



# Tratamente noi în Hemofilie și alte tulburări de coagulare: o revizuire periodică a EHC

Numărul Doi din  
2020

Noiembrie 2020



*Material tradus și utilizat spre informare de către Asociația Română de Hemofilie cu acordul și permisiunea Consorțiului European de Hemofilie.*

## CUPRINS

<b>Cuvânt înainte.....</b>	<b>pag 3</b>
<b>Abrevieri.....</b>	<b>pag 4</b>
<b>Idei Cheie .....</b>	<b>pag 6</b>
<b>O actualizare a tratamentelor noi pentru Hemofilia A .....</b>	<b>pag 7</b>
Terapii de înlocuire a factorului.....	pag 7
Terapie genică.....	pag 10
<b>O actualizare a tratamentelor noi pentru Hemofilia B .....</b>	<b>pag 14</b>
Terapii de înlocuire a factorului.....	pag 14
Terapia genică.....	pag 15
<b>O actualizare a tratamentelor noi pentru persoanele cu HA sau HB / cu inhibitori.....</b>	<b>pag 19</b>
Terapii ocolitoare.....	pag 19
Terapii Non-Substitutive .....	pag 19
<b>O actualizare a terapiilor noi pentru Hemofilia A și B.....</b>	<b>pag 22</b>
Terapii Non-Substitutive .....	pag 22
<b>O actualizare a noilor terapii pentru Boala von Willebrand.....</b>	<b>pag 24</b>
<b>Tabelul tratamentelor.....</b>	<b>pag 25</b>

### Disclaimer:

Consoțiu European de Hemofilie (EHC) produce această publicație în primul rând ca un instrument educațional pentru organizațiile noastre naționale membre (NMO-uri). Cu mediul terapeutic în continuă schimbare, ne propunem să publicăm periodic actualizări. Informațiile conținute și opiniile exprimate aici constituie aportul colectiv al Grupului de lucru EHC pentru produse noi. EHC nu se angajează în practica medicală și în niciun caz nu recomandă un tratament special pentru anumite persoane. EHC nu face nici o declarație, expresă sau implicită, că dozele de medicamente sau alte recomandări de tratament din această publicație sunt corecte. Din aceste motive, EHC recomandă insistent ca persoanele să solicite sfatul unui consilier medical și să consulte instrucțiunile tipărite furnizate de compania farmaceutică înainte de a administra oricare dintre medicamentele menționate în această publicație. EHC nu susține anumite produse de tratament sau producători; orice referire la un nume de produs nu este o aprobare de către EHC.

## CUVÂNT ÎNAINTE

Bine ați venit la o nouă ediție a revizuirii periodice a Consorțiului European de Hemofilie (EHC) a tratamentelor noi în hemofilie și alte tulburări rare de coagulare.

În această ediție, acoperim în primul rând știrile de la Summit-ul virtual al Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) din 2020, desfășurat în iunie 2020, și Congresul virtual al Societății internaționale privind tromboza și hemostaza (ISTH), desfășurat în iulie 2020, precum și alte actualizări ale industriei și știri în general. Rezumatele întâlnirilor WFH și ISTH pot fi accesate online. Pentru comoditate, includem și un tabel cu toate tratamentele acoperite în acest buletin informativ, precum și alte tratamente noi în curs de dezvoltare. Sperăm că acest lucru vă va facilita înțelegerea peisajului terapeutic.

Scopul acestui buletin informativ este de a oferi atât informații actualizate organizațiilor naționale membre EHC (NMO-uri), cât și o imagine de ansamblu generală și înțelegerea unui peisaj în evoluție rapidă a dezvoltărilor medicamentelor în tulburările rare de coagulare. EHC își încurajează NMO-urile să adapteze acest buletin informativ la nevoile lor naționale, dar nu își asumă responsabilitatea pentru orice schimbare.

Acest buletin informativ oferă informații în funcție de tipul specific de tulburare: hemofilia A și B, inhibitori ai hemofiliei, boala von Willebrand și a alte tulburări rare de coagulare.

EHC dorește să mulțumească Grupului său de lucru pentru produse noi, care a supravegheat conținutul și producția acestui buletin informativ. Membrii săi includ:

- Dr. Mariëtte Driessens, EHC voluntar,
- Dr. Radoslaw Kaczmarek, membru grup consultativ medical și științific (MASAG),
- Dr. Dan Hart, EHC MASAG membru,
- Dr. Ilmar Kruis, EHC voluntar,
- Prof. Mike Makris, EHC președinte grupul consultativ medical (MAG),
- Dl. Declan Noone, Președinte EHC,
- Asist. Prof. Brian O'Mahony, membru MASAG,
- Dl. David Page, Societatea Canadiană de Hemofilie,
- Prof. Flora Peyvandi, EHC membru grupul consultativ medical (MAG),
- Geneviève Piétu, PhD, EHC voluntar,
- D-ra. Laura Savini, EHC Responsabil cu politici publice și comunicări,
- Dr. Uwe Schlenkrich, EHC voluntar.

EHC salută toate evoluțiile tratamentului care pot aduce beneficii pacienților în viitor. EHC nu ia nicio poziție cu privire la orice tip de produs sau clasă raportată în acest buletin informativ. Acest document nu intenționează să înlocuiască sfaturile medicale oferite de personalul medical.

Sperăm că informațiile conținute aici sunt utile și sunt disponibile pentru orice întrebări.

Sincere salutări,

Declan Noone  
Președinte EHC

Amanda Bok  
CEO EHC

**ABREVIERI**

AAV:	Virus Adeno-asociat
ABD:	Domenii de legare a Albuminei
ABR:	Rata anuală de sângerare
AE:	Evenimente Adverse
AUC:	Zona de sub curbă
aPCC:	Concentrat de complex protrombinic activat
BPA:	Agenti de tip bypass (de rută ocolitoare)
BU/ml:	Unități Bethesda pe mililitru
CBDR:	Registrul Canadian al Tulburărilor de Sângerare
CT:	Studii Clinice
EMA:	Agenția Europeană a Medicamentelor
FDA:	Agenția Americană a Medicamentelor și Alimentelor
FIX:	Factor IX
FVIII:	Factor VIII
gc/Kg:	Copi ale Genomului per kilogram
h:	Uman
HA:	Hemofilie A
HAwl:	Hemofilie A cu inhibitori
HB:	Hemofilie B
HBwl:	Hemofilie B cu inhibitori
HCP:	Profesioniști în domeniul sănătății
HJHS:	Scorul Afectării Articulare în Hemofilie
IQR:	Gama Interquartilă
ISTH:	Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază
IU:	Unități Internaționale
IU/dl:	Unități Internaționale per decilitru
IU/kg:	Unități Internaționale per kilogram
n=:	Număr
NAb:	Anticorpi Neutralizanți
NHP:	Primate Neumane
pd:	Derivat din plasmă
PK:	Farmacocinetică
PPX:	Profilaxie
PwHA:	Persoană cu hemofilie A
PwHB:	Persoană cu hemofilie B
r:	recombinant

rFVIIa:	Factor VII activat recombinant
RNA:	Acid Ribonucleic
SAE:	Evenimente adverse grave
SQ:	Subcutanat
UK:	Marea Britanie
US:	Statele Unite
vg/Kg:	Genomi vectoriali per kilogram
vs:	versus
VWD:	Boala von Willebrand
VWF:	Factor von Willebrand
WFH:	Federația Mondială de Hemofilie
μg/kg:	micrograme per kilogram

## IDEI CHEIE

### HEMOFILIA A

- Într-un studiu de fază I/IIa, terapia cu o singură injecție intravenoasă de BIVV001 (rFVIII-Fc-VWF-XTEN)- un FVIII cu timp de înjumătățire extins pentru tratamentul hemofiliei A, are ca rezultat niveluri ridicate și susținute de activitate a factorului VIII, cu un timp de înjumătățire prelungit cu până la de patru ori timpul de înjumătățire al rFVIII standard, crescând astfel potențialul perfuziilor săptămânale. (Vezi pagina 7.)
- Pe 18 august, FDA din SUA a anunțat că are nevoie de mai multe date pentru a sprijini evaluarea și reglementarea terapiei genice a BioMarin pentru hemofilia A, ROCTAVIAN® (valoctocogene roxaparvec). În răspunsul său complet, FDA a solicitat date de urmărire de doi ani în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la cei 134 de pacienți incluși în studiul de fază 3 pentru a sprijini evaluarea beneficiu-risc. Pe 5 noiembrie, BioMarin a anunțat retragerea cererii sale de autorizație de punere pe piață (MAA) de la Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA) în urma unei cereri a EMA de a furniza date complete de 12 luni pentru toți participanții la studiul de fază 3 (Vezi pagina 10).

### HEMOFILIA B

- Datele finale de eficacitate și siguranță din studiul de fază II b al Dalcinonacog alfa (Dalca), o generație următoare de factor IX (FIX) administrat subcutanat (SQ), factor dezvoltat de Catalyst Bioscience, a arătat că prin administrarea zilnică SQ de Dalca timp de 28 de zile, au fost atinse niveluri protective de peste 12% FIX la toți participanții, cu niveluri de FIX până la 27% și un timp de înjumătățire de 2,5 până la 5,1 zile fără sângerări. (Vezi pagina 12.)
- Cercetătorii de la uniQure au menționat un studiu pentru a explora impactul de anticorpi neutralizanti de vector viral anti-adenovirus asociat (AAV) serotip 5 pre-existenți (NAbs) asupra eficacității terapiei genetice bazate pe AAV5, în studiile pentru AMT-060 și AMT-061. Nu s-a observat nicio relație între prezența NAbs anti-AAV5 pre-tratament și eficacitatea terapeutică. În consecință, pacienții nu sunt excluși în prezent din HOPE-B (studiu clinic de fază III (CT) al AMT-061) pe baza nivelurilor de NAbs anti-AAV5. (Vezi pagina 13.)
- Freeline a anunțat rezultatele în faza I/II a procesului B-AMAZE al FLT180a. O doză între 7,5 până la 9,75 e11 vg/kg poate crea niveluri normale de activitate FIX susținute, la pacienții cu hemofilia B severă (HB). Freeline a anunțat planurile de a demara un studiu pentru FLT180a.

### Hemofilia A, B cu și fără inhibitori

- Novo Nordisk a anunțat în august că studiile sale Explorer 6, 7 și 8 care investighează utilizarea Concizumabului vor reîncepe după ce FDA din SUA a anulat sistarea studiului. Studiile au fost oprite în martie 2020 în urma unor cazuri de complicații trombotice non-fatale la trei pacienți. (Vezi pagina 18.)
- Pfizer a anunțat dozarea primului său pacient cu Marstacimab pentru studiul său clinic de fază III BASIS.

