki jaunumi par **Hemlibra**® lietošanu.

Dati no Haven 1-4 klīniskajām izpētēm

Vienā no jaunumiem, kas tika prezentēti ISTH kongresā, autori stāstīja par apkopotiem datiem no visiem klīniskajiem pētījumiem par **emicizumab** pacientiem ar un bez inhibitoriem (OC60.2). Šī efektivitātes analīze ietvēra datus par 400 dalībniekiem HAVEN 1, 2, 3 un 4 klīniskajos pētījumos. Vidējais medikamenta lietošanas laiks bija 82.4 nedēļas. Septiņdesmit septiņi procenti dalībnieku tika ārstēti ≥ 74 nedēļas. Autori lietoja metodoloģiju, kas ļāva izveidot ikgadējo ārstēto asiņošanas skaita vērtēšanas modeli. Ikgadējais ārstēto asiņošanu skaits bija aprēķināts kā 1.5 (95% CI 1.20-1.84). Taču daudz svarīgāk bija šos modeļus izmantot ikgadējo asiņošanu skaita analīzei. Tika izmantota tāda pieeja, jo vidējais asiņošanu skaits katrā secīgā 24 nedēļu periodā samazinājās. Šādas pieejas izmantošana ļaus paredzēt pievienotos ieguvumus no kaut vienas vai divu asiņošanu epizožu novēršanas triju mēnešu laikā un potenciālos turpmākos ieguvumus no asiņošanas vai iespējamās sub-klīniskas asiņošanas, kas bojā locītavas. Šajos pētījumos vismaz 87% no dalībniekiem nebija vajadzības pēc locītavu asiņošanu ārstēšanas pēc 25 nedēļām. Vairāk kā 92% nebija ziņojuši par spontānām asiņošanām pēc 25 nedēļām. Šī plakāta autori ietver pārstāvju no farmācijas industrijas.

Dati par ķirurģiskām procedūrām

ISTH kongresa laikā tika ziņots arī par ķirurģiskām procedūrām (214 nelielām un 19 lielām operācijām, kas tika veiktas attiecīgi 113 un 19 pacientiem), kas veiktas HAVEN 1-4 klīnisko pētījumu laikā ar pacientiem ar un bez inhibitoriem, kas lietoja **Hemlibra**®. Lielākā daļa no mazajām operācijām (n=141, 65.9%), piemēram, stomatoloģiskas vai centrālās vēnas pieejas aparāta (CVAD) procedūras, tika veiktas bez papildu faktora koncentrātu lietošanas asiņošanas profilaksei. Nebija ziņots par traneksāmskābes lietošanu un nav zināms, vai tā tika izmantota, īpaši, stomatoloģisko procedūru laikā. No šiem pacientiem 128 (90.8%) neizveidojās pēcoperāciju asiņošanas. No 19 lielām ķirurģiskām operācijām, 16 (84.2%) profilaktiski tika lietots koagulācijas faktors. Tikai vienai no šīm operācijām sekoja pēcoperāciju asiņošana.

Emicizumab novērošana un ADA jautājums

Pieaugošā **emicizumab** lietošana nozīmē to, ka speciālistiem, pacientiem un iestādēm jābūt īpaši piesardzīgām, novērojot koagulācijas faktora līmeņus gatavojoties operācijām un traumām gadījumā. Šāda informācija ir arī nepieciešama izmantojot papildu ārstēšanas produktus, kā arī lai novērotu līdzestību. Turklāt nepieciešams risināt jautājumu par pret-medikamenta antivielu (*anti-drug antibodies*, ADA) novērošanu, kas šobrīd tiek ziņota kā zema (5% gadījumos). Ārstiem un iestādēm nepieciešams strādāt pie tā, lai labāk saprastu ADA iespējamību un to potenciālo ietekmi uz medikamentu efektivitāti. Nepieciešams izstrādāt arī no kompānijām neatkarīgus laboratorijas testus.

Šajā sakarā atsevišķas laboratorijas Francijā (PB0323) ziņoja par izstrādātām metodēm, kas ļauj raksturot medikamenta darbību un izpētīt korelācijas ar FVIII hromogēniskajām analīzēm, kas ļauj izvērtēt emicizumab aktivitāti. Pagaidām FVIII hromatogēnisko analīžu rādītāji uzrāda labu precizitāti un atkārtojamību, un tas būs noderīgi gadījumos, kad radīsies klīniskas šaubas par ADA vai zemu līdzestību ārstēšanas režīmam. Līdzīgu pieeju ADA noteikšanā pašreiz pēta arī vairāki citi centri Eiropā.

Jaunumi par fitusiran

Prof. John Pasi ISTH kongresā prezentēja līdz 2019. gada maijam iegūtos jaunumus par Sanofi izstrādāto **fitusiran** II fāzes klīnisko pētījumu pacientiem ar hemofiliju A vai B ar vai bez inhibitoriem. Šajā pētījumā fitusiran lieto reizi mēnesī zemādā (SQ) ar mērķi uzlabot trombīna veidošanos (thrombin generation, TG) atjaunojot hemostāzi. Datu kopā tika vērtēti 34 iekļautie pacienti (hemofilija A (HA) n=27, hemofilija B (HB) n=7, inhibitori n=14), kurus novēroja vēl trīs gadus pēc pētījuma, vidēji nodrošinot medikamentu aptuveni 23 mēnešus. No 33 pētītajiem pacientiem, vispārējais vidējais ABR bija 1.08, un neizveidojās antivielas pret fitusiran.

Lai salīdzinātu pirms pētījuma ABR, autori vērtēja 19 pacientus bez inhibitoriem. Šie pacienti, kas iepriekš tika ārstēti pēc vajadzības vai profilaktiski, ziņoja attiecīgi par ABR 12 un 2, kas samazinājās uz vidējo ABR 1.04. Četrpadsmit pacienti (visi bija anti-HCV antivielu pozitīvi) ziņoja par palielinātu alanīna aminotransferāzi (ALT) analīzēs, kas >3 reizes pārsniedza augšējo normas robežu. Visi bija asimptomātiski un nostabilizējās, bilirubīna līmenim nepārsniedzot dubultu augšējo normas robežu.

ISTH kongresā autori prezentēja datus (PB0324) plakātā par asiņošanas ārstēšanas vadlīniju izveidi trombožu risku novēršanai pēkšņu asiņošanu gadījumā, izmantojot aizstājošos faktorus vai apkarējošos aģentus (*bypassing agents*, BPA). Šīs vadlīnijas sniedz informāciju par maksimālo devu un atkārtotu devu biežumu. ISTH laikā ar šīm uzlabotajām ārstēšanas vadlīnijām vairs nebija ziņotu datu par trombotiskiem gadījumiem. Ārstēšanas vadlīnijas rekomendē izvairīties no antifibrinolītiķu lietošanas kopā ar kādu no koagulācijas faktoriem vai BPA.

Attiecīgi, II fāzes atklātu zīmolu pagarinājuma pētījumā bija ziņojums par gadījumu ar trombozi pacientam ar inhibitoriem. Par šo gadījumu tika ziņots atbildīgajām iestādēm.

Jaunumi par Pfizer anti-TFPI (marstacimab)

ISTH kongresa laikā tika ziņots (OC 11.2) par jaunumiem Pfizer klīniskā pētījuma I/II fāzē, kur zemādā (SQ) lieto anti-audu faktoru ceļa inhibitoru (anti-tissue factor pathway inhibitor, TFPI) monoklonālo antivielu **marstacimab** (PF-06741086). Pētījumā iekļāva 26 pacientus ar smagu HA vai HB (FVIII vai FIX $\leq 1\%$). Visi saņēma ārstēšanu pēc vajadzības un viņiem novēroja ≥ 6 asiņošanas epizodes sešu mēnešu laikā pēc klīniskā pētījuma sākuma.

Pacienti tika iedalīti četrās kohortās:

- Pirmā kohorta saņēma 300mg SQ 1 reizi nedēļā;
- Otrā kohorta saņēma 300mg SQ sākuma devu un tad 150mg SQ ik nedēļu;
- Trešā kohorta saņēma 450mg SQ reizi nedēļā;
- Ceturtā kohorta ar inhibitoru pacientiem saņēma 300mg SQ katru nedēļu.

Vēsturisko kohortu salīdzināšanai tika izmantota uz modeli balstīta ABR analīze. Vidējais ABR bija 27.6 visiem pacientiem pirms ārstēšanas. Autori ziņoja par samazinātu ABR visām pacientu grupām pēc ārstēšanas. Ne-inhibitoru kohortās vidējais ABR samazinājās līdz 1.5-4.2. Inhibitoru kohortā vidējais ABR samazinājās līdz 0.7. Šis samazinājums ir līdzvērtīgs vidējā ABR samazinājumam par 85-95% neinhibitoru grupā un 98% inhibitoru grupā.

Netika novēroti trombozes gadījumi. Trīs pacienti pārtrauca dalību pētījumā blakusparādību dēļ. Biežākā ar ārstēšanu saistītā blakusparādība bija reakcija injekcijas vietā. Trim pacientiem izveidojās antivielas pret medikamentu (ADA), bez ietekmes uz drošību vai efektivitāti.

Jaunumi no Novo Nordisk par concizumab

ISTH kongresa pēdējā brīža ziņojumos autori prezentēja informāciju par Novo Nordisk **concizumab** II fāzes klīnisko pētījumu pacientiem ar hemofiliju A (*Explorer 5*). Pētījumā vērtēja ārstēšanu vienu reizi dienā SQ, kas

aptur TFPI. Explorer 5 ietvēra 36 pieaugušos ar smagu hemofiliju A bez inhibitoriem, kas uzsāka **concizumab** lietošanu. Ja tie šajā laikā piedzīvoja trīs vai vairāk spontānas asiņošanas, tiem palielināja devas divos citos režīmos.

