



A MAGYAR
TUDOMÁNY
ÜNNEPE

Új lehetőségek a veleszületett vérzékenységek ellátásában

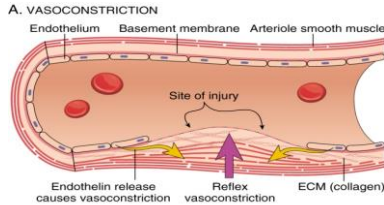
DR. HABIL. MARTON IMELDA PHD.

EGYETEMI DOCENS

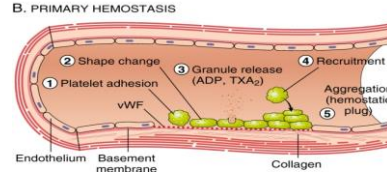
SZTE SZAOK TRANSZFUZIOLÓGIAI TANSZÉK

A hemostasis rendellenességek klasszifikációja

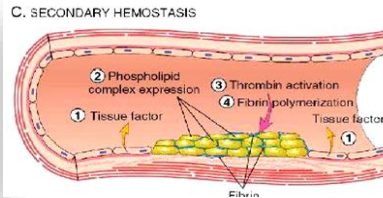
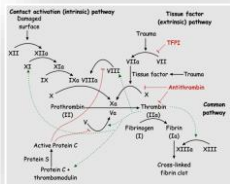
◆ I. Érfal rendellenességek



◆ II. Thrombocyták rendellenességei



◆ III. Koagulációs zavarok



„purpurás betegségek”

„coagulopathiák”

Faktorhiányok

- hemophilia A, B,
- ritka faktorhiányok,
- Willebrand betegség

Veleszületett haemophilia A / B-re jellemző tünetek

	Súlyos	Mérsékelt	Enyhe
Faktorszint VIII vagy IX % aktivitás (IU/ml)	<1%	1-5%	5 % felett
Tünetek kezdete	Csecsemő, gyerek (<2év)	Késői kezdet	Sokáig felfedezetlen lehet
Jellemző tünete	Spontán izom, ízületi vérzések	Tünetek trauma, vagy beavatkozás utáni utóvérzés	Alig vagy nincs vérzéses tünet, ha előfordul, csak trauma vagy seb. beavatkozást követően

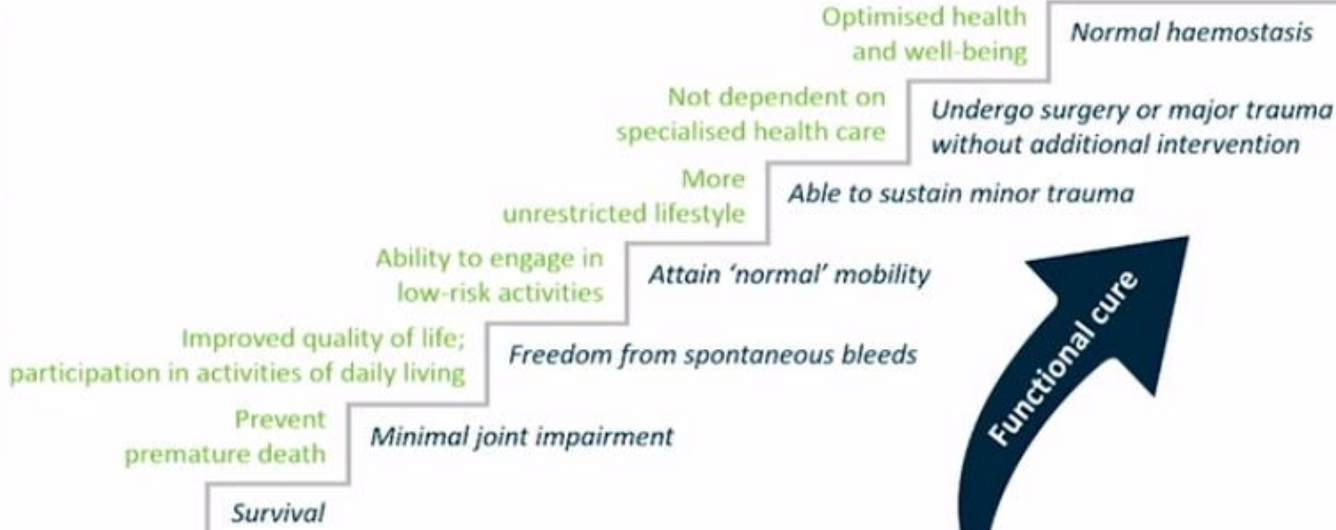
- ◆ Klinikai súlyosság és a faktorszint szorosan összefügg

Kezelési célok változása



adapted from Skinner MW, et al.

Patient relevant outcomes



Clinical outcomes

Level of protection



Új kezelési célok - WFH-Hemophilia kezelés irányelve 2020

Profilaxis új definíciója

OLD

- hiányzó faktor rendszeres iv.adása
- faktorszint növelése és a vérzés megelőzése érdekében

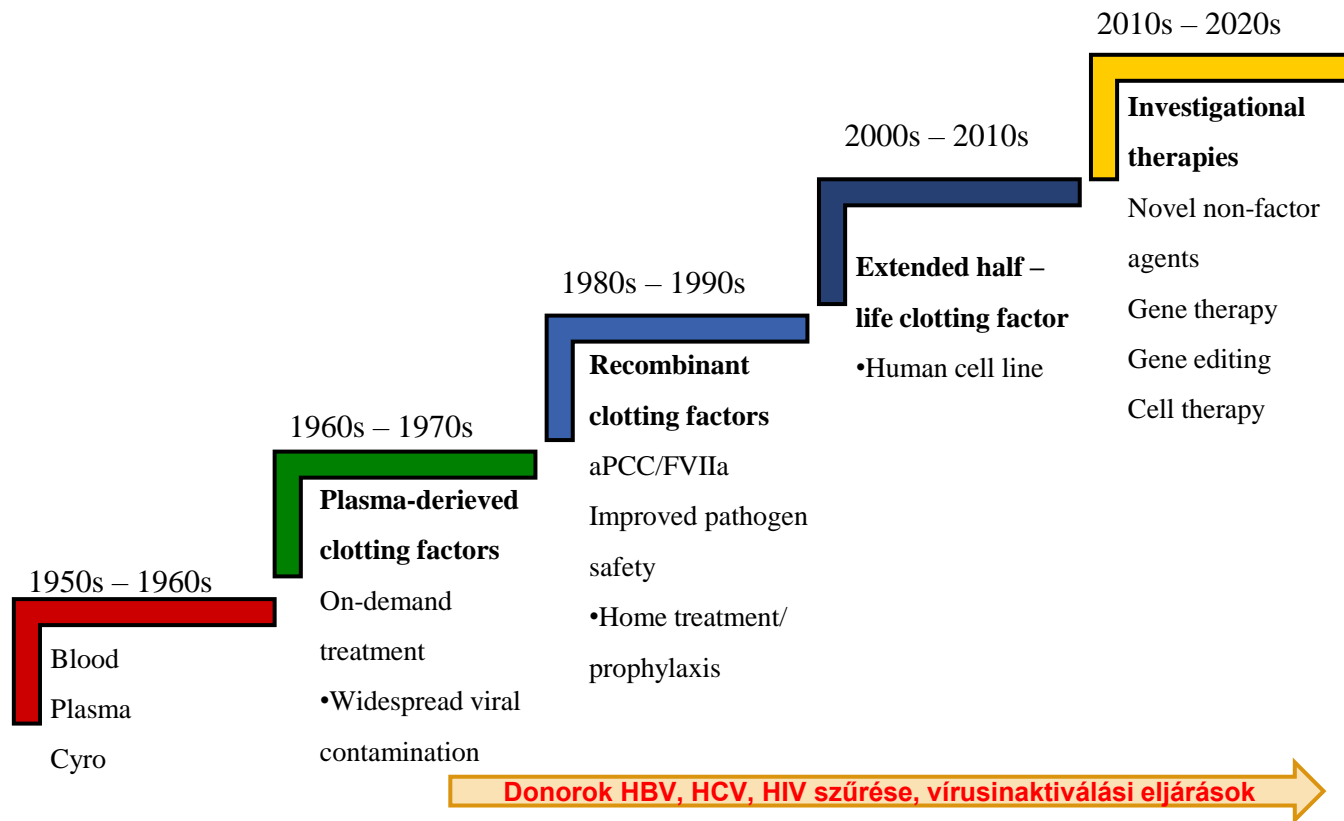


NEW

- Hemosztatikus szer(ek) rendszeres adása
- vérzés megelőzése ÉS aktív élet érdekében, a nem hemofiliás egyének életminőségéhez hasonlóan