## O ACTUALIZARE A TRATAMENTELOR NOI ÎN HEMOFILIA A

### Terapii de înlocuire a factorului

#### Raport din datele studiilor clinice pentru BIVV001

Un articol publicat în ediția din 10 septembrie a New England Journal of Medicine (N Engl J Med 2020; 383: 1018-1027 - DOI: 10.1056 / NEJMoa2002699) de Konkle și colab. a raportat despre studiul (NCT03205163) finanțat de Sanofi și Sobi, al BIVV001 (rFVIII-Fc-VWF-XTEN), o nouă proteină de fuziune concepută pentru a depăși plafonul timpului de înjumătățire impus de factorul von Willebrand. În acest studiu open-label de fază I / IIa, 16 bărbați (cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani) cu hemofilie A severă tratați în antecedente (activitate FVIII, <1%) au primit o singură injecție intravenoasă de BIVV001 cu o doză de 25 UI / kg (grup cu doze mici) sau 65 UI/kg (grup cu doze mari). Această injecție a fost urmată de o perioadă de pauză de cel puțin trei zile. Pacienții au primit apoi o singură injecție intravenoasă de BIVV001 de aceeași doză corespunzătoare de 25 UI / kg sau respectiv 65 UI / kg. Nu s-au detectat inhibitori ai FVIII și nu s-au raportat evenimente de hipersensibilitate sau anafilaxie până la 28 de zile după injectarea unei singure doze de BIVV001. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al BIVV001 a fost de trei până la patru ori mai lung decât cel al rFVIII (37,6 ore față de 9,1 ore în grupul cu doză mai mică; și 42,5 ore față de 13,2 ore în grupul cu doză mai mare). După injectarea BIVV001 în grupul cu doze mai mari, nivelul mediu de FVIII a fost în intervalul normal (≥51%) timp de patru zile; și 17% în ziua a șaptea, ceea ce a sugerat posibilitatea unui interval săptămânal între tratamente. În acest studiu de fază I, o singură injecție intravenoasă de BIVV001 a dus la niveluri ridicate și susținute de activitate FVIII, cu un timp de înjumătățire plasmatică de până la patru ori mai mare decât timpul de înjumătățire al rFVIII standard, o creștere care ar putea semnala o nouă clasă de factor VIII ca terapie de substituție cu un interval de tratament săptămânal. Nu au fost raportate probleme de siguranță în perioada de 28 de zile după administrare.

#### Studii crossover ale produselor cu timp de înjumătățire extinsă

Într-un studiu crossover bidirecțional care a comparat farmacocinetica (PK) a Jivi® și Elocta® la pacienții cu hemofilie severă în vârstă de 18-65 de ani au fost randomizați pentru a primi o doză unică intravenoasă de Jivi® 60 UI / kg urmată de rFVIII-Fc (Elocta®) 60 UI / kg sau invers, cu pauză de ≥ 7 zile între doze. Activitatea FVIII a fost măsurată într-o singură etapă. Zona de sub curbă (ASC) a fost semnificativ mai mare pentru Jivi® versus Elocta®, ceea ce a reprezentat un timp median la 1 UI / dL cu aproximativ 13 ore mai mult pentru Jivi® utilizând un model populațional farmacocinetic. Într-un al doilea studiu utilizând o metodologie similară, Jivi® a fost comparat cu Adynovate®, folosind 50 UI / kg. O componentă suplimentară a acestui studiu a fost diferența de dozare specifică lotului, rezultând în doze medii administrate de 54,3 UI / kg pentru Jivi® și 61,4 UI / kg pentru Adynovate®. Pe baza modelării populaționale farmacocinetice, timpul mediu pentru a ajunge la 1 UI / dL a fost cu 16 ore mai mare pentru Jivi® comparativ cu Adynovate®. Ambele studii au fost finanțate de Bayer.

#### Ingenza anunță progrese despre FVIII cu costuri reduse

Într-un comunicat de presă al companiei, Ingenza a anunțat că a atins o etapă importantă în activitatea sa de a dezvolta o producție de rFVIII la costuri reduse pentru a realiza materiale pentru ProFactor Pharma Ltd (PFP). Ingenza lucrează acum pentru a finaliza procesul de fabricație și pentru a furniza material pentru studiile de toxicologie preclinică ale PFP mai târziu în 2020, înainte de CT în 2020.

### **Biotest prezintă date preclinice despre noul rFVIII**

Într-un rezumat (PB1144) la Congresul virtual ISTH, Biotest a prezentat rezultate preclinice pentru o nouă proteină rFVIII care conține patru domenii de legare la albumină (FVIII-ABD). A fost injectat intravenos și subcutanat la zece șoareci cu hemofilie A și trei mini-porci Göttingen cu moroctocog alfa (Refacto®) folosit ca și comparație. Probele de sânge prelevate la ore predefinite (0-240 h) după administrare au fost analizate pentru activitatea cromogenă de FVIII și / sau nivelurile de antigen de FVIII. O biodisponibilitate subcutanată de 15,3% (medie) și 18,6% (mediană) a fost determinată pentru FVIII-ABD la șoarecii cu hemofilie A. Moroctocog alfa nu a fost detectabil. În modelul mini-porci Göttingen, care oferă o structură dermică mai apropiată de mediul uman, a fost observată biodisponibilitatea subcutanată de până la 50% pentru FVIII-ABD, variind în funcție de doză și formulă. Rezumatul a concluzionat că o moleculă nouă rFVIII fuzionată cu patru domenii de legare a albuminei a dus la o opțiune de tratament fezabilă care permite profilaxia hemofiliei SQ cu beneficiul unei extinderi substanțiale a timpului de înjumătățire.

### **Biotest prezintă date preclinice privind imunogenitatea scăzută FVIII**

Într-un rezumat (PB0223) la Congresul virtual ISTH, Biotest a prezentat rezultatele studiilor in vitro menite să dezvolte FVIII cu imunogenitate mai mică prin reducerea numărului de peptide FVIII prezentate pe celulele imune. Astfel ducând la o reducere a maturării celulelor T naive specifice FVIII și, prin urmare, o reducere a producției de anticorpi inhibitori cu afinitate ridicată. Analizele funcționale și structurale ale acestei variante de FVIII dezimunizate au relevat similitudine cu o referință de FVIII nemodificat și cu alte produse rFVIII înregistrate. O analiză in vitro a celulelor DC-T a fost utilizată pentru a examina imunogenitatea variantei FVIII dezimunizate, care a demonstrat o imunogenitate redusă semnificativ. Cercetătorii au ajuns la concluzia că această moleculă are potențialul de a reduce riscul dezvoltării inhibitorilor la pacienții cu hemofilie A.

## **Terapii non-substitutive**

### **Novo Nordisk prezintă caracteristicile Mim8**

Într-un rezumat (PB1147) prezentat la Congresul virtual ISTH, cercetătorii de la Novo Nordisk au descris un anticorp bispecific anti-FIXa / anti-FX de generație următoare, Mim8, care a demonstrat proprietăți hemostatice in vitro, precum și în modele de șoareci cu tulburări de coagulare de tip HA. În modelele preclinice, Mim8 prezintă o putere mai crescută de 15 ori în comparație cu Hemlibra®. Rezumatul a concluzionat că Mim8 are un efect hemostatic eficient în studiile preclinice. Activitatea Mim8 este derivată din asamblarea eficientă de FIXa și FX pe suprafața membranei procoagulante și o stimulare puternică a activității proteolitice a FIXa. Funcția fiziologică a FIXa este activarea FX prin clivaj proteolitic (tăierea unei bucăți din proteină).

### **Echivalența nivelului de factor VIII sub tratamentul cu Hemlibra®**

Într-un rezumat (PB1149) la Congresul virtual ISTH, cercetătorii au prezentat date cu privire la gradul în care Hemlibra® corectează deficitul de coagulare și cum acestea corespund nivelurilor de activitate de FVIII. Douăzeci și cinci de pacienți cu hemofilie ușoară / moderată (grupul unu) și unsprezece pacienți cu hemofilie severă și cu inhibitori în tratament cu Hemlibra® (grupul doi) au participat la studiu. Sângele recoltat a fost testat pentru activitatea FVIII (grupa unu) și generarea de trombină (ambele grupuri). Toți pacienții tratați cu Hemlibra® s-au prezis niveluri de activitate de FVIII peste 10%, majoritatea având niveluri peste 20%. Variabilitatea largă a nivelului de activitate FVIII prezis a fost strâns corelată cu



greutatea, cei mai grei pacienți având cele mai scăzute niveluri FVIII. Vor fi colectate date suplimentare pentru a evalua această relație.

Mergând mai departe, înțelegerea corectării defectului de coagulare a terapiilor non-substitutive este un obiectiv important.

### **Date din viața reală despre sănătatea articulațiilor și activitatea fizică la pacienții tratați cu Hemlibra®**

Într-un rezumat (PB1161) la Congresul virtual ISTH, cercetătorii au analizat rezultatul examenului fizic al articulațiilor și activitatea fizică într-o cohortă de persoane cu hemofilia A (PwHA) pe Hemlibra®. Datele referitoare la vârstă, starea inhibitorului, tratamentul anterior, activitatea fizică, ABR și scorurile de sănătate ale articulațiilor (HJHS) pacienților cu hemofilia A pe Hemlibra® au fost colectate timp de >6 luni dintr-o cohortă dintr-un singur centru de referință (HemoPICS). Progresia comună ABR și HJHS pentru fiecare participant a fost comparată înainte și după începerea cu Hemlibra®. Datele de la 58 PwHA, cu niveluri inițiale de FVIII <1% până la 6%, au fost analizate. Vârsta medie la începutul studiului era 12,8 (interval 0,6-79,8) ani. Timpul mediu pe Hemlibra® a fost de 10,9 (interval 6,2-44,2) luni. Nouă participanți au avut inhibitori activi și 49 nu, inclusiv 39 (80%) din profilaxia FVIII. ABR articulară s-a îmbunătățit la toți pacienții ( $p = 0,03$ ), inclusiv la pacienții fără inhibitor. Progresia HJHS a încetinit în grupul general ( $p = 0,03$ ), dar acest lucru nu a fost semnificativ în analizele subgrupurilor.

### **Impactul Hemlibra® asupra implicărilor sociale: un studiu Australian**

Un articol publicat în Haemophilia (Haemophilia. 2020; 26 (Suppl. 5): 21-29) în mai 2020 de către Institutul pentru guvernanta și analiză politică de la Universitatea din Canberra, cu finanțare de la Roche, a aratat modelul costurilor sociale ale introducerii Hemlibra® pentru hemofilia A (HA) în Australia. În general, modelul estimează reducerea cu 64,2% a costului produselor sanguine de FVIII și reducere cu 92% a costului agenților de ocolire (BPA). Studiul a arătat, de asemenea, reducerea costurilor directe de 30,7% - costuri nelegate de tratament; și reducerea cu 19,1% a costurilor indirecte (2,732 milioane AUD) inclusiv pensiile de invaliditate, productivitatea pierdută și absenteismul la muncă și școală.