Līdz šim ir bijušas 70 ārstētu asiņošanu epizodes 23 pacientiem (63.9%) ar aprēķinātu ABR 7.0 un mediāno ABR 4.5. Bija zemāka spontāno asiņošanu un traumatisku asiņošanu proporcija (37% vs 61%). Lielākā daļa asiņošanu (63%) bija locītavās, aprēķinātais locītavu ABR bija 4.9. Kopā trīs asiņošanas epizodes tika novērtētas kā smagas. Visi pacienti izvēlējās turpināt pagarinājuma fāzē un nekādas blakusparādības nenovēda pie pacientu izslēgšanas no pētījuma.

Jaunumi par SepinPC no Apcintex

SerpinPC, ko izstrādājis *Apcintex*, iedarbojas uz **aktivēto C olbaltuma (aPC) antikoagulācijas enzīmu**, tādējādi atjaunojot koagulācijas sistēmu. Paredzēts, ka uzņēmums uzsāks I/II fāzes pētījumu ([NCT04073498](#)) 2019. gada oktobra beigās ar veselīgiem brīvprātīgajiem un 2020. gada martā ar pacientiem, kam ir hemofilija. Pētījums būs sadalīts trīs daļās: 1a daļa paredzēta izpētes veikšanai ar veselīgiem vīriešiem no Lielbritānijas (līdz 15) un 1b daļa un 2. daļa paredzēta ar pacientiem ar hemofiliju A un B Moldovā un Gruzijā. 1a daļā tiks vērtēta drošība un farmakokinētika ar vienas devas ievadīšanu divos dažādos veidos (IV – intravenozi un SQ – zemādā) divos dažādos stiprumos veselīgiem brīvprātīgajiem, izmantojot ABR kā izpētes mērķparametru. 2. daļā paredzēta viena SQ injekcija mēnesī 6 mēnešu garumā 20-25 pacientiem.

CITI JAUNUMI PAR NEAIZSTĀJOŠĀM TERAPIJĀM

Korejas *GreenCross* ir ievadījis pirmo **MG1113 anti-TFPI** devu pacientam, kas piedalās I fāzes medikamenta klīniskajā pētījumā. Uzņēmums plāno novērtēt **MG1113** drošību 49 veselīgiem pieaugušajiem un hemofilijas pacientiem.

Bayer palielinātas devas vēl viena anti-TFPI **BAY1093884** pētījumā pagaidām ir apturējis rekrutāciju ([NCT03597022](#)).

Sigilon prezentēja preklīniskās izpētes datus, kas parādīja šūnu terapiju lietošanas iespējamību asins recēšanas traucējumiem, izmantojot sava uzņēmuma izstrādāto *Shielded Living Therapeutics™* platformu. **SIG-001** implantanti – nelielas sfēras, kas satur pārveidotas cilvēku (h)FVIII, hFIX un hFVII olbaltumvielu šūnas – tika ievietotas savvaļas peļu vēderos. Šie implantanti palīdzēja sasniegt koagulācijas faktora terapeitisko efektu asinīs līdz tādām, kas nepieciešamas hemofilijas A ārstēšanai. Pirmie *Sigilon* **SIG-001** klīniskie pētījumi varētu sākties 2020. gada pirmajā pusē.

Takeda veica dažas preklīniskās izpētes, lai identificētu bispecifiskās antivielas (*bispecific antibody, bsAbs*), kas mērķētas uz FIXa un FX, lai paaugstinātu trombīna veidošanos plazmā cilvēkiem ar hemofiliju A. Iespējams, ka šī ārstēšana varētu nākotnē nodrošināt dažādu uz antivielām balstītu terapiju izveidi HA pacientiem ar un bez inhibitoriem.

ISTH kongresa laikā ([OC 60.5](#)) kopsavilkumā ziņoja par orāli lietojamu **robotisko tableti ar FVIII**. Galvenais šīs robotizētās tabletes injicējamais elements ir tās zāļu lietderīgi nogādātā zāļu deva (FVIII). Stingra mikrotablete, kas satur FVIII, tiek ievietota dobā, šķīdināmā mikrodatā. Vairākos secīgos mikro tablešu un mikrodatu izmēģinājumos tika vienmērīgi saglabāta FVIII aktivitāte (>90%) ar nelielu vai minimālu zudumu. Rezultāti parādīja, ka tā veiksmīgi var formulēt FVIII bez ietekmes uz tā aktivitāti. Notiek reāli koncepta pētījumi atbilstošos dzīvnieku modeļos.

GĒNU TERAPIJAS

Kopš pēdējā šī jaunumu apkopojuma izdevuma ir vairāki jauni ziņojumi par FVIII gēnu terapijas attīstību. Joprojām ir ierobežota, bet pieaugoša informācija par gaidām uz šādu terapiju faktora līmeņiem un asiņošanas biežumu. Turklāt, tagad arī sāk novērot norādes par terapijas efektivitātes ilgumu.

Jaunumi par BioMarin FVIII gēnu terapijas klīniskajiem pētījumiem

Eiropas Medicīnas aģentūra (EMA) un ASV Pārtikas un zāļu administrācija (FDA) deva atļauju *BioMarin* izstrādātajam **valoctocogene roxaparvovec** attiecīgi **PRiority MEDicine (PRIME)** režīmam un **Breakthrough Therapy** lietošanai. Šis programmas kopumā ir terapijas, kas, balstoties uz agrīniem klīniskajiem datiem, parāda to potenciālo ieguvumu pacientiem ar neeksistēšu ārstēšanu. Iestādes pieņēma šādus lēmumus balstoties uz triju gadu datiem par I/II fāzes klīniskajiem pētījumiem, un to starpanalīzēm par sākotnējo pacientu kohortu, kas bija iesaistīta III fāzes pētījumā (**GENEr8-1**).

BioMarin 2019. gada 4. ceturksnī iesniegs pieteikumu pārdošanas atļaujas saņemšanai gan ASV, gan Eiropā. Tas varētu nozīmēt, ka gēnu terapija (GT) HA pacientiem varētu būt komerciāli pieejama pirmo reizi 2020/2021.gadā.

Pašlaik *BioMarin* veic trīs klīniskos pētījumus hemofilijas A gēnu terapijai:

- Iepriekš notika divi III fāzes klīniskie pētījumi (**GENEr8-1[301]** un **GENEr8-2[302]**), kuros vērtēja divus devu lielumus. Šis devas parādīja pozitīvus rezultātus **Study 201**, ko uzsāka 2017.gada 4.ceturksnī (sk.zemāk). Kopš tā laika *BioMarin* ir paziņojis, ka turpina tikai III fāzes pētījumu **GENEr8-1[301]**, kas ir lielākās devas pētījums, izbeidzot pētījumu **GENEr8-2[302]** ar mazāku devu.
- Viens I/II fāzes pētījums novērtē **valoctocogene roxaparvovec** drošību pacientiem ar iepriekš novērotām AAV5 antivielām.
- Oriģinālajam I/II fāzes klīniskajam pētījumam (**BMN 270-201**) ir pilnībā nokomplektēti dalībnieki. Šajā pētījumā pārbauda gēnu terapijas drošību un efektivitāti un uzrauga visus 15 iesaistītos pacientus drošībai un ārstēšanas efekta ilgspējai piecu gadu laikā.

BMN 270-201 datu pārskats

ISTH kongresa laikā *BioMarin* ziņoja par jaunumiem I/II fāzes pētījuma datos (**LB01.2**) divās dažādās kohortās:

- Starpanalīze 104-nedēļu datiem par 6×10^{13} vektoru (vg)/kg un
- 52-nedēļu dati par 4×10^{13} vg/kg.

Šie dati liecināja par samazinājumu gan faktoru līmenī, gan efektivitātē trīs gadus pēc ārstēšanas saņemšanas (sk. 1.tabulu). Lai gan samazinājums ir bijis noturīgs laika gaitā visai grupai kopumā, nepieciešams atzīmēt, ka palielinās atšķirība starp vidējām un mediānām vērtībām laika gaitā, ko nosaka lielākas atšķirības faktora līmeņu mērījumos katrā laika posmā. Tas liecina, ka atšķiras indivīdu izstāšanās no pētījuma, liekot domāt, ka daži cilvēki uz ārstēšanu reaģē labāk kā citi – faktora aktivitātes izteiksmē un/vai laika posmā, kurā novērojama atbildes reakcija uz ārstēšanu, kas, savukārt, liek uzdot jautājumus par vispārējiem nezināmajiem gēnu terapijā. Tika ziņots arī par datiem ietekmē uz dzīves kvalitāti, kas liecināja par klīniski nozīmīgu palielinājumu dzīves kvalitātes rādītājos.

Attiecībā uz lielas devas kohortu I/II fāzes pētījumos, ABR samazinājums, kas novērots laikā no pirms-infūzijas līdz vienam gadam pēc tās, bija vidēji [standarta deviācija] no 16.3 [15.7] līdz 0.9 [2.2], un to, kam vispār nebija asiņošanu (“zero-bleeds”), skaits pieauga no 14% līdz 71%, ar kopējo izmantotā faktora samazinājumu par 98%. Triju gadu laikā vidējais ABR bija 0.7 [1.6] ar 86% pacientiem bez asiņošanas un 96% samazinājumu faktora patēriņā, salīdzinājumā ar pirms-infūzijas laiku.

Mazākās devas kohortā pacienti sāka ar mazāku palielinājumu sākotnējā faktora līmenī un tika novērots līdzīgs samazinājums faktora līmeņa un efektivitātes ziņā. Rezultāti no mazākas devas kohortas ir salīdzināmi ar lielās devas kohortu, kur galvenā atšķirība bija mazāks skaits ar pacientiem bez asiņošanas. Taču par spīti šiem rezultātiem, gēnu terapijas (GT) efekts ir neapgājams, un par spīti samazinātam faktora līmenim, šajā kohortā gandrīz nenovēroja asiņošanas.

Ir svarīgi šiem datiem iedot kontekstu. Šie rezultāti ietekmē tikai nelielu pacientu kohortu (n=7 lielas devas kohortā un n=6 mazās devas kohortā). Ar tik mazu izlasi, pat vienai asiņošanai ir potenciāls būtiski ietekmēt rezultātus. Jāatzīmē, ka asiņošana ir atkarīga no tās lokācijas, slimības tipa un smaguma pakāpes, kā arī no pacienta svāra. Ir svarīgi turpināt izpēti, lai labāk saprastu, kas notiek ar šiem pacientiem.

