



Onkoloogia- ja
hematoloogiakliinik

Geeniravi veritsushäirete puhul

Mariken Ross



Pärilikud faktordefitsiidid

Sagedasemaiks ning tuntumaks on A-hemofiilia, FVIII defitsiit, levimus u 1:10 000

Hemofiilia B, FIX defitsiit, levimus 1:50-60 000

FV defitsiit, 1-9: 1 000 000

FVII defitsiit, 1-9: 1 000 000

FX defitsiit, 1-9: 1 000 000

Fibrinogeeni (faktor I defitsiit) – hüpofibrinogeneemia esinemissagedus on teadmata, sagedasem kui afibrinogeneemia, mille levimuseks on 1:1 000 000

FXIII defitsiit, ultraharuldane, 1:1 000 000

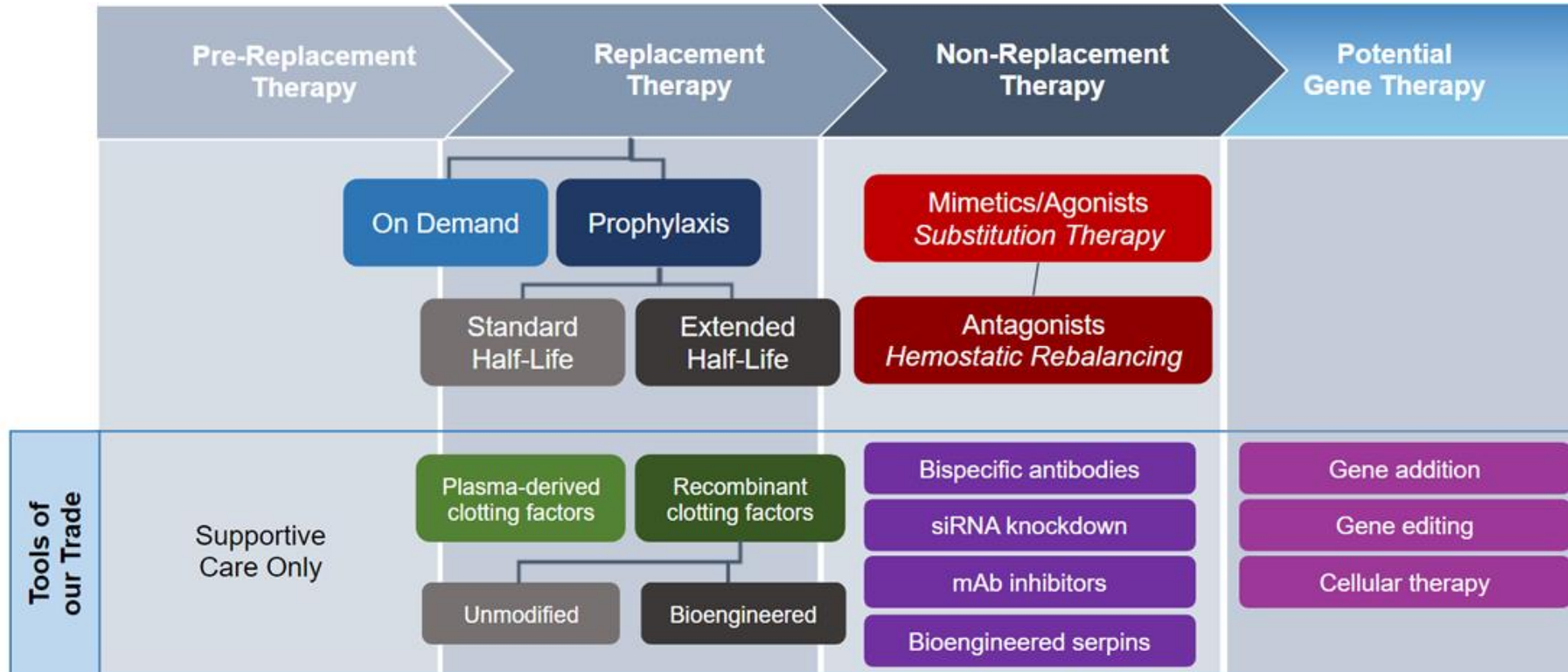
FII (protrombiini) defitsiit, ultraharuldane, homosügootset vormi 1:2 000 000