### **Raportarea evenimentelor adverse la pacienții din Marea Britanie care utilizează Hemlibra®**

Într-un rezumat (PB0962) la Congresul virtual ISTH, Grupul de lucru pentru comorbiditate al Organizației medicilor din Centrele de hemofilia din Marea Britanie (HCDO) a raportat evenimentele adverse (AE) raportate în baza de date națională a pacienților cu hemofilia din Marea Britanie tratați cu Hemlibra® din februarie 2018 până în ianuarie 2020. Au existat 101 pacienți cu inhibitori și 71 pacienți cu HA fără inhibitori tratați cu Hemlibra® pentru un timp mediu de 13,1 (interval 4.6-194) luni; cu un total de 969 luni și o medie 2.0 (interval 1.3-2.7) luni, respectiv un total de 1080 luni. Microangiopatia trombotică și anticorpi anti-Hemlibra nu au fost raportate. Au fost raportate trei posibile evenimente trombotice și două decese; primul la un bărbat în vârstă de 51 de ani cu insuficiență multi-organică cu infecție virală complicată și al doilea de la sângerări intraabdominale la un bărbat de 27 de ani cu prezentare întârziată la spital, șoc hipovolemic și insuficiență multiorganică. Opt (4,5%) pacienți au raportat reacții cutanate: reacții ușoare localizate și alti cinci (2,9%): erupție sistemică iar la două cazuri reacții recurente severe care au condus la oprirea Hemlibra® la unul dintre acestia (0,6%). Artralgiile ale articulațiilor mici au fost raportate la două persoane (1,2%) și simptome gastro-intestinale la trei (1,7%). Cinci (2,9%) au raportat dureri de cap apărute la scurt timp după administrare: ușoare și autolimitante în două dintre cazuri; mai severe care necesită imagistică în alte două și suficient de severe pentru a necesita spitalizare

și întreruperea medicamentului în cazul unuia. Alte rapoarte au inclus apendicita (n = 1) și osteonecroza (n = 1). Ei au ajuns la concluzia că este necesară urmărirea continuă pentru a stabili siguranța pe termen lung, în special în ceea ce privește evenimentele trombotice. Durerile de cap suficient de severe pentru a necesita imagistică sunt raportate pentru prima dată. Este necesară o farmacovigilență solidă pentru toate tratamentele la HA pentru o evidență clară.

### **Influența Hemlibra® asupra stilului de viață al pacientului**

Cercetătorii de la Universitatea din Colorado (WFH Virtual Summit abstract MED-PP-010 (616)) au studiat PwHA tratați la Centrul de Hemofilie și Tromboză (UCHTC) cu Hemlibra® timp de > 1 lună, ca parte a unui efort de îmbunătățire a calității pentru a identifica provocările de îngrijire și pentru a monitoriza îndeaproape efectele adverse sau complicațiile neașteptate la scurt timp după aprobarea sa. S-au documentat anchete telefonice cu o durată de 5 - 10 minute privind efectele adverse, sângerările, activitatea fizică, medicamentele pentru durere și călătoriile la pacienții adulți sau la tutorii pacienților copii. Șaizeci și nouă de pacienți erau eligibili din 1 septembrie, 2019. Patruzeci și șapte de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 79 de ani (vârsta medie 18,3 ani, mediană 13,1 ani) luaseră Hemlibra® timp de 1,2 până la 40,5 luni (medie 9,4 luni, mediană 6,6 luni) și au furnizat rezultate sondajului. Hemlibra® a fost asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate a articulațiilor (23/29, 79%), mai puțină utilizare a medicamentelor pentru durere (13/20, 65%), scăderea absențelor la muncă / școală (23/33, 70%) și creșterea activităților fizice (26/47, 55%). Mai mulți PwHA au raportat lipsa dozelor de Hemlibra®, sugerând aderența imperfectă.

### **Studii preclinice legate de noul anticorp bispecific mimetic de FVIII**

Într-un rezumat (PB1145) la Congresul virtual ISTH, cercetători de la Chugai din Japonia au prezentat rezultatele cercetărilor vizând dezvoltarea de noi generații de emicizumab pentru îmbunătățirea frecvenței / volumului de dozare și / sau a activității hemostatice pentru a obține un statut de tip non-hemofilic. Au dezvoltat anticorpi bispecifici asimetrici cu patru lanțuri, denumiți NXT004 până la 007, care au crescut activitatea in vitro echivalentă cu FVIII a generării de trombină plasmatică la niveluri similare cu cele ale FVIII standard (100%). Activitatea hemostatică a fost confirmată și la primatele non-umane (NHP) cu hemofilie A dobândită la doze mici de anticorp. NXT004 a avut un timp de înjumătățire aproximativ de trei săptămâni în NHP. Din aceste rezultate, ei au concluzionat că anticorpul proiectat poate avea o potență de a menține o activitate de generare a trombinei echivalente cu FVIII standard la non-hemofilici prin doze SQ la fiecare patru săptămâni. Este în derulare un studiu clinic de fază I / II cu voluntari sănătoși și PwHA.

## **Terapia Genică**

### **FDA a reținut aprobarea ROCTAVIAN® (valoctogene roxaparvovec) în așteptarea furnizării de date privind cohorta completă de pacienți în studiul clinic de fază 3**

Pe 18 august, FDA din SUA a emis o scrisoare de răspuns (CRL) către BioMarin solicitând informații suplimentare pentru a permite evaluarea robustă a terapiei genice a BioMarin pentru hemofilie A, ROCTAVIAN® În CRL, FDA a solicitat ca BioMarin să furnizeze date despre siguranță și eficacitate pe un parcurs de doi ani pentru toți cei 134 de pacienți din studiul de fază III (GENEr8-1, NCT03370913). Pe 5 noiembrie, BioMarin a anunțat retragerea cererii sale de autorizație de introducere pe piață EMA (MAA) în urma unei cereri a EMA de a furniza date complete de 12 luni pentru toți participanții la studiul de fază III, disponibili la sfârșitul lunii

noiembrie 2020. BioMarin se așteaptă ca noul MAA către EMA să fie făcut în al doilea trimestru al anului 2021. Cererea menționată mai sus pentru date suplimentare se referă probabil la durabilitatea expresiei de FVIII. În studiul de fază I / II, nivelurile de activitate FVIII au scăzut de la o medie de 64,3 UI / dl la un an după tratamentul cu doze mari, la o medie de 24,2 UI / dl la patru ani după tratament, semnalând o scădere de 63%.

Actualizarea de patru ani pentru 6e13 vg / kg și actualizarea datelor timp de trei ani pentru cohortele de 4e13 vg / kg au demonstrat că toți pacienții rămân fără tratament profilactic FVIII de la primirea dozei unice de valoctocogen roxaparvovec. Media ABR cumulată rămâne <1 în ambele cohorte și sub nivelurile inițiale înainte de tratament. Media ABR în anul patru pentru cohorta 6e13 vg / kg a fost de 1,3, iar media ABR în anul trei pentru cohorta 4e13 vg / kg a fost de 0,5. În ultimul an, șase din cei șapte participanți la cohorta de 6e13 vg / kg și cinci dintre cei șase participanți la cohorta de 4e13 vg / kg nu au prezentat sângerări spontane. La sfârșitul celor patru ani post-perfuzie cu valoctocogen roxaparvovec, nivelul mediu de activitate FVIII la toți pacienții din cohorta 6e13 vg / kg a fost 24,2 UI / dL măsurată prin testul de substrat cromogen (CS) și la 35,4 UI / dL, măsurată prin testul într-o etapă (OS). Nivelurile medii de activitate a FVIII la sfârșitul celui de-al patrulea an au fost de 16,4 UI / dL măsurate prin testul CS și de 23,4 UI / dL măsurate prin testul OS. Aceste măsurători se bazează pe șase din cei șapte participanți, deoarece nu a fost disponibil eșantionul pentru al șaptelea participant la studiu. Nu au fost raportate probleme majore de siguranță.

### **Rezultate actualizate pentru SB-525 în studiul ALTA și administrarea la primului pacient în studiul AFFINE**

Rezultatele actualizate pentru studiul de terapie genică Pfizer (anterior Sangamo) *Alta*, faza I / II (NCT03061201) vizând SB-525 (giroctocogene fitelparvovec) pentru tratamentul hemofiliei A au fost prezentate la Summitul Virtual al WFH. Până la 14 luni după o perfuzie unică de SB-525, creșterea durabilă a activității coagulării FVIII continuă la toți cei cinci pacienți cu hemofilie A severă tratați cu cea mai mare doză disponibilă. În martie 2020, cinci pacienți cu o doză mare ( $3 \times 10^{13}$  vg / kg) au fost urmăriți între 33-65 săptămâni și au prezentat creșteri ale nivelurilor de activitate FVIII, cu o creștere mediană de 64,2% folosind un test cromogen. Un singur pacient avea date disponibile pentru un an. Nu au fost înregistrate evenimente de sângerare și nu au fost necesare perfuzii suplimentare de FVIII după utilizarea inițială a factorului profilactic. Studiul *Alta* evaluează siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea unei perfuzii unice de patru doze diferite de SB-525 -  $9 \times 10^{11}$  vg / kg,  $2 \times 10^{12}$  vg / kg,  $1 \times 10^{13}$  vg / kg și  $3 \times 10^{13}$  vg / kg - la unsprezece bărbați cu hemofilie severă A. Vârsta medie a pacienților este de 30 (interval 18-47) de ani. Pfizer și Sangamo au anunțat în octombrie, că primul participant a fost inclus în faza III al studiului AFFINE cu SB-525. AFFINE este un studiu global, multicentric, de fază III, open-label, care evaluează eficacitatea și siguranța SB-525 la pacienții cu hemofilie A moderată până la severă. Obiectivul principal este impactul asupra ABR până la 12 luni după tratament, comparativ cu ABR la pacienții cu terapie FVIII de substituție.

### **Actualizarea datelor SPK-8011 de faza I/II**

La o prezentare la Congresul virtual ISTH, cercetători de la Spark (parte a Roche group) au prezentat o actualizare a fazei I / II de testare a SPK-8011, un nou vector bio-proiectat AAV care utilizează capsidul AAV-LK03, denumit și Spark200. Paisprezece participanți la studiul de fază I / II au primit o singură administrare experimentală de SPK-8011, dintre care doi participanți au primit o doză de  $5 \times 10^{11}$  vg / kg, trei o doză de  $1 \times 10^{12}$  vg / kg și nouă o doză de  $2 \times 10^{12}$  vg / kg.

La data de 3 iunie 2020, rezultatele a cinci participanți din cohorta  $5 \times 10^{11}$  vg / kg și cohorta  $1 \times 10^{12}$  vg / kg și șapte a participanți al cohorței cu doză  $2 \times 10^{12}$  vg / kg au arătat un profil de siguranță acceptabil pentru progresia către faza III, cu o reducere de 91% a ABR, o

reducere de 96% a perfuziilor cu FVIII și o expresie stabilă și durabilă a factorului FVIII după 2 (n = 5) până la 3,3 (n = 1) ani de urmărire. După cum s-a raportat anterior, doi din cei nouă participanți la cohorta cu doză de  $2 \times 10^{12}$  vg / kg au pierdut expresia FVIII, probabil din cauza unui răspuns imun datorat reacției la capsidă și a necesitat tratament cu steroizi și, de asemenea, medicamente imunosupresoare. Doza vectorială optimă și regimurile de supresie imună, inclusiv alternative la utilizarea zilnică de steroizi pe cale orală, sunt studiate în faza I / II pentru a optimiza expresia de FVIII previzibilă, sigură, eficientă și durabilă.