ISTH prezentācijas laikā autori arī informēja delegātus par citu būtisku informāciju – tādu kā palielinātu ALT līmeni, kortikosteroīdu lietošanas nepieciešamību un vektoru zudumu.

Lai nodrošinātu pacientu drošību un pasargātu tos no FVIII aktivitātes zuduma, pacientiem tika veikti aknu funkciju testi. Vienpadsmit no 15 dalībniekiem novēroja ALT pieaugumu. Pacientus ārstēja ar profilaktisku kortikosteroīdu devu, kad ALT pieaugums sasniedza 1.5 reizes augstāku līmeni par viņu pašu iepriekš novēroto pamatlīmeni (kas nebija normālā līmeņa augšējā robeža). Vidējais laiks ALT pieaugumam tika novērots pēc 7.6 nedēļām un turpinājās <25.3 nedēļas. Visos gadījumos tas atjaunojās normas robežās, tādējādi profilaktiskā kortikosteroīdu lietošana vairs netika lietota visiem no jauna iesaistītajiem pacientiem. Taču steroīdu lietošanu turpināja tiem pacientiem, kuru ALT palielinājums bija 1.5 reizes virs viņu normālā līmeņa.

DNS vektoru atrada asins, spermas, siekalu, urīna un fēču paraugos 72 stundas pēc infūzijas, ar augstāko līmeni no 1 līdz 4 nedēļai, un ar laiku tas samazinājās. Augstākais DNS vektora izvadīšanas laiks no bioloģiskajiem šķidrumiem bija urīnam, kur tas notika 28. nedēļā, un 36. nedēļa izvadīšanai no spermas. Dažiem pacientiem DNS vektors saglabāja noturību spermas šķidrumā, bet ne pašā spermā. Šis rezultāts liek domāt, ka netīšu dzimumšūnu mutāciju (t.i., iespēju pārnest gēna mutāciju pēcnācējiem) risks ir minimāls, kā arī, ka horizontāla un vertikāla pārnese ir niecīga.

1.tabula: **BMN 270-201 faktora līmeņi pēc trīs gadiem**

		1. gads	2. gads	3. gads
Lielas devas kohorta (6x10 ¹³ vg/kg), n=7	Mediāna (vidējā) FVIII aktivitāte ar hromogēnisko testu	60.3 (64.3)	26.2 (36.4)	19.9 (32.7)
	Mediāna (vidējā) FVIII aktivitāte ar vienas pakāpes testu	88.6 (103.8)	45.7 (59.0)	29.8 (52.3)
Mazas devas kohorta (4x10 ¹³ vg/kg), n=6	Mediāna (vidējā) FVIII aktivitāte ar hromogēnisko testu	22.9 (21.0)	13.1 (14.7)	
	Mediāna (vidējā) FVIII aktivitāte ar vienas pakāpes testu	31.7 (31.4)	23.5 (23.2)	

Jaunumi par III fāzes pētījumu (GENEr8)

Kā jau iepriekš minēts, *BioMarin* veica divus III fāzes klīniskos pētījumus (**GENEr8-1[301]**) un **GENEr8-2[302]**), kuros vērtēja divas devas. **GENEr8[302]**, kurā vērtēja zemas devas kohortu, ir izbeigts, un turpmākie dati attiecas tikai uz **GENEr8-1[301]** pētījumu ar augstas devas kohortu.

GENEr8-1 iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji ir līdzīgi I/II fāzes **BMN 270-201** pētījumam. Taču III fāzes pētījumā iekļaušanas kritēriji tika ierobežoti, izslēdzot abus HIV-pozitīvos pacientus un pacientus ar vidēju aknu sasilšanu. Šīs izmaiņas notika tāpēc, ka diviem pacientiem ar aknu funkciju testu (LFT) palielinājums bija lielāks kā I/II fāzes pētījumos. Abu pacientu laboratorijas testu rezultāti atjaunojās bez sekām, un abi pacienti bija bez simptomātiskiem aknu bojājumiem.

Sešpadsmit pacienti pētījumā sasniedza 26. nedēļu pēc ārstēšanas, kad tika ievākti dati (2019.gada aprīlī). No šiem 16 pacientiem:

- Septiņi sasniedza >40 IU FVIII/dL,
- Viens pacients kopš tā laika saglabāja nemainīgu līmeni, un
- Citi trīs pacienti gaida izvērtējumu.

23 no 26 pētījuma nedēļām vidējais FVIII faktora līmenis, izmantojot hromogēnisko substrāta testu (CSA) bija 36 (SD=28) IU/dL, un vidējais rezultāts bija 33 IU/dL. Vidējais ABR samazinājās no 0.92 (9.88) pamatā līdz 0 (1.48), parādot vidējo samazinājumu par 85% no pamatskaita, kur visi pacienti saņēma profilaktisko ārstēšanu. Septiņpadsmit pacientiem bija ALT palielinājums.

Sākotnējie rezultāti par Sangamo/Pfizer SB-525

ISTH kongresā *Sangamo* un *Pfizer* prezentēja jaunumus par I/II-ALTA fāzes pētījuma **SB-525** rezultātiem hemofilijas A pacientiem, izmantojot AAV6 vektoru. Pētījumā līdz šim iekļauti desmit pacienti, kurus ārstēja pa pāriem ar dažādām pieaugošām devām, lai uzzinātu visefektīvāko devu, ko izmantot turpmākiem pētījumiem. Pētījumā vērtēja četras pieaugošu devu kohortas:

- 9e11 vg/kg (divi pacienti);
- 2e12 vg/kg (divi pacienti);
- 1e13 vg/kg (divi pacienti);
- 3e13 vg/kg (četri pacienti).

Pirmie divi pacienti, kas saņēma 3e13 vg/kg devu, uzrādīja normāla līmeņa sasniegšanu (vidēji 79%), un saglabāja VIII faktora līmeni bez ziņotām asiņošanām un neizmantoja faktora koncentrātus. Taču šie dati ir ļoti svaigi, pēc 24 nedēļu novērošanas. Otrie divi pacienti bija ar līdzīgiem rezultātiem, taču dati pagaidām nav pieejami. Pacientiem, kas sasniedza trīs nedēļas pēc gēnu terapijas, nebija asiņošanas epizožu un bija nepieciešama tikai viena FVIII infūzija (pacientam, kas nākamā dienā pēc gēnu terapijas saņemšanas ievadīja nozīmēto profilaktisko faktora devu).

Diviem pacientiem, ko nesen ārstēja ar 3e13 vg/kg devu, novēroja līdzīgu FVIII aktivitāti kā pirmajiem diviem pacientiem šajā kohortā līdzīgos laika periodos. Pētījumā neizmantoja profilaktisku steroīdu ārstēšanu, taču 3e13 vg/kg kohortā diviem pacientiem novēroja 1.5-kārtīgu ALT palielinājumu salīdzinājumā ar viņu pašu pamatlīmeni. Lai kontrolētu šo ALT pieaugumu, izmantoja lejusplīdošas orālo steroīdu devas, un šķiet, ka tas neizraisīja FVIII līmeņa samazināšanos.

Tika ziņots arī par divām būtiskām, ar ārstēšanu saistītām, blakusparādībām (SAE): hipotensiju un drudzi. Šīs blakusparādības novēroja 6 stundas pēc infūzijas pabeigšanas, taču tās abas tika pilnībā novērstas ar ārstēšanu. Pacientus izrakstīja kā plānots – pēc 24 stundām. Līdzīgas blakusparādības netika novērotas citiem pacientiem. Plakāta autori ietver pārstāvjus no farmācijas industrijas.

Sākotnējie rezultāti no UCL/St.Jude AAV8 FVIII V3 pētījuma

UCL/St.Jude veic klīnisko pētījumu ar **AAV8 kodona optimizētu cilvēka FVIII (FVIII-V3)**. Šis vektors ir optimizēts, lai atbilstu AAV vektora izmēru ierobežojumiem, un būtiski uzlabo FVIII izteiksmes un sekrēcijas efektivitāti. Šis ir I/II fāzes devas palielināšanas pētījums. Datus, kas tika prezentēti NHF seminārā par Jaunajām un gēnu terapijām, kas septembrī notika Vašingtonā, ārstēšanu bija saņēmuši septiņi pacienti. Pirmais pacients saņēma 6×10^{11} vg/kg devu un viņa faktora līmenis pēc 2 gadiem saglabājās 11%. Otrais, trešais un ceturtais pacients saņēma 2×10^{12} vg/kg devu un pārbaudēs pēc gada un pusotra gada to līmenis bija 8-29%. Pēdējie trīs pacienti saņēma 4×10^{12} vg/kg devu pēdējos divos līdz piecos mēnešos, un viņu FVIII aktivitātes līmenis bija 45-74%. Šajā I/II fāzes pētījumā ir plānotas vēl divas kohortas ar pieaugošu devu.

CITI JAUNUMI PAR GĒNU TERAPIJĀM

UniQure pētījuma **AMT-180 (OC 22.3)** koncepcija paredz FIX optimizēšanu, piegādājot gēnu terapiju ar AAV, kas neparedz FVIII klātbūtni, lai paaugstinātu FIX. Tā ieguvums ir FVIII "apiešana" koagulācijas kaskādē, tāpēc to neietekmē FVIII inhibitori. Parasti, kad notiek asiņošana, FIX aktivizē X faktoru, un šeit FVIII palīdz divos veidos: mainot FIX formu, padarot to daudz aktīvāki, un savienojot to ar FX. **AMT-180** izmanto modificētu FIX, kas, kad aktivēts kā parastais FIX, spēj aktivizēt FX arī tad, ja FVIII klātbūtnes nav, jo tam jau ir izmainīta forma. Pirmsklīniskā izpēte ar plazmu, kurā samazināts FVIII daudzums ar un bez inhibitoriem, kā arī pētījumi ar pelēm, kurām ir hemofilija A, demonstrēja līdz 29% neatkarīgu FVIII atdarinošu aktivitāti.

