



Нови леченя на хемофилия и други нарушения на кръвосъсирването: Периодичен преглед на Европейския Консорциум по Хемофилия

2020 Второ издание

ноември 2020 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

АКЦЕНТИ	5
АКТУАЛИЗАЦИЯ НА НОВИТЕ ЛЕЧЕНИЯ ЗА ХЕМОФИЛИЯ А	6
Заместителни терапии.....	6
Незаместителни терапии	7
Генна терапия.....	11
АКТУАЛИЗАЦИЯ НА НОВИТЕ ЛЕЧЕНИЯ ЗА ХЕМОФИЛИЯ В.....	14
Заместителни терапии.....	14
Генна терапия.....	15
АКТУАЛИЗАЦИЯ НА НОВИТЕ ЛЕЧЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТИ С ХЕМОФИЛИЯ А и В и ИНХИБИТОРИ ..	20
Байпас агенти	20
Незаместителни терапии	20
АКТУАЛИЗАЦИЯ НА НОВИТЕ ТЕРАПИИ ЗА ПАЦИЕНТИ С ХЕМОФИЛИЯ А И В.....	23
Незаместителни терапии	23
АКТУАЛИЗАЦИЯ НА НОВИТЕ ТЕРАПИИ ЗА ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ФОН ВИЛЕБРАНД.....	26
Таблица на терапиите	27

Забележка:

Европейският консорциум по хемофилия (ЕНС) издава тази публикация предимно като учебно средство за нашите Национални организации-членове (НМО). Целта ни, в тази непрекъснато променяща се терапевтична среда, е периодично да публикуваме новостите. Съдържащата се тук информацията и изразените становища представляват колективния принос на Работната група за нови продукти на ЕНС. ЕНС не е медицинско звено и при никакви обстоятелства не препоръчва специфично лечение за конкретни лица. ЕНС не декларира, изрично или косвено, че дозите на лекарствата или другите препоръки за лечение в тази публикация са правилни. Поради тези причини, ЕНС настоятелно препоръчва на пациентите да потърсят съвети от медицински специалисти и да се запознаят с материалите за пациента, предоставени от фармацевтичната компания, преди да приложат някое от лекарствата, посочени в тази публикация. ЕНС не препоръчва конкретни продукти за лечение или производители; споменаването на наименование на конкретен продукт не е препоръка от ЕНС.

УВОД

Добре дошли в новото издание на периодичния преглед на новите терапии за хемофилия и други редки нарушения на кръвосъсирването на Европейския консорциум по хемофилия (ЕНС).

В това издание ще представим новостите представени на Виртуалната среща на Световната федерация по хемофилия (WFH) от 2020 г., Виртуалния конгрес на Международното дружество по тромбоза и хемостаза (ISTH), проведен през юли 2020 г., както и други новини и новости от областта. Резюметата от срещите на [WFH](#) и [ISTH](#) могат да се намерят онлайн. За Ваше удобство сме включили и таблица с всички лечения, споменати в този бюлетин, както и други нови терапии, които са в процес на разработка. Надяваме се, че това ще подобри Вашата информираност за терапевтичните възможности в момента.

Целта на този бюлетин е да предостави, както актуална информация на Националните организации-членове на ЕНС (NMO), така и общ преглед и разбиране на бързо развиващия се пазар на лекарствените продукти за редки нарушения на кръвосъсирването. ЕНС съветва своите Национални организации-членове да използват и адаптират този бюлетин спрямо националните си нужди, но не носи отговорност за промени.

Този бюлетин предлага информация по вида на заболяването: хемофилия А и В; инхибитори при хемофилия, болест на фон Вилебранд и други редки нарушения на кръвосъсирването.

ЕНС иска да благодари на Работната група за нови продукти, която контролира съдържанието и издаването на този бюлетин. Нейните членове включват:

- Д-р Мариете Дрийзенс (Dr. Mariëtte Driessens), доброволец в ЕНС
- Д-р Радослав Качмарек (Dr. Radoslaw Kaczmarek), член на Медицинската и Научна Консултативна Група на ЕНС (MASAG)
- Д-р Дан Харт (Dr. Dan Hart), член на Медицинската и Научна Консултативна Група на ЕНС (MASAG)
- Д-р Илмар Круис (Dr. Ilmar Kruis), доброволец в ЕНС
- Проф. Майк Макрис (Prof. Mike Makris), Председател на Медицинската Консултативна група на ЕНС (MAG)
- Деклан Нуун (Declan Noone), Президент на ЕНС
- Доц. Брайън О'Махони (Asst. Prof. Brian O'Mahony), член на MASAG
- Дейвид Пейдж (David Page), Канадско дружество по хемофилия
- Проф. Флора Пайванди (Prof. Flora Peyvandi), член на Медицинската консултативна група (MAG)
- Женевиев Пиету (Geneviève Piéту), доброволец в ЕНС
- Лаура Савини (Laura Savini), Ръководител на отдел „Публична политика и Комуникации“ на ЕНС
- Д-р Уве Шленкрих (Uwe Schlenkrich), доброволец в ЕНС

ЕНС приветства всички разработки, които в бъдеще могат да бъдат от полза за пациентите. ЕНС не заема позиция по отношение на никакви видове или класове продукти, докладвани в този бюлетин. Този документ няма за цел да замести медицинската консултация.

Надяваме се, че информацията тук е полезна и оставаме на разположение, ако имате някакви въпроси.

Искрено Ваши,

Деклан Нуун
Президент на ЕНС

Аманда Бок
Главен изпълнителен директор на ЕНС

СЪКРАЩЕНИЯ

AAV:	Адено-асоцииран вирус
ABD:	Албумин-свързващи домейни
ABR:	Годишна честота на кървене
aPCC:	Активиран концентрат на протромбиновия комплекс
AUC:	Площ под кривата
BPA:	Байпас агенти
BU/ml:	Bethesda единици на милилитър
CBDR:	Канадски регистър за нарушения на кръвосъсирването
EMA:	Европейска агенция по лекарствата
FDA:	Агенция за контрол на храните и лекарствата на САЩ
FIX:	Фактор IX
FVIII:	Фактор VIII
gc/Kg:	Геномни копия на килограм
h:	Човешки
HA:	Хемофилия А
HAwl:	Хемофилия А с инхибитори
HB:	Хемофилия В
HBwl:	Хемофилия В с инхибитори
HJHS:	Скала за оценка на ставното здраве при Хемофилия
IQR:	Интерквартилен обхват
ISTH:	Международно дружество по тромбоза и хемостаза
IU/dl:	Международни единици на децилитър
IU/kg:	Международни единици на килограм
IU:	Международни единици
n=:	Брой
NAb:	Неутрализиращи антитела
NHP:	Нечовекоподобни примати
pd:	Извлечен от плазма
PPX:	Профилактика
PwHA:	Лице с хемофилия А
PwHB:	Лице с хемофилия В
r:	Рекомбинантен
rFVIIa:	Активиран рекомбинантен фактор VII
SQ:	Подкожно
UK:	Великобритания
vg/Kg:	Векторни геноми на килограм
vs:	Спрямо
VWD:	Болест на фон Вилебранд
VWF:	Фактор на фон Вилебранд
WFH:	Световна федерация по хемофилия
µg/kg:	Микро грам на килограм
КП:	Клинично проучване
МС:	Медицински специалист
НС:	Нежелани събития
РНК:	Рибонуклеинова киселина
САЩ:	Съединените американски щати
СНС:	Сериозни нежелани събития
ФК:	Фармакокинетика

АКЦЕНТИ

Хемофилия А

- В клинично изпитване фаза I/IIa, еднократна интравенозна инжекция с **BIVV001** (rFVIII_{Fc}-VWF-XTEN), FVIII с удължен полуживот за лечение на хемофилия А, води до устойчиво високи нива на активност на фактор VIII с **полуживот до четири пъти по-голям** от полуживота на стандартния rFVIII, показвайки потенциал за седмични инфузии.
- На 18 август, FDA в САЩ е съобщила, че иска повече данни в подкрепа на регулаторната оценка на генната терапия на BioMarin за хемофилия А, **ROCTAVIAN® (valoctocogene roxaparvovect)**. В пълния си отговор, FDA е поискала двегодишни данни от проследяването на безопасността и ефикасността при 134 пациента от проучването във фаза 3, в подкрепа на оценката полза-риск. На 5 ноември, BioMarin обяви оттеглянето на молбата си за разрешение за употреба (МРУ) от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) след искане от ЕМА да представи пълни 12-месечни данни за всички участници в проучването във фаза 3 (вижте стр.10).

Хемофилия В

- Окончателните данни за ефикасността и безопасността на проучването във фаза IIb на **dalcinonacog alfa (DalcA)**, подкожно (SQ) прилаган факто IX (FIX) от следващо поколение, разработен от Catalyst Bioscience, са показали, че 28 дни при всекидневно подкожно дозиране на DalcA са постигнали целеви защитни нива на FIX от >12% при всички участници, а при някои пациенти и нива на FIX до 27%, полуживот от 2,5 до 5,1 дни и без кръвоизливи. (Вижте стр. 12.)
- Изследователите от uniQure са докладвали за едно проучване, което е изследвало влиянието на предварително съществуващи антиадено-асоциирани вирусни (AAV) серотип 5 вектор-неутрализиращи антитела (NAb) върху ефикасността на AAV5-базирани генни терапии, в проучвания за **AMT-060 и AMT-061**. Не е била наблюдава връзка между наличието на анти-AAV5 NAb преди лечението и терапевтичната ефикасност. Следователно, в момента пациентите не са изключени от *HOPE-B* (фаза III клинично проучване (КП) за AMT-061) на базата на нивата на анти-AAV5 NAb.
- Freeline обяви резултатите от фаза I/II проучване *B-AMAZE* за **FLT180a**. Дозата между 7,5 до 9,75e11vg/kg може потенциално да създаде устойчиви нива на нормална активност на FIX при пациенти с тежка хемофилия В (HB). Freeline е обявил и плановете си за започване на пилотно проучване за FLT180a.

Хемофилия А, В с и без инхибитори

- През август, Novo Nordisk обяви, че неговите проучвания *Explorer 6, 7 и 8*, изследващи употребата на **concizumab**, ще започнат отново, след като FDA на САЩ отмени временното прекъсване на проучването. Проучванията бяха спрени през март 2020 г. след случаи на нефатални тромботични усложнения при трима пациенти.
- Pfizer обяви прилагането на дозата при първия пациент с **marstacimab** в своето фаза III BASIS клинично проучване.

