



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

1^η έκδοση

Μάιος 2018

Νέες Θεραπείες για την αιμορροφιλία και άλλες αιμορραγικές διαταραχές:

περιοδική έκθεση EHC

Έκδοση 1/2018

Μάιος 2018

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Σύνοψη	Σελ 03
Επεξήγηση φάσεων κλινικών δοκιμών	Σελ 04
Αιμορροφιλία Α	Σελ 07
Τυπικός χρόνος ημίσειας ζωής (SHL) Παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής (EHL) Θεραπείες άνευ υποκατάστασης (Non- substitutional therapies) Γονιδιακή θεραπεία	
Αιμορροφιλία Β	Σελ 18
Τυπικός χρόνος ημίσειας ζωής (SHL) Παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής (EHL) Θεραπείες άνευ υποκατάστασης (Non-substitutional therapies) Γονιδιακή θεραπεία	
Αιμορροφιλία και Αναστολείς	Σελ 23
Παράγοντες παράκαμψης (Bypassing agents) Επαγωγή ανοσοανοχής (Immune Tolerance Induction (ITI) Γονιδιακή θεραπεία	
Νόσος VON WILLEBRAND	Σελ 29
Το Τοπίο Των Φαρμακευτικών Εταιρειών	Σελ 30

Αποποίηση ευθυνών:

Η έκδοση αυτή παράγεται από την Ευρωπαϊκή Ομάδα για την Αιμορροφιλία (EHC) κυρίως ως εκπαιδευτικό εργαλείο για τις Εθνικές Οργανώσεις Μέλη 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 θεραπείας 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 αναρτημένο στον επίσημο ιστόχωρο του Σ.Π.Ε.Α. www.haemophiliasociety.gr

ΣΥΝΟΨΗ

Καλώς ήλθατε στην πρώτη έκδοση της περιοδικής έκθεσης της Ευρωπαϊκής Ομάδας για την Αιμορροφιλία (European Haemophilia Consortium-EHC) σχετικά με τις νέες θεραπείες για την αιμορροφιλία και άλλες αιμορραγικές διαταραχές.

Ο σκοπός αυτού του ενημερωτικού δελτίου είναι κυρίως να βοηθήσει στην εκπαίδευση των Εθνικών Οργανώσεων-Μελών του 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. Το 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 καλύπτουν σημαντικές πρόσφατες εξελίξεις και κατηγοριοποιούνται ανά είδος διαταραχής για το οποίο υπάρχει ενημέρωση. Το παρόν ενημερωτικό δελτίο θα ενημερώνεται τακτικά.

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, Συνέδριο EAHAD), 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 Declan Noone.

Το 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. Μέλη της είναι οι:

- Επίκουρος καθηγητής Brian O'Mahony, Πρόεδρος EHC
- Δρ Radoslaw Kaczmarek, μέλος της Συντονιστικής Επιτροπής του EHC
- Καθ. Mike Makris, Μέλος Ιατρικού Συμβουλίου (MAG) EHC
- Καθ. Flora Peyvandi, Μέλος Ιατρικού Συμβουλίου (MAG) EHC
- Δρ Dan Hart, Μέλος Ιατρικού και Επιστημονικού Συμβουλίου EHC (MASAG)
- Mariette Driessens, Εθελόντρια EHC
- Uwe Schlenkrich, Εθελοντής EHC

Το EHC καλωσορίζει ένθερμα όλες τις θεραπευτικές εξελίξεις που μπορεί να ωφελήσουν τους ασθενείς στο μέλλον. Το 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 διαθεσιμότητά σας για τυχόν ερωτήσεις.

Με εκτίμηση,

Brian O' Mahony

Πρόεδρος EHC

Amanda Bok

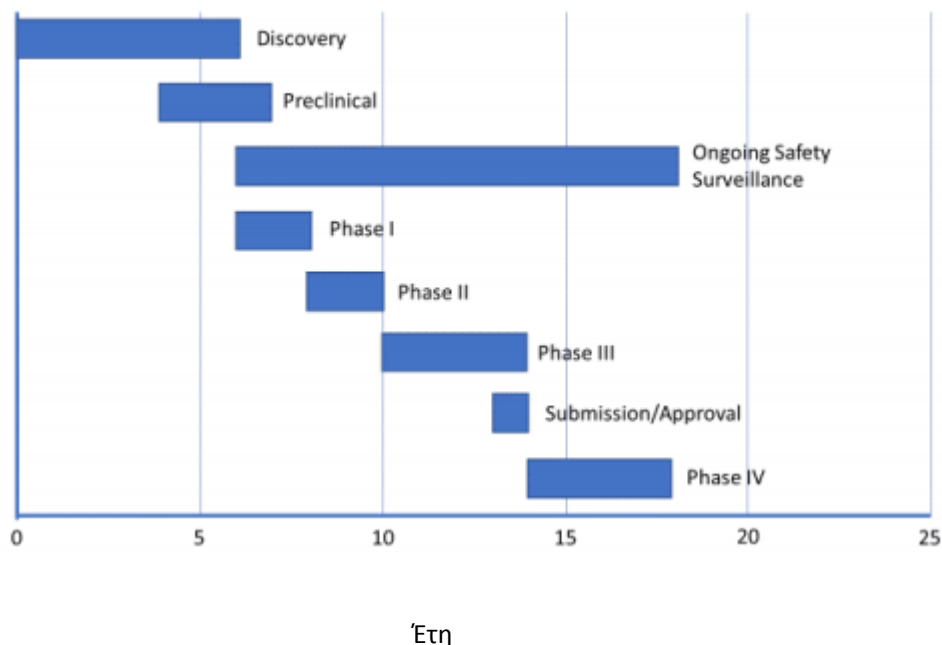
EHC CEO

ΦΑΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Ποιες είναι οι φάσεις των κλινικών δοκιμών;

Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται συνήθως σε φάσεις που σχετίζονται μεταξύ τους. Κάθε φάση έχει σχεδιαστεί για να απαντήσει σε ορισμένα ερωτήματα. Είναι σημαντικό να γνωρίζει κανείς τη φάση μιας κλινικής δοκιμής, καθώς αυτό υποδεικνύει τον όγκο των διαθέσιμων πληροφοριών για την υπό μελέτη θεραπεία.

Σχήμα 1: Φάσεις και κατά προσέγγιση χρόνοι από την έναρξη έως την κλινική δοκιμή έως την έγκριση



Κλινικές δοκιμές Φάσης I: Είναι ασφαλής η θεραπεία;

Οι δοκιμές Φάσης I ενός νέου φαρμάκου είναι συνήθως οι πρώτες στις οποίες συμμετέχουν άτομα. Ο κύριος λόγος για τη διεξαγωγή δοκιμών φάσης I είναι η αναζήτηση πληροφοριών σχετικά με τη δόση της νέας θεραπείας που μπορεί να ληφθεί με ασφάλεια, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρόλο που μια θεραπεία μπορεί να έχει δοκιμαστεί στο εργαστήριο και σε μελέτες σε ζώα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους ανθρώπους δεν είναι πάντα προβλέψιμες. Οι μελέτες αυτές βοηθούν επίσης στην επιλογή της καλύτερης οδού χορήγησης της νέας θεραπείας.

Βασικά σημεία των κλινικών δοκιμών φάσης I:

- Οι πρώτοι συμμετέχοντες στην μελέτη λαμβάνουν πάντα μια πολύ χαμηλή δόση θεραπείας και παρακολουθούνται στενά. Εάν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες ή σσονος μόνο σημασίας, οι επόμενοι συμμετέχοντες λαμβάνουν μεγαλύτερη δόση. Αυτή η διαδικασία συνεχίζεται μέχρις ότου οι γιατροί βρουν τη δόση που είναι πιθανότερο να έχει αποτέλεσμα με ταυτόχρονα αποδεκτό επίπεδο παρενεργειών.
- Στόχος κατά την Φάση I είναι να διαπιστωθεί τι κάνει το φάρμακο στο σώμα και τι κάνει το σώμα με το φάρμακο. Στην αιμορροφιλία, αυτό μεταφράζεται στο τι προκαλεί η προσθήκη ενός μορίου του παράγοντα VIII (FVIII) ή του παράγοντα IX (FIX) στην πρωτεΐνη, ή πώς διασπάται το φάρμακο. Όσον αφορά τη γονιδιακή θεραπεία, ερευνάται πιθανώς ο τρόπος με τον οποίο το σώμα ανταποκρίνεται στο καψίδιο που μεταφέρει το γονίδιο.
- Σε αυτό το σημείο, το βασικό ζητούμενο είναι η ασφάλεια. Οι γιατροί παρατηρούν στενά του συμμετέχοντες και αναζητούν τυχόν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω του μικρού αριθμού των ατόμων στις δοκιμές φάσης I, οι σπάνες ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανώς να μην γίνουν αντιληπτές έως αρκετό διάστημα αργότερα.
- Στις δοκιμές αυτές συμμετέχει συνήθως μικρός αριθμός ατόμων. Στην αιμορροφιλία, οι συμμετέχοντες μπορεί να είναι από 5 έως 20 άτομα.

Κλινικές δοκιμές Φάσης II: Έχει αποτέλεσμα η θεραπεία;

Εάν μια νέα θεραπεία βρεθεί να είναι αρκετά ασφαλής στη φάση I των κλινικών δοκιμών, μπορεί στη συνέχεια να δοκιμαστεί σε κλινική δοκιμή φάσης II. Ο τύπος του οφέλους ή της απόκρισης που αναζητούν οι γιατροί στη φάση αυτή εξαρτάται από τον στόχο της θεραπείας και μπορεί να αφορά ενδιάμεσα αποτελέσματα (δηλαδή αύξηση του επιπέδου παράγοντα). Στα προϊόντα παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής (EHLs), μπορεί να αναζητηθεί το ποσοστό του παράγοντα που απαιτείται για να σταματήσει μια αιμορραγία με μια ή δύο εγχύσεις. Για τη γονιδιακή θεραπεία, πιθανώς να εξεταστεί ποια δόση είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί επίπεδο παράγοντα που θα παρέχει επαρκή προστασία και πόσες αιμορραγίες συμβαίνουν στα επίπεδα αυτά.

Βασικά σημεία των κλινικών δοκιμών φάσης II:

- Συνήθως, μια ομάδα 15 έως 50 ασθενών με τον ίδιο τύπο αιμορροφιλίας (A, B, vWF, αναστολείς) λαμβάνει τη νέα θεραπεία σε μελέτη φάσης II. Αντιμετωπίζονται με τη δόση και τη μέθοδο που έχει αποδειχθεί ασφαλέστερη και πιο αποτελεσματική στις δοκιμές φάσης I.
- Σε κλινικές δοκιμές φάσης II, όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν συνήθως την ίδια δόση. Αλλά σε ορισμένες μελέτες φάσης II οι συμμετέχοντες τυχαιοποιούνται σε διαφορετικές ομάδες θεραπείας (όπως συμβαίνει περίπου στις δοκιμές φάσης III). Οι ομάδες αυτές μπορεί να λάβουν διαφορετικές δόσεις ή να λάβουν θεραπεία με διάφορους τρόπους ώστε να μελετηθεί ποιο σχήμα παρέχει καλύτερη ισορροπία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.
- Οι μελέτες φάσης II λαμβάνουν συχνά χώρα σε μεγάλα κέντρα αιμορροφιλίας.

Αν επωφεληθούν αρκετοί ασθενείς από τη θεραπεία κατά τη φάση αυτή, και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αποδεκτές, η θεραπεία επιτρέπεται να συνεχιστεί σε κλινική δοκιμή φάσης III. Η ερευνητική ομάδα παρατηρεί τόσο την απόκριση όσο και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Φάση I/ II

Στην αιμορροφιλία, ορισμένες μελέτες είναι φάσης I/ II. Αυτό απαντάται συχνά σε συνθήκες όπου ο αριθμός διαθέσιμων ασθενών είναι περιορισμένος, όπως στις σπάνιες παθήσεις. Συνήθως αυτό σημαίνει ότι στην πρώτη, μικρή ομάδα ασθενών (φάσης I) που έλαβαν θεραπεία, οι ιατροί δεν εξετάζουν μόνο την ασφάλεια αλλά αξιολογούν άμεσα και την αποτελεσματικότητα. Αν το φάρμακο φαίνεται να είναι ασφαλές, λαμβάνει θεραπεία μια δεύτερη, μεγαλύτερη ομάδα και εντάσσεται στην παρακολούθηση. Ο συνδυασμός των φάσεων I και II μπορεί να επιτρέψει να απαντηθούν ερευνητικά ερωτήματα πιο γρήγορα ή με λιγότερους ασθενείς.

Κλινικές δοκιμές Φάσης III: Καλύτερη από τις ήδη διαθέσιμες θεραπείες;

Οι θεραπείες που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στις μελέτες φάσης II πρέπει συνήθως να έχουν επιτυχή έκβαση σε μια ακόμα φάση μελετών πριν η θεραπεία λάβει έγκριση για γενική χρήση. Οι κλινικές δοκιμές φάσης III συγκρίνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της νέας θεραπείας έναντι της τρέχουσας τυπικής θεραπείας ή του εικονικού φαρμάκου (προϊόντα χωρίς δραστική ουσία).

Αυτό γίνεται συνήθως σε τυχαιοποιημένες μελέτες, στις οποίες δηλαδή αποφασίζεται τυχαία το ποιος θα λάβει μία από τις δύο θεραπείες, για να αποφευχθεί τυχόν ενδεχόμενη μεροληψία. Η τυχαιοποίηση δεν χρησιμοποιείται συχνά σε κλινικές δοκιμές για αιμορροφιλία για διάφορους λόγους. Η δοκιμή μπορεί να παρακολουθεί ασθενείς που λαμβάνουν τρέχουσα θεραπεία και εν συνεχεία μεταπηδούν σε νέο θεραπευτικό σχήμα, ή να καταγράφει μια χρονική περίοδο κατά την οποία οι ασθενείς λαμβάνουν την τρέχουσα θεραπεία, ακολουθούμενη από τη μετάβαση των ασθενών στη νέα θεραπεία σε διάφορα επίπεδα, π.χ. κατ' επίκληση ασθενείς που μεταβαίνουν σε σχήμα προφύλαξης με τη νέα θεραπεία, ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία προφύλαξης και μεταβαίνουν στη νέα θεραπεία σε νέες δόσεις, όπως π.χ. από 35IU/kg σε 50IU/kg, ή δοσολογία βάσει φαρμακοκινητικής.

Βασικά σημεία κλινικών δοκιμών φάσης III:

- Οι μελέτες αυτές διεξάγονται συχνά ταυτόχρονα σε πολλά μέρη του κόσμου.
- Αυτές οι μελέτες τείνουν να διαρκούν περισσότερο από ό,τι οι μελέτες φάσης I και II.
- Στις δοκιμές για αιμορροφιλία δεν χρησιμοποιούνται ποτέ εικονικά φάρμακα. Τα άτομα με αιμορροφιλία λαμβάνουν πάντα το υπό δοκιμή φάρμακο.
- Όπως και στις άλλες μελέτες, οι ασθενείς στις κλινικές δοκιμές φάσης III παρακολουθούνται στενά για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και η θεραπεία συνήθως διακόπτεται εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σοβαρές. Στην αιμορροφιλία, η βασική ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει διερευνηθεί είναι η ανάπτυξη αναστολέων. Για το λόγο αυτό, πραγματοποιούνται συχνά δύο κλινικές μελέτες Φάσης III, μία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο παρελθόν (PTP) και μία σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν (PUPs).

Υποβολή για έγκριση: Αίτηση νέου φαρμάκου

Όταν οι κλινικές δοκιμές φάσης III (ή μερικές φορές οι δοκιμές φάσης II) δείχνουν ότι ένα νέο φάρμακο είναι αποτελεσματικό/ ασφαλές με αποδεκτό κίνδυνο όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως με την τρέχουσα βασική θεραπεία, υποβάλλεται αίτηση έγκρισης νέου φαρμακευτικού προϊόντος (NDA). Οι αρχές (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων [EMA] ή η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ [FDA] εξετάζουν εν συνεχεία τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών και άλλες σχετικές πληροφορίες.

Βάσει των συμπερασμάτων τους, οι αρχές αποφασίζουν αν θα εγκρίνουν τη θεραπεία για χρήση σε ασθενείς με τον τύπο της ασθένειας για τον οποίο δοκιμάστηκε το φάρμακο. Αν απαιτούνται περισσότερα στοιχεία για να εξασφαλιστεί ότι τα οφέλη από τη νέα θεραπεία υπερτερούν έναντι των κινδύνων, οι Αρχές μπορεί να ζητήσουν περισσότερες πληροφορίες ή ακόμη και να απαιτήσουν να γίνουν περισσότερες μελέτες ενώ μπορούν να καθυστερήσουν την έγκριση έως ότου είναι διαθέσιμες οι απαιτούμενες πληροφορίες.

Κλινικές δοκιμές Φάσης IV: Τι άλλο πρέπει να γνωρίζουμε;

Τα εγκεκριμένα φάρμακα παρακολουθούνται συχνά για μεγάλο χρονικό διάστημα σε μελέτες φάσης IV. Ακόμη και μετά τις τρεις πρώτες φάσεις των κλινικών δοκιμών, τα πλήρη αποτελέσματα της θεραπείας μπορεί να μην είναι γνωστά. Ορισμένα ερωτήματα πιθανώς να παραμένουν αναπάντητα. Για παράδειγμα, μια θεραπεία μπορεί να λάβει έγκριση, επειδή έδειξε ότι μπορεί να μειώσει τον αριθμό των εγχύσεων ανά εβδομάδα και το πλήθος των αιμορραγικών περιστατικών ανά έτος. Ωστόσο, είναι αρκετά υψηλή η δόση ώστε να αποτρέψει περιστατικά υποκλινικής αιμορραγίας; Έχει η νέα θεραπεία κάποιο αποτέλεσμα που δεν το είχε η προηγούμενη θεραπεία; Υπάρχουν σπάνια ανεπιθύμητες ενέργειες; Αυτού του είδους οι ερωτήσεις πιθανώς να απαιτήσουν πολλά χρόνια έως ότου απαντηθούν και απασχολούν συχνά κλινικές δοκιμές φάσης IV.