Takeda ziņoja par hemofilijas A gēnu terapijas atsākšanu ar **TAK-754**. Šis ir FVIII gēnu terapijas produkts ar AAV8 vektoru, kuru šobrīd pārbauda I/II fāzes pētījumā. **TAK-745/SHP645/BAX 888** izmanto AAV8 vektoru, lai vadītu kodonu optimizētu cilvēka FVIII bez B-domēna (**AAV8.BDD-FVIIIopt**) ekspresiju. *Takeda* I/II fāzes pētījumā notiek pacientu uzņemšana, kur četri pacienti iedalīti divās devu kohortās.

Nav nekādu jaunumu par gēnu terapijas pētījumiem *Spark* **SPK-8001** un *Bayer* **DTX201** pētījumos.

NHF Jauno un gēnu terapiju seminārā *Sanofi* prezentēja lentivīrusa vektoru izmantošanu kā alternatīvu AAV vektoriem. Tam ir potenciāli ieguvumi FVIII olbaltumvielu piegādei mūža garumā, taču veids, kādā tas tiek sasniegts, ir izmantot lentivīrusu, kas pats integrējas šūnā. Līdz šim kompānijas, kas attīsta gēnu terapiju, par galveno metodi izvēlas tādus piegādes modeļus, kas neintegrējas šūnā, tāpēc tas daļēji izskaidro, kāpēc lielākoties tiek izmantoti AAV vektori. Taču šie lentivīrusi varētu būt variants nākotnē. *Sanofi* arī prezentēja koncepciju par viņu **EHL FVIIIXTEN** izmantošanu ar lentivīrusa vektoru, ar tādu domu, ka ja saražotais faktors ir ar ilgu iedarbību, nav nepieciešams sasniegt augstāku faktora līmeni un tas nākotnē varētu samazināt prasību palielināt izmantotā vektora daudzumu.

Līdz šim gēnu terapija fokusējusies uz gēnu aizstāšanu, kas liek šūnām ražot rFVIII. Pie horizonta parādās gēnu labošana ar **CRISPR/Cas9** tehnoloģiju, kas salabo defektīvo gēnu un ķermenis ražo pats savu trūkstošo olbaltumu. Pirmais kopsavilkums ([OC 22.3](#)) par šīs tehnoloģijas izmantošanu hemofilijā pelēm tika prezentēts ISTH, kā rezultātā pelēm reizēm tika iegūts zems FVIII terapeitiskais līmenis. Šo tehnoloģiju attīsta *Casebia Therapeutics* kopīgā projektā ar *Bayer*.

Paul Batty un David Lillicrap ISTH laikā prezentēja datus ([OC 22.5](#)), kuros analizēja gēnu terapijas ilgtermiņa ietekmi uz dažādiem audiem suņu kolonijā Kvīnsas universitātē, Kingstonā, Kanādā. Šī prezentācija saka, ka vīrusa vektors saglabājās aknās un zemā līmenī arī liesā. Šie pierādījumi vēlreiz apstiprina, ka gēni saglabājas tikai mērķa orgānā, kaut gan izskaidrojums par tā noteikšanu liesā nebija skaidrs.

Ziņas no uzņēmumiem

Roche un *Spark Therapeutics* paziņoja, ka uzsāk apvienošanās līguma īstenošanu un tas paredz, ka *Roche* pilnībā iegādāsies *Spark Therapeutics*. Šī apvienošanās, ko bija paredzēts pabeigt līdz 2019.gada 2.ceturksnim, tika atlikta, lai iegūtu papildu laiku sagatavot ASV valdībai nepieciešamo pārskatu par plānoto darījumu.

Komentārs par gēnu terapiju

Kā jau iepriekš aprakstīts šajā sadaļā, Eiropas un Amerikas regulējošās institūcijas ir devušas gēnu terapijas klīniskajiem pētījumiem ātrā procesa atļauju, lai noteiktu to drošību un efektivitāti. Šo notikumu gaismā arvien vairāk pacienti un ārsti uzdod tādus jautājumus kā “Cik ilga ir šī ārstēšana? Cik lielā apmērā katru gadu tiek zaudēts faktors? Pie kāda faktora līmeņa pacientiem atsākas asiņošanas vai ir nepieciešama ārstēšana pie traumām/operācijām? Pie kāda aktivitātes līmeņa notiek asiņošanas?”

Kamēr vienā no klīniskajiem pētījumiem par hemofiliju A tika konstatēts faktora kritums laika periodā, tas nav ziņots citos pētījumos. Taču tikai vienam no pētījumiem ir dati par situāciju pēc trīs gadiem, un citos ir ievērojami īsāks novērošanas periods. Ir pārāk agri apšaubīt vai konkrēts vektors ir atbildīgs par faktora līmeņa un efektivitātes kritumu. No otras puses, no FIX gēnu terapiju klīniskajiem pētījumiem, kas norisinās ievērojami ilgāku laiku, pieejamie dati, neuzrāda līdzīgu faktora līmeņa kritumu. Viena no hipotēzēm, kas izskanēja NHF Jauno un gēnu terapiju semināra laikā, attiecas uz hepatocītiem gēnu terapijas laikā un pēc tās. Patiesībā FIX tiek dabīgi ražots hepatocītos, atšķirībā no FVIII, kas dabīgi tiek ražots endotēlijā šūnās. Tādējādi šajā seminārā tika secināts, ka stresa ietekme uz hepatocītiem laika gaitā varētu būt lielāka FVIII gēnu terapijai kā FIX, un tas varētu daļēji izskaidrot FVIII aktivitātes zudumu laika gaitā.

No otras puses, FIX gēnu terapija neparāda tik nozīmīgu palielinājumu faktora aktivitātes līmenī kā FVIII pētījumos. Tādējādi tas liek uzdot divus papildjautājumus. Pirmkārt, kad pacienti sasniedz noteiktu faktora līmeni, kas ir zemāks par vēlamo normālo līmeni, vai faktora līmenis vairs nepalielināsies? Otrkārt, vai ir nozīmīga atšķirība attiecībā uz augstāko līmeni un noturību faktora izteiksmei starp FVIII un FIX gēnu terapijām?

Papildinājumā, arvien vairāk tiek analizēta informācija par iemesliem un laiku, kad pēc gēnu terapijas aknās palielinās ALT līmenis. Pastāv hipotēze, ka ALT varētu ietekmēt faktora izteiksmi.

Jaunākās ārstēšanas iespējas HEMOFILIJAI B

AIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS

Ārstēšanas režīmi un klīniskie iznākumi pēc medikamenta maiņas uz Alprolix®

Vienā no pētījumiem, kas izmantoja datus no Lielbritānijas Nacionālās hemofilijas datubāzes (PB0284), autori analizēja ārstēšanas režīmus un klīniskos iznākumus pacientiem (n=60), kas bija mainījuši medikamentu no rFIX uz rFIXFc (**Alprolix**®, Sanofi/SOBI). Pacientu savstarpējais salīdzinājums parādīja, ka medikamenta maiņu uz **Alprolix**® saistīja ar būtisku faktora apjoma izmantošanas samazinājumu (no 66 uz 45 IU/kg/wk), samazinājās infūziju biežums (1.83 pret 1.06 reizēm nedēļā), samazinājās ABR (no 4.23 uz 2.27) un samazinājās ikgadējais locītavu asiņošanu biežums (1.18 pret 0.73).

Ilgtermiņa iznākumi pēc medikamenta maiņas uz Alprolix®

Ziņojumā (PB0693) par III fāzes **B-LONG** un **B-YOND** pagarinājuma pētījumiem, tika izvērtēti dati par tiem, kas mainīja medikamentu uz profilaksi ar **Alprolix**® no ārstēšanas pēc vajadzības. Trīsdesmit trīs pacienti saņēma iknedēļas profilaktisko devu no 20 līdz 100 IU/kg un 17 saņēma individualizētu profilakses intervālu ar 100 IU/kg devu ar režīmu no 8 līdz 16 dienām. Mediānais ilgums profilaksei bija 3.6 gadi. Kopumā mediānais ABR visu pacientu kohortā bija 24.2 (16.0-33.0) pēc vajadzības režīmā, salīdzinājumā ar 2 (0.5-4.3) pēc medikamenta maiņas uz **rFIXFc** profilaktiskā režīmā. Jebkurā profilaktiskajā režīmā ar **rFIXFc** ABR saglabājās zems pirmajos 6 mēnešos (2.0[0.0-6.0]) un pēdējos 6 mēnešos (2.0[0.0-4.0]).

Jāatzīmē, ka 70% kohortas ziņoja par mērķlocītavām pirms medikamenta maiņas un jaunākajos pētījumos šēsus mēnešus pirms datu vākšanas griezumam punkta, ilgadējā locītavu asiņošanu samazinājās uz mediānu 0 (0-2). Ziņojuma autori ietver pārstāvjus no *SOBI* un *Sanofi*.

Ārstu viedoklis par medikamentu maiņu uz Alprolix®

Citā ziņojumā (PB0208) bija 25 ārstu no piecām Rietumeiropas valstīm aptauja, kurā tika vērtēta viņu pieredze medikamentu maiņai uz **Alprolix**® pacientiem ar hemofiliju B. Ārsti ziņoja par savu viedokli attiecībā uz ārstēšanas sloga, sāpju, slimības sloga samazinājumu (attiecīgi 72%, 68% un 68%), uzlabotu dzīves kvalitāti (68%) un līdzestības uzlabošanu (68%) pacientiem, kuriem nomainīja medikamentu un kuru ABR ārstu vērtējumā bija 3 pirms medikamentu maiņas un 1 pēc medikamentu maiņas. Šī ziņojuma autori bija *SOBI* pārstāvji.

Reālā pieredze ar Idelvion® lietošanu (Eiropa)

Ziņojumā par medikamentu maiņu uz **Idelvion**® no *CSL Behring* (PB0691), tika salīdzināti pacientu (n=84), kas iepriekš bija lietojuši FIX produktus trīs Eiropas valstīs, devu biežumi un ABR. Ārstēšanas ilgums ar **Idelvion**® svārstījās no 29 līdz 46 nedēļām. Tika ziņots, ka salīdzinājumā ar iepriekš izmantoto FIX koncentrātu, vidējā aritmētiskā ABR samazinājums bija 67.7-94.3% ar **Idelvion**®. Salīdzinājumā ar iepriekš lietoto FIX produktu, **Idelvion**® gadījumā vidējais nedēļas faktora patēriņš samazinājās par 56-73%. Šī ziņojuma autori iekļāva *CSL Behring* pārstāvjus.

Idelvion® 3b fāzes pagarinājuma pētījums

Ziņojumā (PB1453) par **Idelvion**® lietošanu ASV, tika savākti dati par 36 mēnešiem no iepriekš ārstētiem pacientiem ar hemofiliju B. Tie saņēma vai nu 7-, vai 10-, 14- vai 21-dienu režīmu. No 11 pacientiem, kuriem intervāli starp devām sasniedza 21 dienu, divi mainīja režīmu uz 14 dienām, lai samazinātu asiņošanu biežumu. Četriem iepriekš ārstētiem pediatrikajiem pacientiem, kas sāka ar 14 dienu intervālu starp devām, režīms tika nomainīts uz īsākiem intervāliem. Ar visiem ārstēšanas režīmiem tika panākts zems spontāno asiņošanu biežums. Vidējais noturīgais faktora līmenis asinīs (*trough level*) visos režīmos bija virs 5%.

Ilgas iedarbības FIX salīdzinājums

Pētījumā (OC 70.4) no četriem ASV hemofilijas centriem, analizēja 71 pacientu ar smagu hemofiliju B, kas bija izmantojuši divu veidu ilgas iedarbības (EHL) devīto faktoru (FIX). No pētījumā iekļautajiem 55 pacientiem, 24

lietoja **Idelvion**[®] un 31 – **Alprolix**[®]. Trīspadsmit pacienti, kas saņēma profilaktisko ārstēšanu ar **Idelvion**[®] ziņoja par negaidītu un slikti kontrolētu asiņošanu. Pieci pacienti mainīja medikamentu no **Idelvion**[®] uz citu EHL FIX, viens pacients mainīja medikamentu no **Alprolix**[®] uz citu EHL FIX, bet seši pacienti mainīja medikamentu atpakaļ no **Idelvion**[®] uz SHL FIX. Joprojām nav skaidrs, vai FIX ekstravaskulārai izplatīšanai un/vai saķerei ar kolagēnu ir nozīme ilgtermiņa efektivitātē. Intravaskulārā FIX līmeņa mērījumi nesniedz informāciju ārstiem par FIX spēju izkļūt no asinsvadiem un darboties kā dabīgam FIX. Ir nepieciešama lielāka skaidrība un izpēte novērojot pacientus, kas maina medikamentu, lai nodrošinātu lielākus ieguvumus pacientiem. Ziņojumā netika ietverta informācija par asiņošanas biežumu vai devu režīmiem.

Jaunumi par **Rebinyn**[®]/**Refixia**[®] lietošanu bērniem

Ziņojumā ([PB0242](#)) par **Rebinyn**[®]/**Refixia**[®] tika apskatīti rezultāti 22 bērniem, kas iekļauti pētījuma pagarinājumā. Pēc piecu gadu izpētes, ABR mediānas mērījumi bija samazinājušies līdz 0.66, salīdzinājumā ar 1.0 ABR pēc pirmā gada ar jauno medikamentu. Pieciem pacientiem (20.0%) asiņošanas netika novērotas (*bleed-free*), bet 16 (64.0%) nebija spontāno asiņošanu. Neizveidojās CSN asiņošanas, bet citas asiņošanas tika kontrolētas ar vienu vai divām injekcijām. Šī ziņojuma autori ietvēra pārstāvjus no *Novo Nordisk*.

NEAIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS

Lūdzam skatīt sadaļu par jaunajām terapijām hemofilijas A ārstēšanai: neaizstājamos terapijas.

Lūdzu ņemt vērā, ka **Hemlibra**[®], ko ražo *Roche*, ir izmantojama tikai tiem pacientiem, kam ir hemofilija A. Visas citas neaizstājamos terapijas tiek izmēģinātas arī ar pacientiem ar hemofiliju B – ar un bez inhibitoriem.

GĒNU TERAPIJA

Jaunumi par **AMT-061 (etranacogene dezaparovec)**

ISTH kongresa laikā *UniQure* ziņoja ([OC 01.1](#)) datus par savu IIb fāzes pētījumu vielai **AMT-061 (Padua FIX)**. Trīs pacienti, kas tika iesaistīti pētījumā, saņēma vienreizēju intravenozu injekciju ar 2×10^{13} vc/kg. Pirms **AMT-061** ievadīšanas, visi trīs pacienti uzrādīja zemu iepriekš eksistējošo AAV5, ko izmanto FIX gēna nogādāšanai, neitralizējošo antivielu līmeni. Pēc 36 nedēļām dati parādīja, ka visiem trim pacientiem joprojām bija augstāks FIX līmenis (ar vidēji 45% FIX aktivitāti). Detalizētāk:

- Pirmais pacients sasniedza 54 IU/dL FIX aktivitāti,
- Otrais pacients sasniedza 30 IU/dL FIX aktivitāti,
- Trešais pacients sasniedza 51 IU/dL FIX aktivitāti.

Nevienam no pacientiem nenovēroja FIX līmeņa materiālo zudumu. Turklāt nebija ziņojumu par jebkādam asiņošanas epizodēm vai nepieciešamības izmantot profilaktisko ārstēšanu vai ārstēšanu pēc vajadzības. Vienam no pacientiem vajadzēja veikt gūžas operāciju iepriekšējā veselības stāvokļa dēļ un pēc operācijas viņš neilgi saņēma terapiju. Ziņojuma autori ietver pārstāvjus no farmācijas industrijas.

Septembrī *UniQure* paziņoja, ka tie tagad savā III fāzes klīniskajā pētījumā (**HOPE-B**) ir iesaistījuši 56 pacientus.

Jaunumi par **AMT-060**

Ziņojumā ([abstract OC01.4](#)) par sākotnējo I/II fāzes pētījumu par *UniQure* **AMT-060 (wild-type FIX)** pēc trīs gadu novērojumiem, pieciem pacientiem otrās devas kohortā ar 2×10^{13} genoma kopijām (gc)/kg nav bijusi vajadzība pēc rutīnas FIX aizstājterapijas. Novērojumu pēdējos 12 mēnešos vidējais ABR bija 0.7 asiņošanas, kas nozīmē 83% samazinājumu salīdzinājumā ar gadu pirms izmēģinājuma. Šajā pašā laika posmā FIX aizstājterapijā izmantotā faktora daudzums samazinājās par 96% salīdzinājumā ar gadu pirms izmēģinājuma. Vidējā FIX aktivitāte visos trīs gados bija 7.9%, salīdzinājumā ar 7.1% pirmā gadā un 8.4% otrā gadā, kas nozīmē, ka efektivitāte laika gaitā netika zaudēta.

Jaunumi par fidanacogene elaparovec (SPK-9001)

Spark/Pfizer nav snieguši papildu informāciju par I/II fāzes pētījumu vai virzību uz III fāzes pētījumu (NCT03587116), kurā kopumā iesaistīti 110 pacienti (vīrieši) vecumā no 18 līdz 64 gadiem. Pirmā pētījuma daļa, kurā tiek ievadīta III fāzes izpēte, koncentrēsies uz pašreizējā standarta aprūpes ar FIX aizstājterapiju, ko izmanto pacienti savā parastajā aprūpes vidē, efektivitāti. Savāktie dati tiks izmantoti nākamās pētījuma daļas, kurā pētīs ārstēšanu ar **fidanacogene elaparovec (SPK-9001)** kontrolei.

Jaunumi par FLT180a

Freeline Starptautiskajā Inhibitoru konferencē, kas notika 2019. gada septembrī, ziņoja datus no **FLT180a** pēcizpētes. Pratima Chowdary ziņoja jaunākos datus par pirmo kohortu, kurā iekļauti divi pacienti, kuri saņēma zemāko pētāmās vielas devu (4.5x10¹¹ vg/kg). Abi pacienti, no kuriem viens iepriekš bija saņēmis ārstēšanu pēc vajadzības, bet otrs – profilaktisko ārstēšanu, saņēma vienu injekciju ar mazu pētāmās vielas devu. FIX aktivitāte saglabājās nemainīga un vienmērīga pēcizpētes laikā 40+/- 5.5% līmenī attiecīgi 66 un 74 nedēļas pēc medikamenta ievadīšanas, bez pierādījumiem par transaminītu. Abiem pacientiem netika novērotas spontānas asiņošanas epizodes un nebija papildus nepieciešama FIX aizstāšana. **Freeline FLT1880a** programma izmanto uzņēmuma AAVS3 kapsīdu un ieguvumu no cilvēka FIX gēna funkcijas varianta. Terapiju izvērtē sadarbībā ar UCL I/II fāzes izpētē, ko plašāk pazīst ar nosaukumu **Freeline B-AMAZE**, kura mērķis ir normalizēt FIX aktivitāti pacientiem ar vidēji smagu un smagu hemofiliju B.

Jaunumi par SB-FIX

Sangamo SB-FIX pašreiz uzņem pacientus klīniskajā pētījumā, kura pamatā ir *in vivo* gēnu labošana – gēnu mērķterapija. Pētījums pazīstams ar nosaukumu **FIXtendz**.

FIX gēnu labošana

Līdz šim, gēnu terapija pārsvarā koncentrējās uz gēnu aizstāšanu, kas liek šūnām ražot **rFIX**. Pie apvēršņa ir gēnu labošana ar **CRISP/Cas9** tehnoloģiju, kas labo defektīvo gēnu un ķermenis sāk ražot pats savu proteīnu. NHF seminārā par Jaunām un gēnu terapijām, kas notika septembrī, *Intellia Therapeutics* demonstrēja šādas pieejas izmantošanu pelēm un ziņoja par noturīgiem rezultātiem 12 mēnešu novērojumu laikā.

CITI JAUNUMI PAR FIX GĒNU TERAPIJĀM

Pētījums valstīs ar zemiem un vidējiem ienākumiem (LMIC)

Aptuveni 75% hemofilijas pacientiem valstīs ar zemiem un vidējiem ienākumiem ir ierobežota piekļuve faktoru koncentrātiem to cenas dēļ, tāpēc hemofilijas ārstēšanas produkti nav pieejami. Tāpēc gēnu terapijai ir potenciāls dramatiski mainīt šo pacientu dzīves. II fāzes pētījums, kura pamatā ir Nathwani et al. 2011 oriģināldarbs un turpmākā šī darba attīstība, izmantojot **Padua variantu**, notiks LMIC valstīs. Šī klīniskā pētījuma rezultāti ļaus izveidot ceļus, kā padarīt šīs tehnoloģijas pieejamas tiem pacientiem ar hemofiliju, kam nav pieejama ārstēšana. Sākuma fāzēs tiks noteikts vienas devas apmērs, bet vektoru injicēs *St.Jude*. Novērojums notiks LMIC valstīs. Vēlākās fāzēs vektoru infūzija un novērošana notiks LMIC valstīs.

Catalyst Biosciences izmantos savu iepriekš subkutānai lietošanai testēto **CB-2679d (DalcA)** molekulu gēnu terapijai, kā tas tika prezentēts NHF seminārā par Jaunajām un gēnu terapijām. **CB-2679d** molekulai ir lielākas izteiksmes potenciāls ka **Padua variantam**, kuru izmanto citās pašreizējās gēnu terapijas pieejās.

NHF Jauno un gēnu terapiju seminārā *Sanofi* prezentēja lentivīrusu vektoru lietošanu kā alternatīvu AAV vektoriem. Šiem vīrusiem ir iespējams ieguvums FIX proteīnu ekspresijas piegādāšanai mūža garumā, taču tikai pateicoties lentivīrusa īpašībām, kas nozīmē vīrusa integrāciju šūnā. Līdz šim, vīrusa nespēja integrēties tika uzskatīta par galveno ieguvumu. Šī iemesla dēļ galvenokārt izmanto AAV vektorus, taču lentivīrusu vektoru varētu būt iespēja nākotnē. Dati no suņu modeļiem liecināja par izrāvienu līdz 15-30%, bet pēc 3.5 gadiem faktora līmenis saruka līdz 3-5%.

Komentārs: PEG – tie paši dati, tās pašas diskusijas, atšķirīgi iestāžu lēmumi

Polietilēnglikols (PEG) ir ķīmiski inerts etilēna polimērs, kam ir dažādi izmēri un molekulu svars. PEG izmanto kā palīgvielu vairākos farmaceitiskos, kosmētiskos un patēriņa produktos. PEG pirmo reizi kā konjugātu medicīniskā produktā izmantoja medikamenta **Adagen** ražošanā, ko 1990.gadā apstiprināja FDA. Medikamentos PEG nodrošina terapeitisko olbaltumvielu pussabrukšanas laika pagarināšanos, tādējādi pagarinot medikamenta efektu.

Pirmais produkts ar PEG hemofilijas pacientiem bija **Peginterferon alfa-2a (Pegasys)**, ko izmantoja C un B hepatīta ārstēšanai. Pirms PEGilācijas, ārstēšanai bija nepieciešamas vairākas injekcijas nedēļā. PEGilācija ļāva samazināt injekciju skaitu līdz vienai reizei nedēļā, tādējādi uzlabojot viena gada ārstēšanas kursa panesamību pacientiem.

Līdzīga ideja ir hemofilijas produktiem – pievienojot PEG molekulu FVIII vai FIX proteīniem, tiek pagarināts to pussabrukšanas laiks. Šobrīd ir četri hemofilijas aizstājterapijas produkti, kas izmanto PEGilāciju (sk. 2. un 3. tabulu). Apstiprinātā lietošana šiem produktiem ir atšķirīga dažādos reģionos, kur EMA nemainīgi ierobežo tā apstiprināšanu lietošanai pacientiem, kas nav sasnieguši 12 gadu vecumu. FDA lēmumi bijuši atšķirīgi. Kad **Adynovate®/Adynovi® (Takeda)** ienāca tirgū 2015. gadā, FDA to atļāva lietošanai pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu un vecākiem. 2016.gadā FDA paplašināja licenci arī lietošanai bērniem. 2017.gadā FDA apstiprināja **Rebinyn®** (glikoPEGilētu rekombinēto koagulācijas faktoru IX, *Novo Nordisk*) visām vecuma grupām lietošanai pēc vajadzības un lietošanai, lai kontrolētu asiņošanas un sagatavotu operācijām. 2018.gadā FDA izsniedza licenci **Jivi® (Bayer)** pacientiem, kas vecāki par 12 gadiem. Pēdējais FDA lēmums par **Espercot® (Novo Nordisk)** attiecināms uz visiem vecumiem un izmantošanu rutīnas profilaksei, kaut gan tā ir tā pati pegilētā molekula, kas **Refixia®/Rebinyn®**. Austrālijā, Šveicē un Kanādā, un dažos citos reģionos, **Adynovate®/Adynovi®** ir apstiprināts izmantošanai profilaksei visu vecumu pacientiem, kaut gan atšķiras bērnu hematologu pieeja, kur daži izvēlas to izrakstīt tikai bērniem, kas vecāki par 6 gadiem. Šīs atšķirības radījušas virkni jautājumu ar argumentiem un pretargumentiem, kas novedušas pie dažādiem viedokļiem par PEG lietošanu.

Atšķirības medikamentu atļaušanā dažādos reģionos un atsevišķu vecumu ierobežošana nav nekas jauns, tāpat kā arī situācija, kurā produktam nav specifiskas indikācijas lietošanai profilaktiski.

Taču joprojām pastāv jautājumi par PEGilēto produktu lietošanas ilgtermiņa drošību. Joprojām nav skaidrs, vai PEG molekula izdalās no organisma vai laika gaitā uzkrājas tajā. Nav arī skaidrs, vai molekula nodara kaitējumu, ja uzkrājas ķermenī.

Piemēram dzīvnieku modeļos tiek ziņots par pastiprinātu šūnu vakuolēšanos (*vacuolation*), ko hipotētiski saista ar PEG klātbūtni šūnas iekšpusē. Vakuolēšanas ir process, kurā šūna cenšas atbrīvoties no svešķermeņiem. Dzīvnieku šūnās šīs vakuolas parasti neatrod vai tās ir ļoti mazas, bet tās var spontāni izaugt, ja pakļautas baktēriju, vīrusu patogēnu vai dažādu dabīgi veidojušos vai mākslīgu nelielu molekulu savienojumi (*compounds*).

Pastiprināta vakuolācija ir novērota dažādos audos, tai skaitā nierēs, aknās, un smadzeņu pinuma epitēlija (ependimālajās) šūnās. Taču neskatoties uz vakuolācijas procesa mehānisma izpēti, tā ietekme saglabājas neskaidra. Par vakuolācijas vispārējo ietekmi ir ierobežoti dati, un nav veikti ilgtermiņa novērojumi.

Tātad, lai gan PEG terapeitiski tiek izmantots jau gandrīz 30 gadus, lēmumi par tā lietošanu līdz šim bijuši galvenokārt balstīti līdzsvarā starp PEG uzkrāšanos un tā inertajām īpašībām attiecībā pret slimības attīstību, ārstēšanas ilgumu, ārstēšanas efektu noteiktā laika posmā un citiem pieejamiem medikamentiem. Tas nav nekas neparasts jebkura produkta licencēšanā, taču, ja risku un ieguvumu proporcija kļūst pavisam tuva, iespējas sāk atšķirties.

Hemofilijā kritisko jautājumu veido atkārtotu devu vai ārstēšanas mūža garumā radītā PEGilēto faktoru uzkrāšanās. Pacients mēnesī var saņemt vairākas devas (2-15) rutīnas profilakses veikšanai un visticamāk nemainīs medikamentu vairākus gadus. Tā kā bērni var saņemt injekcijas daudz biežāk zemāka pussabrukšanas laika dēļ, viņiem uzkrāšanās varētu sagādāt daudz nopietnākas raizes. Neatbildēts ir jautājums par vakuolācijas ietekmi uz smadzenēm, kas attīstās, par ko ir ļoti maz datu. Pretarguments tam ir ļoti augstas devas dzīvnieku modeļos, kur uzkrāšanās nenodara nekādu ļaunumu, ja vien pakļaušana PEG nav vairākkārt lielāka par to, ko pacients saņemtu dzīves laikā parastas profilakses veidā. To visu vēl vairāk sarežģī fakts, ka ir grūti identificēt

blakusparādību profilus. Tāpat, samazinās ticamība, ka indivīds saņems vienu medikamentu visu mūžu, kā tas bija iepriekš, ņemot vērā straujo tehnoloģiju izaugsmi un medikamentu maiņas iespējas. Cits arguments runā par to, ka PEG ķermenī neveidojas dabiski, un atšķirībā no pussabrukšanas laika pagarināšanas tehnikām citiem EHL, pretargumenti varētu būt tāds, ka kamēr atsevišķā sastāvdaļa var ķermenī veidoties dabīgi, tās kombinācijas ar FVIII un FIX dabiski nenotiek.

Lai gan PEGilēti medikamenti droši tiek izmantoti jau gandrīz 30 gadus, šī ir pirmā reize, kad tie tiek izmantoti hemofilijas ārstēšanai un tiek detalizēti izvērtēti kā jebkurš cits produkts. Šobrīd ir pieejama ļoti ierobežota informācija par bērnu ar hemofiliju ilgtermiņa novērojumu datiem (un tuvākā laikā arī nebūs pietiekami daudz datu), dažas institūcijas izvēlas piesardzīgu pieeju licencēšanai. Tas, vai šiem lēmumiem ir bijis pamats vai tie bija pārlietu piesardzīgs, varēs uzzināt tikai tad, kad laika gaitā būs pieejama plašāka informācija.

2.tabula: PEGilēto rekombinēto VIII un IX faktoru produktu kopsavilkums

Zīmols / Kompānijas nosaukums	Āktīvās vielas nosaukums	PEG izmērs	PEG pievienošanās vieta	Pussabrukšanas laiks pieaugušajiem
Adynovi®, Adynovate® (BAX 855), Takeda	Rurioctocog alfa pegol	20 kDa	rFVIII lizīna atlikumi	14.7
Esperoct® (N8-GP), Novo Nordisk	Turoctocog alfa pegol	40 kDa	rFVIII B-domēna O-glycan struktūrdaļa	21.7
Jivi® (BAY 94-9027), Bayer	Damoctocog alfa pegol	60 kDa (sadalīts PEG, 2x30 kDa)	Cisteīna aminoskābes pozīcija 1804 (A3 domēnā)	17.4
Refixia®, Rebinyn® (N9-GP) Novo Nordisk	Nonacog beta pegol	40 kDa	Specifisks N-savienots glikāns rFIX aktivācijas peptīdā	83

3.tabula: PEGilēto faktoru apstiprināšanas datumi

PEGilētais faktors	Austrālija (AUT)	Eiropa (EMA)	ASV (FDA)
Adynovi®, Adynovate® (BAX 855), Takeda	Reģistrēts 2017.gada martā lietošanai pieaugušajiem un bērniem	Apstiprināts 2018.gada janvārī lietošanai pieaugušajiem un bērniem ≥12 g.v.	Apstiprināts 2015.gada novembrī lietošanai pieaugušajiem un bērniem ≥12 g.v. 2016.g. decembrī apstiprināts lietošanai bērniem <12 g.v.
Esperoct® (N8-GP), NovoNordisk	Nav reģistrēts	Apstiprināts 2019.g. jūnijā lietošanai pieaugušajiem un bērniem ≥12 g.v.	Apstiprināts 2019.g. februārī lietošanai pieaugušajiem un bērniem
Jivi® (BAY 94-9027), Bayer	Nav reģistrēts	Apstiprināts 2018.g. novembrī lietošanai pieaugušajiem un bērniem ≥12 g.v.	Apstiprināts 2018.g. augustā lietošanai iepriekš ārstētiem pieaugušajiem un bērniem ≥12 g.v.
Refixia®, Rebinyn® (N9-GP) NovoNordisk	Apstiprināts 2019.g. aprīlī lietošanai pieaugušajiem un bērniem ≥12 g.v.	Apstiprināts 2017.g. jūnijā lietošanai pieaugušajiem un bērniem ≥12 g.v.	Apstiprināts 2017.g. maijā lietošanai pieaugušajiem un bērniem

Jaunumi par inhibitoru ārstēšanu

APKĀRTEJOŠĀS TERAPIJAS

Jaunumi par MarzAA

Catalyst Biosciences ziņoja jaunumus par savu II fāzes pētījumu subkutāni (SQ) lietojamam VIIa (FVIIa) variant **marzeptacog alfa (activated) (MarzAA)** profilaktiskā režīmā. Deviņi pacienti saņēma SQ **MarzAA** devu ik dienas 50 dienu garumā: viņu ABR samazinājās no 19.8 no pirms-pētījuma līdz 1.6 pētījuma laikā. Turklāt, dienu ar asiņošanu skaita proporcija ievērojami samazinājās no vidējā 12.3% sešu mēnešu periodā līdz 0.8% pētījuma laikā ($p < 0.01$). ABR un dienu bez asiņošanas mediānas samazinājās līdz 0 pētījuma laikā, septiņiem no deviņiem pacientiem viņu galējā devas līmenī nebija asiņošanu vispār (ne traumatisku, ne spontānu). Pēc kopumā veiktām 517 SQ devām pret **MarzAA** netika novērotas antivielas pret medikamentu vai inhibitori. **MarzAA** ievadīšana SQ ceļā pagarināja pussabrukšanas laiku līdz 16.6 stundām, tādējādi faktora līmenis asinīs ar **MarzAA** pirms nākamās SQ devas bija pietiekams, lai pasargātu no asiņošanām. **MarzAA** saņēmis orfāno zāļu statusu no ASV FDA un Eiropas EMA ikdienas profilaktiskai lietošanai, lai novērstu asiņošanas epizodes cilvēkiem ar hemofiliju A vai B ar inhibitoriem.

NEAIZSTĀJOŠĀS TERAPIJAS

Lūdzu skatiet jaunumus par **Hemlibra**[®] lietošanu pacientiem ar inhibitoriem šajā izdevumā pie jaunumu sadaļas par hemofilijas A ārstēšanu.

Citi dati par sākotnējo bi-specifisko antivielu klīniskā pētījuma kohortu

Citam kongresa ziņojumam (PB1416) par šo tēmu no septiņiem pacientiem ar hemofiliju un inhibitoriem tika savākti dati par asiņošanas simptomiem un ikdienas dzīvi. Šie pacienti saņēma profilaktisko ārstēšanu ar emicizumab un bija no sākotnējās I/II fāzes pētījuma kohortas Japānā. Šo pacientu novērojumu perioda mediāna bija 3.6 gadi. Asiņošanas biežums samazinājās visiem pacientiem. Šo pacientu locītavas bija vēsturiski ietekmētas no iepriekšējām asiņošanām, kas radīja sāpes, locītavu uztūkumu, ierobežoja mobilitāti un kustību apmēru. Ārstēšana tikai nedaudz uzlaboja vai nepasliktināja locītavu veselību. Taču pacienti ziņoja par ikdienas aktivitāšu palielināšanos un kopumā bija samazinājusies viņu trauksmes izjūta.

Profilaktiskās ārstēšanas ar emicizumab drošība un panesamība cilvēkiem ar inhibitoriem

Victor Jimenez-Yuste ziņoja datus par profilaktiskās ārstēšanas ar **Hemlibra**[®] drošību un panesamību cilvēkiem ar hemofiliju A (HA) ar inhibitoriem no **STASEY** pētījuma. Šis pētījums vērtēja 88 pacientus, kuru vecuma mediāna bija 28 (12-80) gadi, kas saņēma **emicizumab** katru nedēļu ar ārstēšanas kursa ilguma mediānu 39.2 (no 4.4 līdz 57.1) nedēļas. Autori aprēķināja vidējo ABR izmantojot statistisko modeli un tā rezultātā ieguva ABR 0.5 ārstētajiem pacientiem, ABR 1.4 visiem pacientiem, 0.2 ABR spontānajām asiņošanām, 0.3 ABR locītavu asiņošanai un ļoti zemu ABR mērķlocītavu asiņošanai. Septiņdesmit vienam pacientam (80.7%) vispār nebija asiņošanu. No 17 pacientiem, kas saņēma spontāno asiņošanu vai traumu asiņošanas apturēšanas medikamentus, 16 saņēma rFVIIa, viens saņēma FVIII. Astoņpadsmit (20.5%) pacienti ziņoja par blakusparādībām, kas saistītas ar emicizumab lietošanu, no kurām visbiežākās bija sūdzības par injekcijas vietu.

Imūntolerances indukcija (ITI) saņemot Hemlibra[®]

Hemofilijas sabiedrībā ir daudz diskusiju par nepieciešamību turpināt uzlabot FVIII toleranci pacientiem ar inhibitoriem pat tad, kad viņi saņem emicizumab, tā kā ārstēšana ar **emicizumab** var tikai atlikt inhibitoru veidošanos, taču nevar to novērst. Tāpēc bija interesanti redzēt datus par šo tēmu, kas tika prezentēti ISTH kongresā.

Mazas devas imūntolerances indukcijas (ITI) režīms ar ilgas iedarbības rFVIII tika aprakstīts trijās gadījumu izpētēs (case study) no Japānas. Divos gadījumos devas un devu biežumi ar **Eloctate**[®]/**Elocta**[®] samazinājās, kad pacienti sāka lietot **Hemlibra**[®]. Inhibitoru titrs samazinājās visos gadījumos, un netika novērotas blakusparādības. Autori domā, ka mazu devu (mazāk kā 50 IU/kg) EHL produktu lietošana un divreiz nedēļā ITI

kopā ar **emicizumab** varētu būt viens no risinājumiem nākotnē. Šādu ārstēšanu piedāvā nosaukt par **Tokio protokolu**. Lai gan pacientu kohorta ir ļoti maza, ir vērts aplūkot inhibitoru tolerizēšanas konceptu, lai labāk kontrolētu asiņošanas, ja tādas rastos vai veiktu ķirurģiskas procedūras, izmantojot mazākas FVIII devas.

Carmen Escuriola Ettingshausen iepazīstināja ar pētnieku iniciētu *MOTIVATE* pētījumu (**PB1406**), kurā tiks vērtēta ITI “standarta pieejas” un jaunas kombinētas pieejas ar FVIII (**Nuwiq®**) un **emicizumab**, vai tikai **emicizumab** lietošanas efektivitāte un drošība.

Jaunumi par concizumab pacientiem ar inhibitoriem

ISTH kongresa vēlāk iesūtīto ziņojumu sekcijā autori prezentēja II fāzes klīniskā pētījuma datus par **concizumab** lietošanu pacientiem ar HA un HB ar inhibitoriem (*explorer 4*).

