



Νέες θεραπείες για την αιμορροφιλία και άλλες αιμορραγικές διαταραχές: Περιοδική έκθεση ΕΗC

Αναθεώρηση και νέες εξελίξεις 1^η Έκδοσης Ιουνίου 2018

Φεβρουάριος 2019

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Σημείωση αντί προλόγου	σελ.: 3
Συντομογραφίες	σελ.: 5
Ενημέρωση για νέες θεραπείες για την αιμορροφιλία Α	σελ.: 6
Παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής	σελ.: 6
Θεραπείες άνευ υποκατάστασης (Non-replacement therapies)	σελ.: 7
Hemlibra® (emicizumab)	σελ.: 7
Fitusiran	σελ.: 8
Γονιδιακή θεραπεία	σελ.: 9
Ενημέρωση για νέες θεραπείες για την αιμορροφιλία Β	σελ.: 11
Παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής	σελ.: 11
Θεραπείες άνευ υποκατάστασης (Non-replacement therapies)	σελ.: 12
Fitusiran	σελ.: 12
Γονιδιακή θεραπεία	σελ.: 12
Ενημέρωση για νέες θεραπείες με αναστολείς	σελ.: 13
Παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής	σελ.: 13
Θεραπείες άνευ υποκατάστασης (Non-replacement therapies)	σελ.: 13
Fitusiran	σελ.: 13
Hemlibra® (emicizumab)	σελ.: 13
Γονιδιακή θεραπεία	σελ.: 13
Σχολιασμός για τη γονιδιακή θεραπεία	σελ.: 14
Ενημέρωση για νέες θεραπείες για σπάνιες αιμορραγικές διαταραχές	σελ.: 14

Αποποίηση ευθυνών:

Η έκδοση αυτή παράγεται από την Ευρωπαϊκή Ομάδα για την Αιμορροφιλία (EHC) κυρίως ως εκπαιδευτικό εργαλείο για τις Εθνικές Οργανώσεις Μέλους μας (NMOs) στις οποίες και συμπεριλαμβάνεται ο Σύλλογος Προστασίας Ελλήνων Αιμορροφιλικών (Σ.Π.Ε.Α.). Στο συνεχώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον θεραπειών, πρόθεσή μας είναι να δημοσιεύουμε ενημερώσεις σε τακτική βάση. Οι πληροφορίες που περιέχονται και οι απόψεις που εκφράζονται στο παρόν έγγραφο αποτελούν συλλογική προσφορά της Ομάδας Εργασίας για Νέα Προϊόντα της EHC. Η EHC και ο Σ.Π.Ε.Α. δεν εμπλέκονται στην άσκηση του ιατρικού επαγγέλματος και σε καμία περίπτωση δεν συνιστούν θεραπείες για συγκεκριμένα άτομα. Η EHC και ο Σ.Π.Ε.Α. απέχουν από κάθε δήλωση, ρητή ή σιωπηρή, βάσει της οποίας οι δόσεις των φαρμάκων ή άλλες συστάσεις θεραπειών που περιέχονται σε αυτήν την δημοσίευση μπορούν να θεωρηθούν σωστές. Για τους λόγους αυτούς συνιστάται αυστηρά οι αναγνώστες να συμβουλευούνται έναν επαγγελματία υγείας και να ανατρέχουν στις τυπωμένες οδηγίες που παρέχονται από τη φαρμακευτική εταιρεία, πριν από τη λήψη οποιουδήποτε φαρμακευτικού προϊόντος που αναφέρεται στην παρούσα δημοσίευση. Η EHC και ο Σ.Π.Ε.Α. δεν υποστηρίζουν κάποια συγκεκριμένα θεραπευτικά προϊόντα. Τυχόν αναφορά σε ονομασία προϊόντος δεν υποστηρίζεται από την EHC και τον Σ.Π.Ε.Α. Κατεβλήθη η μέγιστη δυνατή προσπάθεια για την όσο το δυνατό πληρέστερη απόδοση του αρχικού κειμένου στην Ελληνική Γλώσσα. Σε κάθε περίπτωση, η EHC και ο Σ.Π.Ε.Α. ουδεμία ευθύνη φέρουν για τυχόν λάθη μεταφράσεως και το παρόν πρωτότυπο κείμενο στην Αγγλική γλώσσα θα βρίσκεται ανατρεπόμενο στον επίσημο ιστοχώρο του Σ.Π.Ε.Α. www.haemophiliasociety.gr

Σημείωση αντί προλόγου

Αγαπητά μας μέλη,

Η παρούσα έκδοση αποτελεί μετάφραση πρωτότυπης περιοδικής έκδοσης του European Haemophilia Consortium- EHC σχετικά με τις νέες θεραπείες για την αιμορροφιλία και άλλες αιμορραγικές διαταραχές. Στον ιστοχώρο του ΣΠΕΑ μπορείτε να βρείτε τα πρωτότυπα κείμενα στην αγγλική γλώσσα (στον παρακάτω σύνδεσμο: <https://hemophiliasociety.gr/aimorrofilia/agwfh-kai-antimetopisi/>), όπου υπάρχουν επίσης παραπομπές προς τις συγκεκριμένες μελέτες που αναφέρονται. Πατώντας πάνω στην αντίστοιχη παραπομπή (φράσεις με μπλε γράμματα) μπορείτε να δείτε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις εν λόγω μελέτες, για πληρέστερη ενημέρωσή σας.

Με εκτίμηση,

Το ΔΣ του ΣΠΕΑ

Επιστολή EHC

Καλώς ήλθατε στο δεύτερο τεύχος της περιοδικής έκθεσης της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αιμορροφιλίας (European Haemophilia Consortium-EHC) σχετικά με τις νέες θεραπείες για την αιμορροφιλία και άλλες αιμορραγικές διαταραχές.

Σε αντίθεση με την πρώτη έκδοση, που δημοσιεύθηκε τον Μάιο του 2018 και είναι διαθέσιμη στην ιστοσελίδα της EHC, αυτήν η δεύτερη έκθεση προορίζεται να παρέχει μια σύντομη επισκόπηση των εξελίξεων σε νέα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα που έλαβαν χώρα από τον Μάιο του 2018 έως τον Ιανουάριο του 2019. Ως εκ τούτου, το παρόν τεύχος θα παρέχει μόνο επιγραμματικές πληροφορίες σχετικά με αξιοσημείωτες εξελίξεις σε υφιστάμενες κλινικές δοκιμές, νέες κλινικές μελέτες και την ανάπτυξη νέων μορίων/ θεραπειών στον τομέα των σπάνιων αιμορραγικών διαταραχών.

Όπως και με την πρώτη έκδοση, ο σκοπός αυτού του ενημερωτικού δελτίου είναι κυρίως να βοηθήσει στην εκπαίδευση των Εθνικών Οργανώσεων- Μελών της EHC (NMOs) και να παρέχει στα μέλη και τους φροντιστές τους μια γενική επισκόπηση και κατανόηση του ταχύτατα εξελισσόμενου πεδίου ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων για σπάνιες αιμορραγικές διαταραχές. Η EHC ενθαρρύνει τις Εθνικές Οργανώσεις- Μέλη του να χρησιμοποιήσουν και να προσαρμόσουν το παρόν ενημερωτικό δελτίο βάσει των εθνικών αναγκών τους, αλλά δεν αναλαμβάνει καμία ευθύνη για τις τυχόν αλλαγές.