### **Un studiu pe termen lung al terapiei genice AAV la câini cu Hemofilie A care arată integrarea vectorului viral**

În octombrie, un studiu pe termen lung al terapiei genetice virale adeno-asociate (AAV) la nouă câini cu hemofilia A a fost raportat. Aceștia au fost tratați cu terapie genetică AAV și urmăriți până la zece ani. Câinilor li s-au administrat vectori AAV8 sau AAV9 cu expresie a factorul VIII canin (AAV-cFVIII) care au corectat deficiența de FVIII la 1,9-11,3% din nivelurile normale de FVIII. La doi din nouă câini, nivelurile de activitate FVIII au crescut treptat începând cu aproximativ patru ani după tratament. Aceste date sugerează că această creștere a expresiei proteinei FVIII s-ar fi putut datora expansiunii clonale a celulelor care găzduiesc vectori integrați. Rezultatele susțin dezvoltarea clinică a terapiei genice AAV hepatice pentru hemofilia A, subliniind în același timp importanța monitorizării pe termen lung a potențialei toxicități. Niciunul dintre câini nu a prezentat dovezi de tumori sau modificări ale funcției hepatice.

### **Date din primul studiu de terapie genică umană BAY 2599023**

Într-o prezentare a dr. Steven Pipe de la Universitatea din Michigan la ISTH Virtual Congres, rezultatele primilor șase pacienți care au primit o singură doză în studiul de fază I / II al BAY 2599023 arată că terapia genică promovează în siguranță o producție susținută de FVIII, și astfel prevenirea eficientă a sângerărilor spontane la persoanele cu hemofilie severă A. Pacienții tratați până în prezent în acest studiu clinic prezintă activitate durabilă a FVIII la mai mult de un an după tratament, relatează anchetatorii. Acest studiu de terapie genică pentru hemofilia A (NCT03588299) este dezvoltat de Bayer în colaborare cu Ultragenyx Pharmaceuticals. BAY 2599023 folosește serotipul AAVhu37, selectat pentru transferul său eficient de gene FVIII îndreptate spre ficat și expresia susținută, pe termen lung, a FVIII. Dr. Pipe a prezentat, de asemenea, date preliminare privind seroprevalența, ceea ce sugerează că o bază largă de pacienți poate fi eligibilă datorită unei rate scăzute de anticorpi neutralizanți pre-existenți împotriva vectorului AAVhu37 în comparație cu alte terapii genetice bazate pe AAV. Studiul de fază I / II are ca scop recrutarea a 30 de pacienți eligibili în diferite locații din SUA și Europa. Pacienții înscriși sunt repartizați la una din cele patru doze studiate de BAY 2599023 -  $0,5 \times 10^{13}$  copii ale genei pe kilogram (gc / kg),  $1,0 \times 10^{13}$  gc / kg,  $2,0 \times 10^{13}$  gc / kg și  $4,0 \times 10^{13}$  gc / kg.

### **Date preclinice de siguranță și eficacitate pentru SIG-001**

Într-un rezumat (PB1153) la Congresul virtual ISTH, cercetătorii de la Sigilon Therapeutics a evaluat siguranța preclinică și toxicologia SIG-001, o terapie celulară cu celule umane modificate genetic care exprimă hFVIII. SIG-001 este un produs format dintr-o sferă de alginat de 1,5 mm cu două compartimente conținând celulele, care pot produce hFVIII activ funcțional într-o manieră dependentă de doză, și care corectează fenotipul cu sângerări la șoarecii cu hemofilie A și menține celule viabile cel puțin șase luni la animalele model (Carmona ASH 2019). Celulele sunt conținute într-un compartiment interior care este inconjurat de un strat exterior de alginat conjugat cu un compus selectat pentru a evita un răspuns imun generat de corpul străin. La șase luni după implantarea la șoareci, sferile SIG-001 au rămas intacte, cu

celule viabile, fără toxicitate. Cercetătorii au efectuat, de asemenea, un studiu privind sfera spartă la șoareci imunocompetenți și niciuna dintre componentele sferei sparte intenționat, nu a ridicat probleme de siguranță până la o lună după administrare. În cele din urmă, nu s-au observat efecte relevante din punct de vedere toxicologic nici la 6 luni după ce sferile goale au fost plasate laparoscopic în cavitatea peritoneală a NHP-urilor. Ei au concluzionat că aceste studii de siguranță, combinate cu datele de eficacitate in vivo raportate anterior, indică faptul că evaluarea preclinică a SIG-001 nu a identificat niciun semnal de alarmă legat de siguranță / toxicologie și are ca rezultat niveluri susținute și de lungă durată de FVIII. Primul studiu uman al SIG-001 a început să recruteze în septembrie 2020.

### **UniQure anunță deprioritizarea programului clinic care investighează AMT-180**

Într-un comunicat de presă uniQure a anunțat că a planificat să-și deprioritizeze programul de cercetare AMT-180 pentru pacienții cu hemofilia A. AMT-180 este un candidat clinic nou pentru terapia genică AAV5 care codifică un transgen pentru o variantă de FIX, FIX-FIAV, care posedă patru substituții de aminoacizi sub controlul unui promotor hepatic specifice primatelor. După activarea FIX-FIAV la FIX-FIAV activat, hemostaza este indusă prin activarea FX independentă de FVIII. Astfel AMT-180 devenind un candidat puternic pentru tratarea pacienților cu hemofilia A atât inhibitori, cât și neinhibitori. Programul de cercetare AMT-180 a fost în stadiul pre-clinic.

## O ACTUALIZARE A TRATAMENTELOR NOI ÎN HEMOFILIA B

### Terapii de înlocuire a factorului

#### Sondaj al pacienților japonezi cu HB tratați cu Idelvion®, Alprolix® sau rFIX

Cercetătorii asociați cu CSL Behring au evaluat experiența în rândul pacienților care au primit profilaxie fie cu preparate cu timpul de înjumătățire extins precum rIX-FP (Idelvion®), cu rFIXFc (Alprolix®), fie cu rFIX cu timpul de înjumătățire standard (WFH Virtual Summit abstract MED-PP-009 (382)).

Șaptezeci și patru de pacienți cu hemofilie B cu vârsta  $\geq 18$  ani, dintre care 66 au avut niveluri FIX  $<1\%$ , care au fost tratați cu rIX-FP, rFIXFc sau rFIX timp de cel puțin șase luni au participat la acest studiu transversal. Ei au finalizat un sondaj pentru a aduna detalii personale (vârsta, severitatea bolii, greutate), și despre numărul de sângerări spontane, respectiv despre traume în ultimele 12 luni și desigur despre frecvența și doza a perfuziilor. Media ABR pentru pacienții care au utilizat produsul investigat  $\geq 1$  an, a fost de 3,1 (2,0, n = 17) pentru rIX-FP, 6,3 (4,5, n = 18) pentru rFIXFc și 13,8 (13,0, n = 19) pentru rFIX, în timp ce ABR spontan (AsBR) a fost 1,6 (1,0, n = 17), 3,4 (2,0, n = 18) și 4,4 (4,0, n = 19) pentru rIX-FP, rFIXFc și, respectiv, rFIX. Toți pacienții cu rFIX-FP și 69,6% dintre pacienții cu rFIXFc au primit profilaxie o dată pe săptămână sau la intervale mai lungi; Toți pacienții rFIX au primit profilaxie la patru zile sau mai des. Consumul mediu (mediu) a fost 31,7 (31,5) UI / kg / săptămână pentru rIX-FP, 58,9 (54,5) UI / kg / săptămână pentru rFIXFc și 90,3 (89,7) UI / kg / săptămână pentru rFIX.

Cercetătorii au ajuns la concluzia că produsele EHL precum rIX-FP pot reduce frecvența consumul și dozării, menținând sau chiar îmbunătățind eficacitatea.

#### Date reale despre pacienții canadieni cu Hemofilie B

În timpul Congresului virtual ISTH, datele din Registrul canadian al tulburărilor de sângerare (CBDR; abstract PB0905) au fost prezentate într-un studiu retrospectiv neintervențional, cuprinzând rapoarte despre administrări, colectate de la centrele de tratament pentru hemofilie sau direct de la pacienți. Acestea au fost utilizate pentru a evalua rezultatele din viața reală a pacienților canadieni cu hemofilie B, cărora li s-a administrat Rebinyn® / Refixia® timp de  $\geq 3$  luni, în orice context (profilaxie, tratament la cerere, tratament al sângerărilor spontane). Pentru comparația cu produse utilizate anterior, au fost incluși doar pacienții pentru care au existat date în CBDR pe o perioadă de 6 luni, înaintea trecerii la Rebinyn® / Refixia®

La termenul limită de includere în studiu (30 septembrie 2019), 40 de pacienți au fost incluși în analiză, cu vârsta medie de 44 de ani. Distribuția severității bolii a fost de 2,5% reprezentând forma ușoară, 40% moderată, 55% severă și 2,5% necunoscută. La începutul studiului, zece articulații țintă, conform definiției ISTH, au fost prezente la cinci pacienți. Majoritatea pacienților au primit anterior tratament cu Alprolix® (55% față de 40% rFIX), majoritatea primind anterior tratament profilactic (85% față de 15% on-demand). Niciun pacient nu a prezentat inhibitori în antecedente sau în evoluție. În timpul unui interval mediu de tratament de 11,11 luni cu Rebinyn® / Refixia®, au fost raportate 106 de sângerări la 22 pacienți; iar 42% dintre pacienți au raportat zero sângerări. Rata de sângerare anuală (ABR) a fost mai mică după trecerea la Rebinyn® / Refixia® față de produsele anterioare. ABR pentru pacienții care au trecut de la Alprolix® la Rebinyn® / Refixia®, a scăzut de la 4,8 la 2,7. Timpul mediu de la ultima administrare profilactică înregistrată până la începerea sângerării a fost de 7,1 zile, iar numărul mediu de injecții necesare pentru tratarea sângerării a fost de 1,23.

Datele inițiale sugerează rezultate îmbunătățite ale sângerărilor cu un consum mai mic de



factor după trecerea la Rebinyn® / Refixia®, indiferent dacă pacienții au primit anterior produse cu timp de înjumătățire standard sau extins. Autorii acestui rezumat includ reprezentanți de la Novo Nordisk.

### **Rezultatele finale ale studiului de fază II DLZ-201**

Date finale despre eficacitate și siguranță din studiul de fază II-b al dalcinonacog alfa (DalcA), o terapie FIX administrată subcutanat, dezvoltată pentru tratamentul hemofiliei B de către Catalyst Biosciences, au fost prezentate la Summit-ul virtual al Federației Mondiale a Hemofiliei din iunie 2020.