АКТУАЛИЗАЦИЯ НА НОВИТЕ ЛЕЧЕНИЯ ЗА ХЕМОФИЛИЯ А

Заместителни терапии

Доклад на данни от клиничното проучване за BIVV001

В [статия](#), публикувана в септемврийското 10-то издание на *New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2020; 383:1018-1027 - DOI: 10.1056/NEJMoa2002699) от Konkle et al, е представен доклад за проучването (NCT03205163), финансирано от Sanofi и Sobi, на **BIVV001** (rFVIII-Fc-VWF-XTEN), нов слят протеин, разработен с цел да преодолее тавана на плазмен полуживот, наложен от фактора на фон Вилебранд. В това отворено проучване фаза I/IIa, 16 предварително лекувани мъже (на възраст от 18 до 65 години) с тежка хемофилия А (активност на FVIII <1%) са получили една еднократна интравенозна инжекция с BIVV001 при доза 25 IU/kg (нискодозова група) или 65 IU/kg (високодозова група). Тази инжекция е била последвана от период на изчистване на лекарството от най-малко три дни. След това, пациентите са получили еднократна интравенозна инжекция с BIVV001 в съответно същите дози от 25 IU/kg или 65 IU/kg. Не са били установени никакви инхибитори на FVIII и няма докладвани събития на свръхчувствителност или анафилаксия до 28 дни след инжектирането на еднократната доза BIVV001. Средният геометричен полуживот на BIVV001 е бил от три до четири пъти по-дълъг от този на rFVIII (37,6 часа спрямо 9,1 часа в нискодозовата група; и 42,5 спрямо 13,2 часа във високодозовата група). След инжекцията с BIVV001 във високодозовата група, средното ниво на FVIII е бил в нормален обхват ($\geq 51\%$) в продължение на четири дни; и 17% на седмия ден, което предполага възможност за седмичен интервал между леченията.

В това проучване във фаза I, една еднократна интравенозна инжекция с BIVV001 е довела до високи устойчиви нива на активност на FVIII, с полуживот, който е до четири пъти по-голям от времето на полуживот на стандартния rFVIII, повишение, което може да сигнализира за нов клас заместваща терапия с фактор VIII със седмичен интервал на лечение. По време на 28-дневния период след приложението не са били докладвани проблеми с безопасността.

Кръстосани проучвания на продукти с удължен полуживот

В двупосочно кръстосано проучване, което е сравнява фармакокинетиката (ФК) на **Jivi**[®] и **Elocta**[®], пациенти с тежка хемофилия на възраст 18-65 избрани на случаен принцип са получили интравенозна еднократна доза Jivi[®] 60 IU/kg, последвана от rFVIII-Fc (Elocta[®]) 60 IU/kg или обратно, със ≥ 7 -дневно изчистване между дозите. Активността на FVIII е била измерена с едностъпален тест. Площта под кривата (AUC) е била значително по-висока за Jivi[®] спрямо Elocta[®], което е представлявало медиана на времето до 1 IU/dL от приблизително 13 часа по-дълго за Jivi[®], използвайки популационен фармакокинетичен модел. В едно второ проучване, използващо подобна методология, Jivi[®] е бил сравнен с **Adynovate**[®], използвайки 50 IU/kg. Допълнителен компонент към това проучване са били разликите в специфичното дозиране на партидите, в резултат на което се съобщава за действително приложена медиана на дози от 54,3 IU/kg за Jivi[®] и 61,4 IU/kg за Adynovate[®]. На базата на популационен фармакокинетичен модел, медианата на времето за достигането на 1 IU/dL е било 16 часа по-дълго за Jivi[®], в сравнение с Adynovate[®]. *И двете проучвания са били финансирани от Bayer.*

Ingenza обявява напредък в създаването на FVIII с ниска себестойност

В [съобщение в пресата](#), компанията Ingenza обявява, че е стигнала до ключов етап в работата си върху разработването на производствен процес на rFVIII с ниска себестойност, за производство

на суровини за ProFactor Pharma Ltd (PFP). Ingenza в момента работи с цел да финализира производствения процес и да генерира суровини за предклиничните токсикологични проучвания на PFP по-късно през 2020 г., преди клиничните проучвания през 2021 г.

Biotest представи предклинични данни за новия rFVIII

В резюме ([PB1144](#)), представено на Виртуалния конгрес на ISTH, Biotest представи предклиничните резултати за нов rFVIII, съдържащ четири албумин-свързващи домейна, (FVIII-ABD). Той е бил прилаган интравенозно и подкожно на десет мишки с хемофилия А и три Гьотингенски минипрасета заедно с moroctocog alfa (**Refacto**®), използвани за сравнение. Кръвните проби, взети в определени времеви точки (0-240 часа) след приложението са били анализирани за хромогенна активност на FVIII и/или нива на антигена на FVIII. Подкожната бионаличност на 15,3% (средна) и 18,6% (медиана) е била определена за FVIII-ABD при мишки с хемофилия А. Moroctocog alfa не е бил откриваем. В модела с Гьотингенски мини-прасета, които имат структура на кожата, близка до тази на хората, при FVIII-ABD е била наблюдавана подкожната бионаличност до 50%, в зависимост от дозата и формулата. Заключение от резюмето е, че молекулата на rFVIII от следващо поколение се е сляла с четирите албумин-свързващи домейна, което е довело до възможно ново лечение, позволяващо подкожна профилактика на хемофилия А с полза от значителното удължаване на полуживота.

Biotest представя предклинични данни за FVIII с по-ниска имуногенност

В резюме ([PB0223](#)), представено на Виртуалния конгрес на ISTH, Biotest представя резултати от *in vitro* проучвания, имащи за цел разработването на FVIII с по-ниска имуногенност чрез редуциране на броя на FVIII пептидите, представяни на имунните клетки, което води до редуциране на съзряването на FVIII-специфичните наивни Т клетки и заедно с това до намалено производство на инхибиторни антитела с висок афинитет. Функционалните и структурните анализи на този деимунизиран вариант на FVIII разкриха сходство с немодифициран референтен FVIII и други регистрирани rFVIII продукти. Един *in vitro* анализ на DC-Т клетки е бил използван за изследване на имуногенността на деимунизирания вариант на FVIII, който е демонстрирал значително намалената си имуногенност. Изследователите са направили заключението, че тази молекула има потенциал да намали риска от развитие на инхибитори при пациентите с хемофилия А.

Незаместителни терапии

Novo Nordisk представя характеристиките на Mim8

В резюме ([PB1147](#)), представено на Виртуалния конгрес на ISTH, изследователите от Novo Nordisk са описали биспецифичното антитяло от следващо поколение анти-FIXa/анти-FX, **Mim8**, което демонстрира хемостатични свойства *in vitro* както и в модели на кръвоизливи при мишки с HA. В предклинични модели, Mim8 показва 15-пъти повишена потентност в сравнение с **Hemlibra**®. В резюмето е направено заключението, че Mim8 има ефикасен хемостатичен ефект в предклиничните проучвания. Активността на Mim8 се дължи на ефективното свързване с FIXa и FX върху повърхността на прокоагулантната мембрана и силното стимулиране на протеолитичната активност на FIXa. Физиологичната функция на FIXa е активиране на FX чрез протеолитично разцепване (отделяне на част от протеина).

Еквивалентност на нивото на Фактор VIII на Hemlibra®

В резюме ([PB1149](#)), представено на Виртуалния конгрес на ISTH, изследователите представят данни за степента, до която **Hemlibra®** коригира дефекта на съсирването и как той съответства на нивото на активност на FVIII. В проучването са взели участие двадесет и пет пациенти с лека/умерена хемофилия (първа група) и единадесет пациента с тежка хемофилия с инхибитори, получаващи **Hemlibra®** (втора група). Кръвта, взета от двете групи, е била анализирана за активност на FVIII (първа група) и генериране на тромбин (и двете групи). Всички пациенти, получаващи **Hemlibra®**, са имали прогнозни нива на активност на FVIII над 10%, като повечето пациенти са имали нива над 20%. Широката вариабилност на прогнозните нива на активност на FVIII е била в тясна корелация с теглото, като най-тежките пациенти са имали най-ниски прогнозиран нива на FVIII. За оценката на това съотношение ще бъдат събрани допълнителни данни. Разбирането на степенна на корекция на дефекта на съсирването с нефакторни терапии е важна цел.

Данни за здравето на ставите и физическата активност от реалната практика с Hemlibra®

В резюме ([PB1161](#)), представено на Виртуалния конгрес на ISTH, изследователите се проучили резултатите от физикални прегледи на ставите и физическата активност в една група с пациенти с хемофилия А (PwHA), получаващи **Hemlibra®**. Данните относно възрастта, инхибиторния статус, предшестващото лечение, физическата активност, годишната честота на кървене (ABR) и Скалата за оценка на ставното здраве при хемофилия (HJHS) на пациенти с хемофилия А (PwHA), получаващи **Hemlibra®** в продължение на >6 месеца, са били извлечени от едноцентрово групово проучване (*HemoPICS*). Годишната честота на кървене в ставите и прогресията съгласно HJHS за всеки участник са били сравнени преди и след започването на **Hemlibra®**. Били са анализирани данните от 58 пациенти с хемофилия А с нива на FVIII от < 1% до 6% на изходното ниво. Средната възраст в началото на проучването е била 12,8 (обхват от 0.6-79.8) години. Средно време на лечение с **Hemlibra®** е било 10,9 (обхват от 6,2-44,2) месеца. Девет участника са имали активни инхибитори, а 49 не, включително 39 (80%), получаващи профилактика с FVIII. Годишната честота на кървене в ставите се е подобрила при всички пациенти ($p=0,03$), включително при пациентите без инхибитори. Прогресията съгласно HJHS е била наблюдавана в общата група ($p=0,03$), но не е била значителна в анализите на подгрупите.

Влиянието на Hemlibra® върху натоварването за обществото: австралийско проучване

[Статия](#), публикувана в *Haemophilia* (*Haemophilia*. 2020;26(Suppl. 5): 21–29) през май 2020 от Института за управление и анализ на политиките към университета в Канбера с финансиране от Рош, е моделирала социалните разходи от въвеждането на **Hemlibra®** за хемофилия А (HA) в Австралия. Като цяло, моделът предвижда 64,2% редуциране на разходите за FVIII (кръвни продукти) и 92% редуциране на разходите за байпас агенти (BPA). Моделирането е установило и 30,7% редуциране на преките разходи, несвързани с лечението, и 19.1% редуциране на непреките разходи (AUD\$2.732M), включително пенсиите за инвалидност, загубата на производителност и отсъствията от работа и училище.