Οι πληροφορίες που παρέχονται στο παρόν ενημερωτικό δελτίο κατηγοριοποιούνται ανά είδος διαταραχής για το οποίο υπάρχει ενημέρωση. Η επόμενη ενημερωτική έκδοση θα είναι διαθέσιμη τον Ιούλιο του 2019.

Οι πληροφορίες που παρέχονται σε αυτό το ενημερωτικό δελτίο προέρχονται από πολλαπλές πηγές, συμπεριλαμβανομένων παρουσιάσεων σε πρόσφατες επιστημονικές συναντήσεις (π.χ. Ημερίδα EHC για τις Νέες Τεχνολογίες, Ετήσια Συνάντηση Αμερικανικής Εταιρείας Αιματολογίας), ιστοσελίδες (π.χ. www.clinicaltrials.gov) και από απευθείας επικοινωνία με φαρμακευτικές εταιρείες. Στη συνέχεια το περιεχόμενο αναδιατυπώνεται και παρουσιάζεται σε εύκολα κατανοητή γλώσσα. Για τον λόγο αυτό ευχαριστούμε ιδιαίτερα και αναγνωρίζουμε την προσφορά του κ. Declan Noone, και της κας. Laura Savini.

Η EHC ευχαριστεί επίσης την Ομάδα Εργασίας για τα Νέα Προϊόντα (New Products Working Group), η οποία είχε την επίβλεψη του περιεχομένου και της παραγωγής αυτού του ενημερωτικού δελτίου. Μεταξύ των μελών είναι οι:

- Ο Δρ Mariëtte Driessens, Εθελόντρια EHC
- Δρ Radoslaw Kaczmarek, μέλος της συντονιστικής επιτροπής της EHC
- Δρ Dan Hart, Μέλος της Ιατρικής και Επιστημονικής Συμβουλευτικής Ομάδας της EHC (MASAG)
- Καθ. Mike Makris, Μέλος της Ιατρικής Ομάδας της EHC (MAG)
- Επικ. Καθ. Brian O'Mahony, Πρόεδρος EHC
- κ. David Μέλος, Εθελοντής EHC
- Καθ. Flora Peyvandi, Μέλος της Ιατρικής Συμβουλευτικής Ομάδας της EHC (MAG)
- Δρ Geneviève Piétu, Εθελόντρια EHC
- Δρ Uwe Schlenkrich, Εθελοντής EHC

Η EHC καλωσορίζει ένθερμα όλες τις θεραπευτικές εξελίξεις που μπορεί να ωφελήσουν τους ασθενείς στο μέλλον. Η EHC δεν παίρνει καμία θέση σχετικά με οποιοδήποτε τύπο ή κατηγορία προϊόντος που αναφέρεται στο παρόν ενημερωτικό δελτίο.

Ελπίζουμε οι πληροφορίες που παρέχονται στο παρόν να είναι χρήσιμες και είμαστε στη διάθεσή σας για τυχόν ερωτήσεις.

Με θερμές ευχές,

Brian O'Mahony
Πρόεδρος EHC

Amanda Bok
Διευθύνων Σύμβουλος EHC

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ABR:	Ετήσιο ποσοστό αιμορραγίας
AIR:	Ετήσιο ποσοστό έγχυσης
APC:	Ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C
ASH:	Αμερικανική Εταιρεία Αιμα (Society of Hematology)
AT:	Αντιθρομβίνη
BPA:	Παράγοντες παράκαμψης
EHL:	Παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής
EE:	Ευρωπαϊκή Ένωση
F:	Παράγοντας
FDA:	Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA)
ITI:	Επαγωγή ανοσοαντοχής
IV:	Ενδοφλέβια χορήγηση
LFT:	Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
NEMJ:	New England Journal of Medicine
ΣΑΕ:	Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
SHL:	Τυπικός χρόνος ημίσειας ζωής
SQ:	Υποδόρια
UK:	Ηνωμένο Βασίλειο
US:	Ηνωμένες Πολιτείες
vg/kg:	vector genomes per kilogram
WWF:	Παράγοντας von Willebrand
wk :	Εβδομάδα

Παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής (EHL)

Το Jivi® λαμβάνει άδεια κυκλοφορίας

Το Jivi®, ο παρατεταμένος παράγοντας ημίσειας ζωής (EHL) της Bayer - BAY 94-9027 - για ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που λάμβαναν θεραπεία, έλαβε άδεια κυκλοφορίας για την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), τις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ), τον Καναδά και την Ιαπωνία. Το Jivi® είναι ένας πηγκυλιωμένος παράγοντας VIII και **ενδείκνυται τόσο για προφύλαξη όσο και για θεραπεία της αιμορραγίας.**

Η Bayer παρουσίασε στοιχεία στο πλαίσιο της Συνάντησης της Αμερικανικής Εταιρείας Αιμορροφιλίας (ASH) το 2018 στο Σαν Ντιέγκο των Ηνωμένων Πολιτειών. Συνολικά, το διάμεσο, αυτόματο και μικτό ετήσιο ποσοστό αιμορραγιών (ABR) ήταν χαμηλό (≤ 2) σε ασθενείς που έλαβαν Jivi® ως προφύλαξη κάθε πέντε μέρες ή κάθε επτά ημέρες κατά τη διάρκεια της μελέτης PROTECT VIII φάσης II/III. Σύμφωνα με τις αρχικές αναλύσεις, τα άτομα που ανταποκρίνονται καλύτερα σε προφυλακτικό σχήμα ανά πέντε ημέρες παρουσίασαν λιγότερες αιμορραγίες και μικρότερο αριθμό αρθρώσεων-στόχους κατά την περίοδο των 12 μηνών πριν την ένταξη στη μελέτη έναντι των ασθενών με ετήσιο ποσοστό αιμορραγιών ≥ 1 .

Ενημέρωση σχετικά με κλινικές μελέτες και πραγματικά δεδομένα σχετικά με την μετάβαση ασθενών από SHL FVIII σε EHL FVIII. Κατά τη χρήση του παράγοντα EHL (F)VIII, μια κοινή περίληψη μελετών που διεξήχθησαν σε κέντρα ενηλίκων (Guy and Thomas's, NHS) και παιδιατρικά κέντρα (Evelina, Λονδίνο) στο Ηνωμένο Βασίλειο (HB) αναφέρει την εμπειρία ασθενών που μετέβησαν από τυπικά συμπυκνώματα παράγοντα (SHL) σε προϊόντα EHL. Τριάντα τρεις ασθενείς με αιμορροφιλία Α μετέβησαν σε προϊόντα EHL με χρήση παράγοντα που έδειξε μείωση στον αριθμό των μονάδων που χρησιμοποιήθηκαν σε 13/13 παιδιά και 19/20 με ουδετερότητα κόστους ή εξοικονόμηση πόρων. Η ελάχιστη συγκέντρωση κυμάνθηκε από 1.8-5.9% στα παιδιά και 2.3-9.2% στους ενήλικες. Αναφέρθηκε ιδιαίτερο όφελος σε ασθενείς με περιορισμένη φλεβική προσπέλαση όσον αφορά στην επίτευξη επαρκούς συγκέντρωσης παρά τη μείωση του αριθμού των ενέσεων.