Βασικά σημεία των κλινικών δοκιμών φάσης IV:

- Οι μελέτες φάσης IV εστιάζουν σε φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ήδη εγκριθεί. Τα φάρμακα είναι διαθέσιμα στους γιατρούς οι οποίοι μπορούν να τα συνταγογραφούν στους ασθενείς, αλλά οι μελέτες φάσης IV πιθανώς να απαιτούνται ακόμα ώστε να δώσουν απαντήσεις σε σημαντικά ερωτήματα.
- Αυτός είναι συνήθως ο ασφαλέστερος τύπος κλινικής δοκιμής στον οποίο μπορούν να συμμετέχουν ασθενείς, καθώς η θεραπεία έχει ήδη μελετηθεί και πιθανώς να έχει ήδη χρησιμοποιηθεί σε πολλά άτομα. Οι μελέτες φάσης IV εξετάζουν την ασφάλεια σε βάθος χρόνου.
- Οι μελέτες αυτές μπορεί επίσης να εξετάσουν άλλες πτυχές της θεραπείας, όπως η ποιότητα ζωής ή η σχέση κόστους-οφέλους.

Τυπικός χρόνος ημίσειας ζωής (SHL)

Η συνιστώμενη θεραπεία για την αιμορροφιλία για την πρόληψη ή τη θεραπεία αιμορραγιών είναι η θεραπεία υποκατάστασης, ή αντικατάστασης του παράγοντα πήξης που βρίσκεται σε ανεπάρκεια. Μέχρι πρόσφατα, τα άτομα με αιμορροφιλία είχαν πρόσβαση σε δύο τύπους σχετικών θεραπειών: τις προερχόμενες από πλάσμα ή τις θεραπείες ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης. Η προερχόμενη από το πλάσμα θεραπεία προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα σε δεξαμενή, ενώ η θεραπεία ανασυνδυασμένου παράγοντα προέρχεται από ζωντανά κύτταρα που αναπτύσσονται στο εργαστήριο.

Τα πρώτης γενιάς προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII δημιουργήθηκαν από το πλήρες γονίδιο VIII και περιείχαν τόσο ανθρώπινη λευκωματίνη (μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στο πλάσμα του αίματος) όσο και ζωικές πρωτεΐνες. Λόγω ανησυχίας για άγνωστους μολυσματικούς παράγοντες, αφαιρέθηκε από τα δεύτερης γενιάς προϊόντα η ανθρώπινη λευκωματίνη, η οποία χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν ως σταθεροποιητικός παράγοντας. Τα τρίτης γενιάς προϊόντα δεν περιέχουν πλέον στοιχεία ζωικής ή ανθρώπινης προέλευσης.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αναφέρεται στον χρόνο που απαιτεί το σώμα για να μειώσει κατά το ήμισυ την ποσότητα του παράγοντα πήξης στο αίμα. Ο τυπικός χρόνος ημίσειας ζωής των διαθέσιμων προϊόντων παράγοντα VIII κυμαίνεται από 8 έως 16 ώρες με μέσο όρο τις 12 ώρες.

Μέχρι το τέλος του 2013, υπήρχε ένα προϊόν ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII 1^{ης} γενιάς (Recombinate®, Shire), τρία προϊόντα 2^{ης} γενιάς (Kogenate FS®, Bayer και τα εκτός κυκλοφορίας πλέον Helixate® της CSL Behring και Refacto®, της Pfizer), και δύο 3^{ης} γενιάς (Advate®, της Shire και Refacto AF®/Xyntha® της Pfizer). Έως τις αρχές του 2018, υπήρχαν επίσης 3^{ης} γενιάς προϊόντα διαθέσιμα στην Ευρώπη (Kovaltry® της Bayer, NovoEight® της Novo Nordisk, Nuwioq® της Octapharma). Η αυξημένη διαθεσιμότητα νέων προϊόντων είναι προφανώς μια καλή εξέλιξη για τους ασθενείς όσον αφορά στην πρόσβαση και την προμήθεια των προϊόντων, αλλά πρέπει επίσης να λαμβάνουμε σοβαρά υπόψη την έλλειψη δεδομένων σχετικά με τα νέα προϊόντα. Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (PTPs) δεν υπήρχε καμία ένδειξη τυχόν αυξημένης επίπτωσης αναστολέων. Είναι καθησυχαστικό το γεγονός ότι δεν υπάρχει κάποιο μη προβλέψιμο νέο πρόβλημα με κανένα από αυτά τα προϊόντα, και ιδιαίτερα με τις διαδικασίες κατασκευής, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται αρκετά πέρα από τις 50 ημέρες έκθεσης (ημέρα έκθεσης - ημέρα κατά την οποία λαμβάνεται ο παράγοντας), διάστημα κατά το οποίο είναι πιθανότερο να εμφανιστεί αναστολέας. Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (PUPs), όσον αφορά στα τρία νέα προϊόντα, αυτές οι δοκιμές είναι σε εξέλιξη και αναμένεται να ολοκληρωθούν αργότερα κατά το τρέχον έτος για τα NovoEight® και Nuwioq® και το 2022 για το Kovaltry®.

Στο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αιμορροφιλίας και Συναφών Διαταραχών (EAHAD), τον Φεβρουάριο 2018, τέθηκε ερώτημα σχετικά με τη σημασία των δεδομένων PUP από κλινικές δοκιμές, σε σύγκριση με τα δεδομένα από εντατική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία. Το ερώτημα εστίαζε στον αριθμό των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι συμμετείχαν στις δοκιμές και στο ερώτημα αν υπήρχαν αρκετοί ασθενείς εγγεγραμμένοι ώστε να προκύψει πράγματι ένα ισχυρό δείγμα ανάπτυξης αναστολέα.

Παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής (EHL)

Τα προϊόντα παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής (EHL) αποτελούν μια νέα μορφή παράγοντα VIII, ή παράγοντα IX για την αιμορροφιλία B, καθώς παραμένουν στην κυκλοφορία του αίματος περισσότερο.

Τα προϊόντα παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής έχουν αναπτυχθεί για να προσφέρουν στους ασθενείς μια αγωγή που επιτρέπει λιγότερο συχνές εγχύσεις διευκολύνοντας έτσι προβλήματα όπως η κακή κατάσταση των φλεβών (περιορισμένη προσπέλαση) ή η συμμόρφωση. Η άλλη επιλογή είναι οι ασθενείς να παραμένουν στην τρέχουσα δόση έγχυσης ανά εβδομάδα και να αυξήσουν την ελάχιστη συγκέντρωση (trough level). Η επιλογή αυτή προτιμάται συχνά για λόγους όπως οι συνεχείς αιμορραγίες, τα αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας, η σοβαρή αρθροπάθεια ή ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής των ασθενών.

Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. Έγχυση με πρωτεΐνες παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής, όπως η IgG-Fc
2. Τροποποιήσεις πρωτεϊνών
3. Πεγκύλιωση βάσει χημικών ιδιοτήτων ή σημείου (Chemistry directed or site specific pegylation)

Η πρώτη διαθέσιμη τεχνική, που χρησιμοποιήθηκε από την Sobi και την Bioverativ (εταιρεία της Sanofi) και εφαρμόζεται στο Elocta® (Eloctate® στις ΗΠΑ), χρησιμοποιεί μέρος ενός φυσικού μορίου (IgG-Fc) που βρίσκεται στο σώμα και το προσαρτεί στο μόριο του παράγοντα VIII. Η παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής αντιστοιχεί σε αύξηση 1,5-1,7 έναντι του τρέχοντος τυπικού χρόνου ημίσειας ζωής (SHL). Η έγκριση της EMA δόθηκε το 2016 με χρονοδιάγραμμα ολοκλήρωσης της δοκιμής σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (PUP) το 2019. Καθώς αυτό ήταν το πρώτο προϊόν EHL στην αγορά, υπάρχουν περισσότερες πληροφορίες διαθέσιμες από την κλινική χρήση σε πραγματικές συνθήκες. Τον Νοέμβριο του 2017, στο εργαστήριο Νέων Τεχνολογιών ΕHC, ο καθηγητής Johannes Oldenburg παρουσίασε δεδομένα από πραγματικούς ασθενείς από το κέντρο αιμορροφιλίας στη Βόννη που έδειξαν μείωση του αριθμού των εγχύσεων ανά έτος κατά μέσο όρο από 175 σε 117 σε 27 ασθενείς. Τα δεδομένα αυτά αντιστοιχούσαν κυρίως σε 14 ασθενείς που μετακύλησαν από το σχήμα 3x/ εβδομάδα σε 2x/ εβδομάδα. Αυτό αντιστοιχούσε σε 22% μείωση στον αριθμό των μονάδων που χρησιμοποιήθηκαν ανά έτος.

Πίνακας 1: Κλινικές δοκιμές τυπικού χρόνου ημίσειας ζωής προϊόντων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (PUPs) για αιμορροφιλία A

Κλινική δοκιμή	Όνομα	Εταιρεία	PUP	Φάση			Εκτιμώμενος Χρόνος Ολοκλήρωσης
				I	II	III	
NCT01493778 (NovoEight®) Novo	Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (NovoEight®) in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children with Haemophilia A (Guardian)	Novo Nordisk	Ναι	Yes			Ιούνιος 2018
NCT01712438 (Nuwiq®)	Human-cl-rhFVIII (Nuwiq®) in Previously Untreated Patients	Octapharma	Ναι				Δεκέμβριος 2018
NCT01311648 (Kovaltry®)	BAY81-8973 (Kovaltry®) Paediatric Safety and Efficacy Trial in Previously Untreated Patients (PUPs)	Bayer	Ναι				Δεκέμβριος 2022

Μια παρόμοια εμπειρία από το κέντρο του Μιλάνου παρουσιάστηκε από την Καθ. Flora Peyvandī στην ομιλία της στην ολομέλεια του συνεδρίου EAHAD τον Φεβρουάριο του 2018. Επίσης, τα δεδομένα που καταγράφηκαν στον Καναδά μετά την αδειοδότηση της θεραπείας έδειξαν μείωση κατά 19% στον αριθμό των μονάδων παράγοντα VIII που χρησιμοποιήθηκαν.

Η δεύτερη τεχνική παράτασης του χρόνου ημίσειας ζωής που έχει χρησιμοποιηθεί είναι η τροποποίηση πρωτεΐνης, η οποία εφαρμόζεται από την CSL Behring στο προϊόν Afstyla®. Η πρωτεΐνη παράγοντα VIII τροποποιείται σε μια ενιαία αλυσίδα μορίων και με αυτόν τον τρόπο, αυξάνει την δέσμευση ελεύθερων μορίων παράγοντα VIII στα μόρια του παράγοντα von Willebrand (vWF) που μεταφέρει τον παράγοντα VIII στο αίμα. Η μέθοδος αυτή έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής κατά 1.1 φορές. Το εν λόγω προϊόν έλαβε άδεια στην Ευρώπη το 2017, ενώ τα δεδομένα PUP αναμένονται τον Αύγουστο του 2023.

Τρίτη μέθοδος και πλέον διαδεδομένη είναι η πεγκυλίωση (pegylation). Αυτή η μέθοδος αποδίδει ένα μόριο πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) στο μόριο του παράγοντα VIII. Χρησιμοποιείται στο Adynovi® (Adynovate® στις ΗΠΑ) από την Shire, που διατίθεται σήμερα στην αγορά στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ, καθώς και στο N8-GP της Novo Nordisk και στο BAY 94-9027 της Bayer, που βρίσκονται υπό κλινική δοκιμή. Η δοκιμή του N8-GP αναμένεται να ολοκληρωθεί μέχρι το τέλος του 2018 τόσο για ενήλικες όσο και για παιδιά > 6 ετών. Το βασικό μέρος της δοκιμής BAY 94-9027 έχει ολοκληρωθεί και η φάση παράτασης αναμένεται να ολοκληρωθεί έως τον Ιανουάριο του 2019 σε ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών και τον Φεβρουάριο του 2020 σε παιδιά <12. Οι δοκιμές PUP αναμένεται να ολοκληρωθούν έως το τέλος του 2023 και 2021 για το Adynovi® και N8-GP, αντίστοιχα. Τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών δείχνουν παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής κατά 1,4-1,6 φορές σε σύγκριση με τα προϊόντα τυπικού χρόνου ημίσειας ζωής (SHL).

Παρόλο που η πεγκυλίωση είναι μια κοινή τεχνική, το μέγεθος του μορίου peg που προσαρτάται στον παράγοντα VIII, όπως και το σημείο της προσάρτησης, ποικίλλουν για κάθε ένα από αυτά τα προϊόντα. Αυτό έχει αντίκτυπο στις συζητήσεις για την μακροπρόθεσμη ασφάλεια καθώς λαμβάνεται υπόψη η πιθανή συσσώρευση των μορίων PEG σε διαφορετικά σημεία στο σώμα και τα διαφορετικά ποσοστά κάθαρσης. Παρόλο που είναι δύσκολο να δοθεί οριστική απάντηση χωρίς τα δεδομένα μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, υπάρχει διαφοροποίηση ως προς τον τρόπο με τον οποίο εγκρίνονται αυτά τα προϊόντα από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), στοιχείο που επηρεάζει τον πληθυσμό των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με αυτά τα προϊόντα σε βάθος χρόνου. Το Adynovate®/Adynovi® έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ για προφύλαξη σε παιδιά και ενήλικες, αλλά στην Ευρώπη ο EMA έχει χορηγήσει έγκριση μόνο για χρήση σε ασθενείς > 12 ετών.

Ανεξάρτητα από τη στρατηγική, τα σκευάσματα παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής (EHL) του παράγοντα VIII παρατείνουν γενικά το χρόνο ημίσειας ζωής κατά 1.5 φορά περίπου περισσότερο από τα σκευάσματα τυπικού χρόνου ημίσειας ζωής (SHL) του παράγοντα VIII. Γενικά, αυτό θα επιτρέψει μείωση της συχνότητας έγχυσης από τρεις σε δυο φορές την εβδομάδα και μείωση των απαραίτητων μονάδων έως και 20%. Θα μπορούσε επίσης να είναι εφικτή η διατήρηση του ίδιου ρυθμού έγχυσης και η αύξηση της ελάχιστης συγκέντρωσης (trough level).

Η αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής για τον παράγοντα VIII φαίνεται να περιορίζεται από το χρόνο ημίσειας ζωής του παράγοντα vW. Το μεγαλύτερο μέρος του παράγοντα VIII κυκλοφορεί μαζί με τον παράγοντα vW και η κάθαρση των παραγόντων vW και VIII γίνεται ως επί το πλείστον ταυτόχρονα. Αυτό δυσκολεύει την παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής του παράγοντα VIII πέρα από το χρόνο ημίσειας ζωής του vW, με αποτέλεσμα δημιουργία φαινομένου οροφής ως προς την αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής του παράγοντα VIII. Κατά την αξιολόγηση της θεωρίας ότι το τα προϊόντα EHL-rFVIII βασίζονται στη κυκλοφορία του παράγοντα vW, η SOBI /Bioverativ (εταιρεία της Sanofi) εξετάζει τη χρήση της πρωτεΐνης σύντηξης (rFVIII-Fc- VWF-XTEN) (BIVV001) για την παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής πέραν αυτού του επιπέδου οροφής (ceiling), στο πλαίσιο σύμβασης συνεργασίας με τη SOBI. Ήδη από τη Φάση II, τα προκαταρκτικά δεδομένα των κλινικών δοκιμών φαίνονται ελπιδοφόρα με την παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής να φτάνει τις 33 ώρες [2,5-3-φορές αύξηση σε σχέση με τον τυπικό χρόνο ημίσειας ζωής (SHL)]. Μια άλλη δοκιμή που επιδιώκει άλλη προσέγγιση ως προς το EHL πραγματοποιείται από τη Novo Nordisk, η οποία χρησιμοποιεί το υπό ανάπτυξη μόριο N8-GP και στοχεύει να χρησιμοποιήσει ημερήσιες υποδόριες εγχύσεις για να επιτύχει υψηλότερα και σταθερά επίπεδα παράγοντα. Η Octapharma διαθέτει επίσης ένα προκλινικό πρόγραμμα για υποδόρια χορήγηση του παράγοντα VIII.

Παρόλο που τα σκευάσματα EHL είναι πολλά υποσχόμενα, η βέλτιστη στρατηγική για την αντιμετώπιση των αιμορραγιών μεταξύ των προφυλακτικών δόσεων και τα δοσολογικά σχήματα θα πρέπει πιθανότατα να

εξατομικευθούν βάσει του αιμορραγικού φαινοτύπου των ασθενών λαμβάνοντας υπόψη τις επιπτώσεις στις αρθρώσεις, τη φυσική δραστηριότητα και άλλους παράγοντες. Τα σκευάσματα παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής (EHL) αποτελούν ελκυστικές επιλογές για τους νέους ασθενείς καθώς μειώνουν τη συχνότητα των εγχύσεων, την ανάγκη χρήσης κεντρικής γραμμής και τη πιθανή επιβάρυνση της θεραπείας ανοσοανοχής (immune tolerance induction- ITI) (ανατρέξτε στο άρθρο σχετικά με τους αναστολείς). Ωστόσο, η ανοσογονικότητα (η πιθανότητα ανάπτυξης αναστολέων) που σχετίζεται με τα σκευάσματα EHL δεν είναι γνωστή και απαιτεί εκτεταμένη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση (συμπεριλαμβανομένων ασθενών PUP) ώστε να προσδιοριστεί εάν τα σκευάσματα αυτά έχουν μεγαλύτερη ή μικρότερη ανοσογόνο δράση σε σχέση με τα διαθέσιμα σκευάσματα.

Πίνακας 2: Κλινικές δοκιμές σκευασμάτων παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής για την αιμορροφιλία Α

Κλινική δοκιμή	Όνομα	Εταιρεία	PUP	Φάση			Εκτιμώμενος Χρόνος Ολοκλήρωσης
				I	II	III	
NCT01731600 (N8-GP)	A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003(N8-GP) in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A (<12years)	Novo Nordisk					Σεπτ-18
NCT03205163 (rFVIII-Fc-VWF-XTEN)	A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of a Single Intravenous Injection of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-Von Willebrand Factor - XTEN Fusion Protein (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) (BIVV001) in Previously Treated Adults with Severe Haemophilia A (EXTEN-A)	SOBI/Bioverativ (a Sanofi Company)					Σεπτ-18
NCT02994407 (N8-GP)	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Turoctocog Alfa Pegol Injected Under the Skin in Patients with Haemophilia A	Novo Nordisk					Νοε-18
NCT01480180 (N8-GP)	Evaluation of Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Subjects with Haemophilia A (>12years)	Novo Nordisk					Δεκ-18
NCT0158029 (BAY94-9027)	A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment with BAY94-9027 in Severe Haemophilia A, >12years (PROTECT -VIII) extension study	Bayer					Ιαν-19
NCT01775618 (BAY94-9027)	Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children with Haemophilia A (<12 years) extension study	Bayer					Φεβ-20

NCT02615691 (Adynovi®)	Prospective, Multi-center, Open Label Study to Investigate Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in Previously Untreated Patients (PUPs) and Minimally Treated Patients (MTPs) < 6 Years with Severe Hemophilia A (FVIII < 1%)”	Shire	Ναι		Ιουν-23
NCT02137850 (N8-GP)	PUPs - Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol(N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A (PATHFINDER)	Novo Nordisk	Ναι		Νοε-21
NCT02172950 (Afstyla)	A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII(rVIII- SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A	CSL Behring	Ναι		Αυγ-23

Θεραπείες άνευ υποκατάστασης (Non-replacement therapies)

Υπάρχουν διάφορα σχήματα που παρέχουν προφυλακτική δράση, χωρίς όμως τη χρήση συμπυκνωμένου παράγοντα, εξ' ου και η ονομασία Θεραπείες άνευ Υποκατάστασης [Non-(factor) Replacement Therapies (NRTs)] Οι θεραπείες αυτές έχουν δύο βασικά πιθανά οφέλη. Πρώτον, καθώς η έγχυση δεν περιλαμβάνει παράγοντα πήξης, η λειτουργία της πήξης δεν επηρεάζεται από τους αναστολείς παράγοντα VIII. Δεύτερον, χορηγούνται υποδόρια και έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, γεγονός που επιτρέπει την εβδομαδιαία έως μηνιαία δοσολογία. Αυτό μπορεί επίσης να βοηθήσει ως προς τα ζητήματα συμμόρφωσης. Με τις τρέχουσες θεραπείες παράγοντα VIII, συμπεριλαμβανομένων των EHL, αν ένας ασθενής χάσει μια θεραπεία, τα επίπεδα παράγοντα στο αίμα του πέφτουν μέσα σε λίγες ώρες σε μέτριου βαθμού ή σοβαρή αιμορροφιλία, ενώ με θεραπεία NRT τα επίπεδα μειώνονται με αργό ρυθμό σε διάστημα πολλών ημερών ή εβδομάδων ενώ οι χαμηλές δόσεις παρέχουν καλύτερη προστασία.

Οι δύο βασικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται για τα NRT είναι:

1. Μιμητές παράγοντα VIII
2. Αναστολείς φυσιολογικών αντιπηκτικών

Μιμητές παράγοντα VIII

Η emicizumab (Hemlibra® της Hoffman-La Roche Pharmaceutical) είναι ένα διειδικό (bispecific) αντίσωμα που γεφυρώνει τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX (FIXa) και τον παράγοντα X (FX) προκειμένου να αποκαταστήσει τη λειτουργία των απόντων ενεργοποιημένων παραγόντων VIII (FVIIIa) που είναι απαραίτητοι για την αποτελεσματική αιμόσταση. Η «δραστηριότητα παράγοντα VIII» του emicizumab σε προ-κλινικές μελέτες εκτιμάται ότι ισοδυναμεί με 10% έως 15% των κανονικών επιπέδων δραστηριότητας παράγοντα VIII με εβδομαδιαίες υποδόριες ενέσεις. Η emicizumab έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην πρόληψη αιμορραγίας σε ασθενείς με παράγοντα VIII με αναστολείς, γεγονός που οδήγησε στις πρόσφατες εγκρίσεις από την EMA και τον FDA για προφύλαξη έναντι αιμορραγικών επεισοδίων σε άτομα με αιμοφιλία A με αναστολείς παράγοντα VIII. Ωστόσο, δεν έχει εγκριθεί για κατ'επίκληση χρήση λόγω του τρόπου δράσης και της μορφής της. Συμπληρωματικές θεραπείες παράγοντα πήξης θα πρέπει να χορηγούνται ενδοφλεβίως σε περιπτώσεις ελαφριάς αιμορραγίας (breakthrough bleed), όπως συμβαίνει σήμερα με όλα τα σχήματα προφύλαξης (παράγοντες παράκαμψης (bypassing agents) ή παράγοντας VIII).

Η emicizumab έχει λάβει έγκριση για θεραπεία προφύλαξης κατά της αιμορραγίας και όχι για θεραπεία ελαφριάς αιμορραγίας (breakthrough bleeding). Η κλινική δοκιμή αναστολέων σε ενήλικες (HAVEN 1), έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν emicizumab σημείωσαν μείωση κατά 87% ως προς τα υπό διαχείριση αιμορραγικά επεισόδια σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν emicizumab. 63% του συνόλου των ασθενών που έλαβαν emicizumab δεν εκδήλωσαν αιμορραγικά επεισόδια που έρχονταν θεραπείας. Η προφυλακτική θεραπεία με emicizumab έδειξε 79% μείωση των υπό διαχείριση αιμορραγικών επεισοδίων σε σύγκριση με το προηγούμενο σχήμα προφύλαξης με παράγοντες παράκαμψης, που είναι το τρέχον βέλτιστο πρότυπο περίθαλψης. Η μακροπρόθεσμη αξιολόγηση των υπό διαχείριση αιμορραγιών σε διαστήματα 24 εβδομάδων έδειξε αύξηση του ποσοστού των μηδενικών υπό διαχείριση αιμορραγιών κατά τις πρώτες 24 εβδομάδες έως το διάστημα των 48-72 εβδομάδων. Συνολικά, ο αριθμός των αιμορραγιών κατά τις οποίες απαιτήθηκε θεραπεία μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου, ενδεχομένως επειδή οι καταπονημένες αρθρώσεις αιμορράγησαν λιγότερο, ενδυναμώθηκαν και προστατεύονταν πλέον από περαιτέρω αιμορραγία. Αυτό μπορεί να ισχύει επίσης για τον παράγοντα VIII σε ασθενείς χωρίς αναστολείς. Θα ληφθεί επίσης υπόψη για πιθανή ευρύτερη χρήση του emicizumab. Ωστόσο, ο πληθυσμός ασθενών με αιμορροφιλία βασίζεται στην τακτική «εάν αμφιβάλλεις, θεράπευσε» και η προσέγγιση αυτή πιθανώς να πρέπει να επανεξεταστεί με τη χρήση του emicizumab. Το επόμενο στάδιο είναι η έγκριση του emicizumab σε ασθενείς με αιμορροφιλία A χωρίς αναστολείς. Αυτή η κοόρτη μελετάται στην δοκιμή HAVEN 3 Φάσης III ενώ τα αποτελέσματα και η πιθανή αδειοδότηση αναμένονται έως το 2019. Επιπλέον δοκιμές εξετάζουν την παράταση του χρόνου μεταξύ των δόσεων με στόχο την μια δόση κάθε τέσσερις εβδομάδες σε ασθενείς με ή χωρίς αναστολείς.

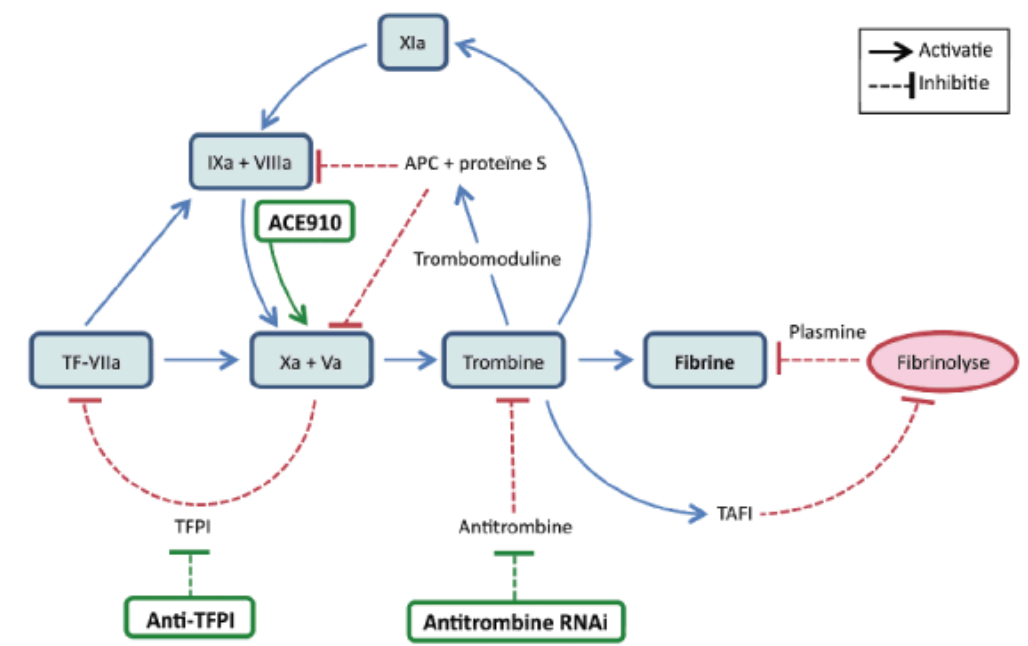
Στη δοκιμή HAVEN 1 για ασθενείς με αναστολείς, τρεις ασθενείς που έλαβαν 100u/kg/ 24hr aPCC (FEIBA® της Shire) για > 24 ώρες (FEIBA® της Shire) εκδήλωσαν θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, ενώ ένας εξ αυτών συνέχισε να εκδηλώνει συνεχείς αιμορραγίες και κατέληξε λόγω της αιμορραγίας αφού ήταν αδύνατον να εντοπιστεί η πηγή της αιμορραγίας και ο ασθενής αρνείτο τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω προσωπικών πεποιθήσεων. Επιπλέον, δύο ασθενείς που έλαβαν 100u/kg/ 24hr aPCC (FEIBA® της Shire) για > 24 ώρες εκδήλωσαν θρομβωτικές επιπλοκές. Μελέτες δείχνουν ότι το aPCC μπορεί να ενισχύσει σημαντικά την παραγωγή θρομβίνης μέσω του emicizumab και η τρέχουσα υπόθεση είναι ότι αυτό είναι αποτέλεσμα της παρουσίας παράγοντα IXa και X στο aPCC. Επί του παρόντος θεωρείται απίθανο αυτό το πρόβλημα να εκδηλωθεί σε ασθενείς χωρίς αναστολείς που χρησιμοποιούν το συμπύκνωμα παράγοντα VIII, αλλά αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάντα τονίζουν τις πιθανές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν λόγω διαφορετικών μηχανισμών ρύθμισης της διαδικασίας πήξης. Ο καλύτερος συνδυασμός θεραπειών με ή χωρίς παράγοντες παραμένει ένα σημαντικό ζήτημα που απαιτεί πρόσθετες μελέτες και εκτεταμένη πληροφόρηση μεταξύ ιατρών και ασθενών.

Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι κατέληξαν ακόμα τέσσερις ασθενείς. Τρεις από αυτές τις τέσσερις περιπτώσεις αφορούσαν αιτήματα παρηγορητικής θεραπείας ασθενών με πολύ σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή συνθήκες για τους οποίους είχαν δοκιμασθεί όλες οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Οι διαθέσιμες πληροφορίες είναι περιορισμένες σε αυτές τις περιπτώσεις καθώς οι θεράποντες ιατροί θέλουν να εξασφαλίσουν ότι τηρείται το απόρρητο του ασθενούς. Ωστόσο, η δήλωση που εξέδωσε η Roche στις 18 Μαρτίου 2018, διευκρινίζει ότι σε κάθε μία από τις τέσσερις περιπτώσεις, η αξιολόγηση του θεράποντα ιατρού ανέφερε ότι η αιτία θανάτου δεν σχετιζόταν με την emicizumab.

Τον Απρίλιο του 2018, ένας ασθενής με αναστολείς, στην κλινική δοκιμή HAVEN 2 φάσης III, ανέπτυξε ένα εξουδετερωτικό αντίσωμα κατά του Hemlibra®. Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει και με το Hemlibra® πιθανότητα ανάπτυξης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου. Το αντίσωμα κατά του φαρμάκου οδήγησε σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του Hemlibra® και αποφασίστηκε να διακοπεί η θεραπεία ενώ ο ασθενής επέστρεψε στο προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα. Με περισσότερα από 600 άτομα υπό θεραπεία, αυτή είναι η πρώτη επιβεβαιωμένη αναφορά ανιχνεύσιμου αντισώματος κατά φαρμάκου με αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα. Βρίσκεται σε εξέλιξη η παρακολούθηση της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου Hemlibra®.

Αναστολή φυσιολογικών αντιπηκτικών

Οι άλλες μέθοδοι που διερευνώνται υπό την κατηγορία NRT χρησιμοποιούν μια διαφορετική προσέγγιση. Ωστόσο, η γενικότερη έννοια είναι σχετικά παρόμοια. Στην κανονική πήξη, υπάρχουν παράγοντες που προάγουν την πήξη, όπως ο παράγοντας VIII, καθώς και μόρια (αντιπηκτικά) που εμποδίζουν την υπερβολική πήξη (θρόμβωση). Αυτοί οι δύο τύποι είναι σε ισορροπία, η οποία διαταράσσεται όταν λείπει ένας τύπος, όπως ο παράγοντας VIII ή IX στην αιμορροφιλία. Η ιδέα αυτών των θεραπειών είναι να αποκατασταθεί η ισορροπία σε χαμηλότερο επίπεδο, με μείωση των επιπέδων των αντιπηκτικών. Οι NRT που διερευνώνται περιλαμβάνουν την αναστολή της αντι-θρομβίνης (AT), τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor -TFPI) και την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (aPC).



Σχήμα 1: Σχηματική αναπαράσταση του καταρράκτη πήξης με τα σημεία εφαρμογής των νέων "designer drugs" ACE910, αντι-TFPI και ο παράγοντας RNAi κατά της αντιθρομβίνης. APC = ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, TF = ιστικός παράγοντας, TFPI = αναστολέας οδού ιστικού παράγοντα, RNAi = παρέμβαση RNA, TAFI = αναστολέας ινωδολύσης ενεργοποιημένος από θρομβίνη. Πηγή: Dutch Journal for Haematology (NTVH) "New designer drugs in the treatment of haemophilia A."

Το Fitusiran (Sanofi Genzyme/Alnylam) είναι ένα συνθετικό μικρό RNA (siRNA) που εμποδίζει την παραγωγή αντιθρομβίνης, και που βρίσκεται επί του παρόντος σε δοκιμές Φάσης III (ATLAS 3) για ασθενείς με αιμορροφιλία (Α ή Β) με και χωρίς αναστολείς. Μηνιαίες υποδόριες ενέσεις με fitusiran μειώνουν τα επίπεδα αντιθρομβίνης περίπου στο 20% των φυσιολογικών τιμών και αυτή η μείωση φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη αιμορραγιών, με 33 ασθενείς (στη μελέτη επέκτασης ανοιχτού τύπου Φάσης II) να εκδηλώνουν διάμεσα ποσοστά αιμορραγίας σε ετήσια βάση (ABRs) της τάξης του 1,0 και 48% των ασθενών να μην εκδηλώνει αιμορραγία.

Τον Σεπτέμβριο του 2017, όλες οι δοκιμές ανεστάλησαν μετά τον θάνατο ενός ασθενούς. Ο ασθενής είχε ο ίδιος αντιμετωπίσει μυοσκελετικό τραυματισμό με συμπύκνωμα παράγοντα και στη συνέχεια εκδήλωσε πονοκέφαλο. Είχε λανθασμένα διαγνωστεί με εγκεφαλική αιμορραγία (υπαραχνοειδή αιμορραγία) βάσει ευρημάτων αξονικής τομογραφίας και είχε αντιμετωπιστεί με υψηλής έντασης συμπύκνωμα παράγοντα VIII. Δυστυχώς, ο ασθενής κατέληξε. Μετά το θάνατό του, η αναθεώρηση από εμπειρογνώμονα της αξονικής τομογραφίας αποκάλυψε ότι ο ασθενής είχε πράγματι θρόμβο στον εγκέφαλο (θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου), αλλά όχι

αιμορραγία. Ως εκ τούτου, ανεστάλη η κλινική δοκιμή. Το Δεκέμβριο του 2017, ο FDA συμφώνησε για την επανέναρξη της δοκιμής σε συμμόρφωση με τα νέα μέτρα άμβλυνσης των κινδύνων σε κλινικές δοκιμές, καθώς και τις κατευθυντήριες γραμμές πρωτοκόλλων και πρόσθετη πληροφόρησης ερευνητών και ασθενών σχετικά με τις μειωμένες δόσεις του παράγοντα αντικατάστασης ή των παραγόντων παράκαμψης (bypassing agents) για τη θεραπεία ελαφριών αιμορραγιών στις μελέτες με fitusiran.

Υπάρχουν τρεις δοκιμές με ερευνητικά φάρμακα που χρησιμοποιούν την προσέγγιση αντι-TFPI. Οι ουσίες PF-06741086 (Pfizer) και concizumab (Novo Nordisk) βρίσκονται στη Φάση II των κλινικών δοκιμών. Η τρίτη ουσία, BAY 1093884 (Bayer), βρίσκεται σε Φάση I. Τα αποτελέσματα από δοκιμές Φάσης I δείχνουν ότι η μείωση σε επίπεδα 20% της φυσιολογικής TFPI σχετίζονταν με μειωμένο χρόνο πήξης και ως εκ τούτου, οι παράγοντες αντι-TFPIs μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε προφυλακτική θεραπεία ασθενών με αιμορροφιλία με υποδόρια (και εβδομαδιαία ή μηνιαία) χορήγηση.

Μια άλλη προσέγγιση είναι η αναστολή της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (aPC). Η στόχευση της αντιπηκτικής επίδρασης της aPC έχει αποκαταστήσει την αιμόσταση σε μοντέλα ποντικών με αιμορροφιλία στη φάση προ-κλινικής μελέτης και η εταιρεία Arcintex αναμένεται να καταθέσει αίτηση για δοκιμές Φάσης I για αιμορροφιλία στο εγγύς μέλλον.

Μαζί με τις σημαντικές δυνατότητες βελτίωσης που έχουν να προσφέρουν στην ποιότητα ζωής οι NRT, προκύπτουν επίσης άγνωστες πτυχές της δράσης τους. Οι NRT δεν προλαμβάνουν όλες τις αιμορραγίες και ο αντίκτυπός τους στον καταρράκτη πήξης συμβάλλει τόσο στην πολυπλοκότητα της διαχείρισης και της εργαστηριακής παρακολούθησης των περιστατικών αιμορραγίας όσο και στα γενικότερα χαρακτηριστικά της αιμορροφιλίας ως νόσου. Η θεραπεία με concizumab συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα D-dimer (που παρατηρούνται σε ασθενείς με θρομβωτικές διαταραχές), αν και η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης είναι άγνωστη. Η εμπειρία με τις ουσίες emicizumab και fitusiran απαιτεί μεγαλύτερη προσοχή και αναδεικνύει την ανάγκη για περαιτέρω πληροφόρηση σχετικά με θρομβωτικά αποτελέσματα, ειδικά όταν οι ουσίες αυτές συνδυάζονται με άλλες θεραπείες. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την εξασφάλιση ότι οι NRT συνταγογραφούνται και η χρήση τους παρακολουθείται από κέντρα αιμορροφιλίας ολοκληρωμένης φροντίδας. Οι EHC και EAHAD συνεργάζονται για την σύνταξη των αρχών που θα διέπουν τη χρήση των NRT.

Η χρήση των NRT περιπλέκεται περισσότερο καθώς οι τρέχουσες αναλύσεις για τη μέτρηση των επιπέδων του παράγοντα πήξης δεν είναι κατάλληλες για την μέτρηση της επίδρασης των NRT. Επομένως, απαιτείται περαιτέρω ενασχόληση για την παρακολούθηση των θεραπειών αυτών τόσο στα κέντρα ολοκληρωμένης φροντίδας όσο και εκτός των εξειδικευμένων κέντρων.

Πίνακας 3: Κλινικές δοκιμές άνευ υποκατάστασης για την αιμορροφιλία Α

Κλινική δοκιμή	Όνομα	Εταιρεία	PUP	Φάση			Εκτιμώμενος Χρόνος Ολοκλήρωσης
				I	II	III	
NCT02571569 (BAY1093884)	A Single Escalating Dose and Multiple Dose Study of BAY 1093884 in Subjects with Severe Haemophilia Types A or B, with or without Inhibitors PF-06741086 Multiple Dose Study in Severe Haemophilia PF-06741086 Long-term	Bayer					Ιουλ-18
NCT02974855 (PF-06741086)	PF-06741086 Multiple Dose Study in Severe Haemophilia	Pfizer	Anti-TFPI				Νοε-18
NCT03363321 (PF-06741086)	PF-06741086 Long-term Treatment in Severe Hemophilia	Pfizer	Anti-TFPI				Νοε-18
NCT03196297 (Concizumab)	A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A Without Inhibitors	Novo Nordisk	Anti-TFPI				Αυγ-19
NCT02847637 (Hemlibre®)	A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Haemophilia A Participants Without Inhibitors (HAVEN 3)	Roche	B i - s p e c				Σεπτ-19
NCT03020160 (Hemlibre®)	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants with Haemophilia A (HAVEN 4)	Roche	B i - s p e c i f				Δεκ-19
NCT03417245 (Fitusiran)	A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Haemophilia A and B Patients without Inhibitors	Alnylam/Sanofi	siRNA				Δεκ-19
NCT03315455 (Hemlibre®)	Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Haemophilia A Participants (HAVEN 5)	Roche	B i - s p e c i				Φεβ-20

Γονιδιακή θεραπεία

Η πλειοψηφία των δοκιμών για τη γονιδιακή θεραπεία έχει συσχετιστεί με τον παράγοντα IX, που επηρεάζεται κυρίως από την περιορισμένη ικανότητα πακεταρίσματος (packaging) των φορέων των αδενο-εξαρτώμενων ιών (AAV). Αυτό συμβαίνει επειδή το γονίδιο του παράγοντα IX μπορεί εύκολα να χωρέσει μέσα σε έναν φορέα αδενο-εξαρτώμενου ιού, σε αντίθεση με το γονίδιο του παράγοντα VIII, το οποίο είναι αρκετές φορές μεγαλύτερο και δεν χωρά πλήρως στον φορέα χωρίς να υποστεί περικοπή (ώστε να μικρύνει). Ωστόσο, βρίσκονται σήμερα σε εξέλιξη πέντε κλινικές δοκιμές που εστιάζουν στον παράγοντα VIII. Αυτές που έχουν προχωρήσει περισσότερο είναι οι δύο δοκιμές Φάσης III του Valoctocogene-Roxaparvonec (BMN-270, BioMarin). Ακολουθούν οι δοκιμές των SPK-8011 (Spark), SB-525/PF 07055480 (Sangamo/Pfizer), BAX888 (Shire) και GO-8 (University College London), όλες σε αρχικά στάδια δοσολογίας.

Η γονιδιακή θεραπεία με valoctocogene roxaparvonec χρησιμοποιεί φορέα AAV5 που περιέχει γονίδιο παράγοντα VIII του οποίου ο B-τομέας έχει διαγραφεί (AAV5-FVIII-B-domain deleted), καθιστώντας το έτσι μικρότερο. Το ίδιο γενετικό παρασκεύασμα χρησιμοποιείται στην κατασκευή προϊόντων ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII με διεγγραμένο τομέα B. Συνολικά 15 ασθενείς εγγράφηκαν στη κλινική δοκιμή Φάσης II. Στις δύο μελέτες κοορτής χαμηλής δόσης, μόνο ένας ασθενής παρουσίασε αύξηση των επιπέδων δραστηριότητας του παράγοντα VIII κατά 2%. Στις μελέτες κοόρτης υψηλής δόσης (στις οποίες συμμετείχαν επτά ασθενείς), το διατεταρτημοριακό διάστημα δραστηριότητας παράγοντα VIII, στο 1,5 έτος, ήταν περίπου 50% έως 120%, με διάμεσο επίπεδο στο 90%. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν στο παρελθόν προφυλακτική θεραπεία με τον παράγοντα VIII σταμάτησαν να λαμβάνουν προφύλαξη, και το διάμεσο ετήσιο ποσοστό αιμορραγίας (ABR) καθώς και η ετήσια χρήση παράγοντα VIII αφού οι ασθενείς πέτυχαν επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII > 5%, ήταν μηδέν και στις δυο περιπτώσεις. Στη μελέτη κοόρτης μεσαίας δόσης (στην οποία συμμετείχαν έξι ασθενείς), η διατεταρτημοριακή δραστηριότητα του παράγοντα VIII σε τρεις ασθενείς με τη μεγαλύτερη παρακολούθηση ενός έτους ήταν περίπου 40% έως 60%, με διάμεσο επίπεδο στο 49%. Παρόμοια με την μελέτη κοόρτης υψηλής δόσης, όλοι οι ασθενείς σταμάτησαν να λαμβάνουν προφύλαξη, και η διάμεση ABR και ετήσια χρήση παράγοντα VIII αφού οι ασθενείς πέτυχαν επίπεδα δραστηριότητας VIII > 5%, ήταν μηδέν και στις δύο περιπτώσεις. Η πρώτη μελέτη Φάσης III (GENEr8-1 η οποία μελετά την υψηλή δόση) ξεκίνησε το Δεκέμβριο του 2017, και η δεύτερη μελέτη Φάσης III (GENEr8-2, η οποία μελετά την μεσαία δόση) θα ξεκινήσει το πρώτο εξάμηνο του 2018. Η δοκιμή SPK-8011 Φάσης I/ II χρησιμοποιεί φορέα AAV8-FVIII-B-domain deleted. Οι τέσσερις πρώτοι συμμετέχοντες, οι οποίοι ήταν υπό παρακολούθηση τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την έγχυση, εμφάνισαν μείωση του ετήσιου ποσοστού αιμορραγίας τους (ABR) από 82% (100% μετά την 4 εβδομάδα) σε 1 κατά μέσο όρο (0) ετήσια αιμορραγία. Οι πρώτοι δύο ασθενείς έλαβαν θεραπεία με χαμηλή δόση. Ο ένας πέτυχε σταθερή μέση δραστηριότητα παράγοντα VIII δραστηριότητα στο επίπεδο του 10% (εύρος 7-11%). Ο δεύτερος πέτυχε μέσο όρο 16% (εύρος 6-37%). Δύο ασθενείς έλαβαν θεραπεία με μεσαία δόση και πέτυχαν σταθερή μέση δραστηριότητα παράγοντα VIII επιπέδου 9% (εύρος 7-12%) και 13% (εύρος 7-24 %). Τρεις ακόμη συμμετέχοντες έλαβαν θεραπεία. Στον έναν χορηγήθηκε μεσαία δόση και στους άλλους δυο υψηλή δόση.

Οι άλλες τρεις κλινικές δοκιμές δεν έχουν παρουσιάσει έως σήμερα δεδομένα από τις Φάσεις I/ II. Σε αυτές περιλαμβάνεται η μελέτη του Shenzhen Geno-Immune Medical Institute, στην οποία χρησιμοποιείται λεντιός που είναι φορέας ενσωμάτωσης (σε αντίθεση με τον AAV, που κατά κανόνα δεν ενσωματώνεται στο γονιδίωμα).

Φορείς αδενο-εξαρτώμενων ιών (AAV)

Είναι αρκετοί οι φορείς αδενο-εξαρτώμενων ιών (AAV) που βρίσκονται υπό διερεύνηση. Στη γονιδιακή θεραπεία παράγοντα VIII, η BioMarin χρησιμοποιεί τους AAV5. Η Spark χρησιμοποιεί τους AAV8, προϊόντα βιολογικής μηχανικής/ Η Sangamo/Pfizer χρησιμοποιεί μια παραλλαγή της AAV2/6 και το Πανεπιστημιακό Κολλέγιο του Λονδίνου (University College London) και η Shire χρησιμοποιούν μια παραλλαγή της AAV2/8. Όλες οι θεραπείες στοχεύουν το ήπαρ, που επιτρέπει τη χορήγηση του φορέα μέσω μιας μόνο περιφερικής ενδοφλέβιας έγχυσης από το χέρι. Η παρουσία των αντισωμάτων (Ab) στους φορείς AAVs, που εμφανίζονται στο 30% με 40% του γενικού πληθυσμού ανάλογα με τον ορότυπο, αποκλείει την αποτελεσματική γονιδιακή μεταφορά και ως εκ τούτου, οι ασθενείς με προϋπάρχοντα αντισώματα στους φορείς εξαιρούνται από τις τρέχουσες δοκιμές. Η Shire διεξάγει μια μελέτη παρατήρησης για την αξιολόγηση του επιπολασμού οροθετικότητας των αντισωμάτων (Ab) εξουδετέρωσης σε φορείς AAV σε ενήλικες με σοβαρή αιμορροφιλία Α ή μετρίως σοβαρή έως σοβαρή αιμορροφιλία Β (NCT03185897). Είναι σημαντικό για τους ασθενείς το γεγονός ότι καθώς αυτές οι θεραπείες εξελίσσονται, μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν αντισώματα σε ένα φορέα AAV αλλά όχι σε έναν άλλο. Ως εκ τούτου θα πρέπει να αυξηθεί ο πληθυσμός των ασθενών που είναι επιλέξιμοι για αυτές τις θεραπείες. Ορισμένες εταιρείες εξετάζουν τη πιθανότητα να εντάξουν ασθενείς με χαμηλό επίπεδο αντισωμάτων έναντι του φορέα.

Η BioMarin ανακοίνωσε τον Μάιο του 2018 ότι έδωσε δόση δοκιμαστικής αγωγής στον πρώτο ασθενή σε μια νέα μελέτη Φάσης I/ II στην οποία αξιολογείται η χρήση valoctogene roxaparvovex σε ασθενείς με παράγοντα VIII με προϋπάρχοντα αντισώματα AAV5.

Κορτικοστεροειδή

Η ηπατική λειτουργία παρακολουθείται πολύ προσεκτικά σε όλες αυτές τις μελέτες, πρώτον για να εξασφαλιστεί η ασφάλεια των ασθενών και δεύτερον για να αποφευχθεί η πιθανή απώλεια στα επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII. Με βάση προηγούμενες μελέτες, η χρήση κορτικοστεροειδών ξεκινά γενικά μετά την αύξηση των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) στο ήπαρ και με σκοπό να διατηρήσει τη δραστηριότητα του παράγοντα. Είναι σε εξέλιξη η συζήτηση σχετικά με τη προφυλακτική χρήση των κορτικοστεροειδών. Στις μελέτες φάσης III του valoctogene roxaparvovex, η προφυλακτική χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν χρησιμοποιείται στον τρέχοντα σχεδιασμό της δοκιμής.

Κριτήρια αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού για τους ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές περιλαμβάνουν: προ-υπάρχοντα αντισώματα έναντι του συγκεκριμένου φορέα AAV, ενεργό ηπατίτιδα C ή B, σημαντική ηπατική δυσλειτουργία, κίρρωση του ήπατος ή ίνωση τελικού σταδίου (στάδιο 3 ή 4), καρκίνος του ήπατος και ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων (π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, μη-αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονική εμβολή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρτηριακή εμβολή). Αυτό που ενδιαφέρει περισσότερο είναι να επιτραπεί η συμμετοχή ασθενών με HIV στην μελέτη της BioMarin, γεγονός που θα σημαίνει ότι όταν τα προϊόντα αδειοδοτηθούν, οι θεραπείες αυτές θα έχουν ήδη δοκιμασθεί σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Επιπλέον, η μελέτη Sangamo δεν αποκλείει ασθενείς με παροδικό αναστολέα παράγοντα VIII στην παιδική ηλικία.

Γενικά, τα αναδυόμενα αυτά δεδομένα είναι πολύ ενθαρρυντικά. Ωστόσο, απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών για να αξιολογηθεί καλύτερα ο αντίκτυπος στα επίπεδα συνεχούς δραστηριότητας του παράγοντα VIII και στην ποιότητα ζωής. Απαιτείται καλύτερη κατανόηση του τι συμβαίνει στο ήπαρ σε σημαντικά διαφορετικές δόσεις φορέα για έναν δεδομένο ορότυπο AAV. Σε όλες αυτές τις μελέτες έχουν εγγραφεί ενήλικα άτομα που εκτίθενται σε μεγάλο βαθμό στον παράγοντα VIII, χωρίς κανένα αποδεικτικό στοιχείο ή ιστορικό αναστολέων. Ο κίνδυνος ανοσολογικών αντιδράσεων τόσο έναντι του φορέα, ιδιαίτερα αν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των οροτύπων του φορέα (π.χ. AAV5 vs AAV8) και του προϊόντος γονιδίου, θα αποτελέσει σημαντικό θέμα συζήτησης σε μελλοντικές μελέτες οι οποίες θα περιλαμβάνουν παιδιατρικούς ασθενείς με λιγότερο από 50 ημέρες έκθεσης. Είναι ενθαρρυντικό ότι οι προκλινικές μελέτες υποστηρίζουν την ιδέα ότι η γονιδιακή θεραπεία ήπατος μπορεί να παρέχει οφέλη διέγερσης ανοσοανοχής από συνεχή έκφραση του παράγοντα VIII.

Πίνακας 4: Κλινικές δοκιμές γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία Α

Κλινική δοκιμή	Όνομα	Εταιρεία	PUP	Φάση			Εκτιμώμενος Χρόνος Ολοκλήρωσης
				I	II	III	
NCT03001830	Gene Therapy for Haemophilia A (GO-8)	University College London /Freeline					Απρ-19
NCT03003533	A Gene Transfer Study for Haemophilia A (SPK-8011)	Spark					Δεκ-19
NCT03217032	Gene Modified autoHST for Type A (YUVA-GT-F801)	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute					Δεκ-21
NCT03061201	Dose-Ranging Study of Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy SB-525 in Subjects with Severe Haemophilia A	Sangamo/Pfizer					Ιαν -22
NCT03370172	Safety and Dose Escalation Study of an Adeno-Associated Viral Vector (BAX888) for Gene Transfer in Haemophilia A Subjects	Shire					Ιουν-22
NCT03392974	Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Haemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg (GENEr8-2)	BioMarin					Σεπτ-23
NCT03370913	Single-Arm Study to Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients	BioMarin					Σεπτ-23

ΝΕΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Β ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Τυπικός χρόνος ημίσειας ζωής (SHL)

Για 20 χρόνια περίπου, υπήρχε μόνο ένας ανασυνδυασμένος παράγοντας IX (Benefix® της Pfizer). Το 2015, ξεκίνησε η διάθεση του Rixubis® της Shire στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Το Ixinity® των Emergent Biosolutions/Cangene άρχισε επίσης να διατίθεται στις ΗΠΑ αλλά σε αυτό το στάδιο δεν διατίθεται στην Ευρώπη. Η αυξημένη διαθεσιμότητα στην αγορά προϊόντων πρότυπου χρόνου ημίσειας ζωής (SHL) μπορεί να προωθήσει τις μετά την έγκριση δοκιμές (Φάση IV), που ερευνούν μια αλλαγή στα δοσολογικά σχήματα με στόχο την αύξηση της ελάχιστης συγκέντρωσης και τη μείωση των εβδομαδιαίων ποσοστών έγχυσης, καθώς και την καλύτερη κατανόηση της φαρμακοκινητικής του παράγοντα IX.

Παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής (EHL)

Η εισαγωγή των προϊόντων παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής (EHL) έχει οδηγήσει σε ολική αλλαγή παραδείγματος στη θεραπεία του παράγοντα IX. Αντίθετα με τον παράγοντα VIII, όπου είναι λεπτή η ισορροπία μεταξύ των υψηλότερων ελάχιστων επιπέδων, των λιγότερων εγχύσεων και της μείωσης του αριθμού των μονάδων που χρησιμοποιούνται ανά έτος, η παράταση που επιτυγχάνεται ως προς την ημίσεια ζωή με χρήση προϊόντων EHL για τον παράγοντα IX είναι επαρκής για την επίτευξη και των τριών παραμέτρων ταυτόχρονα.

Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) του παράγοντα IX περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. έγχυση με πρωτεΐνες παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής, όπως η IgG-Fc, και αλβουμίνη
2. πεγκυλίωση βάσει σημείου (site directed)

Επί του παρόντος, έχουν λάβει έγκριση στην Ευρώπη τρία συμπυκνώματα παράγοντα IX παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής. Το πρώτο παγκοσμίως διαθέσιμο σκεύασμα παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής ήταν το Alprolix®, που αποτελεί προϊόν σύντηξης του Fc-τμήματος της ανοσοσφαιρίνης G σε ένα μόνο μόριο παράγοντα rFIX (rFIX-Fc) το οποίο κυκλοφορεί στην Ευρώπη από τη Sobi. Το Alprolix® επιτρέπει έγχυση κάθε 7 έως 10 ημέρες ενώ ορισμένοι καλά-ελεγχόμενοι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν θεραπεία κάθε 14 ημέρες. Δεδομένα από ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν αναμένονται τον Ιούνιο του 2019. Την ίδια στιγμή που το Alprolix® εγκρίθηκε στην ΕΕ, το Idelvion® της CSL Behring έλαβε επίσης έγκριση. Το Idelvion® είναι μια πρωτεΐνη rFIX σε σύντηξη με την λευκωματίνη (rFIX-FP). Το Refixia® της Novo Nordisk χρησιμοποιεί ένα μόριο 40 kDa PEG (γλυκόλη πολυαιθυλενίου) που προσαρτάται στον παράγοντα IX (πεγκυλίωση). Έχει εγκριθεί στην ΕΕ για θεραπεία και προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β ηλικίας > 12 ετών. Η εκτιμώμενη ημερομηνία ολοκλήρωσης για δεδομένα από ασθενείς υπό το Refixia® που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία είναι τον Οκτώβριο του 2020. Ο χρόνος ημίσειας ζωής των Refixia® και Idelvion® αυξάνεται κατά σχεδόν πέντε φορές.

Στην ημερίδα του EHC για τις Νέες Τεχνολογίες τον Νοέμβριο του 2017, ο καθηγ. Johannes Oldenburg παρουσίασε στοιχεία από το κέντρο αιμορροφιλίας στη Βόννη τόσο για το Alprolix® όσο και για το Idelvion®. Η πρώτη επισήμανση είναι ότι σημειώθηκε ταχύτερη απορρόφηση σε ασθενείς που άλλαξαν από σκευάσματα παράγοντα IX τυπικού χρόνου ημίσειας ζωής σε σκευάσματα παράγοντα IX παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής σε σύγκριση με τον παράγοντα VIII. 18 ασθενείς μεταπήδησαν στο Alprolix® και μείωσαν τον ρυθμό έγχυσης από 2 ή 3,5 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) σε μία φορά την εβδομάδα, και ένας ασθενής συνέχισε την προηγούμενη αγωγή με μια έγχυση την εβδομάδα. Αυτό οδήγησε σε συνολική μείωση των εγχύσεων κατά 59% κατά τη διάρκεια του έτους. Επίσης, αντιστοιχούσε σε μείωση κατά 26% της ετήσιας κατανάλωσης μονάδων παραγόντων IX. Δεδομένα από την Ιρλανδία που παρουσιάστηκαν στην Ημερίδα Νέων Τεχνολογιών του EHC από τον Dr Niamh O'Connell έδειξαν αλλαγή 28 ενήλικων ασθενών σε προφυλακτική θεραπεία με Alprolix®. Έξι από αυτούς μεταφέρθηκαν από την κατ' επίκληση στην προφυλακτική θεραπεία. Η χρήση παραγόντων IX σε μονάδες μειώθηκε από 47181 IU/kg/εβδομάδα σε 46-63 IU/kg/εβδομάδα και η μέση ελάχιστη συγκέντρωση αυξήθηκε από 4% σε 8%. Επίσης, τα δεδομένα που καταγράφηκαν στον Καναδά μετά την αδειοδότηση της θεραπείας έδειξαν μείωση κατά 50% στον αριθμό των μονάδων IU που χρησιμοποιήθηκαν.

Ο καθ. Oldenburg παρουσίασε επίσης στοιχεία από δέκα ασθενείς που μεταπήδησαν στο Idelvion® σε καθημερινό σχήμα επτά ημερών στα 35-50 IU/kg. Σημειώθηκε μείωση 63% στον αριθμό ετήσιων εγχύσεων και 53% μείωση στην ετήσια κατανάλωση παράγοντα.

Και πάλι, μια παρόμοια εμπειρία σημειώθηκε στο κέντρο του Μιλάνο τόσο με το Idelvion® όσο και με το Alprolix® όπως αναφέρεται στα άλλα κέντρα, και παρουσιάστηκε από την καθ. Flora Peyvandi στην ομιλία της στο Συνέδριο EAHAD τον Φεβρουάριο του 2018.

Υπάρχουν άλλες δυο μελέτες που εξετάζουν τη χρήση υποδόριας ένεσης για χορήγηση παράγοντα IX. Η CSL Behring πραγματοποιεί υπο-δοκιμή Φάσης IIIb για να εξετάσει την ασφάλεια και την φαρμακοκινητική της καθημερινής υποδόριας έγχυσης rFIX-FP. Στο Συνέδριο EAHAD φέτος, παρουσιάστηκε το CB 2679d/ISU304 που ανέπτυξε η Catalyst Bioscience και χρησιμοποιείται για υποδόρια έγχυση τροποποιημένου παράγοντα IX που αυξάνει τη δραστηριότητα με σκοπό την επίτευξη υψηλότερων επιπέδων ελάχιστης συγκέντρωσης στο εύρος της ήπιας αιμορροφιλίας ή δυνητικά φυσιολογικών επιπέδων παράγοντα, για διατήρηση σταθερών τιμών στο αίμα. Η Sobi/Bioverative (εταιρεία της Sanofi) ανήγγειλε την ανάπτυξη υποδόριας θεραπείας με FIX-Fc-XTEN, η οποία πραγματοποιείται στο πλαίσιο συμφωνίας συνεργασίας με την Sobi. Οι κλινικές δοκιμές ωστόσο δεν έχουν αρχίσει ακόμα.

Παρόλο που τα σκευάσματα EHL είναι πολλά υποσχόμενα, η βέλτιστη στρατηγική για την αντιμετώπιση των αιμορραγιών μεταξύ των προφυλακτικών δόσεων και τα δοσολογικά σχήματα θα πρέπει πιθανότατα να εξατομικευθούν βάσει του αιμορραγικού φαινότυπου των ασθενών λαμβάνοντας υπόψη υφιστάμενες βλάβες στις αρθρώσεις, τη φυσική δραστηριότητα και άλλους παράγοντες όπως η δυνατότητα του ασθενούς για αυτό-διαχείριση.

Τα σκευάσματα αυτά αποτελούν ελκυστικές επιλογές για τους ασθενείς καθώς μειώνουν τη συχνότητα των εγχύσεων, την ανάγκη χρήσης κεντρικής γραμμής και τη πιθανή επιβάρυνση της θεραπείας ανοσοανοχής (immune tolerance induction- ITI) (ανατρέξτε στο άρθρο σχετικά με τους αναστολείς). Όπως και με το μόριο του παράγοντα VIII που χρησιμοποιεί πεγκυλίωση, τα ερωτήματα σχετικά με την κάθαρση του μορίου PEG μακροπρόθεσμα οδήγησαν σε μια διαφοροποίηση του τρόπου αδειοδότησης των προϊόντων αυτών από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στις ΗΠΑ και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), π.χ. το Refixia®/Rebinyh® έχει λάβει έγκριση από τον EMA για ασθενείς > 12 χρόνια και από τον FDA για όλους τους ασθενείς κατ'επίκληση αλλά όχι για προφύλαξη. Η ανοσογονικότητα (η πιθανότητα ανάπτυξης αναστολών) που σχετίζεται με τα σκευάσματα EHL δεν είναι γνωστή και απαιτεί εκτεταμένη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ώστε να προσδιοριστεί εάν τα σκευάσματα αυτά έχουν μεγαλύτερη ή μικρότερη ανοσογόνο δράση σε σχέση με τα διαθέσιμα σκευάσματα. Δοκιμές για τη χορήγηση αυτών των προϊόντων υποδορίως θα τυγχάνουν στενής παρακολούθησης, μεταξύ άλλων και για ανάπτυξη αναστολών.

Θεραπείες άνευ υποκατάστασης (Non-replacement therapies)

Υπάρχουν διάφορα σχήματα που παρέχουν προφυλακτική δράση, χωρίς όμως τη χρήση συμπυκνωμένου παράγοντα, εξ' ου και η ονομασία «Θεραπείες άνευ Υποκατάστασης» [Non-(factor) Replacement Therapies (NRTs)] Οι Θεραπείες αυτές έχουν δύο βασικά οφέλη. Κατ' αρχάς, δεδομένου ότι τα προϊόντα αυτά δεν περιέχουν παράγοντα IX, η επίδρασή τους στο μηχανισμό πήξης δεν επηρεάζεται από τους αναστολείς παράγοντα IX. Δεύτερον, βασίζονται στην υποδόρια χορήγηση που έχει πολύ ενδιαφέρουσες φαρμακοκινητικές ιδιότητες και επιτρέπει την εβδομαδιαία έως και μηνιαία δοσολογία. Συμβάλουν επίσης στην επίτευξη συμμόρφωσης.

Δύο τρέχουσες θεραπείες για τις οποίες μπορεί να έχετε ακούσει, οι emicizumab και concizumab, δεν καλύπτονται σε αυτήν την ενότητα. Λόγω του τρόπου δράσης της, η emicizumab δεν έχει αποτέλεσμα σε ασθενείς με ανεπάρκεια παράγοντα IX. Η δεύτερη ουσία δεν είναι εφαρμόσιμη λόγω απουσίας κλινικής δοκιμής σε αυτόν τον πληθυσμό. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την concizumab, ανατρέξτε στο άρθρο για την αιμορροφιλία Α χωρίς αναστολείς. Οι κύριες θεραπείες άνευ υποκατάστασης για ασθενείς με παράγοντα IX βασίζονται στην αναστολή της δράσης άλλων αντιπηκτικών.

Στην κανονική πήξη, υπάρχουν παράγοντες που προάγουν την πήξη, όπως ο παράγοντας VIII ή ο παράγοντας IX, καθώς και μόρια (αντιπηκτικά) που εμποδίζουν την υπερβολική πήξη (θρόμβωση). Αυτοί οι δύο τύποι είναι σε ισορροπία, η οποία διαταράσσεται όταν λείπει ένας τύπος, όπως ο παράγοντας VIII ή IX στην αιμορροφιλία. Η ιδέα αυτών των θεραπειών είναι να αποκατασταθεί η ισορροπία σε χαμηλότερο επίπεδο, με μείωση των επιπέδων των αντιπηκτικών. Οι NRT που διερευνώνται περιλαμβάνουν την αναστολή της αντι-θρομβίνης (AT), τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor. -TEPI) και την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (aPC). Το Fitusiran (Sanofi Genzyme/Alnylam) είναι ένα συνθετικό μικρό RNA (siRNA) που βρίσκεται επί του παρόντος σε δοκιμές Φάσης III για ασθενείς με αιμορροφιλία με και χωρίς αναστολείς. Μηνιαίες υποδόριες ενέσεις με fitusiran μειώνουν τα επίπεδα αντιθρομβίνης περίπου στο 20% των φυσιολογικών τιμών και αυτή η μείωση φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη αιμορραγιών, με 33 ασθενείς (στη μελέτη επέκτασης ανοιχτού τύπου Φάσης II) να εκδηλώνουν διάμεσα ποσοστά αιμορραγίας σε ετήσια βάση (ABRs) της τάξης του 1,0 και 48% των ασθενών να μην εκδηλώνει αιμορραγία.

Ωστόσο, τον Σεπτέμβριο του 2017, όλες οι δοκιμές ανεστάλησαν μετά τον θάνατο ενός ασθενούς. Ο ασθενής είχε ο ίδιος αντιμετωπίσει μυοσκελετικό τραυματισμό με συμπύκνωμα παράγοντα και στη συνέχεια εκδήλωσε πονοκέφαλο. Είχε λανθασμένα διαγνωστεί με εγκεφαλική αιμορραγία (υπαραχνοειδή αιμορραγία) βάσει ευρημάτων αξονικής τομογραφίας και είχε αντιμετωπιστεί με υψηλής έντασης συμπύκνωμα παράγοντα VIII. Δυστυχώς, ο ασθενής κατέληξε. Μετά το θάνατό του, η αναθεώρηση από εμπειρογνώμονα των απεικονιστικών εξετάσεων αποκάλυψε ότι ο ασθενής είχε πράγματι θρόμβο (θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου), αλλά όχι αιμορραγία. Ως εκ τούτου, ανεστάλη η κλινική δοκιμή. Το Δεκέμβριο του 2017, ο FDA συμφώνησε για την επανέναρξη της δοκιμής σε συμμόρφωση με τα νέα μέτρα άμβλυνσης των κινδύνων σε κλινικές δοκιμές, καθώς και τις κατευθυντήριες γραμμές πρωτοκόλλων και πρόσθετη πληροφόρησης ερευνητών και ασθενών σχετικά με τις μειωμένες δόσεις του παράγοντα αντικατάστασης ή των παραγόντων παράκαμψης (bypassing agents) για τη θεραπεία ελαφριών αιμορραγιών στις μελέτες με fitusiran.

Υπάρχουν δύο προϊόντα που χρησιμοποιούν τις αντι-TFPI προσεγγίσεις, το PF-06741086 της Pfizer, το οποίο βρίσκεται υπό κλινική δοκιμή Φάσης II και το BAY 1093884 της Bayer που βρίσκεται σε δοκιμή Φάσης I. Τα αποτελέσματα των δοκιμών Φάσης I δείχνουν μείωση των επιπέδων φυσιολογικής TFPI κατά 20%, που συνδέονται με μειωμένο χρόνο πήξης. Ως εκ τούτου το σκεύασμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σε θεραπεία προφύλαξης σε ασθενείς με

αιμορροφιλία με υποδόρια χορήγηση (εβδομαδιαία ή μηνιαία).

Μια άλλη προσέγγιση είναι η αναστολή της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (aPC). Η στόχευση της αντυπηκτικής επίδρασης της aPC έχει αποκαταστήσει την αιμόσταση σε μοντέλα ποντικών με αιμορροφιλία στη φάση προ-κλινικής μελέτης και η εταιρεία Arcintex αναμένεται να καταθέσει αίτηση για δοκιμές Φάσης Ι για αιμορροφιλία στο εγγύς μέλλον.

Μαζί με τις σημαντικές δυνατότητες βελτίωσης που έχουν να προσφέρουν στην ποιότητα ζωής οι NRT, προκύπτουν επίσης άγνωστες πτυχές της δράσης τους. Οι NRT δεν προλαμβάνουν όλες τις αιμορραγίες και ο αντίκτυπός τους στον καταρράκτη πήξης συμβάλλει τόσο στην πολυπλοκότητα της διαχείρισης περιστατικών αιμορραγίας όσο και της αιμορροφιλίας ως νόσου.

Η εμπειρία με τις ουσίες emicizumab και fitusiran απαιτεί μεγαλύτερη προσοχή ως προς τα θρομβωτικά αποτελέσματα, ειδικά όταν οι ουσίες αυτές συνδυάζονται με άλλες θεραπείες. Η χρήση των NRT είναι ακόμα πιο πολύπλοκη, καθώς οι τρέχουσες εργαστηριακές αναλύσεις για τη μέτρηση των επίπεδων παράγοντα πήξης μπορεί να μην παρέχουν τα πλέον κατάλληλα στοιχεία ενώ πιθανώς να απαιτούνται πρόσθετες εργασίες για την παρακολούθηση αυτών των θεραπειών τόσο στα κέντρα ολοκληρωμένης φροντίδας όσο και εκτός των ειδικών κέντρων.

Πίνακας 5: Κλινικές δοκιμές άνευ-υποκατάστασης για την αιμορροφιλία Β

Κλινική δοκιμή	Όνομα	Εταιρεία	Τύπος προϊόντος	Φάση			Εκτιμώμενος Χρόνος Ολοκλήρωσης
				I	II	III	
NCT03417245 (Fitusiran)	A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Haemophilia A and B Patients without Inhibitors PF-06741086 Multiple Dose Study in	Alnylam/Sanofi	siRNA				Δεκ-19
NCT02974855 (PF-06741086)			Anti-TFPI Anti-TFPI				Νοε-18
NCT02571569 (BAY 1093884)							Ιουλ-18

Γονιδιακή θεραπεία

Το γονίδιο του παράγοντα IX είναι ένας βασικός υποψήφιος για γονιδιακή θεραπεία καθώς το μικρό του μέγεθος του επιτρέπει να ταυριάζεται στο εσωτερικό του φορέα αδενο-εξαρτώμενων ιών (AAV). Λόγω της περιορισμένης χωρητικότητας πακεταρίσματος (packaging) των φορέων AAV, οι περισσότερες από τις πρώιμες μελέτες επικεντρώθηκαν στην αιμορροφιλία Β. Η αρχική δοκιμή γονιδιακής θεραπείας του Nathwani χρησιμοποίησε καψίδιο (capsid) AAV8 με wild type παράγοντα IX (δηλαδή φυσιολογικό παράγοντα IX). Αυτό οδήγησε σε επίπεδα παράγοντα IX μεταξύ 1.5% και 4% στην κοορτή χαμηλής και μεσαίας δόσης. Στην κοορτή υψηλής δόσης, τα επίπεδα παράγοντα IX αυξήθηκαν σε 5% μετατρέποντας όλους τους ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία σε ασθενείς με ήπια αιμορροφιλία και επιτυγχάνοντας 90% μείωση στο ποσοστό ετήσιων αιμορραγιών. Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης τις σημαντικές επιπτώσεις των αυξημένων επιπέδων αμινοτρανσφοράς της αλανίνης (ALT), ένα ηπατικό ένζυμο στο αίμα σε 4/6 ασθενείς (60%). Χρησιμοποιήθηκαν από του στόματος στεροειδή για μείωση της αντίδρασης στο ήπαρ, μειώνοντας τα επίπεδα ALT και αποτρέποντας σημαντική μείωση των επιπέδων του παράγοντα. Η εισαγωγή των ασθενών στις μελέτες αυτές ήταν αργή διαδικασία, όχι λόγω έλλειψης ενδιαφέροντος αλλά με σκοπό να επιτευχθεί καλύτερη κατανόηση του τι συμβαίνει στο ήπαρ, να εξετασθούν οι μακροχρόνιες επιπτώσεις, και να προσδιοριστούν τα επόμενα βήματα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν αποδείξεις ως προς τις μακροχρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπλέον, τα επίπεδα του παράγοντα παρέμειναν σταθερά, γεγονός ιδιαίτερα ενδιαφέρον καθώς, με την παραγωγή νέων κυττάρων στο ήπαρ σε συνδυασμό με το ότι ο φορέας AAV δεν τυγχάνει ενσωμάτωσης, θα περίμενε κανείς τα επίπεδα παράγοντα να πέφτουν με την πάροδο του χρόνου. Μέχρι στιγμής, αυτό δεν έχει συμβεί, και η βελτίωση παραμένει με πολύ περιορισμένη χρήση συμπυκνωμάτων παράγοντα.

Υπάρχουν δύο επιλογές για την επίτευξη υψηλότερων επιπέδων παράγοντα και την πορεία προς τα φυσιολογικά επίπεδα παράγοντα. Πρώτον, μπορείτε να αυξήσετε τη δόση του φορέα AAV. Το πρόβλημα στην περίπτωση αυτή είναι ότι η αύξηση της δόσης μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη ανοσοαντίδραση στο ήπαρ και ως εκ τούτου να μην επιτευχθεί καμία αύξηση στα επίπεδα παράγοντα. Καθώς η γονιδιακή θεραπεία με τον φορέα αυτό αποτελεί αυτή τη στιγμή μια μοναδική ευκαιρία και δεν είναι δυνατή η επανάληψη της θεραπείας λόγω ανοσοαντίδρασης στο καψίδιο του ιού, αυτό δεν είναι ιδανικό. Η επιλογή αυτή μελετάται περαιτέρω για να προσδιοριστούν οι μηχανισμοί στο ήπαρ που προκαλούν την αντίδραση και να ελαχιστοποιηθούν πιθανώς οι επιπτώσεις τους.

Η δεύτερη επιλογή είναι η αύξηση της συγκεκριμένης δραστηριότητας της πρωτεΐνης παράγοντα IX με την εισαγωγή μιας μετάλλαξης. Αυτό σημαίνει ότι για το ίδιο μέγεθος γονιδίου παράγοντα IX, λαμβάνεται πολύ μεγαλύτερη δραστηριότητα από ό,τι αναμένεται βάσει της ποσότητας του παράγοντα. Αυτό είναι που στοχεύουν να εκμεταλλευτούν οι μελέτες επόμενης γενιάς καθώς αποφεύγεται η απαίτηση για υψηλότερες δόσεις AAV. Η προσέγγιση αυτή αναγνωρίστηκε αφού εντοπίστηκε ένας άνδρας με επίπεδα παράγοντα IX περίπου 700%, δηλ. οκτώ με δέκα φορές υψηλότερο από τη φυσιολογική δραστηριότητα του παράγοντα IX. Αυτή η παραλλαγή παράγοντα IX είναι γνωστή ως μετάλλαξη της Πάντοβα (Padua mutation) και χρησιμοποιείται σε αρκετές δοκιμές γονιδιακής θεραπείας για αύξηση των επιπέδων απόκρισης της δραστηριότητας του παράγοντα.

Η κλινική δοκιμή γονιδιακής θεραπείας Φάσης I/ II SPK- 9001/PF 07055480 της Spark/Pfizer χρησιμοποίησε την μετάλλαξη Πάντοβα παράγοντα IX και ανέφερε ότι σε 10 ασθενείς πέτυχε μέσο επίπεδο δραστηριότητας παράγοντα IX ίσο με 34% (εύρος 1481%) με όλους τους ασθενείς να διακόπτουν τη θεραπεία προφύλαξης χωρίς ανοσοαπόκριση (αναστολές). Δύο από τους 10 ασθενείς ανέπτυξαν αυξημένα επίπεδα ALT στο ήπαρ και ξεκίνησαν θεραπεία με στεροειδή, που απέτρεψε την απώλεια των επιπέδων που επετεύχθησαν ως προς τον παράγοντα IX. Η μελέτη αναμένεται να ολοκληρωθεί τον Μάρτιο του 2023 όσον αφορά στην παρακολούθηση (πέντε έτη), αλλά είναι πιθανό οι δοκιμές Φάσης III να ξεκινήσουν πριν από αυτό. Στη δοκιμή Φάσης I/ II UniQure's του AMT-060, που διεξάγεται με φορέα AAV5 και wildtype γονίδιο παράγοντα IX, χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερα επίπεδα δόσης από ό,τι σε άλλες δοκιμές και επετεύχθησαν επίπεδα από 5% έως 7%. Τα επίπεδα ALT αυξήθηκαν σε τρεις ασθενείς (30%) χωρίς απώλεια της δραστηριότητας παράγοντα IX και η παρακολούθηση θα συνεχιστεί στο πλαίσιο της δοκιμής μέχρι τον Μάιο του 2021. Στις δοκιμές uniQure Φάσης IIb και III που ξεκινούν το 2018, το γονίδιο παράγοντα IX-Πάντοβα θα αντικαταστήσει το γονίδιο παράγοντα IX που χρησιμοποιήθηκε στην δοκιμή AMT-060 και θα ονομαστεί AMT-061, ενώ θα στοχεύει στην αύξηση των επιπέδων παράγοντα IX πλησιάζοντας το φυσιολογικό.

Το Πανεπιστημιακό Κολλέγιο του Λονδίνου (UCL) συνεχίζει να παρακολουθεί τους ασθενείς που συμμετείχαν στην πανεπιστημιακή δοκιμή ορόσημο (N. Engl. J. Med. 371, 1994-2004, 2014), η οποία πλέον δεν δέχεται νέες συμμετοχές. Εν τω μεταξύ έχει ξεκινήσει άλλη δοκιμή Φάσης I/ II για την αιμορροφιλία Β με φορείς AAV επόμενης γενιάς μέσω της Λονδρέζικης start-up Freeline Therapeutics που στοχεύει στην γονιδιακή θεραπεία. Έχουν ξεκινήσει οι εγγραφές ασθενών με σοβαρή αιμορροφιλία Β από κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου, ενώ σχεδιάζεται η διεύρυνση της δοκιμής αργότερα κατά τη διάρκεια του έτους.

Η Shire διεξάγει μια μελέτη παρατήρησης για την αξιολόγηση του επιπολασμού οροθετικότητας των αντισωμάτων (NAb) εξουδετέρωσης σε φορείς AAV σε ενήλικες με σοβαρή αιμορροφιλία Α ή μετρίως σοβαρή έως σοβαρή αιμορροφιλία Β (NCT03185897).

Το Shenzhen Geno-Immune Medical Institute διεξάγει σήμερα τη μοναδική δοκιμή στην οποία χρησιμοποιείται λεντιός, που αποτελεί φορέα ενσωμάτωσης (σε αντίθεση με AAV, που κατά κανόνα δεν ενσωματώνεται στο γονιδίωμα). Τα αποτελέσματα αναμένονται το Δεκέμβριο του 2021. Η προσέγγιση Sangamo (SB-FIX) χρησιμοποιεί τη γονιδιωματική τροποποίηση στις Zinc-finger νουκλεάσες (ZFNs), που θα χορηγούνται μέσω του φορέα AAV. Αυτό αναμένεται να λειτουργήσει με την τοποθέτηση διορθωμένου αντιγράφου του διαγονιδιακού παράγοντα IX στο γονιδίωμα των ηπατοκυττάρων των ασθενών.

Κορτικοστεροειδή

Η λειτουργία του ήπατος και των ανοσοκυττάρων παρακολουθείται πολύ προσεκτικά σε όλες αυτές τις μελέτες, πρώτον για να εξασφαλιστεί η ασφάλεια των ασθενών και δεύτερον για να αποφευχθεί απώλεια στα επίπεδα παράγοντα IX. Με βάση προηγούμενες μελέτες, η χρήση κορτικοστεροειδών ξεκινά γενικά μετά την αύξηση των επιπέδων ALT στο αίμα. Η πιθανότητα χρήσης στεροειδών ως προφύλαξη είναι μέρος μιας εν εξελίξει συζήτησης.

Κριτήρια αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού για τους ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές περιλαμβάνουν: προ-υπάρχοντα αντισώματα έναντι του συγκεκριμένου φορέα AAV, ενεργό ηπατίτιδα C ή B, σημαντική ηπατική δυσλειτουργία, κίρρωση του ήπατος ή ίνωση τελικού σταδίου (στάδιο 3 ή 4), καρκίνο του ήπατος και ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων (π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, μη-αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονική εμβολή, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αρτηριακή εμβολή). Η δοκιμή UniQure Φάσης IIb και III δεν θα αποκλείει τους ασθενείς με βάση προϋπάρχοντα αντισώματα έναντι AAV5.

Γενικά, τα αναδυόμενα αυτά δεδομένα είναι πολύ ενθαρρυντικά. Ωστόσο, απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών για να αξιολογηθεί καλύτερα ο αντίκτυπος στα επίπεδα παραγόντων και στην ποιότητα ζωής. Απαιτείται καλύτερη κατανόηση του τι συμβαίνει στο ήπαρ σε σημαντικά διαφορετικές δόσεις φορέα για έναν δεδομένο ορότυπο AAV. Σε όλες αυτές τις μελέτες έχουν εγγραφεί ενήλικα άτομα που εκτίθενται σε μεγάλο βαθμό στον παράγοντα IX, χωρίς κανένα αποδεικτικό στοιχείο ή ιστορικό αναστολέων.

Πίνακας 6: Κλινικές δοκιμές γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία B

Κλινική δοκιμή	Όνομα	Εταιρεία	Φάση			Εκτιμώμενος Χρόνος Ολοκλήρωσης
			I	II	III	
NCT02396342	Trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Haemophilia B	UniQure				Μάιο-21
NCT03217032	Gene Modified autoHST for Type A or B Haemophilia	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute				Δεκ-21
NCT01687608	Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy in Adults with Haemophilia B	Shire				Νοε-30
NCT02484092	A Gene Therapy Study for Haemophilia B	Spark/Pfizer				Ιαν-19
NCT03369444	A Factor IX Gene Therapy Study (FIX-GT)	UCL/ Freeline				Μαρ-19
NCT02695160	Ascending Dose Study of Genome Editing by Zinc	Sangamo Therapeutics				Ιαν-21

ΝΕΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Αν υπήρχε ημερολόγιο για την αιμορροφιλία τότε το 2018 θα ήταν το έτος του αναστολέα. Αυτό επισημαίνεται από συζητήσεις σε διεθνή συνέδρια που αφορούν τη θεραπεία προφύλαξη με παράγοντες παράκαμψης (BPAs), νέα προϊόντα και τον αυξανόμενο αριθμό κλινικών μελετών με νέα ή υφιστάμενα προϊόντα ώστε οι ασθενείς με αναστολείς να μπορούν να κινηθούν προς ένα επίπεδο θεραπείας το οποίο έχει ήδη επιτευχθεί στην ομάδα ασθενών χωρίς αναστολείς.

Αναστολέας είναι η υψηλής συγγένειας απόκριση αντισώματος που εξουδετερώνει συγκεκριμένα την προπηκτική δραστηριότητα του αντίστοιχου παράγοντα πήξης, προκαλώντας δυσκολία στη διαχείριση των αιμορραγιών. Οι αναστολείς χαρακτηρίζονται με δύο τρόπους — με τον τίτλο και την ανοσολογική απόκριση. Ο τίτλος αναφέρεται στην ανασταλτική ικανότητα του πλάσματος του ασθενή να εξουδετερώσει τον παράγοντα πήξης σε φυσιολογικό πλάσμα. Αναστολέας υψηλού τίτλου ορίζεται ο έχων 5 μονάδες Bethesda (BU) ή περισσότερες ενώ αναστολέας χαμηλού τίτλου είναι ο έχων τιμή αποκοπής (cut off value - συνήθως 0.6 BU) και έως 5 BU. Οι ασθενείς με τίτλο μικρότερο από 5 BU χωρίζονται σε εκείνους στους οποίους παρουσιάζεται αναμνηστικά ταχεία απόκριση σε έγχυση παράγοντα (δηλ. υψηλή απόκριση) και εκείνους που δεν εμφανίζουν τέτοια απόκριση (δηλαδή χαμηλή απόκριση). Ο χαρακτηρισμός αυτός είναι σημαντικός γιατί οι ασθενείς με αναστολείς χαμηλού τίτλου και χαμηλής απόκρισης μπορεί να αντιμετωπιστούν με την τυπική θεραπεία υποκατάστασης, αν και με αυξημένες δόσεις για να αντιμετωπιστεί ο

αναστολέας. Οι ασθενείς με υψηλό τίτλο ή αναστολείς υψηλής απόκρισης μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά μόνο με BPAs, εκτός εάν εξαλειφθεί ο αναστολέας.

Η χρήση κατ'επίκλησης θεραπείας για την αντιμετώπιση αιμορραγικών επεισοδίων σε άτομα με αναστολείς μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική από ό, τι σε εκείνους χωρίς αναστολείς και να οδηγήσει σε σημαντική βλάβη των αρθρώσεων και να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής (QoL) καθώς και αυξημένο ποσοστό θανάτων σχετιζόμενων με την αιμορροφιλία. Παρά το γεγονός ότι η προφύλαξη με BPAs σε ασθενείς με αναστολείς οδηγεί σε βελτίωση των αποτελεσμάτων, ειδικά όταν η αγωγή ξεκινά νωρίς, και μειώνει τη βλάβη των αρθρώσεων κοινών και άλλες αιμορραγίες (45% - 72%), συχνά το αποτέλεσμα δεν είναι το ίδιο όπως με την προφύλαξη σε ασθενείς χωρίς αναστολείς. Υπάρχει επίσης μια μεταβλητή απόκριση στην προφύλαξη, η οποία επισημαίνει την ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπεία σε άτομα με αναστολείς.

Η πορεία φαίνεται ελπιδοφόρος με τη χορήγηση άδειας από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για το Hemlibra® (emicizumab της Roche) το Φεβρουάριο του 2018 για προληπτική θεραπεία προφύλαξης κατά αιμορραγικών επεισοδίων σε άτομα με αιμορροφιλία A με αναστολείς του παράγοντα VIII. Μελέτες έχουν δείξει μείωση > 70% σε ποσοστά αιμορραγίας σε ασθενείς με αναστολέα σε σύγκριση με το προηγούμενο σχήμα προφύλαξης.

Με βάση τις σημερινές γνώσεις, η προφύλαξη θα πρέπει να θεωρείται επιλογή σε ασθενείς με αναστολέα που έχουν βιώσει μια απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, συχνές μυοσκελετικές αιμορραγίες και αυθόρμητη αιμορραγία που μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής αλλά και σε ασθενείς που έχουν αποτύχει ως την α επαγωγής ανοσοανοχής (ITI). Ο θεραπευτικός στόχος για τον ασθενή που πάσχει από χρόνιους αναστολείς πρέπει να είναι ο ίδιος όπως στους αιμορροφιλικούς ασθενείς χωρίς αναστολείς.

Πίνακας 7: Συνεχείς παράγοντες παράκαμψης δράσης (bypassing agents), επαγωγή ανοσοανοχής, και θεραπεία άνευ υποκατάστασης σε κλινικές δοκιμές για αναστολείς

Αριθμός NCT	Τίτλος	Χορηγός	Παράγοντας VIII	Παράγοντας IX	Φάση I II III	Ημερομηνία Ολοκλήρωσης
NCT02448680 (Wilfactin®)	A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa	LFB (USA)	NAI	NAI		Αυγ-17
NCT02919800 (MOD-5014)	A Single-dose, Dose-escalation Study of a Long-acting MOD-5014 in Healthy Adult Male	Opko Biologics	NAI	NAI		Μαι-18
NCT02484638 (CSL689)	Study of Recombinant Factor VIIa Fusion Protein (rVIIa-FP, CSL689) for On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Patients with Hemophilia A or B	CSL Behring	NAI	NAI		Ιουν-18
NCT02571569 (BAY 1093884)	A Single Escalating Dose and Multiple Dose Study of BAY 1093884 in Subjects with Severe Hemophilia Types A or B, With or Without Inhibitors	Bayer	NAI	NAI		Ιουλ-18
NCT03407651 (Marzeptacog Alfa)	Study of Coagulation Factor VIIa Variant Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects with Hemophilia A and B	Catalyst Biosciences	NAI	NAI		Ιουλ-18
NCT03417102 (Fitusiran)	A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients with Inhibitors	Alnylam/Sanofi	NAI	NAI		Ιουλ-19
NCT03196284 (Concizumab)	A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors	Novo Nordisk	NAI	NAI		Οκτ-19
NCT03103542 (Elocta®/Eloctate®)	Study of rFVIIIc for ITI in Haemophilia A Patients with Inhibitors Who Have Failed Previous ITI Therapies (ReITrate)	Bioverativ (a Sanofi Company) /Sobi	NAI	NAI		Απρ-20
NCT03191799 (Hemlibre®)	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment (verITI-8 Study)	Hoffmann-La Roche	NAI	NAI		Σεπ-20
NCT03093480 (Elocta®/Eloctate®)	A Study to Evaluate Efficacy of rFVIIIc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Participants With Inhibitors	Bioverativ (a Sanofi Company) /Sobi	NAI	NAI		Δεκ-20

Παράγοντες παράκαμψης (Bypassing agents)

Υπάρχουν πολλά προϊόντα ενεργοποιημένου ανασυνδυασμένου παράγοντα VII (rFVIIa) σε κλινικές δοκιμές που λαμβάνουν χώρα παγκοσμίως. Το LR769 της LFB USA ολοκλήρωσε τη δοκιμή στα τέλη του 2017 και το MOD-5014 της Orko Biologics αναμένεται να ολοκληρώσει τις δοκιμές τον Μάιο του 2018 για την αγορά του Ισραήλ. Επιπλέον, η CSL Behring χρησιμοποιεί την τεχνολογία σύντηξης για να επεκτείνει τον χρόνο ημίσειας ζωής του rFVIIa προσαρτώντας αλβουμίνη στο μόριο (rFVIIa-FP), σήμερα σε δοκιμή Φάσης III. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της rFVIIa-FP με την υψηλότερη δόση που ερεύνησε η μελέτη ήταν 8,5 ώρες, μέτρηση που αντιπροσωπεύει τρεις με τέσσερις φορές αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής σε σχέση με το rFVIIa. Το Marzeptacog alfa της από Catalyst Bioscience, επί του παρόντος σε δοκιμές Φάσης II, είναι παράγοντας VIIa με υψηλότερη δραστηριότητα πρόκλησης θρόμβων στο σημείο της αιμορραγίας. Παρέχει επίσης τη δυνατότητα χορήγησης με υποδόρια έγχυση για προφυλακτική θεραπεία σε ασθενείς με αναστολές. Τα αποτελέσματα των δοκιμών αναμένονται το Δεκεμβρίου του 2018.

Επαγωγή ανοσοανοχής (Immune Tolerance Induction (ITI))

Όσον αφορά τη θεραπεία σε ασθενείς με αναστολέα, η καλύτερη επιλογή ήταν πάντα η εξάλειψη του αναστολέα, με χρήση υψηλών δόσεων παράγοντα VIII για περίπου 12-18 μήνες. Με την έλευση των νέων προϊόντων και τις διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, αυτή η οπτική μπορεί να αλλάξει όσον αφορά την καθημερινή θεραπεία ατόμων με αναστολέα. Ωστόσο, όταν πρόκειται για την αντιμετώπιση αιμορραγιών που συμβαίνουν με νέες θεραπείες, μια χειρουργική επέμβαση ή τη διαχείριση τραύματος, η πλέον προβλέψιμη απόκριση στην αιμορραγία σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η θεραπεία με παράγοντα VIII. Στα επόμενα χρόνια ενδέχεται να δούμε μια σημαντική εξέλιξη στον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιείται η επαγωγή ανοσοανοχής (ITI) για την εξάλειψη αναστολέα.

Στην μελέτη SIPPET, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πλάσμα παράγοντα VIII, που περιείχε παράγοντα von Willebrand είχαν χαμηλότερο δείκτη εμφάνισης αναστολέων από εκείνους που έλαβαν ανασυνδυασμένο παράγοντα VIII. Μία από τις προτεινόμενες αιτίες για την εξέλιξη αυτή ήταν το γεγονός ότι το μόριο του παράγοντα VIII προσαρτάται κυρίως στο μόριο του παράγοντα von Willebrand και, ως εκ τούτου, το μόριο του παράγοντα von Willebrand μπορεί να καλύπτει τα μέρη του μορίου του παράγοντα VIII στα οποία προσαρτάται ο αναστολέας. Αυτό μπορεί να δώσει χρόνο για να συνηθίσει το σώμα στον ξένο παράγοντα VIII, να μειώσει την ανοσοαπόκριση και να σταματήσει την παραγωγή αναστολέα. Υπάρχουν ορισμένες διεθνείς δοκιμές που ερευνούν περαιτέρω τις επιπτώσεις χρήσης σκευασμάτων παράγοντα VIII που περιέχουν παράγοντα von Willebrand για την εξάλειψη των αναστολέων.

Με την ιδέα της πρόληψης της δράσης προσάρτησης του αναστολέα σε συγκεκριμένες θέσεις του μορίου παράγοντα VIII, το ερώτημα θα μπορούσε να γίνει πιο θεωρητικό, διερευνώντας κατά πόσο ένα σκεύασμα παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής θα μπορούσε να είναι ευεργετικό για τον ασθενή. Θα μπορούσε ένα διαφορετικό μόριο, όπως το Fc που προσαρτάται στο μόριο του παράγοντα VIII, να παρέχει παρόμοια προστασία, καλύπτοντας τα ίδια μέρη όπως ο παράγοντας von Willebrand; Οι δοκιμές RelTlerate και verITI-8 της Sobi/Bioverativ (εταιρείας της Sanofi) για ασθενείς που απέτυχαν ως προς την επαγωγή ανοσοανοχής (ITI) και εκείνους που πέτυχαν επαγωγή ανοσοανοχής για πρώτη φορά, αντίστοιχα, στοχεύει να διερευνήσει εάν υπάρχει επιπρόσθετο όφελος στη χρήση παράγοντα VIII με δέσμευση Fc στην επαγωγή ανοσοανοχής. Τα αποτελέσματα από αυτές τις δοκιμές αναμένονται το 2020.

Θεραπείες άνευ υποκατάστασης (Non-replacement therapies -NRTs)

Η ανάπτυξη Θεραπειών μη-υποκατάστασης (παράγοντα) (NRTs) που μιμούνται τους παράγοντες VIII ή/και IX μπορεί πιθανώς να έχει τον μεγαλύτερο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής σε ασθενείς με αναστολές, ειδικά σε εκείνους που έχουν αποτύχει ως προς την επαγωγή ανοσοανοχής. Πρόσθετο όφελος αποτελεί το γεγονός ότι πολλές από αυτές τις NRT χορηγούνται με υποδόρια έγχυση σε εβδομαδιαία ή μηνιαία βάση.

Η emicizumab (Hemlibra® της Hoffman-La Roche Pharmaceutical) είναι ένα bispecific αντίσωμα που γεφυρώνει τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX (FIXa) και τον παράγοντα X (FX) προκειμένου να αποκαταστήσει τη λειτουργία των απόντων ενεργοποιημένων παραγόντων VIII (FVIIIa) που είναι απαραίτητοι για την αποτελεσματική αιμόσταση. Η «δραστηριότητα παράγοντα VIII» της emicizumab σε προ-κλινικές μελέτες εκτιμάται ότι ισοδυναμεί με 10% έως 15% των κανονικών επιπέδων δραστηριότητας παράγοντα VIII με εβδομαδιαίες υποδόριες ενέσεις. Η emicizumab έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην πρόληψη αιμορραγίας σε ασθενείς με παράγοντα VIII με αναστολές, γεγονός που οδήγησε στις πρόσφατες εγκρίσεις από την EMA και τον FDA για προφύλαξη έναντι αιμορραγικών επεισοδίων σε άτομα με αιμοφιλία Α με αναστολές παράγοντα VIII. Ωστόσο, δεν έχει εγκριθεί για κατ'επίκληση χρήση λόγω της μορφής της. Ως εκ τούτου, συμπληρωματικές θεραπείες παράγοντα πήξης θα πρέπει να χορηγούνται ενδοφλεβίως σε περιπτώσεις ελαφριάς αιμορραγίας (breakthrough bleed), όπως συμβαίνει σήμερα με όλα τα σχήματα προφύλαξης

(παράγοντες παράκαμψης (bypassing agents) ή παράγοντας VIII).

Η emicizumab έχει λάβει έγκριση για θεραπεία προφύλαξης κατά της αιμορραγίας και όχι για θεραπεία ελαφριάς αιμορραγίας (breakthrough bleeding). Η δοκιμή αναστολέων σε ενήλικες (HAVEN 1) έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν emicizumab σημείωσαν μείωση κατά 87% ως προς τα υπό διαχείριση αιμορραγικά επεισόδια σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν emicizumab. 63% του συνόλου των ασθενών που έλαβαν emicizumab δεν εκδήλωσαν αιμορραγικά επεισόδια που έρχονταν σε επείγουσα ανάγκη. Η προφυλακτική θεραπεία με emicizumab έδειξε 79% μείωση των υπό διαχείριση αιμορραγικών επεισοδίων σε σύγκριση με το προηγούμενο σχήμα προφύλαξης με παράγοντες παράκαμψης, που είναι το τρέχον βέλτιστο πρότυπο περίθαλψης. Η μακροπρόθεσμη αξιολόγηση των υπό διαχείριση αιμορραγιών σε διαστήματα 24 εβδομάδων έδειξε αύξηση του ποσοστού των μηδενικών υπό διαχείριση αιμορραγιών κατά τις πρώτες 24 εβδομάδες έως το διάστημα των 48-72 εβδομάδων. Συνολικά, ο αριθμός των αιμορραγιών κατά τις οποίες απαιτήθηκε θεραπεία μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου, ενδεχομένως επειδή οι καταπονημένες αρθρώσεις αιμορράγησαν λιγότερο, ενδυναμώθηκαν και προστατεύονταν πλέον από περαιτέρω αιμορραγία. Αυτό μπορεί να ισχύει επίσης για ασθενείς με αιμορροφιλία Α χωρίς αναστολείς. Θα ληφθεί επίσης υπόψη για πιθανή ευρύτερη χρήση του emicizumab. Ωστόσο, ο πληθυσμός ασθενών με αιμορροφιλία βασίζεται στην τακτική «εάν αμφιβάλλεις, θεράπευσε» και η προσέγγιση αυτή πιθανώς να πρέπει να επανεξεταστεί με τη χρήση του emicizumab. Το επόμενο στάδιο είναι η έγκριση του emicizumab σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α χωρίς αναστολείς. Αυτή η κοόρτη μελετάται στην δοκιμή HAVEN 3 Φάσης III ενώ τα αποτελέσματα και η πιθανή αδειοδότηση αναμένονται έως το 2019. Επιπλέον δοκιμές εξετάζουν την παράταση του χρόνου μεταξύ των δόσεων με στόχο την μια δόση κάθε τέσσερις εβδομάδες σε ασθενείς με ή χωρίς αναστολείς.

Στη δοκιμή HAVEN 1 για ασθενείς με αναστολείς, τρεις ασθενείς που έλαβαν 100u/kg/ 24hr aPCC (FEIBA® της Shire) για > 24 ώρες (FEIBA® της Shire) εκδήλωσαν θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, ενώ ένας εξ αυτών συνέχισε να εκδηλώνει συνεχείς αιμορραγίες και κατέληξε λόγω της αιμορραγίας αφού ήταν αδύνατον να εντοπιστεί η πηγή της αιμορραγίας και ο ασθενής αρνείτο τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω προσωπικών πεποιθήσεων. Επιπλέον, δύο ασθενείς που έλαβαν 100u/kg/ 24hr aPCC (FEIBA® της Shire) για > 24 ώρες εκδήλωσαν θρομβωτικές επιπλοκές. Μελέτες δείχνουν ότι το aPCC μπορεί να ενισχύσει σημαντικά την παραγωγή θρομβίνης μέσω του emicizumab και η τρέχουσα υπόθεση είναι ότι αυτό αποτελεί αποτέλεσμα της παρουσίας παράγοντα IXa και X στο aPCC. Επί του παρόντος θεωρείται απίθανο αυτό το πρόβλημα να εκδηλωθεί σε ασθενείς χωρίς αναστολείς που χρησιμοποιούν το συμπύκνωμα παράγοντα VIII, αλλά αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάντα τονίζουν τις πιθανές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν λόγω διαφορετικών μηχανισμών ρύθμισης της διαδικασίας πήξης. Ο καλύτερος συνδυασμός θεραπειών με ή χωρίς παράγοντες παραμένει ένα σημαντικό ζήτημα που απαιτεί πρόσθετες μελέτες και εκτεταμένη πληροφόρηση μεταξύ ιατρών και ασθενών.

Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι κατέληξαν ακόμα τέσσερις ασθενείς. Τρεις από αυτές τις τέσσερις περιπτώσεις αφορούσαν αιτήματα παρηγορητικής θεραπείας ασθενών με πολύ σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή συνθήκες για τους οποίους είχαν δοκιμασθεί όλες οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Οι διαθέσιμες πληροφορίες είναι περιορισμένες σε αυτές τις περιπτώσεις καθώς οι θεράποντες ιατροί θέλουν να εξασφαλίσουν ότι τηρείται το απόρρητο του ασθενούς. Ωστόσο, η δήλωση που εξέδωσε η Roche στις 18 Μαρτίου 2018, διευκρινίζει ότι σε κάθε μία από τις τέσσερις περιπτώσεις, η αξιολόγηση του θεράποντα ιατρού ανέφερε ότι η αιτία θανάτου δεν σχετιζόταν με το Hemlibra®.

Τον Απρίλιο του 2018, ένας ασθενής με αναστολείς, στην κλινική δοκιμή HAVEN 2 φάσης III, ανέπτυξε ένα εξουδετερωτικό αντίσωμα κατά του Hemlibra®. Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει και με το Hemlibra® πιθανότητα ανάπτυξης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου. Το αντίσωμα κατά του φαρμάκου οδήγησε σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του Hemlibra® και αποφασίστηκε να διακοπεί η θεραπεία ενώ ο ασθενής επέστρεψε στο προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα. Με περισσότερα από 600 άτομα υπό θεραπεία, αυτή είναι η πρώτη επιβεβαιωμένη αναφορά ανιχνεύσιμου αντισώματος κατά φαρμάκου με αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα. Βρίσκεται σε εξέλιξη η παρακολούθηση της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου Hemlibra. Μια μακροπρόθεσμη μελέτη επέκτασης για την αξιολόγηση του προϊόντος βρίσκεται σε δοκιμή Φάσης III και αναμένεται τον Σεπτέμβριο του 2020.

Οι άλλες μέθοδοι που διερευνώνται υπό την κατηγορία NRT χρησιμοποιούν μια διαφορετική προσέγγιση. Ωστόσο, η γενικότερη έννοια είναι σχετικά παρόμοια. Στην κανονική πήξη, υπάρχουν παράγοντες που προάγουν την πήξη, όπως ο παράγοντας VIII ή ο παράγοντας IX, καθώς και μόρια (αντιπηκτικά) που εμποδίζουν την υπερβολική πήξη (θρόμβωση). Αυτοί οι δύο τύποι είναι σε ισορροπία, η οποία διαταράσσεται όταν λείπει ένας τύπος, όπως ο

παράγοντας VIII ή IX στην αιμορροφιλία. Η ιδέα αυτών των θεραπειών είναι να αποκατασταθεί η ισορροπία σε χαμηλότερο επίπεδο, με μείωση των επιπέδων των αντιπηκτικών. Οι NRT που διερευνώνται περιλαμβάνουν τον αναστολέα της αντι-θρομβίνης (AT), τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor -TEPI) και την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (aPC).

Το Fitusiran (Sanofi Genzyme/Alnylam) είναι ένα συνθετικό μικρό RNA (siRNA) που βρίσκεται επί του παρόντος σε δοκιμές Φάσης III για ασθενείς με αιμορροφιλία με και χωρίς αναστολείς. Μηνιαίες υποδόριες ενέσεις με fitusiran μειώνουν τα επίπεδα αντιθρομβίνης περίπου στο 20% των φυσιολογικών τιμών και αυτή η μείωση φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη αιμορραγιών, με 33 ασθενείς (στη μελέτη επέκτασης ανοιχτού τύπου Φάσης II) να εκδηλώνουν διάμεσα ποσοστά αιμορραγίας σε ετήσια βάση (ABRs) της τάξης του 1,0 και 48% των ασθενών να μην εκδηλώνει αιμορραγία.

Ωστόσο, τον Σεπτέμβριο του 2017, όλες οι δοκιμές ανεστάλησαν μετά τον θάνατο ενός ασθενούς. Ο ασθενής είχε ο ίδιος αντιμετωπίσει μυοσκελετικό τραυματισμό με συμπύκνωμα παράγοντα και στη συνέχεια εκδήλωσε πονοκέφαλο. Είχε λανθασμένα διαγνωστεί με εγκεφαλική αιμορραγία (υπαραχνοειδή αιμορραγία) βάσει ευρημάτων αξονικής τομογραφίας και είχε αντιμετωπιστεί με υψηλής έντασης συμπύκνωμα παράγοντα VIII. Δυστυχώς, ο ασθενής κατέληξε. Μετά το θάνατό του, η αναθεώρηση από εμπειρογνώμονα των απεικονιστικών εξετάσεων αποκάλυψε ότι ο ασθενής είχε πράγματι θρόμβο (θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου), αλλά όχι αιμορραγία. Ως εκ τούτου, ανεστάλη η κλινική δοκιμή. Το Δεκέμβριο του 2017, ο FDA συμφώνησε για την επανέναρξη της δοκιμής σε συμμόρφωση με τα νέα μέτρα άμβλυνσης των κινδύνων σε κλινικές δοκιμές, καθώς και τις κατευθυντήριες γραμμές πρωτοκόλλων και πρόσθετη πληροφόρησης ερευνητών και ασθενών σχετικά με τις μειωμένες δόσεις του παράγοντα αντικατάστασης ή των παραγόντων παράκαμψης (bypassing agents) για τη θεραπεία ελαφριών αιμορραγιών στις μελέτες με fitusiran.

Υπάρχουν τρία προϊόντα που χρησιμοποιούν την προσέγγιση αντι-TFPI: Το PF-06741086 της Pfizer και το concizumab της Novo Nordisk, σε κλινικές δοκιμές Φάσης II, καθώς και το BAY 1093884 της Bayer που βρίσκεται σε Φάση I. Οι αντι-TFPI αρχικά χρησιμοποιούνταν σε συνδυασμό με την παράγοντες παράκαμψης σε ασθενείς με αναστολείς. Υπάρχουν δύο προϊόντα που χρησιμοποιούν τις αντι-TFPI προσεγγίσεις, το PF-20 της Pfizer, το οποίο βρίσκεται υπό κλινική δοκιμή Φάσης II και το BAY 1093884 της Bayer που βρίσκεται σε δοκιμή Φάσης I. Τα αποτελέσματα των δοκιμών Φάσης I δείχνουν μείωση των επιπέδων φυσιολογικής TFPI κατά 20%, που συνδέονται με μειωμένο χρόνος πήξης. Ως εκ τούτου το σκεύασμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σε θεραπεία προφύλαξης σε ασθενείς με αιμορροφιλία με υποδόρια χορήγηση (εβδομαδιαία ή μηνιαία).

Μια άλλη προσέγγιση είναι αυτή της αναστολής της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (aPC). Η στόχευση της αντιπηκτικής επίδρασης της aPC έχει αποκαταστήσει την αιμόσταση σε μοντέλα ποντικών με αιμορροφιλία στη φάση προ-κλινικής μελέτης και η εταιρεία Arcintex αναμένεται να καταθέσει αίτηση για δοκιμές Φάσης I για αιμορροφιλία στο εγγύς μέλλον.

Μαζί με τις σημαντικές δυνατότητες βελτίωσης που έχουν να προσφέρουν στην ποιότητα ζωής τα NRT, προκύπτουν άγνωστες πτυχές της δράσης τους. Τα NRT δεν προλαμβάνουν όλες τις αιμορραγίες και ο αντίκτυπός τους στον καταρράκτη πήξης συμβάλλει τόσο στην πολυπλοκότητα της διαχείρισης περιστατικών αιμορραγίας όσο και της αιμορροφιλίας ως νόσου. Η θεραπεία με concizumab συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα D-dimer (που λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς με θρομβωτικές διαταραχές), αν και η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης είναι άγνωστη. Η εμπειρία με τις ουσίες emicizumab και fitusiran απαιτεί μεγαλύτερη προσοχή ως προς τα θρομβωτικά αποτελέσματα, ειδικά όταν οι ουσίες αυτές συνδυάζονται με άλλες θεραπείες.

Η χρήση των NRT είναι ακόμα πιο πολύπλοκη, καθώς οι τρέχουσες εργαστηριακές αναλύσεις για τη μέτρηση των επιπέδων παράγοντα πήξης μπορεί να μην παρέχουν τα πλέον κατάλληλα στοιχεία ενώ πιθανώς να απαιτούνται πρόσθετες εργασίες για την παρακολούθηση αυτών των θεραπειών τόσο στα κέντρα ολοκληρωμένης φροντίδας όσο και εκτός των ειδικών κέντρων.

Γονιδιακή θεραπεία

Για πολλά χρόνια, η ελπίδα για τα άτομα με αιμορροφιλία χωρίς αναστολείς ήταν η γονιδιακή θεραπεία, η οποία θα τους επέτρεπε να ζήσουν μια ζωή απαλλαγμένη από εγχύσεις, αιμορραγίες και προοδευτική βλάβη των αρθρώσεων. Την ίδια ελπίδα είχαν και οι ασθενείς με αναστολείς. Ενώ ο πληθυσμός των ασθενών χωρίς αναστολείς είναι πιθανό να δει τη γονιδιακή θεραπεία στην πράξη μέχρι το 2023, αυτό είναι απίθανο για τους ασθενείς με αναστολείς καθώς οι τρέχουσες κλινικές δοκιμές αποκλείουν προς το παρόν άτομα με ιστορικό αναστολέων.

Υπάρχουν ορισμένες εκτιμήσεις ως προς το μηχανισμό δράσης των αναστολέων, και πώς μπορεί αυτοί να επηρεαστούν, που επί του παρόντος δικαιολογούν τον αποκλεισμό των ατόμων από τις δοκιμές. Στις τρέχουσες δοκιμές, χορηγείται γονιδιακή θεραπεία και, στη συνέχεια, υπάρχει μια πρώτη απόκριση κατά την οποία τα επίπεδα παράγοντα VIII ή IX αυξάνουν. Στους ασθενείς χωρίς αναστολείς, ο υπολογισμός του ποσού του παράγοντα VIII και IX που παράγεται είναι απλός: το γονίδιο εγχέεται, το σώμα παράγει ορισμένο επίπεδο παράγοντα και γίνεται η μέτρηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το σώμα εκδηλώνει ανοσοαπόκριση στο καψίδιο, τον φάκελος μέσα στον οποίο περιέχεται το γονίδιο. Η απόκριση αυτή ανιχνεύεται μέσω των αυξημένων επιπέδων ALT στο ήπαρ. Εάν συμβεί αυτό, τότε υπάρχει μείωση στην έκφραση του παράγοντα VIII ή IX που παράγεται, που και πάλι μπορεί να μετρηθεί.

Οι μετρούμενη απόκριση παραγωγής του παράγοντα VIII ή IX και ο χρόνος που χρειάζεται για να ανιχνευθεί μπορεί να διαφέρουν σε ασθενείς με αναστολέα. Υπάρχει λόγος να ελπίζουμε ότι η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για άτομα με αναστολείς στο μέλλον. Ωστόσο, επί του παρόντος δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές σε εξέλιξη για ασθενείς με αναστολείς.

Ένα από τα πρώτα βήματα προς την ένταξη των ασθενών με αναστολείς σε κλινικές δοκιμές είναι η δοκιμή Sangamo, που δεν αποκλείει ασθενείς με παροδικό αναστολέα στην παιδική ηλικία. Το EHC περιμένει με ανυπομονησία να παρουσιάσει την πρώτη γονιδιακή θεραπεία σε ασθενείς με αναστολείς στο μέλλον υπό αυτή την ενότητα. Αν θέλετε να λάβετε περισσότερες λεπτομέρειες για τις τρέχουσες δοκιμές, παρακαλούμε ανατρέξτε στα υπόλοιπα άρθρα του παρόντος ενημερωτικού δελτίου.

ΝΕΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ VON WILLEBRAND

Έχουν γίνει πολλές αλλαγές τα τελευταία χρόνια, σε προϊόντα που περιέχουν παράγοντα von Willebrand (vWF). Κύριος στόχος τους ήταν η διαφοροποίηση της αναλογίας του παράγοντα vW έναντι του παράγοντα VIII. Τα προϊόντα είχαν ποσοστό κοντά στο 1 IU για τον παράγοντα vW και 2 IU για τον παράγοντα VIII (1:2). Καθώς οι ασθενείς με νόσο von Willebrand (vWD) έχουν στις περισσότερες περιπτώσεις έχουν φυσιολογικά επίπεδα παράγοντα VIII, υπάρχει μια σειρά από ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη θεραπεία των ατόμων με vWD με σκευάσματα που περιέχουν παράγοντα VIII καθώς και παράγοντα von Willebrand.

Το Wilate® της Octapharma είναι πιο κοντά σε αναλογία 1 IU παράγοντα von Willebrand προς 1 IU του παράγοντα VIII. Το Voncento® της CSL Behring έχει αναλογία 2.4 IU παράγοντα von Willebrand προς 1 IU παράγοντα VIII. Το Willfact®/Willfactin® της LFB είναι υψηλής καθαρότητας συμπύκνωμα παράγοντα vW με παράγοντα VW/VIII.

Τον Δεκέμβριο του 2015, το πρώτο ανασυνδυασμένο προϊόν παράγοντα von Willebrand έγινε διαθέσιμο στις ΗΠΑ, με την ονομασία Vonvendi® από τη Shire. Το προϊόν αυτό δεν έχει λάβει ακόμα άδεια στην Ευρώπη, ενώ οι δοκιμές ως προς την προφύλαξη και τον παιδιατρικό πληθυσμό αναμένονται να ολοκληρωθούν το 2019 και 2020, αντίστοιχα. Μια δοκιμή σε γυναίκες με βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία σε πληθυσμό ασθενών με vWD τύπου 1 βρίσκεται επίσης σε εξέλιξη και αναμένεται να ολοκληρωθεί έως το 2022. Στην Ευρώπη, το προϊόν θα υποβληθεί για αδειοδότηση με την ονομασία Veyvondi®.

ΤΟ ΤΟΠΙΟ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

Τα τελευταία πέντε χρόνια έχει σημειωθεί σημαντικός αριθμός αλλαγών στο τοπίο της αιμορροφιλίας, όχι μόνο ως προς τον αριθμό και τη διαφοροποίηση των νέων προϊόντων, αλλά και ως προς την ανάπτυξη εταιρειών τεχνοβλαστών (spin offs), τις συγχωνεύσεις και τις εξαγορές εταιρειών, που οδήγησαν σε πολλές αλλαγές ονομάτων εταιρειών. Αυτό είναι ένα σύντομο άρθρο που συνοψίζει ορισμένες από αυτές τις αλλαγές σχετικά με τις εταιρείες που αναφέρονται σε αυτό το δελτίο. Ενώ αυτό δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε επίπεδο μεμονωμένων χωρών, καθώς η εταιρεία που προμηθεύει τα προϊόντα σε αυτή τη χώρα θα χρησιμοποιεί το όνομα με το οποίο έχει καταχωρηθεί, μπορεί να είναι χρήσιμο όταν προσπαθείτε να αναζητήσετε πληροφορίες για προϊόντα και δοκιμές που πιθανώς να πραγματοποιούνται από μια από τις συνεργαζόμενες εταιρείες, ή μια εταιρεία της οποίας το όνομα πιθανώς να έχει αλλάξει κατά τη φάση ανάπτυξης.

Το 2015, η Baxter δημιούργησε μια νέα εταιρεία τεχνοβλαστό με το όνομα Baxalta, που επικεντρώθηκε στα προϊόντα με αιμορροφιλία. Τον Ιούνιο του 2016 η Baxalta εξαγοράστηκε από την Shire. Η Shire μόλις είχε εξαγοραστεί από την Takeda.

Η Swedish Orphan Biovitrum (Sobi) ασχολείται με τη διαδικασία ανάπτυξης και κατασκευής φαρμάκων ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης από την εποχή που πρωτοαναπτύχθηκε η τεχνολογία αυτή πριν από περίπου 30 χρόνια. Το 2004, η Biovitrum άρχισε να κατασκευάζει τα προϊόντα της Wyeth (πλέον Pfizer) ReFacto® και ReFacto AF/Xyntha®. Η Sobi συνεταιρίστηκε με την Syntonix για την ανάπτυξη σκευασμάτων παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής. Η Syntonix στη συνέχεια εξαγοράστηκε από την Biogen Idec και το 2016 η Biogen Idec δημιούργησε τεχνοβλαστό εταιρεία με το όνομα Bioverativ και πεδίο εξειδίκευσης την αιμορροφιλία. Όσον αφορά τα συνεργατικά σχήματα, η Sobi και η Bioverativ (εταιρεία της Sanofi) συνεργάζονται για την ανάπτυξη και την εμπορία των Alprolix® και Elocta®/Eloctate®. Η Sobi κατέχει τα τελικά δικαιώματα ανάπτυξης και εμπορίας στο έδαφός της (δηλαδή στις αγορές της Ευρώπης, Βόρειας Αφρικής, Ρωσίας και Μέσης Ανατολής). Η Bioverativ έχει τα τελικά δικαιώματα ανάπτυξης και εμπορίας στη Βόρεια Αμερική και όλες τις άλλες περιοχές του κόσμου, εκτός του εδάφους της Sobi και έχει την ευθύνη κατασκευής για τα Elocta®/Eloctate® και Alprolix®.

Τον Μάρτιο του 2018, η Sanofi ανακοίνωσε την εξαγορά της Bioverativ. Μέσω αυτής και άλλων δύο επιχειρηματικών βημάτων - τη σχεδιαζόμενη εξαγορά της Ablynx και την συμφωνία που αναφέραμε προηγουμένως για το fitusiran, δημιουργείται ένα franchise στον τομέα των σπάνιων αιματολογικών διαταραχών. Η Chugai, η Ιαπωνική εταιρεία που ανέπτυξε το ACE910, το οποίο ονομάστηκε emicizumab και διατίθεται στην αγορά ως Hemlibra®, έχει εισέλθει σε στρατηγική συμμαχία με την Roche και την Genentech. Η Roche θα διαθέσει στην αγορά το Hemlibra® στην Ευρώπη ενώ η Genentech θα το κυκλοφορήσει στις ΗΠΑ και η Chugai στην αγορά της Ιαπωνίας.

Στο χώρο της γονιδιακής θεραπείας, η Spark Therapeutics αναπτύσσει γονιδιακή θεραπεία για την αιμορροφιλία Β σε συνεργασία με την Pfizer. Ωστόσο, η Spark Therapeutics διατηρεί τα παγκόσμια δικαιώματα εμπορίας της γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία Α. Η Pfizer συνεργάζεται με την Sangamo για την αιμορροφιλία Α. Η Sangamo θα είναι υπεύθυνη για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής Φάσης Ι/ ΙΙ του SB-525 καθώς και για ορισμένες δραστηριότητες κατασκευής. Η Pfizer θα είναι έχει την λειτουργική και οικονομική ευθύνη για την μεταγενέστερη έρευνα, ανάπτυξη, κατασκευή και εμπορία του SB-525. Η Bayer συνεργάζεται με την Ultragenix για τη γονιδιακή θεραπεία αιμορροφιλίας Α και αναμένεται να ξεκινήσει δοκιμές Φάσης Ι αργότερα μέσα στο έτος (2018).

Με τόσες πολλές νέες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της γονιδιακής θεραπείας, το τοπίο στον τομέα της αιμορροφιλίας αναμφισβήτητα θα αλλάξει ξανά στους μήνες και τα χρόνια που θα έρθουν. Το παρόν ενημερωτικό έντυπο θα παρέχει ενημερώσεις σε τακτική βάση.

Για το EHC: <https://www.ehc.eu/>

Για τον ΣΠΕΑ:

Στουρνάρη 51, 104 32, Αθήνα

Τηλ. - Φαξ: 210. 5232667

email: info@hemophiliasociety.gr

www.hemophiliasociety.gr