Studiul a fost conceput pentru a evalua dozarea zilnică subcutană și capacitatea de a menține nivelurile de FIX protectori peste 12% la șase persoane cu hemofilie severă B. Fiecare pacient a primit o singură doză intravenoasă, urmată de doze zilnice subcutanate de DalcA timp de 28 de zile. A fost monitorizată farmacocinetica, farmacodinamica, siguranța, tolerabilitatea și formarea de anticorpi anti-DalcA. Datele din studiu au arătat că după 28 de zile de administrare zilnică subcutanată de DalcA au fost atinse niveluri de protecție de FIX > 12% la toți participanții, cu niveluri FIX de până la 27% și un timp de înjumătățire de 2,5 până la 5,1 zile fără sângerări, demonstrând profilaxia și potențialul unei dozări mai mici respectiv mai puțin frecvente. Volumele folosite la administrare au fost mai mici de 1 ml. Un pacient s-a retras în ziua a șaptea a studiului după raportarea reacțiilor cutanate la locul injectării după primele 3 doze subcutanate. Nu s-au decelat inhibitori neutralizanți și nu s-au raportat evenimente adverse grave (SAE). Unii pacienți au raportat durere ușoară și / sau roșeață localizată, în principal la administrările inițiale. Nu s-au produs evenimente trombotice și markerii de coagulare a sângelui reprezentați de D-dimer, fragment de protrombină 1 + 2, trombină-antitrombină și fibrinogen nu au semnalat niciun status protrombotic.

## **Terapia Genică**

### **Experiența legată de intervenții chirurgicale la pacienții care au fost supuși terapiei genice cu fidanacogen elaparvovec (anterior SPK-9001)**

Într-un rezumat (PB1096) la Congresul virtual ISTH, cercetătorii de la Spark-Pfizer au evaluat siguranța și eficacitatea, la pacienții cu hemofilie B supuși unei intervenții chirurgicale și care au fost expuși la terapie genică folosind fidanacogen elaparvovec (fost SPK-9001).

Această terapie genică utilizează o capsidă vectorială hepatotropă AAV creată prin inginerie biologică și o casetă transgenică care exprimă o variantă cu activitate ridicată a transgenei hFIX-Padua printr-un promotor specific ficatului. Cincisprezece pacienți cu hemofilie B moderat-severă până la severă (activitate FIX  $\leq$  2%) au primit fidanacogen elaparvovec într-un studiu de fază I / IIa și un studiu în derulare cu evaluarea pe termen lung. Fidanacogene elaparvovec si-a demonstrat eficacitatea susținută pe o perioadă de până la patru ani, evaluată prin activitatea FIX, ABR și rata anuală de administrare. Acesta a fost bine tolerat, fără SAE-uri aferente raportate până în prezent. Doi pacienți au prezentat SAE necorelate cu produsul și reprezentate de apendicită și disectomie lombară. Ambele SAE au fost gestionate cu succes, fără sângerări excesive și fără tratament FIX exogen. Nivelurile de activitate FIX au fost în intervalul ușor (26,3% și 11,8%) la ultima măsurare disponibilă înainte de eveniment (măsurată într-un laborator central la o determinare de etapă).

Acestea sunt primele cazuri de proceduri chirurgicale raportate la pacienții cu hemofilie B care au primit FIX-Padua prin terapie genică bazată pe AAV.

### **Progrese recente în dezvoltarea AMT-061**

Cercetătorii au expus o prezentare generală a rezultatelor (abstractul Summit-ului virtual WFH MED-FP-010 (258)) din studiile AMT-060 (5e12 gc / kg și 2e13 gc / kg; n = 5 pe doză) și

AMT-061 ( $2 \times 10^{13}$  gc / kg; n = 3) în derulare la pacienți cu hemofilie B severă / moderat severă. AMT-060 / AMT- 061 sunt vectori AAV5 care conțin o genă hFIX optimizată pentru codoni (AMT-060: wild-type; AMT-061: 2 substituții nucleotidice rezultând într-o variantă Padua foarte activă) cu un promotor specific hepatic.

Toți participanții sunt bărbați adulți cu FIX  $\leq 2\%$  și cu un fenotip sever. Toți participanții la studiul de fază I / II au exprimat stabilitatea FIX la 3-3,5 ani după doză (activitate medie FIX la 1, 2 și respectiv 3 ani, respectiv: 4%, 6,8%, 7,3% cu doză mică AMT-060; 7,1%, 8,4%, 7,9 % cu doza mai mare). Opt din nouă participanți au întrerupt profilaxia după tratament și nu au necesitat profilaxie până în momentul ultimei evaluări. Trei participanți au prezentat creșteri asimptomatice tranzitorii ale enzimelor hepatice la 4-16 săptămâni, fără impact asupra expresiei FIX. Un singur efect advers legat de tratament (inflamarea articulară) a fost raportat în anii după prima evaluare de follow-up la intervale de 3,5 luni. La trei participanți cu doze mai mici s-a dovedit retrospectiv că aveau NAV5 NAb la momentul inițial. NAb nu a avut niciun impact asupra siguranței sau eficacității AMT-060. În studiul de fază IIb, activitatea medie FIX a crescut la 31% la șase săptămâni și la 45% la 36 de săptămâni, în ciuda titrurilor scăzute de NAb5 AAb la momentul inițial. Nu au existat sângerări post-tratament, nu a fost necesară substituția FIX, cu excepția intervenției chirurgicale, și nu au existat creșteri semnificative clinic ale transaminazelor. Un participant a prezentat două EA ușoare, posibil legate de tratament (cefalee și proteină C-reactivă ușor crescută - un marker de inflamație). Niciun participant la niciun studiu nu a dezvoltat inhibitori FIX.

Cercetătorii au ajuns la concluzia că un singur tratament AMT-060 a condus la o activitate FIX stabilă pe termen lung fără evenimente tardive legate de siguranță. AMT-061 a dus la creșteri susținute ale activității FIX în intervalul ușor până la normal la 36 de săptămâni după tratament. Ambele brațe studiate au fost sigure și bine tolerate. Rezultatele acestor studii susțin faza III în curs de desfășurare a studiului HOPE-B, în care toți cei 54 de pacienți și-au efectuat vizitele de urmărire la 26 de săptămâni.

### **Obiectivul principal HOPE-B, al activității FIX atins la 26 de săptămâni, indiferent de NAb preexistenți**

Pe 19 noiembrie 2020, uniQure a anunțat date din faza III esențială al studiului HOPE-B, de terapie genică cu AMT-061 (etranacogene dezaparovec), pentru tratamentul pacienților cu hemofilie B severă și moderat severă. Acesta este primul set de date care a fost raportat dintr-un studiu de terapie genică de fază III în hemofilie; studiul a înrolat 54 de pacienți. Aceste date clinice au fost publicate ca un rezumat la reuniunea anuală a Societății Americane de Hematologie (ASH). Rezumatul este disponibil online.

Pacienții au primit o singură perfuzie intravenoasă de terapie genică etranacogene dezaparovec de  $2 \times 10^{13}$  gc / kg, inclusiv 23 de pacienți care aveau NAb preexistenți la AAV5. Activitatea FIX la 54 de pacienți a crescut la o medie de 37,2% la 26 de săptămâni. În perioada de 26 de săptămâni după administrare, 72% dintre pacienți nu au raportat evenimente de sângerare. Cincisprezece pacienți au raportat un total de 21 de sângerări<sup>1</sup>. Utilizarea medie anuală a terapiei de substituție FIX a scăzut cu 96%.

Nu a existat nicio corelație între NAb preexistenți și activitatea FIX găsită la pacienții cu titruri NAb. Un pacient cu NAb nu a prezentat o creștere a activității FIX. Evenimentele adverse au fost clasificate drept ușoare (81,5%). Cele mai frecvente evenimente au inclus creșterea transaminazelor tratată cu steroizi conform protocolului (nouă participanți; 17%),

<sup>1</sup> Sângerările totale includ orice eveniment de sângerare raportat după tratamentul cu etranacogene dezaparovec, inclusiv spontan, traumatic și cele asociate cu proceduri medicale fără legătură, indiferent dacă a fost sau nu tratament FIX.



reacții legate de perfuzie (șapte participanți; 13%), cefalee (șapte participanți; 13%) și simptome pseudo-gripale (șapte participanți; 13%). Creșterea enzimelor hepatice s-a rezolvat după administrarea în doză redusă de corticosteroizi, activitatea FIX rămânând în intervalul ușor la pacienții tratați cu steroizi. Nu a fost observată nicio legătură între siguranță și titrurile Nabs. În baza interacțiunilor cu FDA și EMA, compania își propune să aibă o întâlnire cu cererea de licențiere pre-biologică cu FDA și să finalizeze ultima vizită de urmărire de 52 de săptămâni a pacienților în primul trimestru al anului 2021.

### **Rezultate de faza I/II al studiului de terapie genică în HB cu FLT180a**

Freeline investighează în prezent, siguranța și eficacitatea dozelor unice, crescânde, de FLT180a în faza I / II din studiul B-AMAZE (NCT03369444) și a anunțat rezultatele la congresul virtual ISTH (abstract LB / C001.1)

Zece pacienți cu HB severă au fost repartizați și tratați cu patru doze diferite, cu niveluri de activitate FIX în săptămâna 3 variind între 24 și 168%. Primii doi pacienți, cărora li s-a administrat doza de 4,5e11vg / kg, au prezentat niveluri de activitate al FIX terapeutice stabile până în săptămâna 104. Niciun pacient nu a avut un episod de sângerare care să necesite concentrate de FIX. Cea mai frecventă SAE legată de medicament a fost creșterea tranzitorie ale transaminazelor (la patru pacienți) care a necesitat imunosupresie suplimentară. Au fost observate niveluri de activitate a FIX mult peste 150% la un pacient, care a fost evaluat individual pentru riscul de tromboză, și tratat cu anticoagulante orale directe. Rafinarea protocolului de imunosupresie pentru ultimii trei pacienți (9,75e11 vg / kg doză) a prevenit creșterea transaminazelor în timpul fazei critice (4-16 săptămâni). FLT180a țintește niveluri de activitate FIX semnificative, din punct de vedere clinic, durabile la pacienții cu HB, asociate cu independența față de terapia de substituție FIX și zero sângeri cu necesar de tratament. Creșterea transaminazelor a fost în mare parte evitată prin imunosupresia profilactică. O doză cuprinsă între 7,5 și 9,75e11vg / kg poate produce niveluri normale de activitate FIX susținute la pacienții cu HB severă.

Freeline a anunțat planurile de a lansa un studiu pivotal (NCT03641703) pentru FLT180a.

### **Activitatea FIX după un singur tratament cu AMT-060 sau AMT-061 la pacienții cu imunitate AAV5 preexistentă**

Cercetătorii de la uniQure (WFH Virtual Summit abstract MED-FP-008 (583)) au raportat un studiu pentru a explora impactul anti-AAV5 Nabs preexistenți, asupra eficacității terapiei genice bazate pe AAV5. Anterior, Nabs împotriva serotipurilor AAV s-a dovedit a reduce eficacitatea terapiei genice administrate sistemic pe bază de AAV, atât la oameni, cât și la NHP. În consecință, persoanele cu NAb anti-AAV preexistenți cu un titru de peste cinci au fost excluse din majoritatea CT sistemice bazate pe AAV.