Σε μια ευρύτερη αναφορά από τη βάση δεδομένων του Ηνωμένου Βασιλείου, 61 ασθενείς μετέβησαν από την τυπική θεραπεία σε EHL. Στοιχεία σχετικά με τα σχήματα θεραπείας (πριν και μετά) και τα ετήσια ποσοστά αιμορραγιών χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση και αναφορά. Ο ρυθμός έγχυσης μειώθηκε από διάμεσο αριθμό 3.52 σε 2.38 ενέσεις ανά εβδομάδα (εβδ) (-32%), ενώ 91% των ασθενών μείωσαν τη συχνότητα έγχυσης. Ο παράγοντας πήξης μειώθηκε από διάμεση τιμή των 5.306 σε 4.620 IU/εβδ. (-12%), μείωση σε ποσοστό 73% των ασθενών. Η διάμεση τιμή ετήσιο ποσοστό αιμορραγιών ήταν 2 (0-6) πριν την μετάβαση και 2 (0-4) μετά τη μετάβαση (όχι στατιστικά σημαντική) χωρίς σημαντική αλλαγή στο ποσοστό επεισοδίων χωρίς αιμορραγία (44% πριν και 45% μετά την μετάβαση).

Σε μια **πρώτη ανάλυση της ολοκληρωμένης μελέτης ASPIRE**, το συνολικό διάμεσο ετήσιο ποσοστό αιμορραγιών για όσους έλαβαν θεραπεία προφύλαξης με rFVIII Fc (Elocta®) παρέμεινε χαμηλό καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης ASPIRE, με αναφορά μηδενικών αυτόματων αιμορραγιών αρθρώσεων σε όλες τις ηλικιακές ομάδες στο σκέλος εξατομικευμένης δοσολογίας. Η διάμεση τιμή του ετήσιου ποσοστού αιμορραγιών αρθρώσεων στο σκέλος αυτό κυμαινόταν από 0,49 σε 0,66 σε όλη την ηλικιακές ομάδες, με 92-95% των ατόμων είτε να παρατείνουν είτε να διατηρούν τα διαστήματα δοσολογίας.

Σε μια έκθεση που αφορά κέντρα θεραπείας της αιμορροφιλικών στις ΗΠΑ, σε 15 ασθενείς με μέσο χρόνο θεραπείας εννέα μηνών με **Adynovate®**, οι 9 ασθενείς εμφάνισαν ≥ 1 αιμορραγικό επεισόδιο κατά τους έξι μήνες προ της μετάβασης. Ο πιο συχνός λόγος μετάβασης ήταν η μείωση της συχνότητας έγχυσης (14 ασθενείς). Μετά τη μετάβαση, η συχνότητα έγχυσης μειώθηκε σε 13 ασθενείς, και η συνολική εβδομαδιαία κατανάλωση παράγοντα μειώθηκε κατά 19%. Οκτώ (53%)

ασθενείς δεν εμφάνισαν αιμορραγίες μετά τη μετάβαση, τρεις (20%) εμφάνισαν αυτόματες αιμορραγίες στις αρθρώσεις (έναντι τεσσάρων προ της μετάβασης) και τρεις (20%) εμφάνισαν μόνο ήπιες τραυματικές αιμορραγίες.

Τον Νοέμβριο, ο Καναδάς και η Αυστραλία παραχώρησαν άδεια κυκλοφορίας για το Adynovate® για ασθενείς με αιμορροφιλία Α ηλικίας κάτω των 12 ετών, με βάση τα δεδομένα της μελέτης φάσης III. Από τους 66 ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α υπό προφυλακτική αγωγή, 73% των ασθενών δεν εμφάνισαν επεισόδια αιμορραγίας αρθρώσεων, 67% δεν εμφάνισαν αυτόματη αιμορραγία, και 38% των ασθενών δεν εμφάνισαν καμία αιμορραγία.

Ανακοίνωση νέου παράγοντα EHL FVIII (BIVV001) στην ASH

Κατά την ετήσια Συνάντησης της Αμερικανικής Εταιρείας Αιμορροφιλίας (ASH) τον Δεκέμβριο του 2018, η Bioverativ παρουσίασε δεδομένα για ένα νέο συμπύκνωμα παράγοντα VIII που αναπτύσσει η εταιρεία. Ο **BIVV001 (rFVIII-Fc-VWF-XTEN)** είναι ένας καινούριος παράγοντας EHL FVIII και δεν επηρεάζεται από τον ανώτατο χρόνο ημίσειας ζωής που θέτει ο παράγοντας FVIII με τη δέσμευση του παράγοντα Von Willebrand (VWF). Αυτό επιτυγχάνεται με την αξιοποίηση της τεχνολογίας Fc του σκευάσματος rFVIII-Fc, μαζί με την προσθήκη των πολυεπετιδίων XTEN, και με σύνδεση με τον τομέα D'D3 του VWF. Έξι ασθενείς που έλαβαν μονή χαμηλή δόση (25 IU/kg) BIVV001 παρουσίασαν παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής (EHL) 37,6 ωρών Η μέση δραστηριότητα του παράγοντα VIII μετά από μια μόνη χαμηλή δόση έγχυσης ήταν 12,2% στις πέντε ημέρες και 5,3% σε επτά ημέρες. Οι πρώτοι δύο ασθενείς στο σχήμα υψηλής δόσης κοόρτης (65 IU/kg) είχαν μέσο επίπεδο δραστηριότητας παράγοντα VIII 39,6% την πέμπτη ημέρα και 18,5% την έβδομη ημέρα, με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής 43.8 ώρες. Αυτό επιτρέπει την προφύλαξη στην αιμορροφιλία Α με μία ενδοφλέβια (IV) δόση ανά εβδομάδα.

Θεραπείες άνευ υποκατάστασης (Non-replacement therapies)

Hemlibra® (emicizumab)

Ενημερωμένη για τις μελέτες NIS και HAVEN 3 & 4

Η Roche ανακοίνωσε τα πλήρη αποτελέσματα από τη **μελέτη HAVEN 3¹ Φάσης III** κατά την οποία αξιολογήθηκε η **προφύλαξη με Hemlibra® (emicizumab)** χορηγούμενο ανά εβδομάδα ή ανά δύο εβδομάδες σε άτομα με **αιμορροφιλία Α χωρίς αναστολείς παράγοντα VIII**, και τα αποτελέσματα της **μελέτης HAVEN 4² Φάσης III** κατά την οποία αξιολογήθηκε η **προφύλαξη με Hemlibra®** χορηγούμενο κάθε τέσσερις εβδομάδες σε άτομα με **αιμορροφιλία Α με ή χωρίς αναστολείς παράγοντα VIII**.

Στη μελέτη HAVEN 3, ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω παρουσίασαν 96 και 97% μείωση, αντίστοιχα, στο ποσοστό αιμορραγιών για τις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία, σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν καμία προφύλαξη. Πενήντα έξι τοις εκατό των ατόμων που έλαβαν θεραπεία κάθε εβδομάδα και 60% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία κάθε δύο εβδομάδες παρουσίασαν μηδενικά επεισόδια αιμορραγιών για τις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία, σε σύγκριση με τα άτομα με μηδενικά επεισόδια αιμορραγιών για τις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία, στο σκέλος χωρίς προφύλαξη. Συγκριτικά με την προφύλαξη με παράγοντα VIII τυπικού χρόνου ημίσειας ζωής (SHL), αναφέρθηκε μείωση 68% στο ποσοστό των αιμορραγιών για τις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία.