Von Willebrandi tõbi, sagedus 1:1000?, ravivajadus 1:10 000

Hemofiilia A ja B

- Hemofiilia A – FVIII defitsiit, hemofiilia B – FIX defitsiit. Faktori puudus tuleneb vastavalt F8 js F9 geeni muutusest X-kromosoomis, tegu on X-liitelise retsessiivse muutusega.
- Defektse geeniga naised on geenikandjateks, kuid ka neil võib esineda hemofiiliale omaseid sümptome. Ka tüdrukute puhul on võimalik hemofiilia raskekujuline vorm, kuigi seda tuleb ette oluliselt harvemini kui poislastel.
- Umbes 33% juhtudest ei ole tegemist perekondliku haigusega, vaid hemofiilia on tekkinud spontaanse geenimuutuse tagajärjel.
- Haigus jagatakse vastavalt faktori väärtusele kolmeks raskusastmeks: kerge (faktori tase >5%), mõõdukas (faktori tase 1-5%) ja raske (faktori tase <1%) .

Praegused ravivõimalused



Pipe SW. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):650-656.

Geeniravi eelised hemofiilia korral

- Hemofiilia kui monogeenne haigus
- Profülaktilise ravi koorem patsientidele
- Faktori tõusu % ei ole ravi seisukohast määrav

Geeniravi sisu

- Praegune geeniravi hemofiilia korral lisab funktsionaalse F8 või F9 geeni koopia, ehk siis tegu on geeni lisamisega, mitte geeni modifitseerimise või parandamisega.
- F8 ja F9 geenid, transgeenid lisatakse kandjaviirustele. Kõige kasutatavam on adenoviirusvektor, tänu tema heale ohutusprofiilile ja võimele sihtmärgistada kindlaid rakke.
- Valitakse spetsiifiliselt hepatotsüüte sihtmärgistavad adenoviirusvektorid. Kuna transgeenkonstruktsioon sisaldab koespetsiifilise promotoreid, siis funktsionaalne valk ekspresseeritakse ainult maksas.
- Rakusiseselt viib transgeeni ekspressioon funktsionaalse FVIII või FIX produktsioonini.
- Tänapäevase rakuraviga muutuvad vaid somaatilised rakud, iduliini adenoviirusvektor ei mõjuta.

Geeniravi – hemofiilia A

Geeniravi	Uuringu faas	Jälgimisperiood	Patsientide arv	Doos, vg/kg	Üldine efektiivsus ja kõrvaltoimed
BMN-270, (Valoctocogene roxaparvovec)	1/2	4 aastat	12	6×10^{13} ja 4×10^{13}	<ul style="list-style-type: none"> • Ükski uuringus osaleja ei vaja profülaktilist ravi. • Keskmine ABR < 1 (93% - 95% vähenemine) • AEs: mööduv IRR, kerge ALT tõus
	3	6 kuud	16	6×10^{13}	<ul style="list-style-type: none"> • FVIII tase madalam kui 1/2 faasi uuringus • 85% ABR vähenemine • AEs: mööduv IRR, kerge ALT tõus
SB-525 (Giroctocogene fitelparvovec)	1/2	1 - 3 aastat	5	3×10^{13}	<ul style="list-style-type: none"> • Stabiilne FVIII tase al. 9 nädalat peale infusiooni • Keskmine FVIII aktiivsus: 50.2% • AEs: kerge ALT ja AST tõus
SPK-8011	1/2	2 aastat	5	5×10^{11} ja 1×10^{12}	<ul style="list-style-type: none"> • 91% ABR vähenemine • FVIII aktiivsus stabiilne ka 2 aasta möödudes • Aes: -
BAY 2599023	1/2	10 nädalat - 1 aasta	6	0.5×10^{13} ja 1.0×10^{13}	<ul style="list-style-type: none"> • FVIII aktiivsus 5% - 40% • 5 pt ei vaja profülaktilist ravi • AEs: kerge ALT ja AST tõus