Probe serice pre-tratament de la zece pacienți cu hemofilie B de la CT cu AAV5-FIX (AMT-060) și trei pacienți din faza IIB CT cu AAV5-hFIX-Padua (AMT-061) au fost analizați pentru Nabs anti-AAV5. Rezultatele au fost corelate cu activitatea hFIX după tratamentul cu AMT-060 / AMT-061, răspunsului specific al celulelor T AAV5 și nivelurile de transaminaze. În plus, s-au analizat probe de ser înainte de tratament din 14 NHPs pentru Nabs anti-AAV5 și rezultatele au fost corelate cu expresia proteinei hFIX după tratamentul cu AAV5-hFIX. Trei din zece pacienți cu CT AMT-060 și toți cei trei pacienți AMT-061 au redobândit titlurile pozitive preexistente anti-AAV5 NAb. Nu a fost observată nicio relație între prezența pre-tratament anti-AAV5 Nabs și eficacitatea terapeutică.

În ceea ce privește CT AMT-060, pacientul cu cel mai mare titru anti-AAV5 NAb (340) a prezentat cea mai mare activitate medie hFIX (6,8%) în această cohortă legată de doză. Ceilalți doi pacienți pozitivi au avut titruri de 210 și 21, cu o activitate medie hFIX de <2% și respectiv 3,0%. Trei pacienți care au participat la faza IIB AMT-061 CT au prezentat Nabs anti-AAV5 preexistenți de 48, 44 și 25, demonstrând o activitate medie hFIX la nouă luni,

Într-o proporție de 45% din normal. Niciunul dintre pacienți nu a prezentat creșteri relevante ale transaminazelor și nu au fost detectate răspunsuri relevante clinic ale celulelor T împotriva capsidăi. Alte studii NHP au arătat că eficacitatea transducției AAV5 a fost similară în urma tratamentului cu doze mari și mici de AAV5-hFIX, indiferent de nivelul NAb anti-AAV5 preexistenți. Proteina hFIX circulantă a fost detectată în NHP la nivel terapeutic la om, cu titruri pre-existente NAb anti-AAV5 până la 1030.

Aceste rezultate demonstrează remiterea eficientă a genelor sistemice, cu AAV5 care vizează ficatul în prezența NAb anti-AAV5 preexistente. În consecință, pacienții nu sunt excluși în prezent din HOPE-B (faza III CT a AMT-061) pe baza nivelurilor de NAb anti-AAV5.

### **Rezultate preclinice pentru CB 2679D-GT**

Catalyst Biosciences a prezentat date din studiile preclinice ale terapiei sale genice de hemofilie B CB 2679d-GT la Summitul Virtual WFH cu Prezentarea orală „Combinăția dintre o nouă capsidă chimică AAV și varianta FIX cu putere îmbunătățită pentru terapia genică cu hemofilie B”. Acesta a furnizat rezultate preclinice ale CB 2679d-GT, noua terapie genetică FIX a companiei.

CB 2679d-GT a fost conceput pentru a atinge niveluri FIX relevante clinic, la o încărcătură redusă de vector viral prin combinarea capsidelor AAV proiectate cu noua transgenă FIX foarte eficientă dezvoltată de Catalyst. Studiile CB 2679d-GT la șoareci cu hemofilie B au demonstrat o reducere de patru ori a sângerărilor și o reducere de opt ori a timpului de sângerare în comparație cu aceeași doză a variantei Padua de FIX. Mai mult, atunci când este ambalat într-o capsidă chimerică AAV proprie, CB 2679d-GT a demonstrat un răspuns clar la doză, cu niveluri ridicate de FIX stabile în toate cele trei cohorte dependente de doză la șoareci cu hemofilie B. Un studiu pilot NHP a comparat expresia și tolerabilitatea CB 2679d-GT în noua capsidă chimerică KP1 față de capsida LK03.

Studiul a demonstrat că CB 2679d-GT a fost bine tolerat cu o expresie FIX ridicată, care s-a stabilizat la aproximativ 25% până la 50% FIX peste nivelurile inițiale, la data stabilită de șase săptămâni. Noua capsidă chimerică a avut un răspuns diferențiat și superior la NAb anti-capsidă față de cel observat pentru LK03, în timpul screening-ului NHP pentru studiu.

## O ACTUALIZARE A TRATAMENTELOR NOI PENTRU PERSOANELE CU HEMOFILIE A SAU B, CU INHIBITORI

### Agenți de tip Bypass (de rută ocolitoare)

#### Tratamentul sângerărilor acute cu MarzAA

Catalyst Biosciences a prezentat două postere la Congresul virtual ISTH despre noul lor produs recombinant FVIIa. Primul poster, „Studiul de fază I pentru evaluarea PK, farmacodinamica și siguranța dozelor crescătoare de marzeptacog alfa (MarzAA) (activat) subcutanat (SQ) la pacienții adulți cu hemofilie” a inclus datele finale ale MAA- 102. Acest studiu a fost realizat la adulți cu hemofilie A sau B, cu sau fără inhibitori, pentru a evalua PK, farmacodinamica și siguranța unei singure doze intravenoase și a unor doze SQ crescătoare (unice și multiple) de MarzAA. Datele finale au demonstrat potențialul MarzAA SQ de a atinge și menține rapid nivelurile terapeutice pentru a trata evenimentele de sângerare acută în hemofilie și a confirma regimul de dozare ales pentru următorul studiu de fază III, *Crimson 1*.

Al doilea poster: „PK populație de Marzeptacog alfa (activată): Simulări pentru selecția dozei în studiile de fază 3” a fost un model de PK în populație, dezvoltat și utilizat pentru simularea studiilor clinice. Pe baza simulării PK pentru MarzAA SQ la 1000 de pacienți, modelul a confirmat că nivelurile țintă pentru hemostază pot fi atinse rapid și pot fi susținute timp de peste 24 de ore în următorul studiu de fază III *Crimson 1* folosind 60 μg / kg SQ dozat o dată și la 36-48 ore în cazul dublei administrări respectiv la intervale de 3 ore la dozarea de trei ori.

În plus, Catalyst Biosciences a anunțat proiectarea pentru faza III a studiului pivotal *Crimson 1* („Marzeptacog Alfa subcutanat activat pentru tratamentul la cerere și controlul episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A sau hemofilie B cu inhibitori”) care va înscrie persoane care suferă sângerări episodice (NCT04489537). *Crimson 1* va fi un studiu global de tip cross-over, open-label, care va evalua siguranța și eficacitatea MarzAA SQ în tratamentul a aproximativ 244 de episoade de sângerare la aproximativ 60 de pacienți, comparativ cu standardul de îngrijire într-un număr similar de episoade de sângerare. Studiul va evalua eficacitatea MarzAA SQ, utilizând până la trei doze pentru a trata un episod de sângerare. Obiectivul principal va fi eficacitatea hemostatică la 24 de ore, utilizând o scară de evaluare în patru trepte.

### Terapii non-substitutive

#### Compararea agenților de tip bypas la pacienții care utilizează Hemlibra®

Într-un rezumat (PB1148) la Congresul virtual ISTH, cercetătorii au urmărit să evalueze efectul asupra generării de trombină prin atingerea diferitelor concentrații de BPA în plasma prelevată de la pacienții în tratament cu Hemlibra®. Managementul evenimentelor hemoragice la pacienții cu inhibitori pe Hemlibra® implică un tratament tranzitor cu concentrat de complex protrombinic activat (aPCC) și FVII activat recombinant (rFVIIa). O reacție medicamentoasă concomitentă între Hemlibra® și aPCC care a rezultat în evenimente trombotice a fost observată ca SAE în studiul clinic HAVEN. Unsprezece pacienți cu HA severă cu inhibitori aflați în tratament cu Hemlibra® timp de cel puțin șase săptămâni anterior, au fost înrolați în studiu. S-au evaluat parametrii testului de generare a trombinei.

În concluzie, s-a demonstrat că dozele mai mici de aPCC ar putea fi utilizate în mod sigur și eficient la pacienții cu inhibitori în tratament cu Hemlibra®. Ar fi important de testat această ipoteză într-un studiu clinic.

### **Statusul inhibitorilor la pacienții cu hemofilie A care au trecut la tratamentul cu Hemlibra® după inducerea toleranței imune**

Cercetătorii de la Universitatea Emory (abstract la Summit-ul Virtual WFH MED-FP-011 (139)) au evaluat starea inhibitorilor la pacienții cu hemofilie A și antecedente de inhibitori, tolerați cu succes sau parțial după inducerea toleranței imune (ITI), care au trecut de la profilaxia cu FVIII la Hemlibra®. S-au evaluat înregistrările medicale ale pacienților pediatrici cu hemofilie A și antecedentele legate de inhibitori (durata N.B. a inhibitorului nespecificată) în tratament cu Hemlibra®. Jumătate dintre cei opt pacienți evaluați în acest studiu, au avut în antecedente un inhibitor în titru ridicat (interval 1,7-819 BU / mL). La trei pacienți a fost indusă toleranța cu succes iar restul de cinci pacienți au obținut toleranță parțială după ITI. Șase pacienți (75%) au făcut tranziția la Hemlibra®, în timp ce doi pacienți (25%) au trecut la Hemlibra® cu administrare intermitentă de FVIII. În grupul de șase pacienți tratați exclusiv cu Hemlibra®, un pacient a avut un titru maxim de inhibitori de 2,5 BU cromogen / ml, la cinci luni după începerea tratamentului cu Hemlibra®. Cu toate acestea, trei dintre cei cinci pacienți cu un titru de inhibitor negativ au avut anticorpi anti-FVIII IgG4 pozitivi. La ambii pacienți tratați cu Hemlibra® cu administrare intermitentă de FVIII a fost indusă toleranță parțială și au avut titru negativ de inhibitor, însă anticorpi prezenți anti-FVIII IgG4. Protocoalele de administrare IV de FVIII pentru pacienții cu Hemlibra® și expunerea intermitentă la FVIII au fost de 50 UI / kg de două ori pe săptămână sau o dată la două săptămâni. Niciunul dintre pacienți nu a prezentat anticorpi anti-FVIII IgG1 detectabili.

Majoritatea pacienților au menținut un titru negativ de inhibitori după trecerea la Hemlibra® cu sau fără expunere intermitentă la FVIII. Cu toate acestea, persistența anticorpilor anti-FVIII IgG4 ridică îngrijorarea prezenței unui inhibitor subiacent care ar putea provoca reparația inhibitorului după expunerea intensă la factor, de exemplu din cauza unei sângerări masive sau a unei intervenții chirurgicale majore.

### **Raport preliminar al intervențiilor ortopedice majore la pacienții tratați cu Hemlibra® și rFVIIa**

Cercetătorii din Florența, Italia (abstractul Summitului virtual al WFH MED-PP-025 (101)) au raportat experiența lor din chirurgia ortopedică majoră la pacienții cu HA cu inhibitori în tratament cu Hemlibra®.