Στη μελέτη HAVEN 4, ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω, με ή χωρίς αναστολείς παράγοντα VIII που έλαβαν προφύλαξη με Hemlibra® κάθε τέσσερις εβδομάδες είχαν διάμεσο ABR για αιμορραγίες για τις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία ίσο με 0,0, ενώ 56,1% των ατόμων παρουσίασαν μηδενικό ποσοστό αιμορραγιών για τις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία και 90,2% παρουσίασαν τρία ή λιγότερα αιμορραγικά επεισόδια στα οποία χορηγήθηκε θεραπεία.

Το Hemlibra® εγκρίθηκε από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) τον Οκτώβριο του 2018, ως προφύλαξη ρουτίνας με σκοπό την αποτροπή ή τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων σε ενήλικες και παιδιά με αιμορροφιλία Α χωρίς αναστολείς.

Στο πλαίσιο της Συνάντησης ASH, ο Dr Michael Callaghan παρουσίασε δεδομένα από τη **μελέτη NIS** της Roche που πραγματοποιήθηκε **πριν οι ασθενείς λάβουν θεραπεία με Hemlibra® στη μελέτη HAVEN**. 103 ασθενείς συμμετείχαν στην κοόρτη με αναστολέα και 94 στην κοόρτη της ομάδας χωρίς αναστολέα. Η

ομάδα που έλαβε αναστολέα παρουσίασε συνολικά 1.596 αιμορραγίες, εκ των οποίων το 58,7% αντιμετωπίστηκε και το 41,3% δεν αντιμετωπίστηκε. Στην ομάδα ασθενών χωρίς αναστολείς, παρουσιάστηκαν 1.456 αιμορραγίες, στο 86,5% των οποίων χορηγήθηκε θεραπεία ενώ στο 13,5% δεν χορηγήθηκε θεραπεία.

Η αιτία των αιμορραγιών για τις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία στις δύο ομάδες ήταν σχετικά ομοιόμορφα διαμοιρασμένη μεταξύ αυτόματων και τραυματικών αιμορραγιών. Δεν ελήφθησαν υπόψη αιμορραγίες που οφείλονταν σε χειρουργικές επεμβάσεις και διαδικασίες. Ωστόσο, οι αιτίες των αιμορραγιών για τις οποίες δεν χορηγήθηκε θεραπεία ανήκουν σε διαφορετικό πλαίσιο. Οι αυτόματες αιμορραγίες αντιστοιχούν στα δύο τρίτα των αιτιών σε ασθενείς με αναστολείς, αλλά μόνο στο ένα τρίτο για ασθενείς χωρίς αναστολείς. Σε τραυματικές αιτίες οφείλονταν περίπου το ένα τρίτο των αιμορραγιών σε ασθενείς με αναστολείς παράγοντα και τα δύο τρίτα σε ασθενείς χωρίς αναστολέα. Αυτό σημαίνει ότι οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να αναφέρουν τόσο τις αιμορραγίες για τις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία όσο και εκείνες για τις οποίες δεν χορηγήθηκε θεραπεία και επίσης μπορεί να ωφελεί η διερεύνηση της διαδικασίας λήψης αποφάσεων όσον αφορά στην αντιμετώπιση των αιμορραγιών ώστε να γίνει κατανοητό ποιες αιμορραγίες δεν αντιμετωπίζονται και ποιος είναι ο μακροπρόθεσμος αντίκτυπος στην περίπτωση αυτή.

Την 1η Φεβρουαρίου 2019, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) ανακοίνωσε θετική γνωμοδότηση για το Hemlibra® ως προφύλαξη ρουτίνας για αιμορραγικά επεισόδια σε ενήλικες και παιδιά με σοβαρή αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα VIII, FVIII<1%) χωρίς αναστολείς παράγοντα VIII.

¹ Κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της χρήσης θεραπείας προφύλαξης με Emticizumab έναντι της μη χρήσης προφυλακτικής θεραπείας σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α χωρίς αναστολείς (HHAVEN 3).

² Μελέτη για την αξιολόγηση της Αποτελεσματικότητας, Ασφάλειας, Φαρμακοκινητικών και Φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων της Emticizumab χορηγούμενης ανά 4 εβδομάδες σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (HAVEN 4)

Fitusiran

Ενημέρωση για τη fitusiran

Στο πλαίσιο της συνάντησης ASH 2018 η Sanofi παρουσίασε επίσης ενημέρωση σχετικά με τη **fitusiran**. Τον Σεπτέμβριο του 2017, η **μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης φάσης II** αναστάληκε προσωρινά ώστε να διερευνηθεί θανατηφόρο περιστατικό θρόμβωσης φλεβώδους κόλπου του εγκεφάλου. Μετά από αυτή την έρευνα, η δοσολογία με fitusiran συνεχίστηκε τον Δεκέμβριο του 2017 με τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου για αντιμετώπιση της αιμορραγίας και παρακολούθηση της ασφάλειας. Πριν την αναστολή των δόσεων, 28 ασθενείς συνέχισαν θεραπεία για έως 20 μήνες στη μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης φάσης II. Από τον Ιούνιο του 2018, η δραστηριότητα αντι-θρομβίνης (AT) σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει fitusiran αυξήθηκε κατά τη διάρκεια του διαστήματος αναστολής. Το διάμεσο ποσοστό της AT αυξήθηκε σε > 60% μετά από περίοδο πέντε μηνών. Κατά τη σταδιακή ανάκαμψη των επιπέδων AT με τη πάροδο του χρόνου, η προκαταρκτική ανάλυση έδειξε αύξηση του διάμεσου συνολικού ABR από 1,43/έτος πριν τη διακοπή της δοσολογίας σε 6,07/έτος κατά τη διάρκεια της διακοπής δοσολογίας. Οι μελέτες φάσης III (ATLAS) για άτομα με αιμορροφιλία Α και Β, με ή χωρίς αναστολείς, βρίσκονται σε εξέλιξη. Οι μελέτες ATLAS-INH (NCT03417102) και ATLAS-A/B (NCT03417245) αφορούν ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή κατ' απαίτηση (on-demand patients) και η μελέτη ATLAS-PPX (NCT03549871) αφορά ασθενείς σε προφύλαξη.

Ενημέρωση σχετικά με το αντίσωμα anti-TFPI BAY1093884

Η Bayer προχώρησε σε μελέτη φάσης II με το αντίσωμα anti-TFPI BAY1093884.

Γονιδιακή θεραπεία

Ενημέρωση σχετικά με τις κλινικές μελέτες γονιδιακής θεραπείας για τον παράγοντα VIII με *valoctocogene roxaparvovex* (BMN 270).

Η γονιδιακή θεραπεία *valoctocogene roxaparvovex* της Biomarin, προηγουμένως γνωστή ως **BMN 270**, χρησιμοποιείται σε τέσσερις κλινικές μελέτες που διεξάγονται για την αιμορροφιλία Α. Το πρόγραμμα της φάσης III (GENEr8-1 και GENEr8-2) έχει τεθεί σε εφαρμογή για την αξιολόγηση των δύο επιπέδων δόσεων.