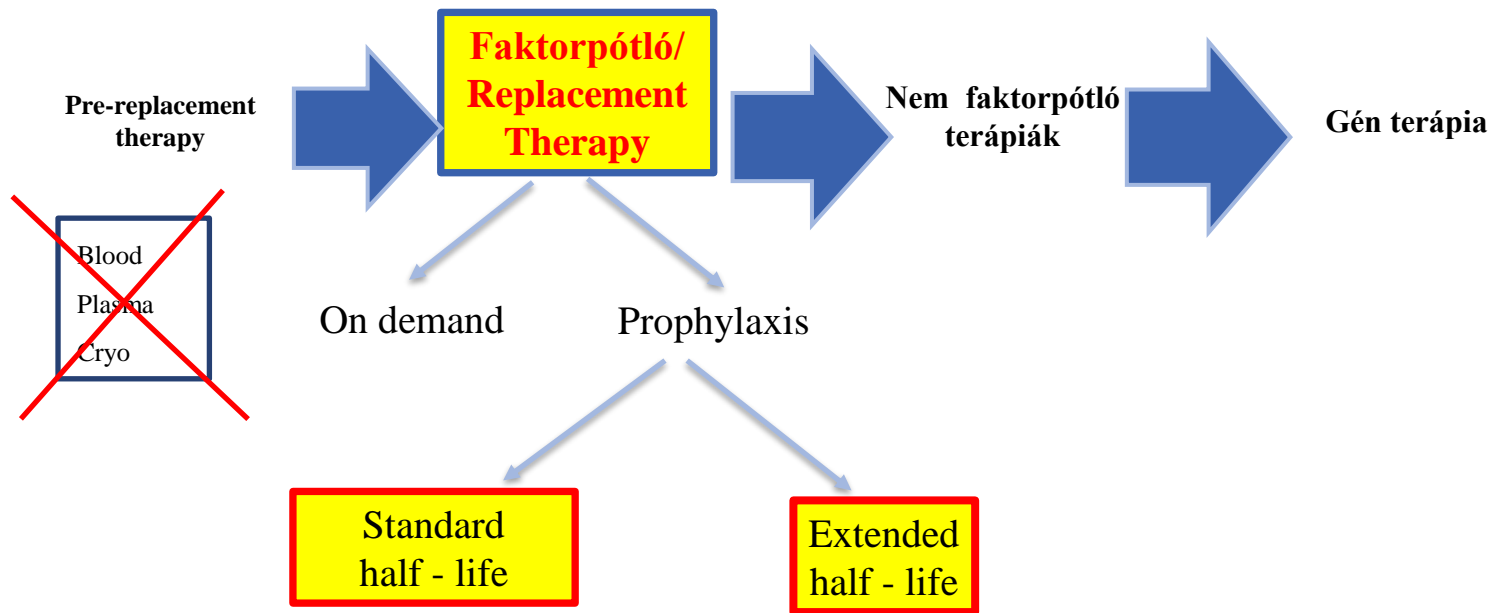
Mérföldkövek a haemophilia kezelésében



A szűrővizsg-k (donor, plazma) előtt a hemofiliások 90 %-a HBV, 80 %-a HCV fertőzött lett

Key NS, Negrier C: *The Lancet*, 370, 439-448, 2007

Hemophilia kezelés jelen és jövőbeni lehetőségei



- Rekombináns és plazma eredetű készítmények
- Vírus átvitel szempontjából biztonságos készítmények
- Cél: kezelés optimalizálása egyénre szabott, PK-hoz igazított adagolás

Rekombináns faktorkészítmények (SHL*)

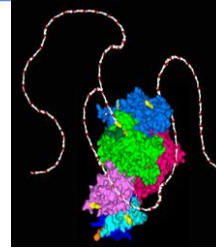
- ◆ Korlátlan előállítás lehetséges
- ◆ Vírusátvitel kizárt
- ◆ Kellő hatékonyság (vérzéscsillapítás, ~ megelőzés, műtét)
- ◆ Hatás le mérésére FVIII/FIX meghatározás
- ◆ **Inhibitor képződés lehet**
 - SIPPET study: súlyos hemofiliás PUP, inhibitor pd FVIII: 26,8 % , rFVIII: 44,5 % (N Engl J Med, 2016, 374, 2054-2064)
 - Pro és kontra adatok
- ◆ **Iv. adagolás**
- ◆ Gyakori adagolás szükséges: probléma a **rövid féléletidő** (t/2)
 - FVIII: 8-12 óra
 - FIX: 18-24 óra

(*SHL: standard half life)

Hosszított felezési idejű (EHL) faktorkészítmények:

◆ Pegyláció : PEG burok, stabilitást növeli

- *Rurioctocog alfa pegolAdynovi (Takeda)*
- *Turoctocog pegol: Esperoct (NovoNordisk)*
- *Nonacog beta pegol (N9-GP): Refixia (NovoNordisk)*



◆ Fúziós proteinek :

• Fc

(*IgG1 Fc régiójához kötik, tovább marad a keringésben*)

- *rFVIII-Fc: Elocta (SOBI); rFVIII: Fc-VWF-XTEN fusion protein ehtl: Altuviio (Sanofi-SOBI); rFIX-Fc: Alprolix (SOBI)*

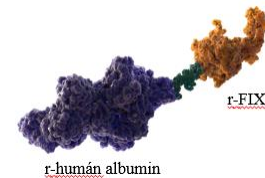
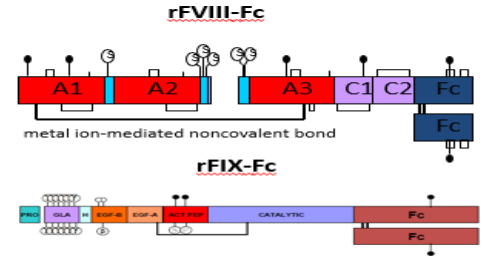
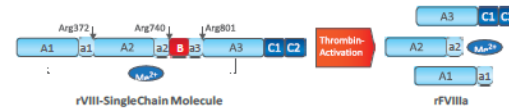
• Albumin

A FIX-t albuminhoz kötik, tovább marad a keringésben (albumin t/2: 19 nap)

FIX: Albutrepenocog alfa: Idelvion (CSL Behring)

◆ Fokozott VWF affinitású rFVIII:

Single-chain rFVIII: VWF kötődés , t/2: 1,5x

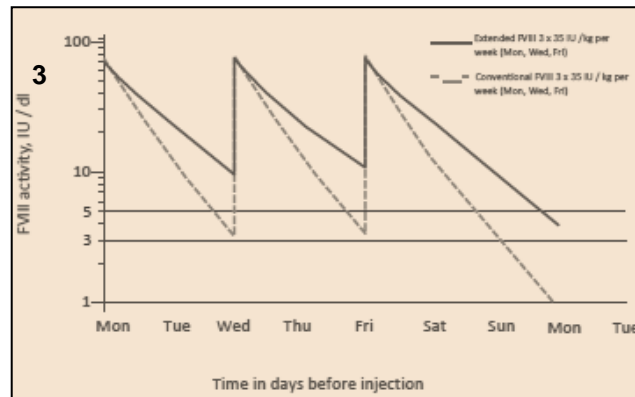
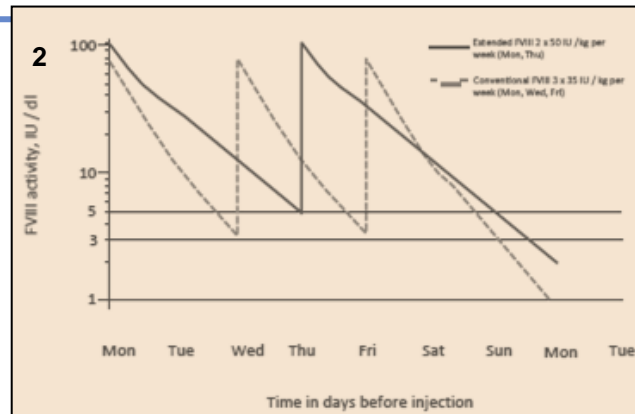
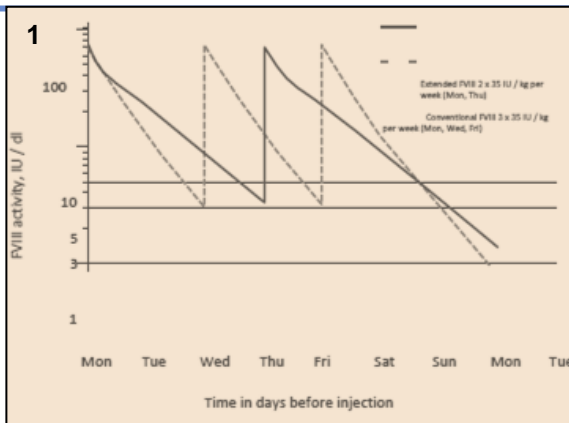


t/2 FVIII: 1,4-1,8x ↑ (8-12 órától 14-19 óra)

t/2 FIX: 3-5x ↑ (16-18 órától 77-93 óra)

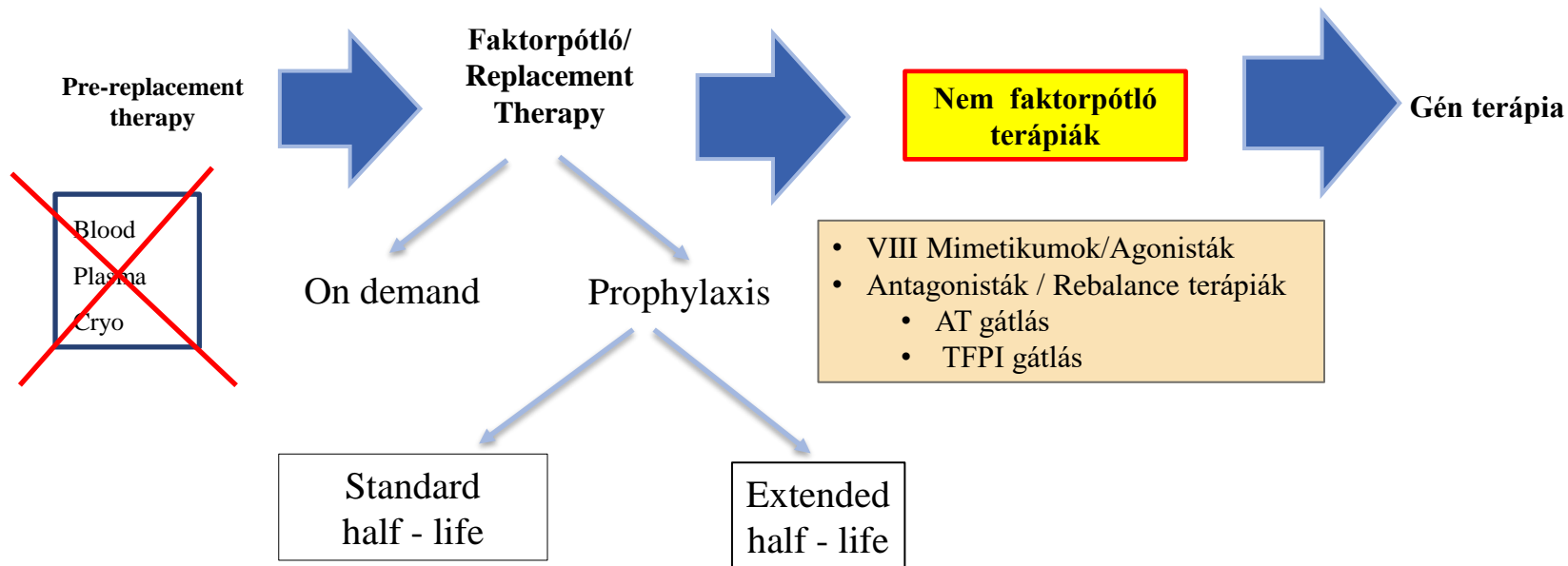
Hosszított felezési idejű (EHL) készítmények előnyei:

SHL, EHL



1. Kevesebb inj (SHL 3x/hét, EHL: 2x/hét), azonos dózis → faktor felhasználás ↓, változatlan trough level
2. Kevesebb inj (SHL 3x/hét, EHL: 2x/hét), nagyobb dózis → faktor felhasználás változatlan, magasabb trough level
3. Változatlan számú inj (SHL / EHL: 3x/hét), azonos dózis → faktor felhasználás változatlan, magasabb trough level

Hemophilia kezelés jelen és jövőbeni lehetőségei



Nem faktorpótló terápiák

◆ VIII-as faktor mimetikum :

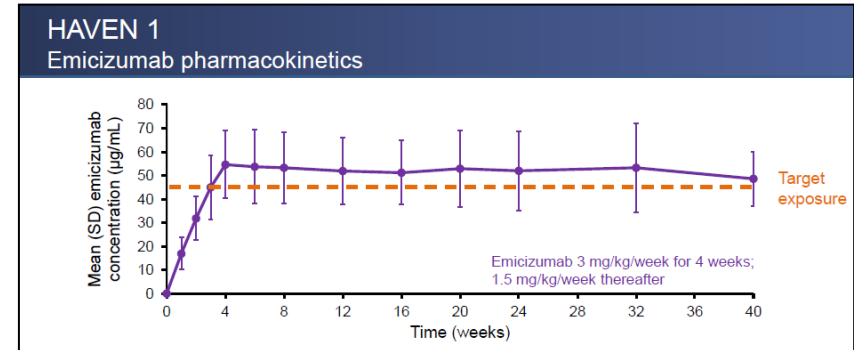
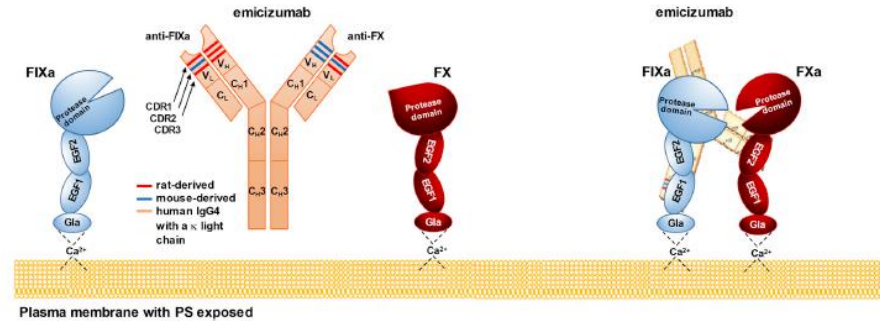
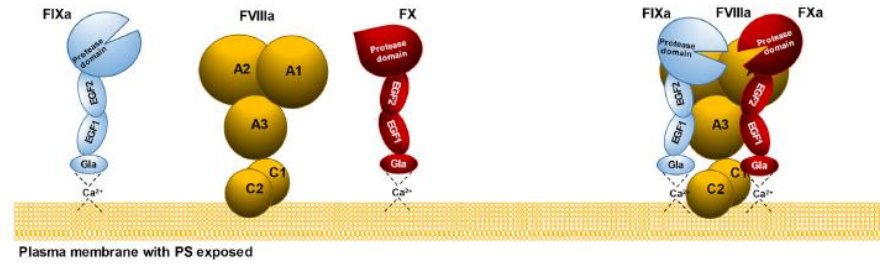
- **Emicizumab** (Roche); Hemlibra

Humanizált bispecifikus, monoklonális antitest ,
FVIII hatását utánozza

- **Sc. adagolás,t/2:** 14 nap
- Telítő dózis: hetente 1x 3mg/kg 4 hétig
- Fenntartó dózis: 1,5 mg/kg hetente 1x, vagy: 3 mg/kg 2 hetente, vagy 6 mg/kg 4 hetente
- Felnőtt/gyermek HA (inhibitoros és non inhibitoros betegeknél egyaránt)

- Második generációs VIII-as mimetikumok

- Mim8 (NovoNordisk)
- Nagyobb affinitás , több trombin generáció
- Fejlesztés alatt

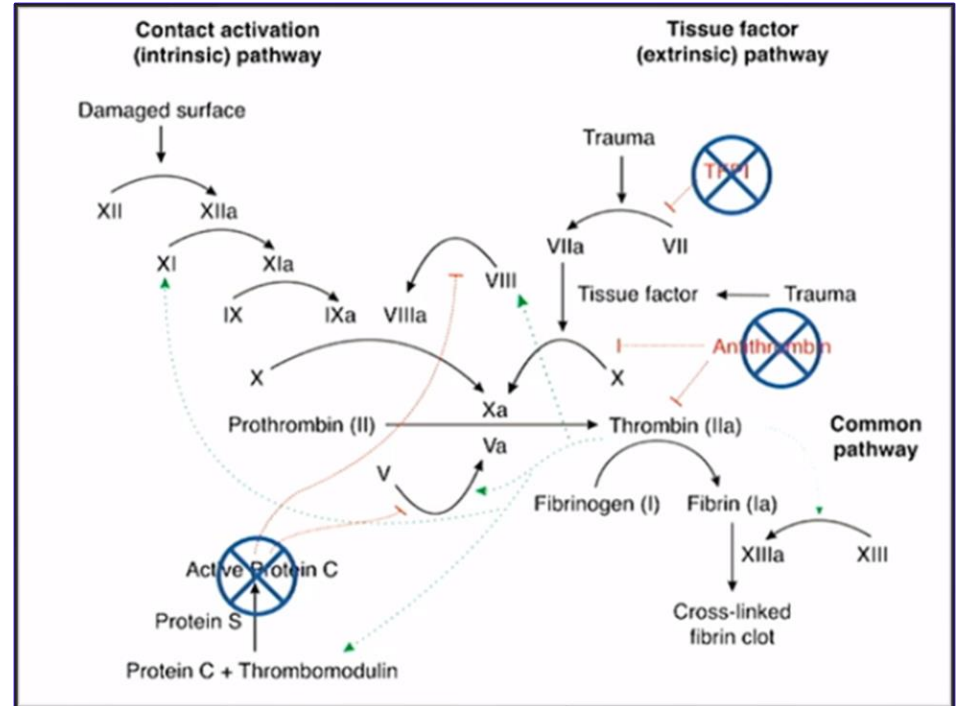


Nem faktorpótló terápiák

◆ Antagonisták (rebalance szerek)

természetes antikogulánsok gátlói

- **Anti-TFPI**
- **AT gátlás**
- **APC-specifikus serpin**

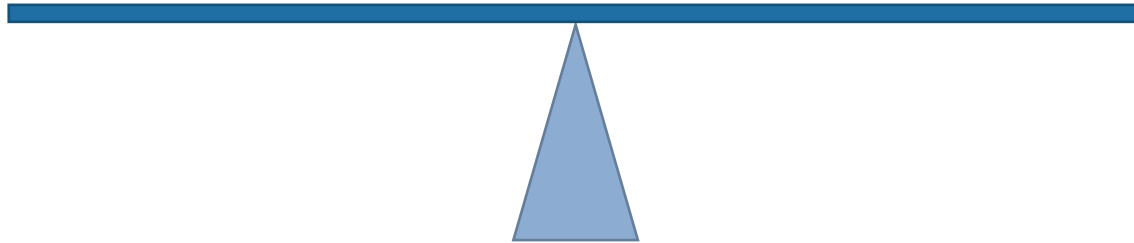


Procoagulant factors

VIII
IX
I, II, V, VII, X, XI, XIII

Anticoagulant factors

TFPI
PC, PS
AT



Balanced Haemostasis

Procoagulant factors

~~VII~~

IX

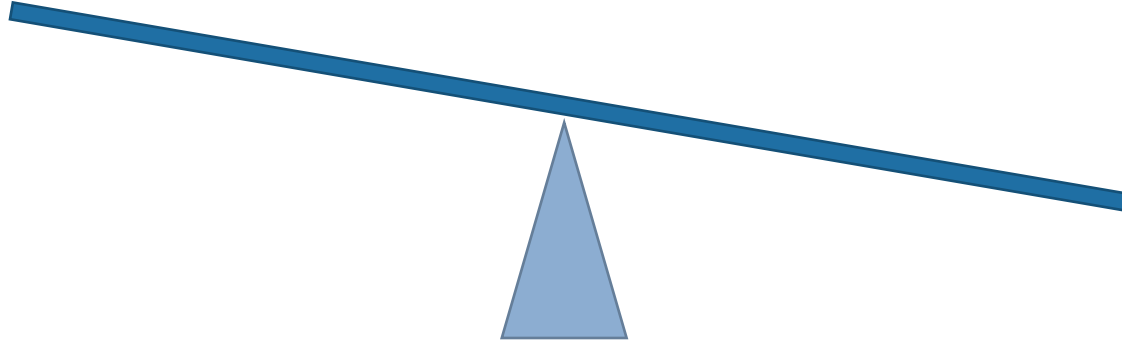
I, II, V, VII, X, XI, XIII

Anticoagulant factors

TFPI

PC, PS

AT



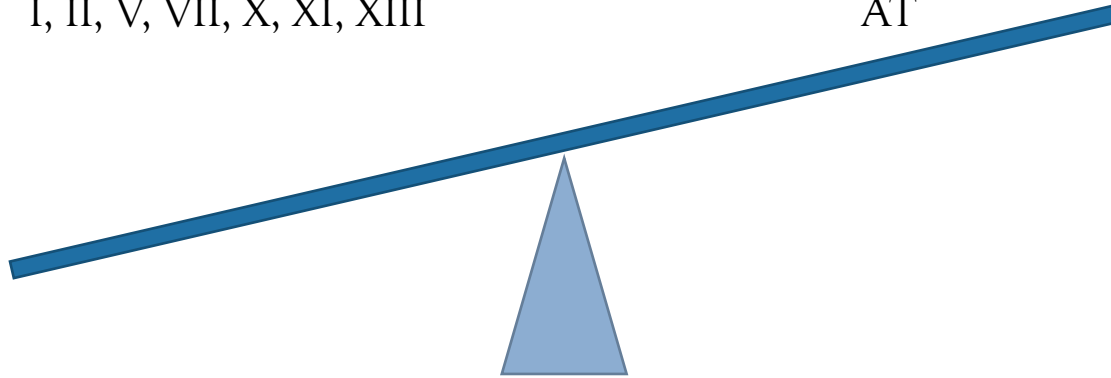
Bleeding

Procoagulant factors

VIII
IX
I, II, V, VII, X, XI, XIII

Anticoagulant factors

TFPI
~~PC~~, PS
AT



Thrombosis

Újraegyensúlyozott /Re-balanced haemostasis

Procoagulant factors

~~VII~~

IX

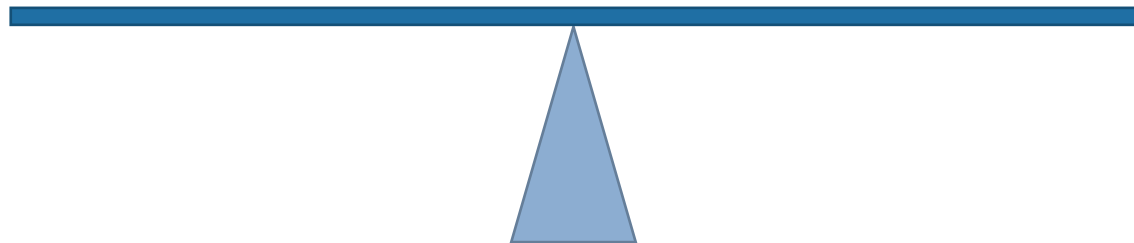
I, II, V, VII, X, XI, XIII

Anticoagulant factors

TFPI

PC, PS

~~AT~~



Nem faktorpótló terápiák

◆ Antagonisták (rebalance szerek)

- **AT gátlás** siRNA, „gén-csendesítő”
 - fitusiran (Sanofi)
 - **Sc. adagolás**
 - HA és HB-ben is
 - TE események (AT10 % alatt)
 - Új AT céltartomány, dózis csökkentés

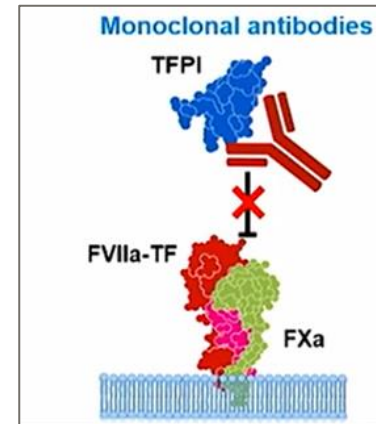
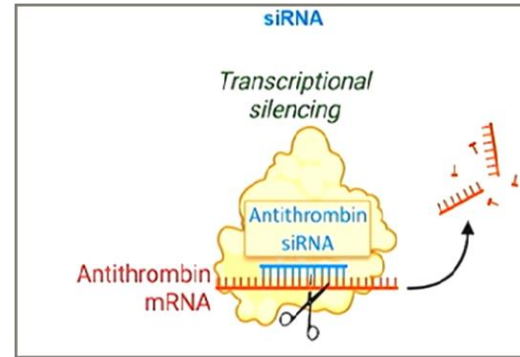
Fázis 3 klinikai vizsgálatok befejeződtek

• **Anti-TFPI (monoklonális Ab)**

- **Gátlás gátlása**
- concizumab (NovoNordisk)
 - napi adagolással ABR csökkent
 - dóziszfüggő nem fatális thrombosisos szövődmények, protokoll módosítás
- marstacimab (Pfizer)
 - kedvező hatás (heti 1x profilaxissal ABR szignifikáns csökkenés)
 - thrombositát nem észleltek

• **APC-specifikus serpin:**

- az APC szelektív gátlása révén fokozza a thrombin generációt
- állatkísérletek

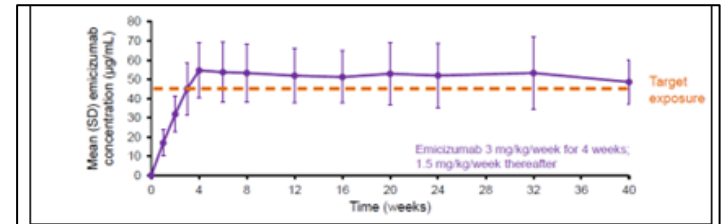


Nem faktorpótló terápiák

◆ Mimetikum(ok) – emicizumab (törzskönyvezett, támogatás: egyelőre csak veleszületettHA inhibitorral indikáció)

• Előnyök és nehézségek :

- Sc adagolás !! (heti, kétheti, vagy 4 heti), stabil tartós plazmacc.
- Hatás monitorizálás nem megoldott
- Műtétek : rVII mellett
- nem alakul ki immuntolerancia a FVIII szemben
- Gyógyszer ellenes antitest?

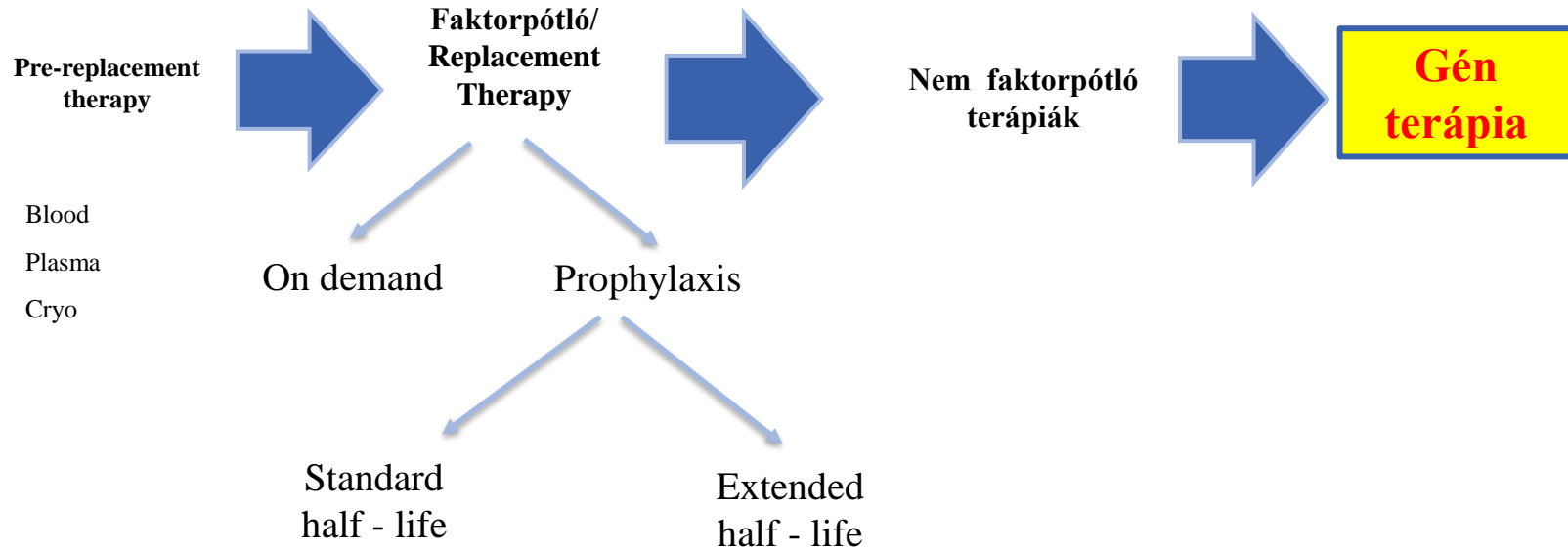


◆ Rebalance szerek (Antagonisták) - Fitusiran; Anti-TFPI (monoklonális Ab); APC-specifikus serpin:

• Előnyök és nehézségek :

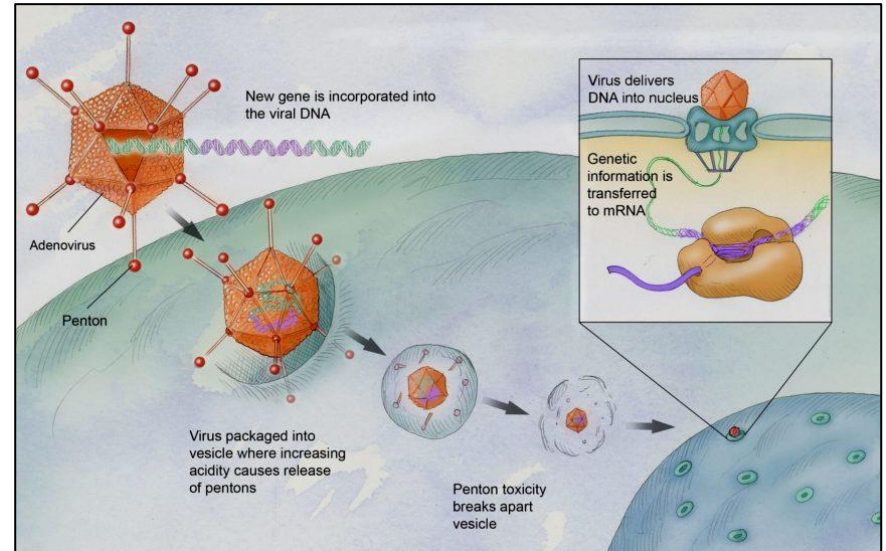
- Még klinikai vizsgálatban
- **Sc. adagolás**
- HA és HB-ben is
- TE események

Hemophilia kezelés jelen és jövőbeni lehetőségei



Génterápia – miért jó célpont a haemophilia ?

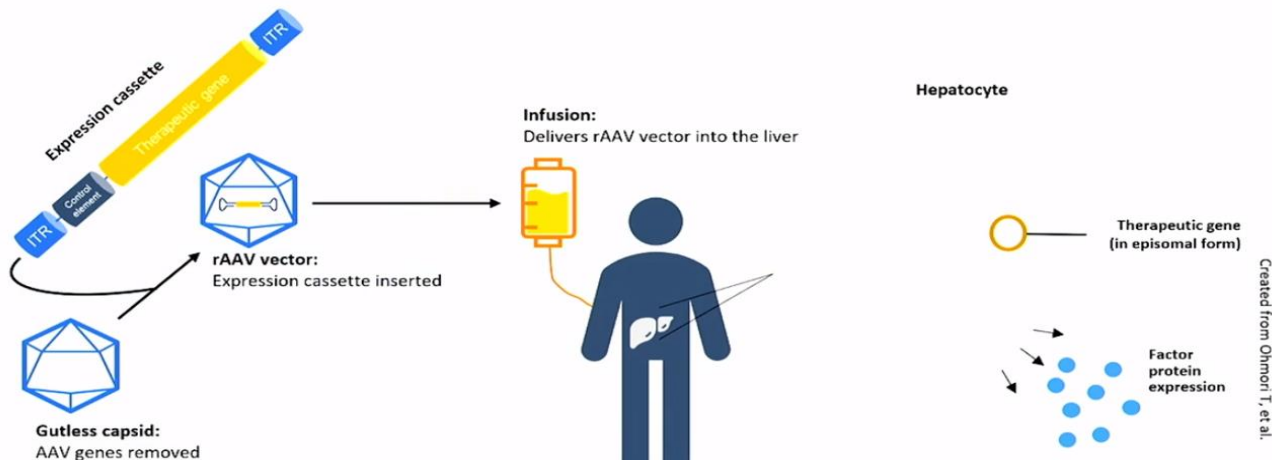
- ◆ Ismert genetikai háttér, monogénes betegség
- ◆ Klinikai megjelenés egy fehérje hiányának tulajdonítható
- ◆ A hiányzó faktor plazmaszintjének minimális emelkedése módosítja a vérzéses fenotípust
- ◆ Transzgén expresszió pontos szabályozása nem szükséges
- ◆ Mérhető terápiás végpont (faktorszint)
- ◆ A normál FVIII/FIX gén bevitele a májsejtekbe rekombináns adeno-asszociált vírus (rAAV) vektorral történik
- ◆ Bevitt gén:
 - BDD-FVIII
 - vad típusú FIX
 - Padua variáns FIX (aktivitása 4-6x)
- ◆ Anti-AAV immunválasz lehetséges



Mi a jelenlegi génterápia ?

-új gén hozzáadása (gene addition) vagy gén szerkesztés (gene editing) ?

◆ Gén terápia folyamata

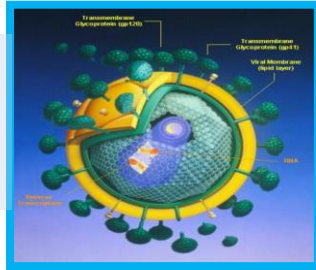


◆ Gén szerkesztés folyamata



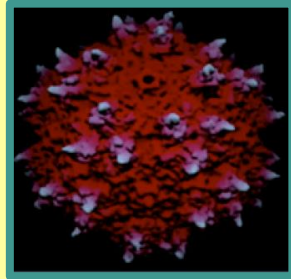
Gén terápia- vírus vektorok

LENTIVIRUS



- RNS vírus
- 8kb kapacitás
- Osztódó és nem osztódó sejtekbe
- Random integrálódó /potenciálisan onkogén

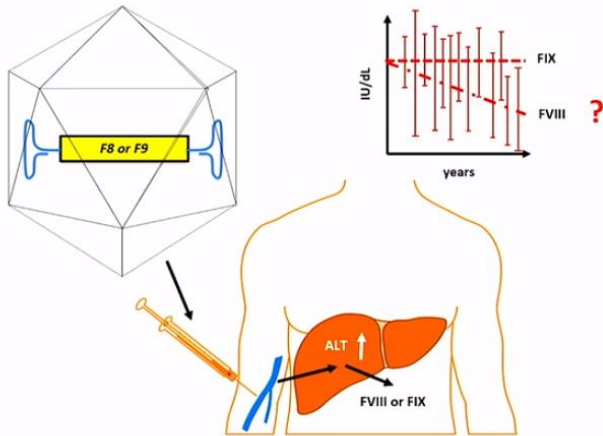
Adeno-associated virus (AAV)



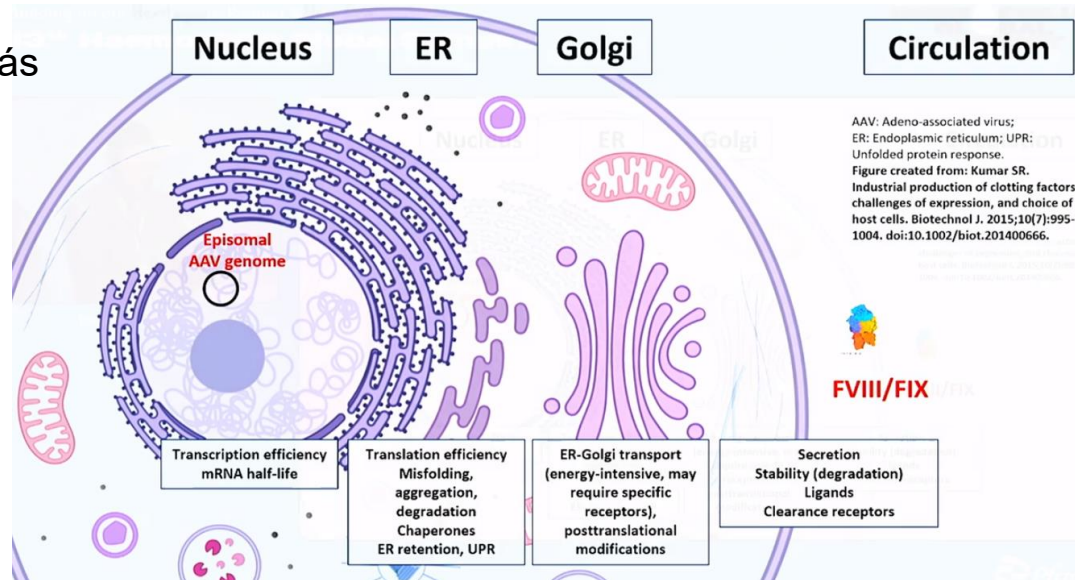
- DNS vírus
- Kisebb, 5kb kapacitás
- Nem patogén, többféle szerotípus
- Dominálónan nem integrálódik (>90%) , episomalis elhelyezkedés

Kihívások, nehézségek a haemophilia génterápiájában

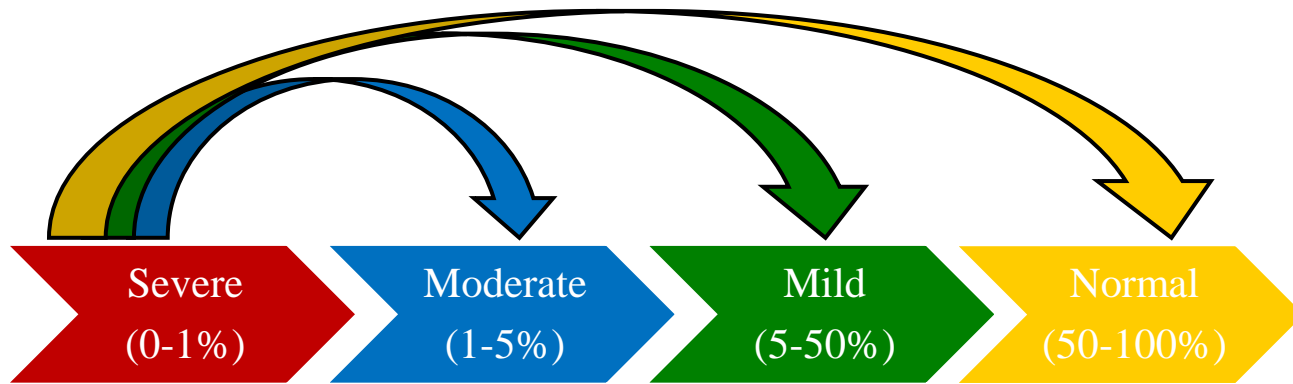
- ◆ Nagy variabilitás a faktorexpresszióban, nem megjósolható faktorexpresszió
- ◆ Immunválasz , transzaminitis –faktoraktivitás csökkenés
- ◆ Biztonságosság /inszerciós mutagenézis?
- ◆ Immuntolerancia a gén transzferrel?



Created from Bolous N, et al. 2017.



Génterápia - megválaszolandó kérdések



- ◆ Mi a cél faktorszint?
- ◆ Kiket kell /lehet kezelni ezzel a terápiával?
- ◆ Már meglévő neutralizáló AAV antitestek ?
- ◆ Biztonságosság májbetegség esetén ?
- ◆ Inhibitoros betegek?

Paradigma váltás?

- Hozzáférés az új terápiákhoz

- ◆ European Collaborative Haemophilia Network (ECHN) 17 országa, 19 centrum
- ◆ Nem pharma -szponzorált felmérés
- ◆ Új terápiák eredményeztek-e paradigma váltást ?

- EHL 14/19
- Nem faktor terápia (emi) 12/19 ország korlátlan
- Anti TFPI és fitusiran-klin.vizsgálatok
- Gén terápia
 - 1.engedélyezett génterápia HB-ben: Hemgenix (FIX) FDA, EMA 2023 .febr; bevezetés Németországban
 - (Roctavian (FVIII) FDA 2023 jún. –USA)

Changing paradigms of hemophilia care across larger specialized treatment centers in the European region

Jerzy Windyga, Ana Boban, Irena Zupan, Niamh O'Connell and Cedric Hermans

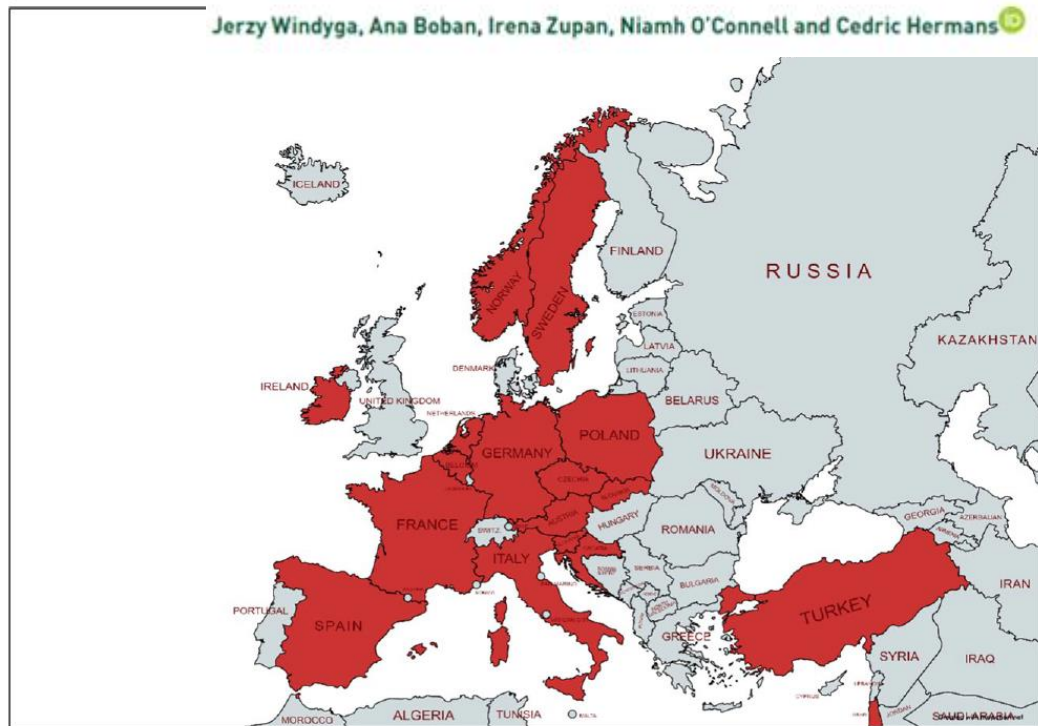
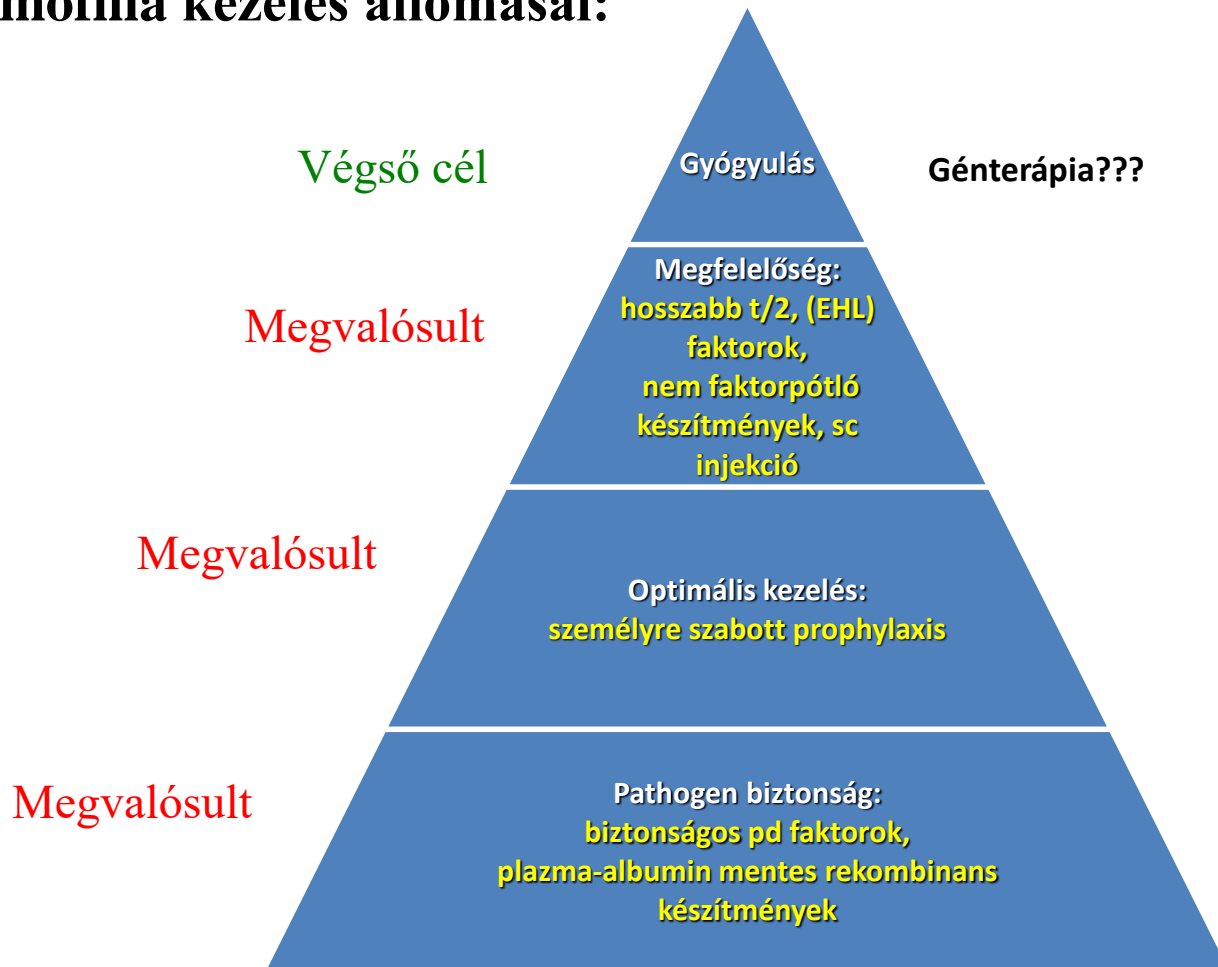


Figure 1. Countries included in the ECHN survey 2021.

Nineteen centers representing 17 countries in the European region [Austria, Belgium, Czech Republic, Croatia, France, Germany (3 centers), Ireland, Italy, Netherlands, Norway, Poland, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Israel, and Turkey].

A hemofília kezelés állomásai:



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

mta.hu



A MAGYAR
TUDOMÁNY
ÜNNEPE

MTA MAGYAR
TUDOMÁNYOS
AKADÉMIA



Some variability results from immune responses to rAAV vectors¹

Molecular Therapy Vol. 28 No 3 March 2020

Review

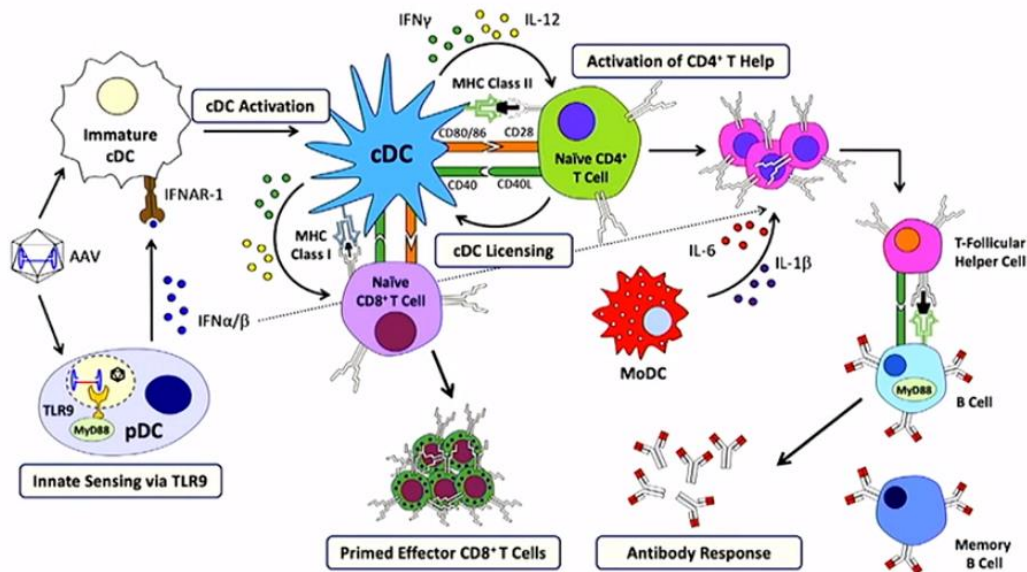
Immune Responses to Viral Gene Therapy Vectors

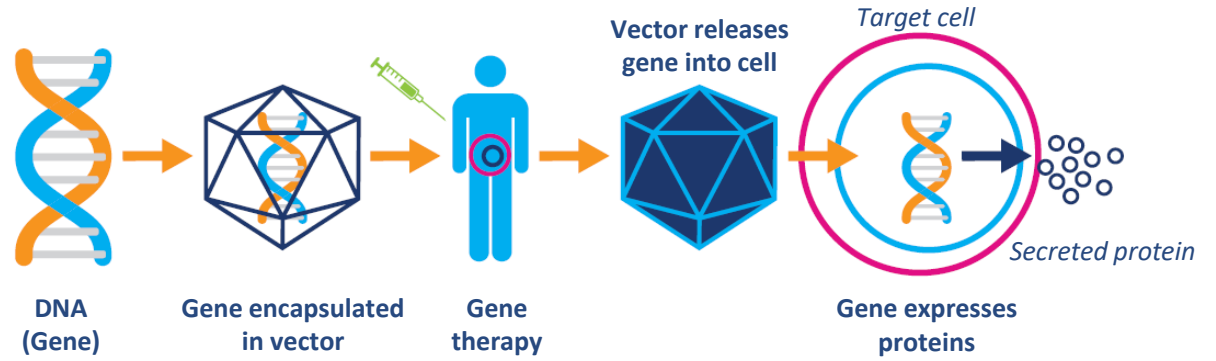
Jamie L. Shirley,¹ Ype P. de Jong,² Cox Terhorst,³ and Roland W. Herzog¹

Figure extracted from Shirley JL, de Jong YP, Terhorst C, et al. Immune responses to viral gene therapy vectors. *Mol Ther.* 2020;28(3):709-22. doi:10.1016/j.ymthe.2020.01.001.

CD: Cluster of differentiation; cDC: Conventional dendritic cell; IFN: Interferon; IFNAR-1: IFN alpha/beta receptor 1; MHC: Major histocompatibility complex; moDC: Monocyte-derived dendritic cell; MyD88: Myeloid differentiation primary response protein 88; pDC: Plasmacytoid dendritic cell; rAAV: Recombinant adeno-associated virus; TLR: Toll-like receptor.

1. Bolous NS, Bhatt N, Bhakta N, et al. Gene therapy and hemophilia: where do we go from here?. *J Blood Med.* 2022;13:559-80. doi:10.2147/JBM.S371438. 2. Shirley JL, de Jong YP, Terhorst C, et al. Immune responses to viral gene therapy vectors. *Mol Ther.* 2020;28(3):709-22. doi:10.1016/j.ymthe.2020.01.001. 3. Kaczmarek R. Gene therapy – are we ready now? *Haemophilia.* 2022;28(S4):35-43. doi:10.1111/hae.14530.





Challenges in gene therapy

➤ Preexisting neutralizing antibodies

- AAVs are all around us
- Infection causes NO SICKNESS
- Immune system DOES MAKE anti-AAV-Antibodies
- Neutralizing Antibodies (NAb): Antibodies Bind Vector and stop transduction
- Prevalence of NAbs increases with age

Age	% Prevalence of AAV Antibodies
<1	15
1-<3	13.5
3-18	21.5

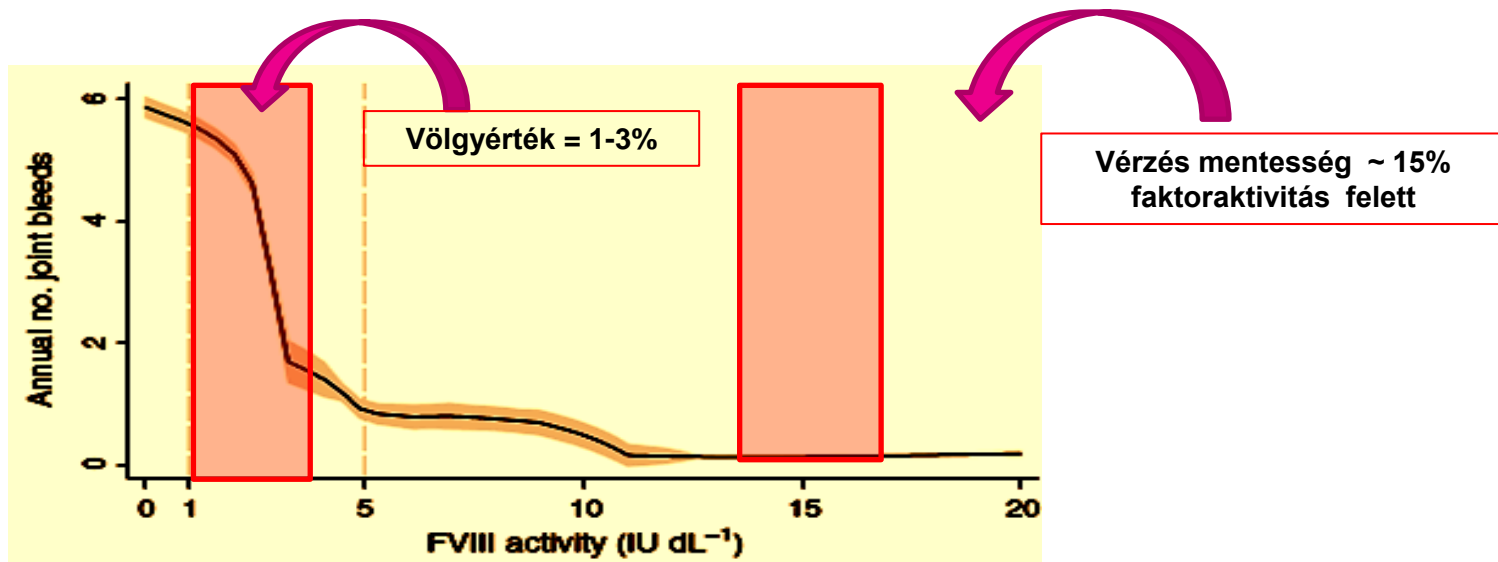


Even low levels of AAV NAb can reduce or STOP gene transfer to target cells

➤ Immune response against vector

Mi a kezelés célja?

- „Vérzés-mentesség” vagy a magasabb völgy érték (1-3%) ?



A faktoraktivitás minden 1%-al való emelkedése jelentősen csökkenti az éves vérzés számot, de az összefüggés nem lineáris