De mulți ani, pacienții cu HA cu inhibitori, care necesitau intervenții chirurgicale au fost tratați utilizând aPCC sau rFVIIa. Hemlibra® a fost utilizat împreună cu rFVIIa din cauza riscului trombotic asociat utilizării de aPCC concomitent cu Hemlibra®. Între 2018 și 2019, trei pacienți cu HA cu inhibitori cu titru ridicat au suferit patru intervenții chirurgicale ortopedice majore: o amputare la nivelul coapsei inferioare și o artroplastie totală a genunchiului la un pacient în vârstă de 56 de ani; o artroplastie de șold la un pacient în vârstă de 59 de ani; și o reintervenție asupra artroplastie de genunchi la un pacient în vârstă de 49 de ani. Toți pacienții au fost tratați anterior intervenției chirurgicale profilactic cu rFVIIa. Parametrii evaluării au fost: scara analogică vizuală a durerii (VAS), scorul de sănătate comun al hemofiliei și prin studiu imagistic. Tratamentul cu Hemlibra® a fost continuat o dată pe săptămână, pacienții fiind tratați înainte și după operație cu rFVIIa prin perfuzii în bolus (90 μg / kg) la fiecare patru ore în primele două zile, apoi la fiecare șase ore în următoarele două zile după operație, urmate de perfuzii la fiecare opt ore pentru o perioadă suplimentară două zile, apoi cu intervale mai lungi, până la două săptămâni. Toți pacienții au fost gestionați cu succes de un singur chirurg, fără complicații în timpul intervenției chirurgicale, postoperator și la cel mai recent control postoperator. Urmărirea medie postintervenție a fost de 15,3 luni (interval: 5-22). Controlul eficient al sângerărilor a fost confirmat în timpul intervenției chirurgicale. Nu s-au observat AE în urma profilaxiei hematologice și, în special, nu s-au observat modificări semnificative ale markerilor de trombofilie/microangiopatie.

Toți pacienții au fost externați după reabilitarea postoperatorie, cu o spitalizare medie de 12,1 zile (interval: 12-13); ulterior au fost reinternați pentru continuarea reabilitării în cadrul aceluiași spital.

Toți pacienții au raportat date satisfăcătoare legate de reducerea durerii și îmbunătățirea funcției articulare globale și a scorurilor VAS și HJHS.

Cercetătorii au concluzionat că o intervenție chirurgicală ortopedică majoră la pacienții cu HA cu inhibitori, tratați cu Hemlibra® și rFVIIa a fost eficientă, cu rezultate clinice de succes și cu un control eficient al sângerării. Aceasta reprezintă prima serie de intervenții chirurgicale ortopedice majore raportate vreodată în acest cadru. Cu toate acestea, este necesar un număr mai mare de proceduri pentru a valida acest protocol hematologic pentru chirurgia ortopedică la acești pacienți.

## O ACTUALIZARE A TRATAMENTELOR NOI PENTRU PERSOANELE CU HEMOFILIE A SAU B

### Terapii non-substitutive

#### **Novo Nordisk a reluat studiul cu concizumab**

Novo Nordisk a anunțat în august că studiile sale *Explorer 6, 7 și 8* care investighează utilizarea concizumab, un anticorp care oprește inhibitorul căii factorului tisular, va fi reluat după ce FDA din SUA a anulat sistarea. Studiile au fost oprite în martie 2020 în urma unor cazuri de complicații trombotice non-fatale la trei pacienți. În colaborare cu autoritățile, au fost stabilite noi măsuri de siguranță și instrucțiuni. *Explorer 6* (NCT03741881) este un studiu observațional pentru legat de date despre sângerări și calitatea vieții la persoanele cu hemofilie A și B congenitală severă, cu sau fără inhibitori, în tratamentul lor obișnuit. Datele din acest studiu sunt utilizate pentru a face comparații între datele pacienților din studiul clinic de fază III, *Explorer 8*. *Explorer 7* (NCT04083781) investighează utilizarea concizumab la pacienții cu hemofilie A sau B, cu inhibitori împotriva FVIII sau FIX. *Explorer 8* (NCT04082429) investighează concizumab la pacienții cu hemofilie A sau B fără inhibitori.

#### **Rezultatele sondajului la pacienți și experiența personalului medical în studiului clinic cu concizumab**

Cercetătorii de la Novo Nordisk au prezentat rezultatele unui sondaj electronic la care a fost supus personalul medical, care a participat la studiile de fază II cu concizumab (*Explorer4* [NCT03196284]; *Explorer5* [NCT03196297]).

Concizumab este în curs de dezvoltare clinică pentru tratamentul profilactic administrat subcutanat, o dată pe zi, pacienților cu hemofilie cu sau fără inhibitori. Sondajul a fost realizat în ianuarie / februarie 2019 și a cuprins 22 de întrebări: 12 cu privire la impresia personalului medical despre experiența pacienților legată de administrarea de concizumab (preferință, aderare, preocupări); cinci despre impactul concizumab asupra vieții de zi cu zi a pacienților (activități sociale / fizice, bunăstare emoțională); trei despre date demografice; și două despre experiența personalului medical cu administrarea concizumab. Au existat 30 de participanți din Europa (n = 18), America de Nord (n = 3) și Asia (n = 9), incluzând 16 medici, 13 asistenți medicali și un necunoscut; dintre aceștia, > 75% au evaluat unul / doi pacienți în timpul studiilor de faza II cu concizumab. Personalul medical a selectat modul de administrare subcutanat (47%) și eficacitatea tratamentului (40%) drept cei doi factori cu impact major pentru pacienți. Injecțiile cu Concizumab au fost bine tolerate, în conformitate cu răspunsurile obținute, 94% și 84% dintre medici și respectiv asistenți medicali, descriind experiența administrării, ca fiind complet / aproape nedureroasă. Au existat câteva îngrijorări cu privire la auto-administrarea subcutanată (87% dintre cadrele medicale au raportat că pacienții lor nu au avut îngrijorări). Șaptezeci și trei la sută din cadrele medicale au raportat o îmbunătățire semnificativă a capacității pacienților de a participa la activități fizice / sportive și la activități sociale în timpul tratamentului cu concizumab.

#### **Prezentare generală a dezvoltării clinice de fitusiran**

Într-un rezumat (MED-FP-002 (598)) la Summitul Virtual WFH, cercetătorii de la Sanofi au raportat despre studiile cu fitusiran, o terapie investigațională, administrată subcutanat, o dată pe lună, care utilizează mecanismul natural de interferență a ARN-ului pentru a reduce antitrombina, îmbunătățind astfel generarea de trombină și reechilibrarea hemostazei în hemofilia A sau B, cu sau fără inhibitori. Din 42 de pacienți cu hemofilie, tratați cu fitusiran în studiul de fază I, 34 au trecut în studiul open-label, de continuare, de fază I / II. În 30 septembrie 2019, expunerea medie în studiul open-label, de continuare, de fază I / II a fost de 2,1 ani, expunerea maximă fiind de 3,3 ani, iar expunerea totală de 68,6 pacienți/ani. Începând cu 1 noiembrie 2019, 162 de pacienți s-au înscris în programul ATLAS (ATLAS-INH, 35

de pacienți; ATLAS-A / B, 66; ATLAS-PPX, 61). Datele până în prezent arată că fitusiranul cu administrare lunară, permite scăderea echilibrată a antitrombinei și creșterea potențialului de generare a trombinei, promovând reechilibrarea hemostazei la pacienții cu hemofilie. Evaluarea continuă a eficacității și siguranței fitusiranului, va clarifica potențialul său terapeutic pentru hemofilia A sau B, cu sau fără inhibitori.

### **Sistarea mondială a administrărilor fitusiran din studii, inițiată de Sanofi Genzyme pentru a investiga noi evenimente adverse**

Într-o declarație publicată în noiembrie de WFH, EHC și Fundația Națională pentru Hemofilie (NHF), se confirmă o decizie a Sanofi Genzyme, de a iniția o oprire voluntară a administrărilor la nivel mondial și asupra programului său complet de dezvoltare clinică pentru produsul fitusiran datorită identificării unor noi evenimente adverse. [Citiți declarația completă.](#)

### **Pfizer administrează primilor pacienți marstacimab în studiul de fază III**

În noiembrie, Pfizer a administrat primului participant din studiul de fază III BASIS, marstacimab (PF- 06741086), indicat pentru persoanele cu hemofilie severă A și B cu sau fără inhibitori (NCT03938792). Marstacimab este un inhibitor al căii anti-factorului tisular (anti-TFPI). Studiul BASIS va evalua rata de sângerare anuală (ABR) timp de 12 luni sub tratamentul profilactic cu marstacimab, la adolescenți și adulți cu hemofilie A sau B, comparativ cu o perioadă inițială a terapiilor de substituție cu FVIII, FIX sau agenți de tip bypass. Studiul va investiga aproximativ 145 de adolescenți și adulți, cu vârste cuprinse între 12 și <75 de ani cu hemofilie severă A sau B (definită prin activitatea factorului VIII respectiv IX <1%), cu sau fără inhibitori. Aproximativ 20% dintre participanți vor fi adolescenți.

### **Managementul perioperator al pacienților cu hemofilie care primesc fitusiran**

Într-un e-Poster la congresul virtual ISTH, cercetătorii au raportat despre managementul hemostatic perioperator eficient al pacienților, în contextul reglării antitrombinei cu fitusiran. Șase pacienți, cu vârste cuprinse între 27 și 53 de ani, cu HA (patru cu inhibitori) au suferit un total de șapte proceduri chirurgicale, inclusiv o toracotomie / segmentectomie parțială a plămânului și o artroplastie totală a articulației genunchiului. Pacienții au fost tratați cu factor suplimentar, cu un necesar redus sau standard sau cu agenți de tip bypass în șase cazuri de proceduri; nu a fost utilizat niciun agent hemostatic suplimentar. Toate procedurile au fost evaluate de anchetatori, ca proceduri cu pierderi minime de sânge sau pierderi de sânge similare pacienților fără hemofilie. Tromboprofilaxia nu a fost utilizată în cadrul niciunei proceduri.

Aceste cazuri denotă capacitatea hemostatică conferită de fitusiran, care poate permite reducerea administrării de factor sau agenți de tip bypass în managementul perioperator.



## O ACTUALIZARE A TRATAMENTELOR NOI PENTRU PERSOANELE CU BOALA VON WILLEBRAND

### Comparație între VWF recombinant și derivate plasmaticice

Cercetătorii de la Takeda au prezentat un rezumat la Congresul virtual ISTH (rezumat PB1545) pentru a compara din punct de vedere structural și funcțional concentratele derivate din plasmă (**HAEMATE P® / HUMATE-P®, VONCENTO®, WILATE® / EQWILATE®, WILFACTIN® / WILLFACT®**) și concentrate VWF recombinante (**Vonvendi® / Veyvondi®**). În toate concentratele pdVWF, raportul dintre măsurătorile funcției biologice a conținutului de antigen VWF și VWF a fost  $< 1$ , indicând prezența VWF care nu este complet activ între 5% și 30%. Rapoarte aferente pentru rVWF au fost  $> 1$ . Astfel, rVWF a prezentat o activitate specifică mai mare la toate măsurătorile biologice. Numai rVWF conținea întregul spectru de multimeri ultra-mari și cu greutate moleculară mare. În timp ce pdVWF a arătat diferite structuri de bandă satelite care indică diferite grade de proteoliză, rVWF a avut un model multimeric intact. Măsurătorile VWF: GpIbM au fost, pentru toate produsele, mai mari decât cele obținute cu testul VWF: RCo. Astfel, produsele VWF diferă prin conținutul lor, dimensiunea multimerică și structura VWF funcțional. Aceste diferențe se pot traduce prin îmbunătățirea activității biologice a rVWF în mediile clinice și influențează regimul de tratament al persoanelor cu VWD.