Η μελέτη GENEr8-1 περιλαμβάνει πλέον 130 ασθενείς ενώ οι εγγραφές συμμετεχόντων αναμένεται να ολοκληρωθούν το δεύτερο τρίμηνο του 2019. Η εγγραφή γίνεται βάσει ελαφρώς αυστηρών κριτηρίων για τις μελέτες GENEr8, ώστε να ταιριάζουν με τα κριτήρια εγγραφής της μελέτης φάσης II. Η μελέτη δεν θα περιλαμβάνει ασθενείς με HIV ή ήπια ηπατική νόσο. Αυτή η αλλαγή προέκυψε αφού ένας ασθενής εμφάνισε υψηλότερες τιμές στην δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας (LFT) λόγω αλληλεπίδρασης με *efavirenz* που περιλαμβάνεται στην φαρμακευτική αγωγή για HIV και η οποία μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα στο συκώτι. Μετά από τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, οι υψηλές τιμές στη ηπατική δοκιμασία αντιμετωπίστηκαν. Στο πλαίσιο της μελέτης, οι υψηλές τιμές LFT αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση με στεροειδή και δεν υπήρξε καμία ένταξη ή προσθήκη προφύλαξης με στεροειδή στο πρωτόκολλο ως αποτέλεσμα αυτού. Η προφυλακτική αγωγή με στεροειδή χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη φάσης I/II και το όφελός της δεν ήταν σαφές.

Επί του παρόντος, μια μελέτη φάσης I/II αξιολογεί την ασφάλεια της θεραπείας με *valoctocogene roxaparvovex* σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ανοσία στον αδενο-εξαρτόμενο ιό (AAV) 5. Η μελέτη ξεκίνησε τον Μάιο του 2018.

Επιπλέον, υπάρχουν δύο εν εξελίξει μη παρεμβατικές παγκόσμιες μελέτες, μια για τη μελέτη οροεπιπολασμού από AAV σε ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α και μια άλλη μελέτη που να προσδιορίζει τα χαρακτηριστικά έναρξης της αιμορροφιλίας Α. Αυτές οι κοόρτες θα είναι επιλέξιμες για μεταγενέστερη εγγραφή σε μελέτες GENEr8-1 και GENEr8-2.

Με βάση το πρόσφατο Σχέδιο Οδηγιών του FDA για την Ανθρώπινη Γονιδιακή Θεραπεία σε ασθενείς με Αιμορροφιλία, η BioMarin αναμένει ότι τα δεδομένα που θα είναι διαθέσιμα το 2019 θα επιτρέψουν την υποβολή αίτησης για άδεια κυκλοφορίας μέσω επείγουσας διαδικασίας έγκρισης κατά το δεύτερο μισό του 2019.

Τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν στο Συνέδριο της Παγκόσμιας Ομοσπονδίας για την Αιμορροφιλία στη Γλασκόβη σχετικά με τη μελέτη GENEr8-1, έδειξαν διαρκή και ουσιαστική μείωση των αιμορραγιών που απαιτούν εγχύσεις παράγοντα VIII με 97% μείωση του μέσου ετήσιου ποσοστού αιμορραγιών (ABR), χωρίς αυτόματες αιμορραγίες και πλήρη εξάλειψη των αιμορραγιών των αρθρώσεων-στόχου κατά το δεύτερο έτος θεραπείας. Η ποιότητα ζωής, όπως αξιολογείται βάσει του ερωτηματολογίου Haemo-QoL-A, παρουσίασαν βελτίωση σε όλους τους τομείς. Στις 104 εβδομάδες μετά την έγχυση, η μέση δραστηριότητα παράγοντα VIII στη μελέτη GENEr8-1 είναι εντός φυσιολογικού εύρους στο 59% των συμμετεχόντων και η διάμεση τιμή είναι σχεδόν φυσιολογική στο 46%.

Η μελέτη GENEr8-2 έδειξε επίσης σημαντική μείωση ως προς τα περιστατικά αιμορραγιών που απαιτούν εγχύσεις παράγοντα VIII με 92% μείωση του ABR.

Στην μελέτη GENEr8-1, τα μέσα επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII από την εβδομάδα 20 έως την 104 παρέμειναν σταθερά εντός ή κοντά στο φυσιολογικό εύρος και κανένας εκ των συμμετεχόντων δεν βρέθηκε πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά την εβδομάδα 104, εκφρασμένο ως ποσοστό δραστηριότητας της φυσιολογικής δραστηριότητας παράγοντα στο αίμα.

Στις 52 εβδομάδες μετά την έγχυση, τα επίπεδα της μέσης και διάμεσης δραστηριότητας παράγοντα VIII της μελέτης GENEr8-2 είναι 32%.

Ενημέρωση σχετικά με κλινική μελέτη γονιδιακής θεραπείας παράγοντα VIII με *SPK-8011*

Τον Ιούλιο 2018, τα προκαταρκτικά δεδομένα της φάσης I/II για το ερευνητικό σκεύασμα **SPK-8011** για **αιμορροφιλία Α** από την *Spark* έδειξαν μείωση κατά 97% του ABR και μείωση κατά 97% του ετήσιου ποσοστού έγχυσης (AIR) σε όλους τους ασθενείς της μελέτης.

Αρχικά στοιχεία για σταθερή έκφραση, χωρίς πτώση σε επίπεδα plateau παράγοντα VIII παρατηρήθηκε σε δύο συμμετέχοντες στην κοορτή 5x10vg/kg¹¹ οι οποίοι παρακολουθούνταν για περισσότερο από ένα έτος. Μια απόκριση δόσης παρατηρήθηκε με την έκφραση παράγοντα VIII από 16-49%, με μέσο όρο 30% μετά τις 12 εβδομάδες μετά την έγχυση φορέα σε πέντε από τους συμμετέχοντες στην κοόρτης 2x10 vg/kg¹². Στα

δεδομένα που παρουσιάζονται στη Συνάντηση ASH τον Δεκέμβριο 2018, παρατηρήθηκε 94% μείωση των αιμορραγιών και 95% μείωση των εγχύσεων. Επτά συμμετέχοντες χρειάστηκαν θεραπεία με στεροειδή για τρανσαμινίτιδα (μη φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα), και δύο εξ αυτών έχασαν το μεγαλύτερο μέρος της έκφρασης παράγοντα VIII, ενώ τα επίπεδα ενός ασθενούς μειώθηκαν από 29% σε 5%. Δεν παρουσιάστηκαν τα επίπεδα παράγοντα VIII στο σύνολο των 12 ασθενών. Αναφέρθηκε ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν αυξημένων ηπατικών τρανσαμινασών που επιλύθηκε με μείωση της ενδοφλέβιας χορήγησης και των από του στόματος κορτικοστεροειδών. Θα ξεκινήσουν μελέτες φάσης III, αλλά αναμένεται ότι θα χρησιμοποιηθεί προφυλακτική αγωγή με στεροειδή προκειμένου να μειωθεί ή να εξαλειφστεί η πιθανότητα εκδήλωσης τρανσαμινίτιδας.

Ενημέρωση για τη κλινική μελέτη γονιδιακής θεραπείας GO-8 FVIII

Κατά τη διάρκεια της Συνάντησης ASH του 2018, ο Δρ Chowdary παρουσίασε δεδομένα για τη κλινική μελέτη γονιδιακής θεραπείας **UCL GO-8 (NCT03001830)**.