Pētījumā vērtēja vienreiz dienā zemādā lietotu ārstēšanu, kas aptur audu faktora ceļa inhibīciju (**TFPI**). Šajā klīniskajā pētījumā iekļāva 16 pacientus ar HA un 10 pieaugušos ar HB, kuriem visiem bija inhibitori. Pacientus *Explorer 4* pētījumā nejaušināja 2:1 uz profilaktisko ārstēšanu ar **concizumab** vai ārstēšanu pēc vajadzības ar **rekombinēto aktivēto VII faktoru (rFVIIa)**. Sākotnējie dati liecina, ka vidējais ABR visām asiņošanām samazinājās no 20.4 uz 4.5, spontānās asiņošanas samazinājās no 18.5 uz 2.5 gadā, locītavu asiņošanas – no 15 uz 3.2. Tika noteikta optimizēta deva un izveidots pētījuma dizains, un tika uzsākti III fāzes izmēģinājuma pētījumi ar **concizumab**. Daži pacienti uzrādīja pret-medikamenta antivielas uz **concizumab**, bet tās bija pārejošas un neatstāja jebkādu efektu uz klīniskajiem iznākumiem. Lielākā daļa pacientu arī sasniedza normālu trombīna veidošanas līmeni un netika konstatēti tromboembolītiski gadījumi, kā arī pētījuma laikā neradās nozīmīgas šaubas par medikamenta drošību. Visi pacienti izvēlējās turpināt izmēģinājumus pagarinājuma fāzē un nekādas blakusparādības nenovēda pie pacientu izslēgšanas/izstāšanās no pētījuma.

Siglion prezentēja pirmsklīniskos datus, kuros bija informācija par šūnu terapiju izmantošanas iespējām asins recēšanas traucējumu ārstēšanā, kas izveidota uz uzņēmuma *Shielded Living Therapeutics™* platformas. Vairāk informācijas atrodas sadaļā par FVIII neaizstājamo terapiju. Šī varētu būt interesanta nākotnes iespēja pacientiem ar inhibitoriem vairāku iemeslu dēļ. Pirmkārt, tie var tikt implantēti un, ja rodas kādas problēmas vai reakcijas, tos var izņemt, kas varētu būt ievērojams ieguvums tiem pacientiem, kam veidojas anafilaktiska inhibitoru reakcija. Otrkārt, tie spēj saražot uz devu reaģējošu, konstantu **rFVIIa** piegādi un tādējādi tiek pāri robežai, ko uzliek īsie pussabrukšanas laiki, kas prasa nepārtrauktu profilaksi.

Lūdzu, par citām neaizstājamo terapijām skatīties sadaļu par Hemofiliju A.

GĒNU TERAPIJA

Šajā pārskatā jau iepriekš ir apskatītas teorijas par gēnu terapiju pacientiem ar inhibitoriem, un, lai gan ir klīniskais pētījums, kurā iekļauj pacientus ar iepriekš bijušiem inhibitoriem, joprojām netiek veikti pētījumi cilvēkiem, kam pašlaik ir inhibitori. Vienkārši sakot, gēnu terapijas idejas pamatā attiecībā uz inhibitoriem ir fakts, ka ar gēnu terapiju būtu iespējams veidot FVIII olbaltumvielas (FIX gadījumā ir svarīgi citi ierobežojumi) un tādējādi inhibitori to neuztvertu kā svešu olbaltumvielu. Ja ķermenis neuztver olbaltumvielu kā svešu, nepārtraukta FVIII ražošana beigās novestu pie imūntolerances un atšķirībā no faktora parādīšanās pirmajās nedēļās, tas varētu paņemt vairāk laika. *UniQure AMT-180* šo problēmu apskata no cita skatu punkta un, iespējams, tas paātrinās pacientiem ar inhibitoriem, kam ir potenciāli nezināmi papildu riski attiecībā uz pašreizējo inhibitoru, pieeju pētījumiem. Konceptuāli (ziņojumā) tiek izmantots optimizēts FIX, ko piegādā ar AAV vektoru, kam nav nepieciešams FVIII, lai aktivizētu FX. Tādējādi tam koagulācijas kaskādē ir FVIII “apiešanas” ieguvums, kā rezultātā to neietekmē FVIII inhibitori. Parasti, kad notiek asiņošana, FIX aktivizē X faktoru, un FVIII palīdz divos veidos: tas maina FIX formu, padarot to daudz aktīvāku, un savieno to ar FX. **AMT-180** izmanto modificētu FIX, kas, kad aktivizēts kā parasti tiktu aktivizēts FIX, spēj aktivizēt arī FX arī tad, ja nav FVIII, jo tam jau ir nepieciešamā izmainītā forma. Pirmsklīniskie pētījumi ar cilvēka plazmu ar un bez inhibitoriem, kurā samazināts FVIII līmenis, kā arī pētījumi pelēm ar hemofiliju A, ir demonstrējuši līdz pat 29% VIII faktora līmenim atbilstošu atdarinošu darbību.

Jaunumi par terapijām Villebranda slimībai

Jaunumi par rVWF

Takeda saņēmusi tirgus autorizāciju rekombinētam Villebranda faktoram (**rVWF**) **Veyvondi®** (**Vonvendi®** ASV tirgū). Produkts ir licencēts asiņošanas epizožu ārstēšanai, kā arī asiņošanas kontrolēšanai un novēršanai pie ķirurģiskām operācijām pieaugušajiem (18 gadi un vairāk) ar Villebranda slimību (VWD), kad desmopresīns vien nav efektīvs vai nav indicēts. Iestādes produktam izdeva licenci, balstoties uz trīs klīnisko pētījumu, kuros piedalījās 80 pacienti ar VWD, rezultātu pamata. Tie ietver:

- I fāzes devas palielināšanas pētījumu par rVWF:rFVIII drošību, panesamību un farmakokinētiku 18 subjektos ar smagu VWD vecumā līdz 60 gadiem;
- III fāzes pētījumu, kurā novērtēta rVWF:rFVIII un rVWF farmakokinētika, drošība un efektivitāte ārstējot asiņošanas epizodes pieaugušajiem ar smagu VWD, un
- III fāzes pētījumā, kurā vērtēta rVWF ar vai bez rFVIII efektivitāte un drošība 15 pieaugušajiem pacientiem ar smagu VWD, kam veiktas lielas, mazas vai stomatoloģiskas plānveida operācijas.

Pētījums par **rVWF** profilaktisko ārstēšanu ([NCT02973087](#)) joprojām turpinās, plānots to pabeigt 2020.gadā.

Atšķirība starp rVWF un pdVWF

Kas attiecas uz atšķirībām starp rekombinēto (r) un no plazmas gatavoto (pd) VWF, vienā no ISTH plakātiem ([PB0803](#)) tika prezentēti dati par to, cik injekcijas nepieciešamas, lai apturētu asiņošanu, pielāgojot dienas devu. Salīdzinājumā noskaidroja, ka kopumā netiešs ārstēšanas salīdzinājums liecina, ka asiņošanu apturēšanai ar **rVWF** nepieciešamas mazāk infūzijas kā ar **pdVWF**.

Ir svarīgi atzīmēt, ka šajā analizē ir vairāki pieņēmumi un ierobežojumi, piemēram, tika pieņemts, ka novērtējums un ārstēšanas izvēle dažādos pētījumos ir savstarpēji salīdzināmi. Taču neskatoties uz to, šī analīze var norādīt, ka VWD asiņošanas ārstēšanai ar **rVWF** var būt potenciāla papildu vērtība.

Jaunumi par terapijām retiem asins recēšanas traucējumiem

Ir pāris jaunumi pacientiem ar visretākajiem asins recēšanas traucējumiem, kas nav iepriecinoši tai pacientu daļai, kurai tikpat kā nav drošu un efektīvu medikamentu. Šajā dokumentā esam apskatījuši dažas neaizstājamas terapijas sadaļā par Hemofiliju A, kuras var attiecināt arī uz pacientiem ar retiem asins recēšanas traucējumiem. Lai gan apraksti ir specifiski FVIII un FIX, pastāv iespēja, ka šos medikamentus varēs lietot arī pacienti ar retiem asins recēšanas traucējumiem. Produkti, kas varētu palīdzēt cilvēkiem ar retiem asins recēšanas traucējumiem ir:

- 1) Līdzsvaru atjaunojošie aģenti – kopā ir seši līdzsvaru atjaunojošie aģenti, kurus var izmantot cilvēku ar retiem asins recēšanas traucējumiem ārstēšanai, ņemot vērā trūkstošā faktora novietojumu koagulācijas kaskādē. Šie aģenti ir **fitusiran**, ko pēta *Sanofi*, **concizumab** no *Novo Nordisk*, **marstacimab** no *Pfizer*, **SerpinPC** no *Apcintex*, **BAY1093884** no *Bayer*, un **MG113** no *GreenCross*. Šie aģenti atjauno koagulācijas kaskādes līdzsvaru samazinot signālus, kas ķermenim liek apturēt asiņošanu. Tādējādi ķermenis atbild uz šo signālu veidojot asins recekļus.
- 2) Tā kā nesen izmantošanai Glanzmaņa slimības (Glanzmann's thrombasthenia) ārstēšanā tika licencēts **rFVIIa**, ir vēl divi produkti, kurus nākotnē varētu izmantot cilvēku ar retiem asins recēšanas traucējumiem ārstēšanai. Pirmais ir **MarZAA** no *Catalyst Biosciences* (sk. iepriekš), kurā katru dienu notiek ilgas iedarbības rFVIIa injekcijas zemādā, bet otrs – **SIG-001** no *Sigilon* (sk. iepriekš), kas ir ķermenī implantējamas sfēras, kas satur šūnas, kas ražo rFVIIa un nepārtraukti izdala to ķermenī.

Lielākā problēma produktu attīstībā pacientiem ar retiem asins recēšanas traucējumiem ir nelielais pacientu skaits, kas ierobežo datu vākšanas iespējas, lai saprastu šo produktu drošību un efektivitāti konkrētajā pacientu grupā. Diemžēl tas noved pie lēnākas jauno terapiju pieejamības. EHC arī turpmāk veicinās produktu attīstību cilvēkiem ar retiem asins recēšanas traucējumiem. Neskatoties uz visu, jauno terapiju jomā pacientu grupai ar retiem asins recēšanas traucējumiem nebūtu jāsamierinās ar mazākiem pierādījumiem par terapiju drošību un ieguvumu-risku analīzi kā tas ir vairāk izpētītajā hemofilijas A un B populācijā.