Нежелани събития, докладвани при пациенти от Великобритания, използващи Hemlibra®

В резюме ([PB0962](#)), представено на виртуалния конгрес ISTH, Работната група разглеждаща съпътстващите заболявания към Организацията на лекарите към центровете по хемофилия на Великобритания (HCDO), докладва нежеланите събития (НС), които са били въведени в Националната база данни на Великобритания за пациенти с хемофилия, лекувани с **Hemlibra®**, от февруари 2018 г. до януари 2020 г. Имало е 101 пациента с HA с инхибитори и 71 пациента

без инхибитори, лекувани с Hemlibra® с (IQR) от 13,1 (обхват 4,6-194) месеца; общо 969 месеца и среден период на лечение от 2,0 (обхват 1,3-2,7) месеца, общо 1080 месеца, съответно. Не е имало съобщени случаи на тромботична микроангиопатия и антилекарствени антитела. Съобщени са три възможни тромботични събития и два смъртни случаи; първият е бил при 51-годишен пациент в резултат на мултиорганна недостатъчност с усложняваща вирусна инфекция, а втория - в резултат на интраабдоминално кървене при 27-годишен мъж със значително забавено приемане в болница, хиповолемичен шок и мултиорганна недостатъчност. Осем (4,5%) пациента са докладвали кожни реакции: леки локални реакции са били докладвани при пет пациента (2,9%): системен обрив при двама и нарастващо тежки, повтарящи се реакции, водещи до спиране на Hemlibra® - при един пациент (0,6%). Лека ставна артралгия е била докладвана при двама (1,2%), а стомашно-чревни симптоми – при трима пациента (1,7%). Пет пациента (2,9%) са докладвали главоболие, появило се скоро след дозирането: леко и самоограничаващо се при двама; по-тежко, налагащо образно изследване, при други двама, и достатъчно тежко, за да изисква хоспитализация и спиране с лекарства – при един пациент. Други доклади включват апендицит (n = 1) и остеонекроза (n=1). Те са стигнали до заключението, че е необходимо непрекъснато проследяване за установяване на дългосрочната безопасност, особено по отношение на тромботичните събития. Главоболия, достатъчно тежки, за да наложат образно изследване, са били докладвани за първи път. За всички лечения на НА се изисква надеждна фармакологична бдителност, за да се избегнат отклоненията при докладването.

Влияние на Hemlibra® върху начина на живот на пациентите

Изследователите от Университета на Колорадо (Виртуална среща на WFH [резюме MED-PP-010 \(616\)](#)) са изследвали пациенти с НА, лекувани в Центъра за хемофилия и тромбоза (UCHTC), които са били лекувани с Hemlibra® в продължение на >1 месеца като част от дейностите за подобряване на качеството, за да се идентифицират предизвикателствата при предоставянето на грижите и да се проследи отблизо за появата на нежелани реакции или неочаквани усложнения малко след получаване на регулаторното одобрение. Възрастните пациенти и настойниците на педиатричните пациенти са участвали в телефонни интервюта по зададен сценарий с продължителност 5-10 минути за появата на нежелани реакции, кървене, каква е физическата им активност, прием на лекарства за болка и пътуване. Шестдесет и девет пациента са били подходящи за провеждането на това проучване към 1 септември 2019 г. Четиридесет и седем пациента на възраст от 6 месеца до 79 години (средна възраст 18,3 години, средна възраст 13,1 години) са получавали Hemlibra® от 1,2 до 40,5 месеца (средно 9,4 месеца, средна продължителност от 6,6 месеца) и са имали резултати от проучването. Hemlibra® е бил асоцииран с подобрене здравето на ставите (23/29, 79%), по-ниска употреба на лекарства за болка (13/20, 65%), по-малко отсъствия от работа/училище (23/33, 70%), и повишена физическа активност (26/47, 55%). Няколко пациента с НА са докладвали пропуснати дози Hemlibra®, което предполага неидеално спазване на схемата на прилагане.

Предклинични проучвания за ново FVIII-миметично биспецифично антитяло

В резюме ([PB1145](#)), представено на виртуалния конгрес на ISTH, изследователите от Chugai в Япония са представили резултатите от работата си върху разработването на нови поколения emicizumab за подобряване на честотата / обема на дозиране и / или хемостатичната активност с цел постигане на нехемофилен статус. Те са разработили четири-верижни асиметрични биспецифични антитела, номерирани от **NXT004** до **007**, които повишават ин витро FVIII-

еквивалентната активност на генерирането на плазмен тромбин до нива, подобни на тези на стандартния FVIII (100%). Хемостатичната активност е потвърдена и при нечовекоподобни примати (NHP) с придобита хемофилия А при ниска доза на антилялото. NXT004 е имал приблизително триседмичен полуживот при NHP. От тези резултати те приемат, че инженерно създаденото антиляло клинично може да има потенциал да поддържа нехемофилен обхват на FVIII-еквивалентна активност за генериране на тромбин чрез подкожни дози на всеки четири седмици. В момента се провежда фаза I/II клинично проучване със здрави доброволци и пациенти с HA.

Генна терапия

FDA задържа одобрението на ROCTAVIAN® (valoctocogene roxaparvovect) в очакване на данните за пълната група пациенти във фаза 3 клиничното проучване

На 18 август, FDA на САЩ издаде CRL (искане за допълнителна информация) към BioMarin, което да им позволи да направят достоверна оценка на генната терапия на BioMarin за хемофилия А, **ROCTAVIAN®**. В CRL, FDA е поискала от BioMarin да представи двегодишни данни за безопасността и ефикасността за всичките 134 пациента в проучването фаза III (*GENEr8-1*, NCT03370913). На 5 ноември BioMarin е обявил оттеглянето на молбата си за разрешение за употреба (МАА) от ЕМА след искането на ЕМА да представи пълни 12-месечни данни за всичките участници в проучването фаза III, които ще бъдат налични в края на ноември 2020 г. BioMarin очаква новата МАА да бъде подадена в ЕМА във втората четвърт на 2021 г.

Гореспоменатото искане за допълнителни данни вероятно се отнася до продължителността на експресията на FVIII. Във фаза I/II проучването, нивата на активността на FVIII са паднали от средно 64,3 IU/dL една година след високодозовото лечение до средно 24,2 IU/dL четири години след лечението, спад от 63%.

Четиригодишната актуализация за групата с 6e13 vg/kg и тригодишната актуализация за групата с 4e13 vg/kg са показали, че всички пациенти са останали без профилактично лечение с FVIII откакто са получили еднократната доза с valoctocogene roxaparvovect. Кумулативната средна ABR остава <1 и в двете кохорти и под нивата на изходното ниво преди лечението. Средната ABR на четвъртата година в групата с 6e13 vg/kg е била 1,3, а средната ABR на третата година в кохортата с 4e13 vg/kg е била 0,5. През изминалата година шест от седемте участници в групата с 6e13 vg/kg и петима от шестимата участници в групата 4e13 vg/kg са били без спонтанно кървене. В края на четиригодишния период след приема на valoctocogene roxaparvovect, средното ниво на активност на FVIII при всички пациенти в групата с 6e13 vg/kg е било 24,2 IU/dL с анализ с хромогенен субстрат (CS) и 35,4 IU/dL, измерено с едноетапен (OS) анализ. Средните стойности на нивата на активност на FVIII в края на четвъртата година са били 16,4 IU/dL, измерени с анализ с хромогенен субстрат (CS), и 23,4 IU/dL, измерени с едноетапен (OS) анализ. Тези измервания се основават на шест от седемте участника, тъй като не може да се направи извадка за седмия участник в проучването. Не са били докладвани съществени проблеми с безопасността.

Актуализирани резултати за SB-525 в проучването ALTA и дозиране на първия пациент в проучването AFFINE

Актуализираните резултати за генната терапия на Pfizer (преди Sangamo) в проучването *Alta* фаза I/II (NCT03061201) на **SB-525** (giroctocogene fitelparvovect) за лечение на хемофилия А са били представени на Виртуалната среща на WFH. До 14 месеца след еднократната инфузия с SB525, трайното увеличаване на активността на кръвосъсирващия FVIII продължава при всичките пет пациента с тежка хемофилия А, лекувани с най-високата доза. Към март 2020 г., пет пациента с най-високата доза (3×10^{13} vg/kg) са били проследявани между 33-65 седмици и са показали повишаване на нивата на активност на FVIII със средна стойност на покачване от 64,2%, използвайки хромогенен анализ. Едногодишни данни са били налични само за един пациент. Не са били регистрирани събития на кървене и не са били необходими допълнителни инфузии с FVIII след първоначалната употреба на профилактичен фактор. Проучването *Alta* прави оценка на безопасността, поносимостта и ефективността на еднократната инфузия на

четири нарастващи дози на SB-525 - 9×10^{11} vg/kg, 2×10^{12} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg и 3×10^{13} vg/kg - при единадесет мъже с тежка хемофилия А. Средната възраст на пациентите е 30 (обхват 18-47). През октомври Pfizer и Sangamo [са обявили](#), че първият участник в проучването фаза III *AFFINE* е получил доза с SB-525. *AFFINE* е глобално фаза III, отворено, многоцентрово проучване за оценка на ефикасността и безопасността на SB-525 при пациенти с умерено тежка до тежка хемофилия А. Първичната крайна точка е влиянието върху годишната честота на кървене (ABR) 12 месеца след лечението, в сравнение с ABR със заместваща терапия с FVIII.

Актуализация с данните от SPK-8011 проучването фаза I/II

На презентацията на Виртуалния конгрес на ISTH, изследователите от Spark (част от Групата Рош) са представили актуализация от проучването фаза I/II на **SPK-8011**, нов биоинженериран AAV вектор, използващ капсида AAV-LK03, наричан още Spark200. Четиринадесет участника в проучването фаза I/II са получили еднократно приложение на изпитвания SPK-8011, двама в доза 5×10^{11} vg/kg, три в доза 1×10^{12} vg/kg и девет в доза 2×10^{12} vg/kg.

Към крайната дата за събирането на данни, 3 юни 2020 г., резултатите от общо пет участника в групите с дози 5×10^{11} vg/kg и 1×10^{12} vg/kg и седем участника в групата с доза 2×10^{12} vg/kg показват приемлив профил на безопасност за преминаване към фаза III, 91% редуциране на ABR, 96% редуциране на инфузиите с FVIII и стабилна и продължителна експресия на фактор FVIII след проследяване от 2 (n=5) до 3,3 (n=1) години. Както е било съобщено преди, двама от девет участника в групата с доза 2×10^{12} vg/kg са изгубили експресията с FVIII, вероятно поради капсид базиран имуноен отговор и използване на стероиди, както и имunosупресивни лекарства. Оптималните векторни дози и имunosупресивни режими, включително алтернативи на ежедневната перорална употреба на стероиди, се изследват във фазата I/II за оптимизиране на предсказуема, безопасна, ефикасна и трайна експресия на FVIII.

Едно дългосрочно проучване на AAV генната терапия при кучета с хемофилия А, показва интеграция на вирусния вектор

През октомври [е докладвано](#) едно дългосрочно проучване на адено-асоциирана вирусна (AAV) генна терапия при девет кучета с хемофилия А, които са били лекувани с AAV генна терапия и са били проследявани за период от десет години. На кучетата са били приложени AAV8 или AAV9 вектори, експресиращи кучешки фактор VIII (AAV-cFVIII), който е коригирал дефицита на FVIII до 1,9-11,3% от нормалните нива на FVIII. При две от деветте кучета, нивата на активността на FVIII са се повишили постепенно, започвайки от около четвъртата година. Тези данни предполагат, че увеличаването на експресията на FVIII протеина при две кучета може да се дължи на клонално умножаване на клетките, съдържащи интегрирани вектори. Резултатите подкрепят клиничното развитие на насочената към черния дроб AAV генна терапия за хемофилия А, като същевременно подчертават значението на дългосрочния мониторинг за потенциална генотоксичност. Нито едно от кучетата не са наблюдавани данни за тумори или променена чернодробна функция.

Данни от проучване на първата при хора генна терапия с BAY 2599023

В една презентация на д-р Стивън Пайп (Dr. Steven Pipe) от Университета в Мичиган, представена на Виртуалния конгрес на ISTH, [резултатите](#) от първите шест пациента, получаващи еднократна доза във проучването фаза I/II на **BAY 2599023**, показват, че генната терапия безопасно стимулира устойчивото производство на FVIII, ефективно предотвратявайки спонтанните кръвоизливи при пациентите с тежка хемофилия А. Изследователите в това клинично проучване докладват, че пациентите, лекувани досега в него, показват

продължителна активност на FVIII повече от една година след лечението. Това проучване на генна терапия за хемофилия А ([NCT03588299](#)) се разработва от Bayer в сътрудничество с Ultragenyx Pharmaceuticals. BAY 2599023 използва серотипа AAVhu37, избран заради неговия ефикасен чернодробно насочен трансфер на FVIII гена и устойчивата, дългосрочна експресия на FVIII. Д-р Пайп също представи предварителни данни за серопревалентност, което предполага, че широка база от пациенти може да отговаря на условията поради ниския процент на вече съществуващи неутрализиращи антитела срещу вектора AAVhu37, в сравнение с друга генна терапия, базирана на AAV. Целта проучването фаза I/II е да набере 30 подходящи за участие пациента в различни центрове в САЩ и Европа. Записаните пациенти са разпределени да получат една от четирите нарастващи дози с BAY 2599023 — $0,5 \times 10^{13}$ генни копия на килограм (gc/kg), $1,0 \times 10^{13}$ gc/kg, $2,0 \times 10^{13}$ gc/kg и $4,0 \times 10^{13}$ gc/kg.

Предклинични данни за безопасността и ефикасността за SIG-001

В резюме ([PB1153](#)), представено на Виртуалния конгрес на ISTH, изследователите от Sigilon Therapeutics са направили оценка на предклиничната безопасност и токсикология на **SIG-001**, клетъчна терапия с генетично инженерани човешки клетки, експресиращи hFVIII.

SIG-001 е продукт-кандидат, състоящ се от алгинатна сфера от 1,5 mm с две отделения, съдържаща клетките, които могат да произвеждат функционално активен hFVIII по зависим от дозата начин, да коригират фенотипа на кръвене при мишки с хемофилия А и да поддържат жизнеспособни клетки в продължение на поне шест месеца в животински модели (Carmona ASH 2019). Клетките се съдържат във вътрешно отделение, което е обвито с външен слой алгинат, конюгиран с патентовано съединение, избрано да избегне имунния отговор към чуждото тяло. Шест месеца след имплантирането им в мишки, сферите SIG-001 са останали непокътнати, с жизнеспособни клетки, без находки касаещи безопасността и токсикологията. Било е проведено и проучване в случай на нарушени сфери при имунокомпетентни мишки и нито един от умишлено нарушените компоненти на сферата не е повдигнал опасения относно безопасността до един месец след приложението. И накрая, не са били наблюдавани токсикологично значими ефекти 6 месеца, след като празните сфери са били поставени лапароскопски в перитонеалната кухина на нечовекоподобни примати (NHP). Те са стигнали до заключението, че тези проучвания за безопасност, съчетани с *in vivo* данните за ефикасност, докладвани по-рано, показват, че предклиничната оценка на SIG-001 не е идентифицирала никакъв сигнал за безопасност/токсичност и води до устойчиви, дълготрайни нива на FVIII.

Първото проучване при хора на SIG-001 е започнало да набира пациенти през септември 2020 г.

uniQure обявява деприоритизация на клиничната програма за изследване на AMT-180

В едно съобщение за пресата, uniQure обяви, че е планирал да деприоритизира изследователската си програма за AMT-180 при пациенти с хемофилия А. AMT-180 е нов клиничен кандидат за AAV5 генна терапия, който кодира един трансген за вариант на FIX, FIX-FIAV, който притежава четири аминокиселинни субституции под контрола на специфичен за приматите чернодробен промотор. При активиране на FIX-FIAV до активиран FIX-FIAV, хемостазата се предизвиква чрез независимо от FVIII активиране на FX, което прави AMT-180 силен кандидат за лечение на пациенти с хемофилия А както с инхибитори, така и без инхибитори.

Изследователската програма за AMT-180 е била в предклиничен стадий.

Заместителни терапии

Безопасност при японски пациенти с НВ, лекувани с **Idelvion®**, **Alprolix®** или стандартен rFIX

Изследователи, свързани с CSL Behring, са оценили опита при пациентите, получаващи профилактика или с rIX-FP с удължен полуживот (**Idelvion®**), rFIXFc (**Alprolix®**), или с rFIX със стандартен полуживот (Виртуална среща на WFH [резюме MED-PP-009 \(382\)](#)).

Седемдесет и четири пациента с хемофилия В на възраст ≥ 18 години, 66 от които са имали нива на FIX $<1\%$, които са били лекувани с rIX-FP, rFIXFc или rFIX в продължение на най-малко шест месеца, са взели участие в това проучване. Те са попълнили анкета за събиране на персонална информация (възраст, тежест на заболяването, тегло), брой на спонтанни и свързаните с травма кръвоизливи през предходните 12 месеца, както и честота на инфузиите и дозировката в момента. Средната (медиана) ABR при пациентите, получили конкретен бренд в продължение на ≥ 1 година е била 3,1 (2,0, n=17) за rIX-FP, 6,3 (4,5, n=18) за rFIXFc и 13,8 (13,0, n=19) за rFIX, докато спонтанната ABR (AsBR) е била 1,6 (1,0, n=17), 3,4 (2,0, n=18) и 4,4 (4,0, n=19) съответно за rIX-FP, rFIXFc и rFIX. Всички пациенти с rFIX-FP и 69,6% от пациентите с rFIXFc са получили профилактика с едноседмични или по-дълги интервали на дозиране; всички пациенти с rFIX са получили профилактика на всеки четири дена или повече. Средната (медиана) консумация е била 31,7 (31,5) IU/kg/седмично за rIX-FP, 58,9 (54,5) IU/kg/седмично за rFIXFc и 90,3 (89,7) IU/kg/седмично за rFIX.

Изследователите са стигнали до заключението, че продуктите с EHL, като rIX-FP, могат да намалят консумацията и честота на дозите, поддържайки потенциално подобряваща се ефикасност.

Данни за канадски пациенти с хемофилия В от практиката в реални условия

На Виртуалния конгрес на ISTH са били представени данни от Канадския регистър за нарушения на кръвенето (CBDR; резюме [PB0905](#)) за едно неинтервенционално, ретроспективно проучване, събиращо доклади за инфузиите, получени от центровете за лечение на хемофилия и директно от пациентите. Те са били използвани за оценка на резултатите в реални условия при канадски пациенти с хемофилия В, получаващи **Rebinyn®/Refixia®** в продължение на ≥ 3 месеца при всякакви ситуации (профилактика, лечение при необходимост, лечение на пробивни кръвоизливи). За сравнение с предишните използвани продукти са били включени само пациенти, за които е имало налични данни в CBDR за 6-месечния период преди преминаването към Rebinyn®/Refixia®.

Към крайната дата за събиране на данни (30 септември 2019 г.), в анализа са били включени 40 пациента със средна възраст 44 години. Разпределението на тежестта на заболяването е било 2,5% леко, 40% средно тежко, 55% тежко и 2,5% неизвестно. В началото на проучването са били представени десет таргетни стави, съгласно определението на ISTH, при пет пациента. Повечето пациенти предварително са получили **Alprolix®** (55% спрямо 40% rFIX), като повечето предварително са получили профилактично лечение (85% спрямо 15% при необходимост). Нито един пациент не е имал настоящо или предходно развитие на инхибитори. По време на

медиана на периода на докладване от 11,11 месеца с Rebinyn®/Refixia® са били съобщени 106 пробивни кръвоизливи при 22 пациента; 42% от пациентите не са докладвали нито един кръвоизлив. Годишната честота на кръвене (ABR) е била по-ниска след преминаването към Rebinyn®/Refixia®, отколкото с предишните продукти. ABR при пациентите, преминали от Alprolix® към Rebinyn®/Refixia®, е спаднала от 4,8 до 2,7. Медиана на времето от последната записана профилактична инжекция до началото на кръвоизлива е била 7,1 дни, а средният брой инжекции, необходими за лечение на кръвоизлива, е бил 1,23.

Първоначалните данни предполагат подобрени резултати за кръвоизливите с по-ниска консумация на фактор след преминаването към Rebinyn®/Refixia®, независимо дали преди това пациентите са получавали стандартни продукти или продукти с удължен полуживот. *Авторите на това резюме включват представители на Novo Nordisk.*

Окончателни резултати от фаза II DLZ-201 проучването

Окончателни данни за ефикасността и безопасността от фаза IIb проучването на **dalcinonacog alfa (DalcA)**, подкожно прилагана терапия с FIX, която се разработва за лечението на хемофилия В от Catalyst Biosciences, са били представени на Виртуалната среща на Световната федерация по хемофилия през юни 2020 г.