Σε αυτή τη μελέτη, τέσσερις ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία μέχρι σήμερα, με δύο ασθενείς στην ομάδα διάμεσης δόσης να επιτυγχάνουν επίπεδα 34% και 63%. Τρεις από τους τέσσερις ασθενείς ανέπτυξαν τρανσαμινίτιδα, που ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με στεροειδή. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε τροποποιημένος παράγοντας VIII σχεδιασμένος για έκφραση σε υψηλότερα επίπεδα στα κύτταρα του ήπατος, μετά την χορήγηση με AAV. Ωστόσο, η προφυλακτική αγωγή με στεροειδή, δεν απέτρεψε την εμφάνιση τρανσαμινίτιδας.

Ενημέρωση σχετικά με τη μελέτη ALTA

Τον Οκτώβριο του 2018, η μελέτη Alta φάσης I/II της *Sangamo* για την αξιολόγηση του SB-525 στην αιμορροφιλία A

αναθεώρησε συγκεντρωμένα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από έξι ασθενείς που ήταν εγγεγραμμένοι σε τρεις κοορτές δόσης.

Στο πλαίσιο της αξιολόγησης, το SB-525 παρουσίασε δόσοεξαρτώμενη αποτελεσματικότητα στα επίπεδα παράγοντα στον ορό και ήταν γενικά καλά ανεκτό, χωρίς σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη θεραπεία και χωρίς χρήση από του στόματος στεροειδών.

Μια ανεξάρτητη επιτροπή παρακολούθησης της ασφάλειας που παρακολούθησε τη μελέτη πρότεινε η μελέτη να συνεχιστεί με κλιμάκωση σε επιπλέον δόση.

Μελέτη Get8 σε εξέλιξη

Η μελέτη Get8 της Bayer, βρίσκεται σε εξέλιξη, με συμμετοχή δύο ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία έως σήμερα.

Προ-κλινικές εξελίξεις για το AMT-180 για γονιδιακή θεραπεία σε αιμορροφιλία A με και χωρίς αναστολείς Η UniQure ανακοίνωσε την προ-κλινική ανάπτυξη του AMT-180, μια γονιδιακή θεραπεία για την αιμορροφιλία A η οποία **θα συμπεριλάβει ασθενείς με προηγούμενους και υπάρχοντες αναστολείς.**

Το γονίδιο είναι στην πραγματικότητα ένα τροποποιημένο γονίδιο παράγοντα IX, και έχει σχεδιαστεί για να παρακάμψει την ανάγκη για παράγοντα VIII. Ως εκ τούτου, σε αυτό το στάδιο σκοπός είναι να μελετηθούν οι ασθενείς με αιμορροφιλία A, με και χωρίς αναστολείς.

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Β

Παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής (EHL)

Ενημέρωση σχετικά με κλινικές μελέτες και πραγματικά δεδομένα σχετικά με την μετάβαση ασθενών από SHL σε EHL παράγοντα IX. **Μια κοινή περίληψη μελετών που διεξήχθησαν σε κέντρα ενηλίκων (Guy and Thomas's, NHS) και παιδιατρικά κέντρα (Evelina, Λονδίνο)** στο Ηνωμένο Βασίλειο (HB) αναφέρει την εμπειρία ασθενών που μετέβησαν από προϊόντα SHL σε προϊόντα EHL. Οκτώ ασθενείς με αιμορροφιλία Β μετέβησαν σε EHL (πέντε στο Alprolix®, τρεις στο Idelvion®) με τη χρήση παράγοντα να δείχνει μείωση των μονάδων σε όλους τους ασθενείς, με ένδειξη ουδετερότητας ή εξοικονόμησης κόστους. Η ελάχιστη συγκέντρωση κυμάνθηκε από 2.3-9.2% στα παιδιά και 9.3-10.3% στους ενήλικες. Προκύπτει ιδιαίτερο όφελος σε ασθενείς με περιορισμένη φλεβική προσπέλαση όσον αφορά στην επίτευξη επαρκούς συγκέντρωσης παρά τη μείωση του αριθμού των ενέσεων.

Μια έκθεση ⁴ κάνει αναφορά σε περίπτωση στην Ιρλανδία όπου πραγματοποιήθηκε μαζική μετάβαση σε EHL θεραπεία υποκατάστασης με ανασυνδυασμένο παράγοντα IX. Η θεραπεία πραγματοποιήθηκε υπό τον Δρ Lavin στο νοσοκομείο St James και 28 ενήλικες με διάμεση ηλικία 43,6 χρόνια συμμετείχαν στη μετάβαση. Είκοσι-δύο εξ αυτών λάμβαναν προηγούμενως προφύλαξη ενώ μετά την μετάβαση, όλοι οι ασθενείς έλαβαν σχήματα προφύλαξης. Η μέση δόση προφύλαξης μειώθηκε από 77.2 IU/kg/wk σε 55.1 IU/kg/wk. Η ελάχιστη συγκέντρωση παράγοντα IX αυξήθηκε (από 0,05 IU/ml σε 0.08 IU/ml) παρά μια μείωση στη μέση χρήση παράγοντα IX. Επιπλέον, 26 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση στις αρθρώσεις τους και ακόμη μεγαλύτερη βελτίωση στη βάδιση.

Στη **Σκωτία**, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με 11 ενήλικες και τέσσερα παιδιά με αιμορροφιλία Β να μεταβαίνουν σε συμπτωκνώματα παράγοντα EHL (13 Idelvion® και 2 Alprolix®). Συνολικά, οι ελάχιστες συγκεντρώσεις IX ήταν μεταξύ 0,05-0.13 IU/ml. Όλοι εκτός από έναν ασθενή εμφάνισαν λιγότερες ημέρες θεραπείας ανά έτος για συμπτωκνώματα παράγοντα EHL. Η σωματική αναπηρία κατέστησε μη εφικτή την προφυλακτική αγωγή με προϊόντα SHL για έναν ασθενή.

Σε μια πρώτη ανάλυση της ολοκληρωμένης μελέτης B-YOND, σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς μετά από μια εβδομαδιαία προφυλακτικής αγωγής με rFIXFc (Alprolix®), καταγράφηκε μέσω ABR αρθρώσεων και αυτόματων αιμορραγιών αρθρώσεων ίσο με 0,67 και 0,38, αντίστοιχα. Το μέσο ABR αυτόματων αιμορραγιών αρθρώσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 0.00. Επιπλέον, το 85% των ενηλίκων και το 93% των παιδιατρικών ασθενών είτε επιμήκυναν είτε δεν παρατήρησαν αλλαγή στα διαστήματα μεταξύ των δόσεων κατά τη διάρκεια της μελέτης επέκτασης, με διαστήματα έως και 14 ημέρες.

Ενημέρωση σχετικά με Υ/Δ χορήγηση παράγοντα IX

Στο Συνέδριο της Διεθνούς Εταιρείας για την Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ISTH) για το 2018, παρουσιάστηκαν δεδομένα σχετικά με το dalcinopacog alfa (DalcA) που αναπτύσσει η Catalyst Biosciences και δείχνει ότι μια υποδόρια ένεση (SQ) με βελτιωμένο παράγοντα IX και 22 φορές μεγαλύτερη δραστητικότητα, αύξησε τα επίπεδα παράγοντα IX στην περιοχή υψηλής ήπιας αιμορροφιλίας (> 30%). Στοιχεία έδειξαν ότι αντισώματα εξουδετέρωσης, ένα παροδικό, σε δύο ξαδέρφια, δεν αλληλοαντιδρούν ούτε αναστέλλουν τον φυσικό παράγοντα IX.