ABR – annual bleeding rate, AE – adverse effect, IRR – infusion related reaction

Geeniravi – hemofiilia B

Geeniravi	Uuringu faas	Jälgimisperiood	Patsientide arv	Doos, gc/kg	Üldine efektiivsus ja kõrvaltoimed
AMT-060	1/2	5 aastat	10	5×10^{12} ja 2×10^{13}	<ul style="list-style-type: none"> Keskmine FIX akt.: 5 - 7%; stabiilne 5 aasta pärast 84% - 100% FIX kasutuse vähenemine ja 55% -100% veritsuste vähenemine AEs: ALT ja AST tõus
AMT-061 (Etranacogene dezaparvovec)	2b	2 aastat	3	2×10^{13}	<ul style="list-style-type: none"> Keskmine FIX akt.: 44.2% 2 patsienti ei vaja FIX asendust, ei veritse AEs: peavalu, CRV tõus
	3	26 nädalat	54	2×10^{13}	<ul style="list-style-type: none"> Keskmine FIX akt.: 37.2% 83% vähem veritsusi, 98% ei vaja FIX profülaktikat AEs: ALT ja AST tõus, IRR
SPK-9001 (Fidanacogene elaparvovec)	1/2	1 aasta	15	5×10^{11}	<ul style="list-style-type: none"> Keskmine FIX akt.: 22.9% Keskmine ABR: 0.4 3 pt – maksaensüümide tõus
FLT180a	1/2	104 nädalat	10	4.5×10^{11} , 1.5×10^{12} , 7.5×10^{11} ja 9.75×10^{11}	<ul style="list-style-type: none"> 3 nädala FIX aktiivsus: 24% - 168% 0 veritsusepisoodi AE: mööduv transamiin

ABR – annual bleeding rate, AE – adverse effect, IRR – infusion related reaction

Geeniravi täna

- Suur varieeruvus faktori tasemete vahel erinevatel patsientidel (lõplik põhjus teadmata, multikausaalne).
- Kestvus on seni teadmata, hemofiilia A uuringust teame, et 4 aasta jooksul tase langes, kuigi jäi piisavaks. Hemofiilia B korral stabiilne 10 aasta jooksul (pikim jälgimisaeg).
- Efektiivsus laias plaanis > 95% vähendades verejooksude või profülaktilise ravi vajadust. Võimatu ette ennustada, milline on 5%, kellel geeniravi ei ole efektiivne.
- Tänapäeval ei saa geeniravi korra saanud patsient seda teistkordselt enam saada!

Geeniravi täna

- Ohutus – üldiselt hästi talutavad, infusioonireaktsioonid (palavik, lihasvalu, lahenevad 48 h jooksul). Mõõduv ALT ja AST tõus, vajadus immuunsupressiivse ravi järele?
- ALT tõus tõenäoliselt seotud tsütotoksiliste T-rakkude reaktsiooniga viiruskapsiidi vastu või reaktsioon endoplasmaatilise retiikulumi stressile. Mõnedes uuringutes on ALT tõus olnud seotud transgeeni ekspressiooni kaoga, kuid mitte kõigis. Küsimus profülaktilise glükokortikoidravi vajaduse osas.
- Pikaajaline toksilisus teadmata, riskideks on maksapuudulikkus, viiruse transduktsioon väljaspoole maksakudet ning ebasoovitavad DNA integratsiooni juhtumid. On võimalik, et sellised juhud võivad viia onkogeense juhtumi ning kasvajalise haiguse arenguni.

Geeniravi täna - kellele

- Raske hemofiilia
- Täiskasvanu
- Ilma aktiivse maksahaigusest
- Nõus riskiga, et kuulub 5% hulka

Geeniravi täna – kui kaugel oleme

- MARBURG, Germany, March 28, 2022 /PRNewswire/ -- Global biotherapeutics leader [CSL Behring](#) today announced that the European Medicines Agency (EMA) has accepted the Marketing Authorization Application (MAA) for etranacogene dezaparvovec (EtranaDez) under its accelerated assessment procedure. Etranacogene dezaparvovec is an investigational adeno-associated virus five (AAV5)-based gene therapy administered as a one-time treatment for hemophilia B patients with a severe bleeding phenotype.
- „SAN RAFAEL, Calif., July 15, 2021 -- BioMarin Pharmaceutical Inc. (NASDAQ: BMRN) announced today that the European Medicines Agency (EMA) validated the Company's Marketing Authorization Application (MAA) for its investigational gene therapy, valoctocogene roxaparvovec, for adults with severe hemophilia A. With today's validation the MAA review can now commence. A CHMP opinion is anticipated in the first half of 2022.“

TÄNAN!