Проучването е било разработено за оценка на подкожното дозиране и възможността за поддържане на защитни нива на FIX за стабилно състояние над 12% при шест пациента с тежка хемофилия В. Всеки пациент е получил единична интравенозна доза, последвана от дневни SQ дози DalcA в продължение на 28 дни. Били са наблюдавани фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността, поносимостта и образуването на анти-лекарствени антитела. Данните от проучването са показали, че 28 дни на подкожно дозиране на DalcA са постигнали защитни целеви нива на FIX от >12% при всички участници, с нива на FIX до 27% и полуживот от 2,5 до 5,1 дни без кръвоизливи, което е демонстрирало профилактика и потенциал за по-ниски и по-редки дози. Обемът на инжекциите е бил под 1 mL. Един пациент се е оттегил на седмия ден, след като е съобщил за реакции на мястото на инжектирането от първите 3 SQ дози. Няма установени неутрализиращи инхибитори и докладвани сериозни нежелани събития (СНС). Някои пациенти съобщават за лека болка и/или зачервяване, главно при първоначалните инжекции. Няма настъпили тромботични събития, а маркерите на кръвосъсирването на d-димера, протромбиновия фрагмент 1 + 2, тромбин-антитромбин и фибриноген не показват никакви протромботични сигнали.

Генна терапия

Опит от операции при пациенти, получаващи генна терапия с **fidanacogene elaparvovec (преди SPK-9001)**

В резюме ([PB1096](#)), представено на Виртуалния конгрес на ISTH, изследователите от Spark-Pfizer са оценили безопасността и ефикасността при пациенти с хемофилия В, на които е била направена операция и които са били изложени на генна терапия с **fidanacogene elaparvovec** (бивш **SPK-9001**).

Тази генна терапия използва биоинжениран хепатотропен AAV вектор капсид и трансгенна касета, която експресира високоактивен вариант на трансгена hFIX-Padua чрез специфичен за черния дроб промотор. Петнадесет пациента с умерено тежка до тежка хемофилия В

(активност на FIX $\leq 2\%$) са получили fidanacogene elaparvovес в една фаза I/IIa проучване и едно текущо проучване с дългосрочно проследяване. Fidanacogene elaparvovес е демонстрирал трайна ефикасност за период от четири години, както е било оценено с активността на FIX в стабилно състояние, ABR и годишната честота на инфузиите. Той е бил понесен добре, без свързани СНС, докладвани досега. Двама пациента са имали несвързани СНС на апандисит и възникваща лумбална дискектомия. И двете СНС са били овладени успешно, без прекомерен кръвоизлив и без екзогенно лечение с FIX. Нивата на активността на FIX са били в тесен обхват (26,3% и 11,8%) при последното измерване, налично преди събитието (измерено чрез едноетапен анализ в централна лаборатория).

Това са първите докладвани случаи на хирургични процедури при пациенти с хемофилия В, които са получили FIX-Padua чрез AAV-базирана генна терапия.

Актуален напредък в разработката на АМТ-061

Изследователите са представили преглед на резултатите (Виртуална среща на WFH [резюме MED-FP-010 \(258\)](#)) от текущи проучвания за **АМТ-060** (5×10^{12} gc/kg и 2×10^{13} gc/kg; n=5 на доза) и **АМТ-061** (2×10^{13} gc/kg; n=3) при пациенти с тежка/умерено тежка хемофилия В. АМТ-060/АМТ061 са AAV5 вектори, съдържащи кодон-оптимизиран hFIX ген (АМТ-060: див тип; АМТ-061: 2 нуклеотидна субституция, водеща до високоактивен Padua вариант) със специфичен за черния дроб промотор.

Всички участници са възрастни мъже с FIX $\leq 2\%$ и фенотип на тежки кръвоизливи. Всички участници във фаза I/II проучването стабилно са експресирали FIX 3-3,5 години след дозата (средна активност на FIX след 1, 2 и 3 години, съответно: 4%, 6,8%, 7,3% с нискодозов АМТ-060; 7,1%, 8,4%, 7,9% с най-високата доза). Осем от девет участника са прекратили профилактиката след лечението и са останали без профилактика при последното проследяване. Трима участници са имали преходни безсимптомни повишавания на чернодробните ензими след 4-16 седмици без влияние върху експресията на FIX. Било е докладвано едно еднократно свързано с лечението НС (подуване на ставите) в годините от първоначалните 3,5 месеца от проследяването. При трима участника с ниски дози е било установено, че имат AAV5 неутрализиращи антитела на изходното ниво. Неутрализиращите антитела не са оказали влияние върху безопасността или ефикасността на АМТ-060. Във проучването фаза IIb, средната активност на FIX се е повишила до 31% след шест седмици и 45% след 36 седмици, въпреки ниските титри на AAV5 неутрализиращите антитела на изходното ниво. След лечението не е имало никакви кръвоизливи, изискващи заместване на FIX, освен в случай на хирургическа намеса, и клинично значимо повишаване на чернодробните ензими. Един участник е имал две леки НС, вероятно свързани с лечението (главоболие и леко повишен С-реактивен протеин, CRP - маркер за възпаление). Нито един участник в нито едно проучване не е развил FIX инхибитори.

Изследователите са стигнали до заключението, че еднократното лечение с АМТ-060 е довело до стабилна, дълготрайна активност на FIX без възникнали по-късно събития във връзка с безопасността. АМТ-061 е довело до устойчиво повишаване на дейността на FIX в лек до нормален обхват 36 седмици след лечението. И двата конструкта са били безопасни и са се

понесли добре. Резултатите от тези проучвания подкрепят текущото фаза III *HOPE-B* проучване, в което всичките 54 пациента са завършили посещенията от 26-седмичното проследяване.

Първичната крайна точка на активността на FIX в HOPE-B след 26 седмици е била постигната, независимо от предварително съществуващите неутрализиращи антитела

На 19 ноември 2020 г., [uniQure е обявил](#) данните за първичната крайна точка на ключово си клинично изпитване фаза III *HOPE-B* с генна терапия за **AMT-061** (etranacogene dezaparvovес), за лечение на пациенти с тежка и средно тежка хемофилия В. Това е първият набор данни, докладван от фаза III проучване с генна терапия за хемофилия; той е включвал 54 пациента. Тези клинични данни са били публикувани в резюме на 62^{рата} Годишна среща на Американското дружество по хематология (ASH). Резюмето може да бъде намерено [ТУК](#).

Пациентите са получили еднократна интравенозна инфузия с генната терапия etranacogene dezaparvovес при 2×10^{13} gc/kg, включително 23 пациента, които са имали предварително съществуващи неутрализиращи антитела към AAV5. Активността на FIX при 54-мата пациента се е повишила до средно 37,2% след 26 седмици. По време на 26-седмичния период след дозирането, 72% от пациентите не са докладвали никакви кръвоизливи. Петнадесет пациента са докладвали общо 21 кръвоизлива¹. Средната годишна употреба на заместваща терапия с FIX е спаднала с 96%.

При пациентите с NAb титри не е била установена връзка между предварително съществуващите неутрализиращи антитела и активността на FIX. Един пациент с NAb не е показал повишаване на активността на FIX. Нежеланите събития са били класифицирани като леки (81,5%). Най-честите събития са включвали повишаване на трансаминазите, лекувано със стероиди съгласно протокола (девет участника; 17%), реакции, свързани с инфузията (седем участника; 13%), главоболие (реакции, свързани с инфузията (седем участника; 13%) и грипopodobни симптоми (седем участника; 13%). Повишаването на чернодробните ензими е отшумяло с намаляващ курс на кортикостероидите, а активността на FIX е останала в лекия обхват при лекуваните със стероиди пациенти. Не е била наблюдавана връзка между безопасността и титрите на неутрализиращите антитела.

Въз основа на изискванията на FDA и EMA, компанията си поставя за цел да проведе среща за подаване на молба за пред-биологично лицензиране от FDA и да завърши 52-седмичното проследяване на последния пациент през първото тримесечие на 2021 г.

Резултати от проучването фаза I/II с генна терапия при НВ с FLT180a

Freeline в момента изследва безопасността и ефикасността на еднократни, нарастващи дози с **FLT180a** в своето фаза I/II проучване *B-AMAZE* (NCT03369444) и е съобщило резултатите на Виртуалния конгрес на ISTH ([резюме LB/C001.1](#)).

Десет пациента с тежка НВ са били лекувани в четири нива на дозиране, като нивата на активност на FIX в седмица 3 са били между 24 и 168%. Първите двама пациента, получаващи дозата 4,5e11vg/kg, са имали стабилни, терапевтични нива на стабилност на FIX до седмица 104. Нито един пациент не е имал епизод на кръвене, изискващ концентрати с FIX. Най-честото

¹ Общите кръвоизливи включват всички събития на кръвене, докладвани след лечението с etranacogene dezaparvovес, включително спонтанни, травматични и такива, асоциирани с несвързани медицински процедури, независимо дали се е налагало лечение с FIX

СНС, свързан с лекарството, е бил преходният трансаминит (повишени чернодробни ензими), (при четирима пациенти), изискващ допълнителна имunosупресия. Били са наблюдавани нива на активност на FIX много над 150%, които са били индивидуално оценени за риск от тромбоза и в момента този пациент се лекува с директни перорални антикоагуланти. Усвършенстването на режима на имunosупресия за последните трима пациенти (доза 9,75e11 vg/kg) е предотвратило трансаминита по време на критичната фаза (4-16 седмици). FLT180a постига клинично значими, трайни нива на активност на FIX при пациенти с НВ, свързани с независимост от заместваща терапия с FIX и нула лекувани кръвоизливи. Преходният трансаминит до голяма степен е бил предотвратен с профилактична имunosупресия. Доза от 7,5 до 9,75e11vg/kg може потенциално да създаде устойчиви, нормални нива на активност на FIX при пациенти с тежка НВ.

Freeline е обявил планове за започването на ключово проучване (NCT03641703) за FLT180a.

Активност на FIX след еднократно лечение с АМТ-060 или АМТ-061 при пациенти с предварително съществуващ имунитет към ААV5

Изследователите от uniQure (Виртуална среща на WFH [резюме MED-FP-008 \(583\)](#)) са докладвали за едно проучване на влиянието на предварително съществуващите анти-AAV5 неутрализиращи антитела върху ефикасността на АAV5-базираната генна терапия. Преди това е било установено, че неутрализиращите антитела срещу серотипите АAV намаляват ефикасността на системно прилаганите АAV-базирани генни терапии, както при хора, така и при нечовекоподобни примати. Впоследствие, индивидите с предварително съществуващи анти-AAV неутрализиращи антитела над титър пет са били изключени от клинични проучвания, базирани на АAV.

Серумни проби преди лечението от десет пациента с хемофилия В от клинични проучвания с АAV5-FIX (**АМТ060**) и трима пациента от клиничното проучване фаза IIb с АAV5-hFIX-Padua (**АМТ-061**) са били анализирани за анти-AAV5 неутрализиращи антитела. Резултатите са били свързани с активността на hFIX след лечение с АМТ-060/АМТ-061, АAV5-специфичен Т-клетъчен отговор и нива на трансaminaза. В допълнение са били анализирани и серумни проби преди лечението от 14 нечовекоподобни примата за анти-AAV5 неутрализиращи антитела и резултатите са били свързани с експресията на hFIX протеина след лечение с АAV5-hFIX. Трима от десет пациента в клиничното проучване с АМТ-060 и всичките трима пациента с АМТ-061 са върнали положителни титри за предварително съществуващи анти-AAV5 неутрализиращи антитела. Не е била наблюдавана връзка между наличието на анти-AAV5 неутрализиращи антитела преди лечението и терапевтичната ефикасност.

Относно клиничното проучване с АМТ-060, пациентът с най-висок титър на анти-AAV5 неутрализиращи антитела (340) се е представил с най-високата средна активност на hFIX (6,8%) в групата с тази доза. Другите двама положителни пациенти са имали титри от 210 и 21, със средна активност на hFIX съответно от <2% и 3,0%. Трима пациенти, участващи във фаза IIb клиничното проучване с АМТ-061, са се представили с предварително съществуващи анти-AAV5 неутрализиращи антитела от 48, 44 и 25, докато са демонстрирали средна активност на hFIX след девет месеца от 45% от нормалната. Нито един от пациентите не е имал значимо повишаване на трансaminaзите и не са били открити клинично значими Т-клетъчни отговори

към капсида. Следващите проучвания при нечовекоподобни примати са показали, че ефикасността на трансдукцията на AAV5 е била подобна след лечение с ниски и високи дози на AAV5-hFIX, независимо от нивата на предварително съществуващите анти-AAV5 неутрализиращи антитела. Циркулиращ hFIX протеин е бил открит при нечовекоподобни примати на ниво, терапевтично за хората, с титри на предварително съществуващи анти-AAV5 неутрализиращи антитела до 1030.

Тези резултати показват ефективна системна доставка на гени с AAV5, насочен към черния дроб при наличието на предварително съществуващи анти-AAV5 неутрализиращи антитела. Впоследствие, в момента пациентите не са изключени от *HOPE-B* (фаза III клинично проучване за AMT-061) на базата на нивата на анти-AAV5 неутрализиращите антитела.

Предклинични резултати за CB 2679D-GT

Catalyst Biosciences е представил данни от предклиничните проучвания на своята генна терапия за хемофилия В **CB 2679d-GT** на Виртуалната среща на WFH. [Устната презентация](#) “Комбинация на нов химерен AAV капсид и вариант на FIX с повишена ефективност за генна терапия на хемофилия В” е представила предклиничните резултати за CB 2679d-GT, новата генна терапия с FIX на компанията. CB 2679d-GT е проектиран да постигне клинично значими нива на FIX при намалено натоварване с вирусен вектор чрез комбиниране на инженерни AAV капсиди с новия високоефективен FIX трансген на Catalyst. Проучванията за CB 2679d-GT при мишки с хемофилия В са показали четирикратно намаляване на загубата на кръв и осемкратно намаляване на времето на кръвене в сравнение със същата доза на варианта Padua на FIX. Освен това, когато е опакован в патентован химерен AAV капсид, CB 2679d-GT е демонстрирал ясен дозов отговор с високи стабилни нива на FIX и с трите нива на дозата при мишки с хемофилия В. Едно пилотно проучване при нечовекоподобни маймуни е сравнило експресията и поносимостта на CB 2679d-GT в новия химерен капсид KP1 с капсида LK03.

Проучването е показало, че CB 2679d-GT е бил понесен добре с висока експресия на FIX, която се е стабилизирала приблизително от 25% до 50% FIX над изходните нива към шест-седмичната дата за събирането на данни. Новият химерен капсид е имал диференциран и по-добър отговор към анти-капсид неутрализиращите антитела от този, наблюдаван при компаратора LK03 по време на скрининга на нечовекоподобни примати за проучването.

АКТУАЛИЗАЦИЯ НА НОВИТЕ ЛЕЧЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТИ С ХЕМОФИЛИЯ А И В И ИНХИБИТОРИ

Байпас агенти

Лечение на остри кръвоизливи с MarzAA

Catalyst Biosciences представи два постера на Виртуалния конгрес на ISTH за техния нов рекомбинантен FVIIa продукт. [Първият постер](#), “Фаза I проучване за оценка на ФК, фармакодинамиката и безопасността на увеличаващи се подкожни (SQ) дози с **marzeptacog alfa (активиран) (MarzAA)** при възрастни пациенти с хемофилия” е включвал окончателните данни от *MAA102*. Това проучване е било проведено при възрастни с хемофилия А или В, с или без инхибитори, за оценка на ФК, фармакодинамиката и безопасността на еднократна интравенозна доза и увеличаващи се подкожни (SQ) дози (еднократни или множествени) дози с MarzAA. Окончателните данни са демонстрирали потенциала на MarzAA подкожно за бързо постигане и поддържане на терапевтични нива за лечение на остри кръвоизливи в хемофилия и са потвърдили режима на дозиране, избран за предстоящото фаза III проучване, *Crimson 1*.

[Вторият постер](#): “Marzeptacog alfa (активиран) популационна ФК: Симулации за избор на доза във Фаза 3 проучвания” е популационен ФК модел, разработен и използван за симулации в клинични проучвания. Въз основа на ФК симулация за MarzAA подкожно при 1000 пациента, моделът е потвърдил, че целевите нива за хемостаза могат да бъдат бързо постигнати и поддържани над 24 часа в предстоящото фаза III *Crimson 1* проучване, използвайки 60 µg/kg, дозирани подкожно еднократно, и 36-48 часа при дозиране два или три пъти на 3-часови интервали.

В допълнение към това, Catalyst Biosciences [е обявил](#) дизайна на ключовото фаза III *Crimson 1* (“Подкожен Marzeptacog Alfa (Activated) за лечение при необходимост и контрол върху епизоди на кървене при пациенти с хемофилия А или хемофилия В с инхибитори”) проучване, което ще включва индивиди с епизодични кръвоизливи (NCT04489537). *Crimson 1* ще бъде кръстосано, отворено глобално проучване за оценка на безопасността и ефикасността на MarzAA подкожно за лечението на приблизително 244 епизода на кървене при около 60 пациента, в сравнение със стандарта на грижа при подобен брой епизоди на кървене. Проучването ще оцени ефективността на MarzAA подкожно, използвайки до три дози за лечение на един епизод на кървене. Първичната крайна точка ще бъде хемостатичната ефикасност след 24 часа, използвайки стандартна четиристепенна скала за оценка.

Незаместителни терапии

Сравнение на байпас агенти при пациенти, използващи Hemlibra®

В резюме ([PB1148](#)), представено на Виртуалния конгрес на ISTH, целта на изследователите е била да оценят ефекта върху генерирането на тромбин чрез различни увеличаващи се концентрации на BPA в плазма, взета от пациенти на **Hemlibra®**. Контролът върху настъпили кръвоизливи при пациенти с инхибитори, получаващи Hemlibra®, включва лечение на епизода с концентрат на активиран протромбинов комплекс (aPCC) и рекомбинантен активиран FVII

(rFVIIa). Лекарственото взаимодействие между Hemlibra® и aPCC, водещо до тромботични събития, е било отбелязано като СНС в клиничните проучвания *HAVEN*. В това проучване са били включени единадесет пациента с тежка НА и инхибитори, които в момента получават Hemlibra® от най-малко шест седмици. Били са анализирани параметрите на генерирането на тромбин.

В заключение е било доказано, че по-ниски дози aPCC могат потенциално да се използват безопасно и ефективно при пациенти с инхибитори, получаващи Hemlibra®. Важно е тази хипотеза да бъде проверена в клинично проучване.

Инхибиторен статус на пациенти с хемофилия А, които са преминали към Hemlibra® след ITI

Изследователите от Университета Емъри (Виртуална среща на WFH [резюме MED-FP-011 \(139\)](#)) са направили оценка на инхибиторния статус на пациенти с хемофилия А и анамнеза за инхибитори, при които те напълно или частично са били премахнати след индукция на имунен толеранс (ITI), и са преминали от профилактика с FVIII към **Hemlibra®**. Направена е оценка на медицинските досиета на педиатрични пациенти с хемофилия А и инхибитори (забележка: продължителността на наличието на инхибитори не е била посочена), получаващи Hemlibra®. Половината от осемте пациента, оценени в това проучване, са имали анамнеза за инхибитори с висок титър (обхват 1,7-819 BU/mL). При трима пациента е постигната пълно премахване, а при пет пациента е постигната частично премахване след ITI. Шест пациента (75%) са преминали към Hemlibra® самостоятелно, като двама пациента (25%) са преминали към Hemlibra® с допълнителна експозиция на FVIII. В групата с шестте пациента с Hemlibra® самостоятелно, един пациент е имал най-висок титър на инхибиторите от 2,5 BU/ml (хромогенен тест) пет месеца след започването на Hemlibra®. Въпреки това, трима от петте пациента с отрицателен титър на инхибиторите са имали положителни анти-FVIII IgG4 антитела. И двамата пациента с Hemlibra® и допълнителна експозиция на FVIII са били с частично премахване и отрицателни титри на инхибитора, но положителни анти-FVIII IgG4 антитела. Режимите на дозиране на FVIII при пациентите с Hemlibra® и допълнителна експозиция на FVIII са били инфузии от 50 IU/kg два пъти седмично или веднъж през седмица. Нито един от пациентите не е имал откриваеми анти-FVIII IgG1 антитела.

По-голямата част от пациентите са поддържали отрицателни титри на инхибиторите след преминаване към Hemlibra® със или без допълнителна експозиция на FVIII. Въпреки това, устойчивото наличие на анти-FVIII IgG4 антитела поражда загриженост за възможност за повторна поява на инхибитора след интензивно излагане на фактор, например поради голям кръвоизлив и мащабна операция.

Предварителен доклад за големите ортопедични операции с Hemlibra® и rFVIIa

Изследователи от Флоренция, Италия, (Виртуална среща на WFH [резюме MED-PP-025 \(101\)](#)) са докладвали техния опит от големи ортопедични операции при пациенти с НА и инхибитори с **Hemlibra®**. Дълги години, пациенти с НА и инхибитори, при които се е налагала операция, са били лекувани с aPCC или rFVIIa. Hemlibra® е бил използван заедно с rFVIIa поради тромботичния риск, свързан с употребата на aPCC и Hemlibra®. Между 2018 и 2019, трима пациента с НА и инхибитори с високи титри са били подложени на четири големи ортопедични

операции: една ампутация над коляното и тотална артропластика на коляното при 56-годишен пациент; обща артропластика на тазобедрената става при 59-годишен пациент; и частична ревизионна артропластика на коляното при 49-годишен пациент. Преди операцията всички пациенти са били подложени и на rFVIIa профилактика. Параметрите на оценката са били: визуална аналогова скала за болката (VAS), HJHS и радиологично изследване. Hemlibra® е била продължена веднъж седмично и те са били лекувани преди и след операция с болусни инфузии на rFVIIa (90 µg / kg) на всеки четири часа през първите два дни след операцията, на всеки шест часа през следващите два дни, на всеки осем часа още два допълнителни дни и след това с по-дълги интервали, до две седмици. Всички пациенти са били оперирани успешно от един хирург, без усложнения по време на операцията, следоперативния период и при последното проследяване. Средното проследяване е било 15,3 месеца (обхват: 5-22). Постигнат е ефективен контрол на кървенето по време на операцията. Не са били наблюдавани НС с хематологичната профилактика и по-специално не са наблюдавани значителни промени в маркерите за тромбофилия/микроангиопатия. Всички пациенти са били стандартно изписвани след ранна рехабилитация със среден болничен престой от 12,1 дни (обхват: 12-13); след това те са били приети в рехабилитационното отделение на същата болница.

Всички пациенти са съобщили за удовлетворение от намаляването на болката и подобрена ставна и обща активност съгласно оценките по VAS и HJHS.

Изследователите са направили заключението, че мащабната ортопедична операция с режим на Hemlibra® и rFVIIa при пациенти с НА и инхибитори е проведена ефективно с успешен клиничен резултат и ефективен контрол върху кървенето. Това е първата серия от мащабни ортопедични операции, съобщени изобщо при това показание. Необходими са обаче по-голям брой процедури, за да се потвърди този хематологичен протокол при ортопедични операции.

АКТУАЛИЗАЦИЯ НА НОВИТЕ ТЕРАПИИ ЗА ПАЦИЕНТИ С ХЕМОФИЛИЯ А И В

Незаместителни терапии

Novo Nordisk е подновил проучването на concizumab

През август Novo Nordisk [е обявил](#), че неговите проучвания *Explorer 6*, *7* и *8* за изследване на **concizumab**, TFPI-инхибиращо антитяло, ще започнат отново след като FDA вдигне заповедта си за спирането им. Проучванията бяха преустановени през март 2020 г. след случаи на нефатални тромботични усложнения при трима пациенти. В сътрудничество с регулаторните органи бяха установени нови мерки и насоки за безопасност. *Explorer 6* (NCT03741881) е проучване за събиране на данни за кръвоизливите и качество на живот при хора с тежка вродена хемофилия А и В, със или без инхибитори, при обичайното им лечение. Данните от това проучване се използват за провеждане на сравнения между пациентите с данните от фаза III клиничното проучване *Explorer 8*. *Explorer 7* (NCT04083781) изследва употребата на concizumab при пациенти с хемофилия А или В с инхибитори към FVIII или FIX. *Explorer 8* (NCT04082429) изследва concizumab при пациенти с хемофилия А или В без инхибитори.

Резултати от анкети на пациентите и професионалистите по здравни грижи (ПЗГ) за опита им с concizumab в клинични проучвания

Изследователите от Novo Nordisk са представили резултатите от електронна анкета на ПЗГ, участвали във фаза II проучванията на **concizumab** (*Explorer4* [NCT03196284]; *Explorer5* [NCT03196297]).

Concizumab е в процес на клинична разработка за еднократно дневно, подкожно (SQ) профилактично лечение на пациенти с хемофилия с/без инхибитори. Анкетата е била проведена през януари/февруари 2019 г. и включва 22 въпроса: 12 за впечатлението на ПЗГ относно опита на пациентите от приложението на concizumab (предпочитание, придържане, опасения); пет за влиянието на concizumab върху ежедневието на пациентите (социални/физически дейности, емоционално благосъстояние); три за демографските характеристики; и два за опита на ПЗГ във връзка с приложението на concizumab. Имало е 30 респондента от Европа (n = 18), Северна Америка (n = 3) и Азия (n = 9), включително 16 лекаря, 13 медицински сестри и един неизвестен, като >75% от ПЗГ са прегледали едни/двама пациента по време на фаза II проучванията на концизумаб. ПЗГ са избрали подкожния начин на приложение (47%) и ефикасността на лечението (40%) като двата основни диференциращи фактора за пациентите. Инжекциите с concizumab са били понесени добре, според респондентите, като 94% и 84% съответно от лекарите и сестрите, описват опит на пациентите от инжекциите като напълно/доста безболезнен. Имало е ограничени опасения относно използването на подкожното самоинжектиране (87% от ПЗГ са докладвали, че пациентите им нямат опасения). Седемдесет и три процента от ПЗГ съобщават за значително подобрение в способността на пациентите да участват във физически дейности/спорт и в социални дейности, докато са приемали concizumab.

Преглед на клиничната разработка на fitusiran

В [резюме \(MED-FP-002 \(598\)\)](#), представено на Виртуална среща на WFH, изследователите от Sanofi са докладвали данни за проучванията с **fitusiran**, изпитвана терапия, прилагана подкожно веднъж месечно, която използва естествения механизъм на интерференция на РНК за намаляване на антитромбина, повишаване на генерирането на тромбин и повторното балансиране на хемостазата при хемофилия А или В, с или без инхибитори. От 42 пациента с хемофилия, лекувани с fitusiran във фаза I проучването, 34 са преминали към фаза I/II отвореното продължение. Към 30 септември 2019 г., средното време на излагането във фаза I/II отвореното продължение е било 2,1 години, като максималното излагане е било 3,3 години, а общото излагане е било 68,6 пациенто-години. Към 1 ноември 2019 г., 162 пациента са били включени в *програмата ATLAS* (ATLAS-INH, 35 пациента; ATLAS-A/B, 66; ATLASPPX, 61). Данните досега показват, че месечният fitusiran позволява понижаване на АТ до стабилно състояние и повишени нива на генериране на тромбина, стимулирайки ребаланса на хемостазата при пациенти с хемофилия. Текущата оценка на ефикасността и безопасността на fitusiran ще изясни терапевтичния му потенциал при хемофилия А или В, с или без инхибитори.

Глобално прекратяване на дозирането на fitusiran в проучванията, иницирано от Sanofi Genzyme, за да се изследват нови нежелани събития

В изявление, публикувано през ноември от WFH, ЕНС и Националната фондация за хемофилия (NHF) обявяват, че са научили и впоследствие е потвърдено решението на Sanofi Genzyme да започване доброволно, глобално прекратяване на дозирането на **fitusiran** в цялата програмата за клинична разработка поради установяването на нови нежелани събития. [Прочетете цялото изявление.](#)

Pfizer прилага първа доза на пациенти с marstacimab в проучване фаза III

През ноември, Pfizer е [приложил доза](#) на първия участник във фаза III *BASIS* проучването на **marstacimab** (PF06741086) за пациенти с тежка хемофилия А и В с или без инхибитори ([NCT03938792](#)). Marstacimab инхибира инхибитора на пътя на тъканния фактор (anti-TFPI). *BASIS* проучването ще направи оценка на годишната честота на кървене (ABR) в продължение на 12 месеца с профилактично лечение с marstacimab, при юноши и възрастни с хемофилия А или В, в сравнение с предходна заместителна терапия с FVIII, FIX или байпас агенти. Проучването ще бъде при около 145 юноши и възрастни участници на възраст между 12 до <75 години с тежка хемофилия А или В (определена като активност на фактор VIII или фактор IX <1%, съответно), с или без инхибитори. Приблизително 20% от участниците са били юноши.

Периоперативен контрол на пациенти с хемофилия, получаващи fitusiran

В [е-Постер](#), представен на Виртуалния конгрес на ISTH, изследователите са докладвали успешен периоперативен хемостатичен контрол при пациенти в контекста на антитромбинова регулация с **fitusiran**. Шестима пациенти, на възраст от 27 до 53 години, с хемофилия А (четирима с инхибитори) са претърпели общо седем хирургични процедури, включително торакотомия/частична белодробна сегментектомия и пълна подмяна на коленната става. Пациентите са били лекувани с редуциран или стандартен допълнителен фактор или ВРА при шест процедури; за една процедура не е използван допълнителен хемостатичен агент. Всички процедури са били оценени от съответните изследователи като водещи до минимална загуба

на кръв или загуба на кръв, подобна на тази при пациенти без хемофилия. При нито една процедура не е била използвана тромбопрофилактика.

Тези случаи предполагат, че хемостатичният капацитет, предоставен от фитузиран, може да позволи намалено дозиране на фактор или ВРА за периперативен контрол.