Μια μελέτη φάσης IIb με υποδόρια χορήγηση 28 ημερών σε έξι ασθενείς βρίσκεται επί του παρόντος στο στάδιο της εγγραφής ασθενών. Τον Δεκέμβριο του 2018, η Catalyst ανακοίνωσε τα αποτελέσματα μιας εκτεταμένης έρευνας εκτίμησης κινδύνου ανοσογονικότητας του DalcA η οποία αποκάλυψε ένα παρόμοιο χαμηλής ανοσογονικότητας δυναμικό σε σύγκριση με το BeneFIX® και άλλους εμπορικά διαθέσιμους παράγοντες IX σε φυσική μορφή.

³ Περίληψη M-P-083 (354)

⁴ Περίληψη M-P-035 (513)

Θεραπείες άνευ υποκατάστασης (Non-replacement therapies)

Fitusiran

Ανατρέξτε στην ενότητα «Fitusiran» στην Αιμορροφιλία A - NRT

Γονιδιακή θεραπεία

Ενημέρωση σχετικά με μελέτες γονιδιακής θεραπείας HOPE B Παράγοντα IX

Τον Ιούνιο του 2018, η *UniQure* ενέγραψε τον πρώτο ασθενή στη **φάση III HOPE-B** της πιλοτικής μελέτης **AMT-061**, μια υπό έρευνα γονιδιακή θεραπεία AAV5 που ενσωματώνει την παραλλαγή Padua παράγοντα IX παραλλαγή για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή και μετρίως σοβαρή αιμορροφιλία B.

Περίπου 50 ασθενείς θα εγγραφούν στην μελέτη HOPE-B. Οι ασθενείς θα ελέγχονται για παρουσία προϋπάρχοντων εξουδετερωτικών αντισωμάτων AAV5, αλλά δεν αποκλείονται από τη μελέτη με βάση τους τίτλους τους. Ταυτόχρονα με την φάση εισαγωγής της πιλοτικής μελέτης HOPE-B, η *uniQure* πραγματοποιεί επίσης μια σύντομη μελέτη φάσης IIβ επιβεβαίωσης δόσεων του AMT-061 σε ασθενείς με αιμορροφιλία B. Στη μελέτη φάσης IIβ του AMT-061, τρεις ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία B έλαβαν μια μόνη ενδοφλέβια έγχυση AMT-061 σε 2x10¹³ vc/kg.

Έξι εβδομάδες μετά τη χορήγηση, η μέση δραστηριότητα του παράγοντα IX για τους τρεις ασθενείς ήταν 31% του φυσιολογικού. Ο πρώτος ασθενής απέκτησε δραστηριότητα του παράγοντα IX κατά 37% του φυσιολογικού στις δέκα εβδομάδες, ο δεύτερος ασθενής απέκτησε δραστηριότητα του παράγοντα IX κατά 23% του φυσιολογικού στις οκτώ εβδομάδες, και ο τρίτος ασθενής πέτυχε δραστηριότητα παράγοντα IX κατά 30% του φυσιολογικού στις έξι εβδομάδες της χορήγησης. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε σημαντική απώλεια δραστηριότητας παράγοντα IX ή αιμορραγικό συμβάν και κανείς δεν χρειάστηκε θεραπεία υποκατάστασης παράγοντα IX. Μόνο ένας ασθενής παρουσίασε ήπια, ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων ηπατικών ενζύμων, αλλά αποκαταστάθηκε άμεσα χωρίς θεραπεία.

Ενημέρωση σχετικά με μελέτη γονιδιακής θεραπείας fidanacogene elaparvovec (SPK-9001) παράγοντα IX

Στις 7 Μαΐου 2018 η *Spark* και η *εταίρος της, Pfizer* παρουσίασαν στοιχεία από 15 ασθενείς στην φάση I/II της μελέτης γονιδιακής θεραπείας. Τα επίπεδα παράγοντα IX αναφέρθηκαν σε 13 συμμετέχοντες, οι οποίοι έφθασαν σε σταθερά επίπεδα παράγοντα IX μεγαλύτερα από 12% μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Και στους 15 συμμετέχοντες 15, το ετήσιο ποσοστό αιμορραγιών μειώθηκε κατά 98% και το ετήσιο ποσοστό εγχύσεων μειώθηκε κατά 99%.

Ενημέρωση για την μελέτη γονιδιακής θεραπείας παράγοντα IX με scAAV2/8-LP1-hFIXco

Στη συνάντηση ASH 2018, ο Dr Reiss παρουσίασε την τελευταία ενημερωμένη έκδοση της μελέτης του καθ. **Nathwani (Royal Free/ St Jude) *New England Journal of Medicine (NEJM)* για τη γονιδιακή θεραπεία στην Αιμορροφιλία B, με την έκφραση παράγοντα IX να παραμένει σταθερή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης έως 8,6 έτη. Τα μέσα επίπεδα παράγοντα IX στις κοόρτες χαμηλής, μέσης και υψηλής δόσης ήταν 1,9, 2,3 και 5,1%, αντίστοιχα.**

Ενημέρωση για την μελέτη γονιδιακής θεραπείας FLT180a παράγοντα IX

Ο Καθ. Nathwani παρουσίασε τα δεδομένα της νέας μελέτης γονιδιακής θεραπείας Freeline FLT180a στη συνάντηση ASH 2018. Δύο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην κοορτή χαμηλότερης δόσης πέτυχαν επίπεδα 42 και 49% χωρίς εκδήλωση τρανσαμινίδας. Ωστόσο, οι ασθενείς έλαβαν προφυλακτική αγωγή με στεροειδή.

Ενημέρωση για τη μελέτη επεξεργασίας γονιδιώματος SB-FIX

Η Sangamo Therapeutics ανήγγειλε τη θεραπεία του πρώτου ασθενή στη κλινική μελέτη φάσης I/ II κλινική κατά την οποία αξιολογήθηκε η SB-FIX, μια υπό έρευνα θεραπεία επεξεργασίας γονιδιώματος in vivo για ασθενείς με αιμορροφιλία β. Σε αντίθεση με τις άλλες γονιδιακές θεραπείες AAV, η SB-FIX έχει σχεδιαστεί με στόχο την οριστική και με ακρίβεια ενσωμάτωση του γονιδίου παράγοντα IX στο DNA.

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΓΙΑ ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής (EHL)

Ενημέρωση για το MarZAA

Η *Catalyst Bio* παρουσίασε δεδομένα σχετικά με την μελέτη για το Marzeptacog alfa (ενεργοποιημένο) (MarZAA).

Σε καθημερινή υποδόρια χορήγηση παράγοντα VIIa, εννέα ασθενείς έχουν εγγραφεί με διάμεσο ABR 16,25. Η διάμεση βιοδιαθεσιμότητα στην υποδόρια χορήγηση ήταν 22% και ο χρόνος ημίσειας ζωής στην υποδόρια χορήγηση ήταν 13.1 ώρες σε σύγκριση με 3,9 ώρες στην ενδοφλέβια έγχυση. Σημειώθηκε ένα μοιραίο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, που θεωρήθηκε ότι δεν σχετίζεται με το φάρμακο που χορηγείται στη μελέτη. Ο ασθενής είχε υπέρταση για την οποία δεν λάμβανε θεραπεία.