<b>TERAPII DE ÎNLOCUIRE</b>					
<b>Felul Produsului</b>	<b>Indicații / tratarea</b>	<b>Numele Produsului</b>	<b>Mecanism de acțiune</b>	<b>Dezvoltator / producător</b>	<b>Etapă de dezvoltare</b>
<b>Înlocuire VWF recombinant</b>	<b>VWD</b>	Veyvondi Vonvendi	rVWF (vonicoș alfa)	Takeda	<b>Autorizat</b>
<b>Înlocuire VWF Derivat din plasmă</b>	<b>VWD Hemofilie A</b>	Voncento	Factor de coagulare uman VIII & Factor uman von willebrand	CSL Behring	<b>Autorizat</b>
<b>Înlocuire FVIII</b>	<b>Hemofilie A</b>	Advate	Factor de coagulare uman VIII (rDNA), octocoș alfa	Takeda	<b>Autorizat</b>
<b>Înlocuire FVIII</b>	<b>Hemofilie A</b>	Adynovi Adynovate BAX855 TAK-660 SHP-660	PEGylated factor recombinant VIII (rurioctocoș alfa pegol)	Takeda	<b>Autorizat</b>
<b>Înlocuire FVIII</b>	<b>Hemofilie A</b>	Afstyla CSL627	rVIII-Single Chain	CSL Behring	<b>Autorizat</b>
<b>Înlocuire FVIII</b>	<b>Hemofilie A</b>	Elocta Eloctate	rFVIII Fc (efmoroctocoș alfa)	Sobi	<b>Autorizat</b>
<b>Înlocuire FVIII</b>	<b>Hemofilie A</b>	Esperoct N8-GP NNC 0129-0000- 1003	rFVIII (turoctocoș alfa pegol)	Novo Nordisk	<b>Autorizat</b>

Înlocuire FVIII	Hemofilie A	Jivi BAY 94-9027	rFVIII (damoctocog alfa pegol)	Bayer	Autorizat
Înlocuire FVIII	Hemofilie A	Kovaltry BAY 81-8937	Lungime completă nemodificată rFVIII (octocog alfa)	Bayer	Autorizat
Înlocuire FVIII	Hemofilie A	Novoeight®	turoctocog alfa	Novo Nordisk	Autorizat
Înlocuire FVIII	Hemofilie A	Nuwiq	linie-celulară-umană-FVIII- uman-recombinant (simoctocog alfa human-cl-rhFVIII)	Octapharma	Autorizat
Înlocuire FVIII	Hemofilie A	Refacto AF	moroctocog alfa	Pfizer	Autorizat
Înlocuire FVIII	Hemofilie A	BIVV001	rFVIII-Fc-VWFD'D3-XTEN	Sanofi și Sobi co-dezvoltare	Fază 3
Înlocuire FIX	Hemofilie B	Alprolix	rFIXFc (eftrenonacog alfa)	Sobi	Autorizat
Înlocuire FIX	Hemofilie B	Benefix	nonacog alfa	Pfizer	Autorizat
Înlocuire FIX	Hemofilie B	Idelvion	rFIX-FP / factor IX recombinant, proteina de fuziune a albuminei	CSL Behring	Autorizat
Înlocuire FIX	Hemofilie B	Refixia/Rebinyon	Recombinant FIX glycopegylated/ rFIX-GP (nonacog beta pegol)	Novo Nordisk	Autorizat

Înlocuire FIX	Hemofilie B	RIXubis	Nonacog gamma	Takeda	Autorizat
Înlocuire FIX	Hemofilie B	Dalcinonacog alfa (DalCA)	Varianta subcutanată a factorului IX de coagulare	Catalyst Bioscience	Fază 2

#### DEZVOLTAREA AGENȚILOR

Tip Produs	Indicații / Tratament al	Nume produs	Mecanism de acțiune	Dezvoltator / producător	Stadiu dezvoltare
Agent de ocolire	Hemofilie A sau B cu inhibitori	Sevenfact	Recombinant FVIIa- jncw	LFB	Autorizat în US
Agent de ocolire	Hemofilie A sau B cu sau fără inhibitori	Marzeptacog alfa (activat) MarzAA	Varianta de coagulare subcutanată rFVIIa	Catalyst Bioscience	Fază 3

#### TERAPII NON-ÎNLOCUITOARE

Tip produs	Indicații / Tratament al	Nume produs	Mecanism de acțiune	Dezvoltator / producător	Stadiu Dezvoltare
Terapie non-substitutivă (TNS) Anticorp bispecific	Hemofilie A cu sau fără inhibitori	Hemlibra emicizumab ACE-910	Anticorp bispecific	Roche	Autorizat
TNS Anticorp bispecific	Hemofilie A	Mim8	Anticorp bispecific	Novo Nordisk	Fază 2

<b>TNS Anticorp bispecific</b>	<b>Hemofilie A</b>	KY1049	Anticorp bispecific	Kymab	<b>Studii Preclinice</b>
<b>TNS Anticorp bispecific</b>	<b>Hemofilie A</b>	NXT004 to NXT007	Anticorp bispecific	Chugai	<b>Studii Preclinice</b>
<b>TNS Anti-TFPI</b>	<b>Hemofilie A sau B cu sau fără inhibitori</b>	Concizumab	Anti-TFPI	Novo Nordisk	<b>Fază 3 proces reluat<sup>2</sup></b>
<b>TNS Anti-TFPI</b>	<b>Hemofilie A sau B cu sau fara inhibitori</b>	BAY 1093884	Anti-TFPI	Bayer	<b>Fază 2 Proces terminat din cauza trombozei</b>
<b>TNS Anti-TFPI</b>	<b>Hemofilie A sau B cu sau fără inhibitori</b>	PF-06741086 Marstacimab	Anti-TFPI	Pfizer	<b>Fază 3 dozare incepută</b>
<b>TNS Anti-TFPI</b>	<b>Hemofilie A sau B cu sau fără inhibitori</b>	MG1113	Anti-TFPI	Green Cross	<b>Faza 1</b>
<b>TNS siRNA</b>	<b>Hemofilie A sau B cu sau fără inhibitori</b>	MG1113	Anti-TFPI	Green Cross	<b>Faza 1</b>
<b>TNS Inhibitor de proteină C activat</b>	<b>Hemofilie A sau B cu sau fără inhibitori</b>	SerpinPC	Inhibitor de proteină C activat	Apcintex	<b>Faza 1/2</b>

<sup>2</sup> Textul în roșu indică modificările din tabel de la ultimul număr

<b>TERAPIE GENICĂ</b>					
<b>Tip produs</b>	<b>Indicații / Tratament al</b>	<b>Nume produs</b>	<b>Nume ingredient activ</b>	<b>Dezvoltator / producător</b>	<b>Stadiu dezvoltare</b>
<b>Terapie Genică</b>	<b>Hemofilie A</b>	Roctavian® Valoctocogene roxaparovec BMN-270	AAV5-huFVIII-SQ Valoctocogene roxaparovec	BioMarin	<b>Aprobare reținută</b>
<b>Terapie Genică</b>	<b>Hemofilie A</b>	SB-525 giroctocogene fitelparovec	Terapia genică utilizând un vector rAAV2 / 6	Pfizer (inițial Sangamo)	<b>Fază 3</b>
<b>Terapie Genică</b>	<b>Hemofilie A</b>	BAY-2599023 / DTX 201	Terapie genică folosind AAVhu37FVIII	Bayer	<b>Fază 1/2</b>
<b>Terapie Genică</b>	<b>Hemofilie A</b>	Spark-8011	AAV-LK03 (AAV-Spark200) codificare BDD- FVIII	Spark	<b>Fază 1/2</b>
<b>Terapie Genică</b>	<b>Hemofilie A</b>	TAK-754 (anterior BAX 888/SHP654)	Terapia genică bazată pe AAV8 folosind domeniul B eliminat (BDD) - varianta FVIII-X5	Takeda	<b>Studii clinice suspendate</b>
<b>Terapie Genică</b>	<b>Hemofilie A</b>	AAV2/8-HLP-FVIII-V3	Terapia genică bazată pe AAV2 / 8 care codifică varianta FVIII-V3	UCL/St. Jude	<b>Fază 1</b>
<b>Terapie Genică</b>	<b>Hemofilie A</b>	ET3	Terapia genică utilizând o combinație de celule stem hematopoietice și vectori lentivirali	Expression Therapeutics	<b>Fază 1</b>

Terapie Genică	Hemofilie A	Spark-8016	AAV recombinant compus dintr-o capsidă bio-proiectată cu tropism hepatic și o casetă de expresie FVIII ștersă din domeniul B, optimizată cu codon	Spark	Fază 1/2
Terapie Genică	Hemofilie A	YUVA-GT-F801	autolog HSC / MSC modificat cu lentivirus care codifică FVIII	SGIMI	Fază 1
Terapie Genică	Hemofilie A	AMT-180	Terapia genică utilizând o terapie genetică bazată pe AAV5 folosind o variantă FIX (FIX-FIAV)	uniQure	<b>Program clinic deprioritizat</b>
Terapie Genică	Hemofilie B	PF-06838435 fidanacogene elaparvovec (anterior SPK-9001)	Varianta Padua (AAV- Spark100) (fidanacogen elaparvovec)	Pfizer (dezvoltat original de Spark Therapeutics)	Fază 3
Terapie Genică	Hemofilie B	AMT-061	Terapie genică folosind vectorul AAV5 cu varianta FIX Padua (etranacogene dezaparvovec)	uniQure	Fază 3
Terapie Genică	Hemofilie B	AMT-060	Terapie genică folosind vectorul AAV5 care codifică FIX	uniQure	Fază 1/2
Terapie Genică	Hemofilie B	SB-FIX	ZFN livrat cu AAV6 integrând transgenele FIX corective în locusul albuminei	Sangamo	Fază 1/2

Terapie Genică	Hemofilie B	FLT180a	Varianta de codificare AAV FIX Padua	Freeline	Fază 1/2
Terapie Genică	Hemofilie B	AAV2/8-LP1-FIX	Vector AAV2/8-LP1-FIX	SJCRH	Fază 1
Terapie Genică	Hemofilie B	YUVA-GT-F901	autolog HSC / MSC, modificat cu lentivirus care codifică FIX	SGIMI	Fază 1
Terapie Genică	Hemofilie B	CB2679d-GT	Nou vector chimeric AAV Oferă o putere îmbunătățită FIX	Catalyst Biosciences	Studii pre-clinice
Terapie Genică	Hemofilie B	TAK-748 (anterior SHP648/ AskBio009/BAX 335)	Terapia genică bazată pe AAV8 folosind varianta FIX Padua	Takeda	Studiu clinic suspendat

TERAPII CELULARE					
Tip produs	Indicații / Tratament al	Nume produs	Numele ingredient activ	Dezvoltator / producător	Stadiu dezvoltare
Terapie bazată pe celule	Hemofilie A	SIG-001	Sfere cu două compartimente care încapsulează celule umane care exprimă FVIII	Sigilon Therapeutics	Fază 1/2