АКТУАЛИЗАЦИЯ НА НОВИТЕ ТЕРАПИИ ЗА ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ФОН ВИЛЕБРАНД

Сравнение между рекомбинантен VWF и VWF, получен от плазма

Изследователите от Takeda представят резюме на Виртуалния конгрес на ISTH ([резюме PB1545](#)) за сравняване на структурно и функционално сравнение на концентрати, получени от плазма (**HAEMATE P®/HUMATE-P®**, **VONCENTO®**, **WILATE®/EQWILATE®**, **WILFACTIN®/WILLFACT®**) и концентрати на рекомбинантен VWF (**Vonvendi®/ Veyvondi®**). При всички концентрати на pdVWF, съотношението между измерванията на биологичната функция на VWF и съдържанието на VWF антиген е <1, което показва наличието на ненапълно активен VWF между 5 и 30%. Съответните съотношения за rVWF са били > 1. Така, rVWF има по-висока специфична активност по всички биологични измервания. Само rVWF съдържа пълния спектър на свръхголеми и високомолекулни мултимери. Докато pdVWF е показвал различни сателитни структури, показващи различна степен на протеолиза, rVWF е има непокътнат мултимерен модел. Измерванията на VWF:GpIbM за всички продукти са били по-високи от тези, получени с анализа на VWF:RCo. По този начин продуктите с VWF се различават по своето съдържание, мултимерен размер и структура на функционалния VWF. Тези разлики могат да прераснат в подобрена биологична активност на rVWF в клинични условия и да повлияят на режима на лечение на пациентите с VWD.

Таблица на терапиите

ЗАМЕСТИТЕЛНИ ТЕРАПИИ					
Вид продукт	Показание/лечение на	Име(на) на продукта	Механизъм на действие	Производител	Етап на разработка
Рекомбинантен VWF	VWD	Veyvondi Vonvendi	rVWF (vonicog alfa)	Takeda	Одобрен
Плазмен VWF,	VWD Хемофилия А	Voncento	човешки коагулационен фактор VIII & човешки фактор на фон Вилебранд	CSL Behring	Одобрен
FVIII	Хемофилия А	Advate	човешки коагулационен фактор VIII (rDNA), octocog alfa	Takeda	Одобрен
FVIII	Хемофилия А	Adynovi Adynovate BAX855 TAK-660 SHP-660	ПЕГилиран рекомбинантен фактор VIII (rurioctocog alfa pegol)	Takeda	Одобрен
FVIII	Хемофилия А	Afstyla CSL627	rVIII-Единична Верига	CSL Behring	Одобрен
FVIII	Хемофилия А	Elocta Eloctate	rFVIII Fc (efmorococog alfa)	Sobi	Одобрен
FVIII	Хемофилия А	Esperoct N8-GP NNC 0129-0000-1003	rFVIII (turoctocog alfa pegol)	Novo Nordisk	Одобрен

FVIII	Хемофилия А	Jivi BAY 94-9027	rFVIII (damoctocog alfa pegol)	Bayer	Одобрен
FVIII	Хемофилия А	Kovaltry BAY 81-8937	Немодифициран rFVIII, пълна дължина (octocog alfa)	Bayer	Одобрен
FVIII	Хемофилия А	Novoeight®	turoctocog alfa	Novo Nordisk	Одобрен
FVIII	Хемофилия А	Nuwiq	рекомбинантен човешки-FVIII с човешка клетъчна линия (simoctocog alfa човешки-clrhFVIII)	Octapharma	Одобрен
FVIII	Хемофилия А	Refacto AF	moroctocog alfa	Pfizer	Одобрен
FVIII	Хемофилия А	BIVV001	rFVIII-Fc-VWFD'D3-XTEN	Съвместна разработка на Sanofi и Sobi	Фаза 3
FIX	Хемофилия В	Alprolix	rFIXFc (eftrenonacog alfa)	Sobi	Одобрен
FIX	Хемофилия В	Benefix	nonacog alfa	Pfizer	Одобрен
FIX	Хемофилия В	Idelvion	rFIX-FP / рекомбинантен фактор IX албумин слят протеин	CSL Behring	Одобрен
FIX	Хемофилия В	Refixia / Rebinyn	рекомбинантен FIX гликопегилиран / rFIX-GP (nonacog beta pegol)	Novo Nordisk	Одобрен

FIX	Хемофилия В	RIXubis	Nonacog gamma	Takeda	Одобрен
FIX	Хемофилия В	Dalcinonacog alfa (DalcA)	Вариант на подкожен коагулационен фактор IX	Catalyst Bioscience	Фаза 2

БАЙПАС АГЕНТИ					
Вид продукт	Показание/лечение на	Име(на) на продукта	Механизъм на действие	Производител	Етап на одобрение
Байпас агент	Хемофилия А или В с инхибитори	Sevenfact	Рекомбинантен FVIIa- jncw	LFB	Одобрен в САЩ
Байпас агент	Хемофилия А или В с или без инхибитори	Marzeptacog alfa (activated) MarzAA	Вариант на подкожен коагулационен rFVIIa	Catalyst Bioscience	Фаза 3

НЕЗАМЕСТИТЕЛНИ ТЕРАПИИ					
Вид продукт	Показание/лечение на	Име(на) на продукта	Механизъм на действие	Производител	Етап на одобрение
Незаместителна терапия (NRT) Биспецифично антитяло	Хемофилия А с или без инхибитори	Hemlibra emicizumab ACE-910	Биспецифично антитяло	Рош	Одобрен
NRT Биспецифично антитяло	Хемофилия А	Mim8	Биспецифично антитяло	Novo Nordisk	Фаза 2
NRT Биспецифично антитяло	Хемофилия А	KY1049	Биспецифично антитяло	Kymab	Предклинични проучвания
NRT Биспецифично антитяло	Хемофилия А	NXT004 до NXT007	Биспецифично антитяло	Chugai	Предклинични проучвания
NRT Anti-TFPI	Хемофилия А или В с или без инхибитори	Concizumab	Anti-TFPI	Novo Nordisk	Фаза 3 проучвания, подновени²
NRT Anti-TFPI	Хемофилия А или В с или без инхибитори	BAY 1093884	Anti-TFPI	Bayer	Фаза 2 Проучване, прекратено поради тромбоза
NRT Anti-TFPI	Хемофилия А или В с или без инхибитори	PF-06741086 Marstacimab	Anti-TFPI	Pfizer	Фаза 3 започнато дозиране

² Текстът в червено показва промените в таблицата от последното издание.

NRT Anti-TFPI	Хемофилия А или В с или без инхибитори	MG1113	Anti-TFPI	Green Cross	Фаза 1
NRT Малка интерферираща (si) РНК молекула	Хемофилия А или В с или без инхибитори	Fitusiran	Антитромбин Малка интерферираща (si) РНК молекула	Sanofi Genzyme	Глобално спиране на дозирането
NRT Инхибитор на активирания С протеин	Хемофилия А или В с или без инхибитори	SerpinPC	Инхибитор на активирания С протеин	Apcintex	Фаза 1/2

ГЕННА ТЕРАПИЯ

Вид продукт	Показание/лечение на	Име(на) на продукта	Име(на) на активната съставка	Производител	Етап на одобрение
Генна терапия	Хемофилия А	Roctavian® Valoctocogene roxaparvovec BMN-270	AAV5-huFVIII-SQ Valoctocogene roxaparvovec	BioMarin	Задържано одобрение
Генна терапия	Хемофилия А	SB-525 giroctocogene fitelparvovec	Генна терапия, използваща rAAV2/6 вектор	Pfizer (оригинално Sangamo)	Фаза 3
Генна терапия	Хемофилия А	BAY-2599023 / DTX 201	Генна терапия, използваща AAVhu37FVIII	Bayer	Фаза 1/2
Генна терапия	Хемофилия А	Spark-8011	AAV-LK03 (AAV-Spark200) кодиращ BDD- FVIII	Spark	Фаза 1/2
Генна терапия	Хемофилия А	ТАК-754 (бивше ВАХ 888/SHP654)	AAV8-базирана генна терапия, използваща (BDD)- FVIII-X5 вариант с изтрит В- домейн	Takeda	Прекратено клинично проучване

Генна терапия	Хемофилия А	AAV2/8-HLP-FVIII-V3	AAV2/8-базирана генна терапия, кодираща FVIII-V3 вариант	UCL/St. Jude	Фаза 1
Генна терапия	Хемофилия А	ET3	Генна терапия, използваща комбинация от хематопоетични стволови клетки и лентивирусни вектори	Expression Therapeutics	Фаза 1
Генна терапия	Хемофилия А	Spark-8016	Рекомбинантен AAV, състоящ се от чернодробно-тропен биоинженерен капсид и кодон оптимизиран вариант с изтрит В-домейн	Spark	Фаза 1/2
Генна терапия	Хемофилия А	YUVA-GT-F801	аналогов HSC/MSC, модифициран с лентивирус, кодиращ FVIII	SGIMI	Фаза 1
Генна терапия	Хемофилия А	AMT-180	Генна терапия, използваща AAV5-базирана генна терапия, използваща FIX вариант (FIX-FIAV)	uniQure	Деприоритизирана клинична програма
Генна терапия	Хемофилия В	PF-06838435 fidanacogene elaparvovec (бивше SPK-9001)	Padua вариант (AAV-Spark100) (fidanacogene elaparvovec)	Pfizer (оригинално разработен от Spark Therapeutics)	Фаза 3
Генна терапия	Хемофилия В	AMT-061	Генна терапия, използваща AAV5 вектор с FIX Padua вариант (etranacogene dezaparvovec)	uniQure	Фаза 3
Генна терапия	Хемофилия В	AMT-060	Генна терапия, използваща AAV5 вектор, кодиращ FIX	uniQure	Фаза 1/2
Генна терапия	Хемофилия В	SB-FIX	AAV6-доставен ZFN интегриращ коригиращ FIX трансген в locus на албумин	Sangamo	Фаза 1/2

Генна терапия	Хемофилия В	FLT180a	AAV, кодиращ FIX Padua вариант	Freeline	Фаза 1/2
Генна терапия	Хемофилия В	AAV2/8-LP1-FIX	AAV2/8-LP1-FIX вектор	SJCRH	Фаза 1
Генна терапия	Хемофилия В	YUVA-GT-F901	аналогов HSC/MSC, модифициран с лентивирус, кодиращ FIX	SGIMI	Фаза 1
Генна терапия	Хемофилия В	CB2679d-GT	Нов химерен AAV вектор, доставящ FIX с повишена ефективност	Catalyst Biosciences	Предклинични проучвания
Генна терапия	Хемофилия В	TAK-748 (бивше SHP648/ AskBio009/BAX 335)	AAV8-базирана генна терапия, използваща FIX Padua вариант	Takeda	Прекратено клинично проучване

КЛЕТЪЧНО-БАЗИРАНИ ТЕРАПИИ

Вид продукт	Показание / лечение на	Име(на) на продукта	Име(на) на активната съставка	Производител	Етап на одобрение
Клетъчно-базирана терапия	Хемофилия А	SIG-001	Двукамерни сфери, капсулиращи човешки FVIII, експресиращи човешки клетки	Sigilon Therapeutics	Фаза 1/2