Τερματισμός της κλινικής δοκιμής για rFVIIa-FP

Μια κλινική δοκιμή της CSL Behring για το rFVIIa-FP τερματίστηκε.

Θεραπείες άνευ υποκατάστασης (Non-replacement therapies)

Fitusiran

Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ενότητα «Fitusiran» για αιμορροφιλία A για λεπτομέρειες. Η μόνη τροποποίηση είναι ότι η μελέτη φάσης III για άτομα με αιμορροφιλία A και B με αναστολείς είναι η ATLAS-INH (NCT03417102).

Hemlibra® (emicizumab)

Ενημέρωση για τη μελέτη HAVEN 2

Στα ενημερωμένα αποτελέσματα της μελέτης HAVEN 2 (Roche) που παρουσιάστηκαν στη συνάντηση ASH 2018, το 77% των παιδιών με αναστολείς που έλαβαν θεραπεία μία φορά την εβδομάδα (n = 65) παρουσίασαν μηδενικά επεισόδια αιμορραγιών για τις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία. Η θεραπεία μια φορά την εβδομάδα έδειξε μείωση 99% σε αιμορραγίες για τις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία σε σύγκριση με προηγούμενη θεραπεία με παράγοντες παράκαμψης (BPAs) ως προφύλαξη (n = 15) ή κατ' απαίτηση (n = 3) σε σύγκριση μεταξύ ασθενών.

Τα νέα δεδομένα δείχνουν επίσης ότι το 90% των παιδιών με αναστολείς που λαμβάνουν τη θεραπεία κάθε δύο εβδομάδες (n = 10) και το 60% των παιδιών που λαμβάνουν θεραπεία κάθε τέσσερις εβδομάδες (n = 10) εμφανίζουν μηδενικά ποσοστά αιμορραγιών για τις οποίες χορηγείται θεραπεία, γεγονός που αποδεικνύει τον κλινικά σημαντικό έλεγχο της αιμορραγίας και στα δύο χρονοδιαγράμματα δόσεων.

Γονιδιακή θεραπεία

Ξεκινά νέα κλινική δοκιμή για τη γονιδιακή θεραπεία σε άτομα με αιμορροφιλία A και αναστολείς

Η *Spark* έχει λάβει έγκριση από τον FDA για το SPK-8016 (NCT03734588), μια νέα, εσωτερικά αναπτυσσόμενη γονιδιακή θεραπεία AAV που στοχεύει στη θεραπεία των ασθενών με αιμορροφιλία A και αναστολείς μέσω της γονιδιακής θεραπείας. Δεδομένα διαθέσιμα από μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να προκαλέσει ανοσολογική ανοχή σε ασθενείς με αναστολείς.

Προ-κλινικές εξελίξεις για το AMT-180 στη γονιδιακή θεραπεία σε αιμορροφιλία A με και χωρίς αναστολείς

Δείτε την ενότητα για τη γονιδιακή θεραπεία στην αιμορροφιλία A.

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Με τη γονιδιακή θεραπεία για την αιμορροφιλία έτοιμη να τεθεί σε κλινική εφαρμογή και τις κλινικές μελέτες να αναφέρουν αυξήσεις της δραστηριότητας του παράγοντα VIII ή IX σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα, μειωμένη συχνότητα αιμορραγιών, και μειωμένη ανάγκη για θεραπείες υποκατάστασης παράγοντα VIII ή IX με ένα θετικό και γενικά διαχειρίσιμο προφίλ ασφάλειας των φορέων AAV, οι ασθενείς τώρα μπορούν να σκεφτούν το μέλλον μετά τη γονιδιακή θεραπεία. *Μπορεί ένα άτομο να θεωρήσει ότι η αιμορροφιλία έχει «θεραπευτεί»;* Δημιουργείται η ανάγκη διαχείρισης των προσδοκιών, ιδίως όσον αφορά τα επίπεδα δραστηριότητας και τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά την περίοδο μετά τη θεραπεία. Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς διαθέτουν πλέον ήπιο φαινότυπο, τα άτομα αυτά πιθανώς να διατηρήσουν το χαρακτηριστικό του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου και της φθοράς των αρθρώσεων λόγω του ιστορικού τους με σοβαρή αιμορροφιλία και ίσως να είναι απαραίτητη μια διαφορετική κλινική αντιμετώπιση σε σχέση με τα άτομα με ήπια αιμορροφιλία. Αυτές οι συζητήσεις θα πρέπει να λάβουν χώρα στο εγγύς μέλλον:

- **Πώς μπορεί να αλλάξει ο κίνδυνος αιμορραγίας;** (π.χ. μπορεί ακόμα να υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας ιδιαίτερα μετά από τραυματικές αιμορραγίες)?
- Επαφές για συζήτηση πιθανών θετικών και απαιτητικών συναισθηματικών ζητημάτων που προκύπτουν από αλλαγές στον συνήθη τρόπο διαχείρισης της αιμορροφιλίας.
- Τυχόν προληπτικές απαιτήσεις για αποφυγή κάθετης ή περιβαλλοντικής μετάδοσης (π.χ. χρήση κατάλληλης αντισύλληψης κατάλληλα κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής μέχρις ότου ο φορέας να έχει εκκαθαριστεί).

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΓΙΑ ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΣΠΑΝΙΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η Novo Seven® λαμβάνει άδεια επέκτασης για την θρομβοασθένεια Glanzmann

Η NovoSeven® της Novo Nordisk έλαβε άδεια επέκτασης για την ένδειξη της χρήσης σε ασθενείς με θρομβοασθένεια Glanzmann με αντοχή σε μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, με ή χωρίς αντισώματα σε αιμοπετάλια.

Μελέτες μετά την κυκλοφορία για Obizur®

Το Obizur® (Shire), ένας ανασυνδυασμένος παράγοντας VIII (χοίρεια αλληλουχία) έλαβε άδεια στην Ευρώπη για τη θεραπεία αιμορραγικών επεισοδίων σε ενήλικες με επίκτητη αιμορροφιλία, η οποία προκαλείται από την αυτόματη ανάπτυξη αντισωμάτων που αδραντοποιούν τον παράγοντα VIII. Η μελέτη βασίστηκε αρχικά σε 28 ενήλικες ασθενείς.

Σε δύο μελέτες μετά την κυκλοφορία (NCT02610127 και NCT03199794), τα δεδομένα θα συγκεντρωθούν για περαιτέρω στοιχεία σχετικά με τη χρήση και τη δοσολογία. Επί του παρόντος, το φάρμακο δεν έχει λάβει άδεια για χρήση σε άτομα με συγγενή αιμορροφιλία.

Για το ΕΗC:
<https://www.ehc.eu/>

Για τον ΣΠΕΑ:
Στουπνάρη 51, 104 32, Αθήνα
Τηλ. - Φαξ: 210. 5232667
email: info@hemophiliasociety.gr
www.hemophiliasociety.gr



ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ
ΕΛΛΗΝΩΝ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΚΩΝ