

ملخص بلغة مبسطة للتجربة السريرية 1-GENEr8 لعلاج المرضى المصابين بالهيموفيليا أ بالعلاج الجيني فالوكتوكوجين روكتسابار فوفيك

جيليان لوي^١، سيمون فليتش^٢، باتريك جيمس لينش^٣، جوني مالانجو^٤، مارجاريت سي أوزيلو^٥، لوك بيمبروك^٦، ستيفن دبليو بايب^٧، جابرييلا جي ياماغوتي-هاياكاوا^٨، ديون يورك^٩، تارا إم روبنسون^٩، هوا يو^٩، ليونارد إيه فالنتينو^{١٠}

^١ مركز ويست ميدلانز للرعاية الشاملة للبالغين المصابين بالهيموفيليا، صندوق مؤسسة إدارة الخدمات الصحة في مستشفيات جامعة برمنجهام، Mindelsohn Way, Edgbaston، برمنجهام، B15 2GW، 'مركز أكسفورد للهيموفيليا وتجلط الدم، صندوق مؤسسة إدارة الخدمات الصحة في مستشفيات جامعة أكسفورد، Oxford, OX3 7LE، المملكة المتحدة، 'مريض من المؤلفين المشاركين، Believe Limited، لوس أنجلوس، كاليفورنيا، الولايات المتحدة الأمريكية، 'المركز الشامل لرعاية مرضى الهيموفيليا، مستشفى تشارلوت ماكسيكي جوهانسيرج الجامعي، جامعة وينواترسراند وإدارة المختبرات الصحية الوطنية بجوهانسبيرج، جنوب أفريقيا، 'Hemocentro UNICAMP، قسم الطب الباطني، كلية العلوم الطبية، جامعة كامبيناس، ساو بارلو، البرازيل، 'Haemnet، لندن، المملكة المتحدة، 'قسم طب الأطفال وعلم الأمراض، جامعة ميشيغن، آن آربر، ميشيغون، الولايات المتحدة الأمريكية، 'مؤسسة نيوزيلندا للهيموفيليا، كرايستشرش، نيوزيلندا، 'BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato، كاليفورنيا، الولايات المتحدة الأمريكية، 'المؤسسة الوطنية للهيموفيليا، نيويورك، ولاية نيويورك، الولايات المتحدة الأمريكية، 'قسم الطب الباطني وطب الأطفال، جامعة راش، شيكاغو، إلينوي، الولايات المتحدة الأمريكية

تاريخ تقديم المسودة الأولى: ١٢ مايو ٢٠٢٣، تاريخ الموافقة على النشر: ٦ سبتمبر ٢٠٢٣، تاريخ النشر على الإنترنت: ٢ نوفمبر ٢٠٢٣

الملخص

ما موضوع هذا الملخص؟

تحتوي أجسام الأصحاء على بروتين يُسمى العامل الثامن (FVIII) ومهمته مساعدة الدم على التجلط ومنع النزيف المفرط. تفتقر أجسام المصابين بالهيموفيليا أ إلى بروتين العامل الثامن؛ وذلك لأن جين F8 المعطوب يقدم تعليمات خاطئة لخلايا الكبد المسؤولة عن تكوينه. ودواء فالوكتوكوجين روكتسابار فوفيك عبارة عن علاج جيني مُصمم لنقل نسخ سليمة من جين F8 إلى خلايا الكبد. ويستعرض هذا الملخص دراسة 1-GENEr8 التي تقصت مدى فعالية دواء فالوكتوكوجين روكتسابار فوفيك في علاج المصابين بالهيموفيليا أ الشديدة مقارنة بالعلاج التعويضي المعتاد للعامل الثامن (FVIII)، وأمان استخدامه. وقد تلقى ١٣٤ رجلاً دواء فالوكتوكوجين روكتسابار فوفيك، وأعدت تقارير بنتائج أول عامين.

كيف كانت النتائج؟

أدى دواء فالوكتوكوجين روكتسابار فوفيك إلى تحسّن كبير في السيطرة على النزيف لدى الرجال المصابين بالهيموفيليا أ الشديدة. وقد أدت جرعة واحدة عن طريق الحقن ببطء في الوريد أو ما يعرف باسم (التسريب الوريدي) إلى تقليل متوسط نوبات النزيف التي تحتاج للعلاج من ٥ نوبات تقريباً أثناء تلقي العلاج الوقائي بالعامل الثامن إلى أقل من مرة واحدة بعد تلقي العلاج الجيني. كان هناك ٨ من كل ١٠ مشاركين لم يتعرضوا لأي نزف يحتاج إلى علاج، و ٩ من كل ١٠ لم يتعرضوا لنزف في المفاصل يحتاج إلى علاج، وتحسنت مستويات العامل الثامن، وصولاً إلى المعدلات الطبيعية أو المعتدلة من الهيموفيليا. وظلّ جميع المشاركون متوقفين عن استخدام العلاج الوقائي بالعامل الثامن لمدة عامين على الأقل باستثناء ٦ منهم عادوا لاستخدام العلاج الوقائي بالعامل الثامن. تعرض جميع المشاركون لواحد على الأقل من الآثار الجانبية، وأبلغ ٢٢ مشاركاً (١٦٪) عن آثار جانبية خطيرة. ظهر على تسعة من كل ١٠ مشاركين (٨٩٪) زيادة في مستويات إنزيمات الكبد في الدم، ما يشير إلى استجابة مناعية متوقعة تجاه الطبقة الخارجية الفيروسية للمنتج، وهو أمر يمكن السيطرة عليه بالأدوية الستيرويدية. شملت الآثار الجانبية الشائعة الأخرى الصداع (٤١٪) وآلم المفاصل (٤٠٪) والشعور بالغثيان (٣٨٪) والآثار الجانبية للستيرويدات (٦٠٪).

ماذا تعني النتائج؟

بعد تلقي جرعة تعطى لمرة واحدة من دواء فالوكتوكوجين روكتسابار فوفيك، بدأت أجسام المصابين بالهيموفيليا أ تُنتج بروتين العامل الثامن الخاص بها، واحتاجوا إلى عدد أقل أو لم يحتاجوا على الإطلاق لحقن العامل الثامن لحمايتهم من نوبات النزيف. أدت النتائج التي توضح استمرار السيطرة على النزيف لمدة عامين على الأقل إلى الحصول على موافقات على استخدام دواء فالوكتوكوجين روكتسابار فوفيك في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية لعلاج البالغين المصابين بالهيموفيليا أ الذين ليست لديهم أجسام مضادة للبروتين FVIII أو الفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية (AAV) من النوع الخامس (AAV5). ولا تزال فعالية دواء فالوكتوكوجين روكتسابار فوفيك وآثاره الجانبية طويلة المدى قيد الدراسة.

ما الفئة المستهدفة بهذا المقال؟

أعد هذا المقال لمساعدة المصابين بالهيموفيليا وأسرة ومقدمي الرعاية لهم على فهم العلاج الجيني للهيموفيليا أ ونتائج دراسة 1-GENEr8. وقد يكون هذا المقال مفيداً أيضاً لمجموعات المرضى ومجموعات مناصرة المرضى واختصاصيي الرعاية الصحية، بما في ذلك من يقدمون المساعدة للمرضى الباحثين عن علاج للهيموفيليا أ.

أين يمكنني العثور على المقالات الأصلية المأخوذ منها هذا الملخص؟

نُشر المقال الأصلي الذي وردت مناقشته في هذا الملخص، وعنوانه "نتائج عامين من علاج الهيموفيليا أ باستخدام دواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك" في دورية "نيو إنجلاند جورنال أوف ميديسين" (*New England Journal of Medicine*) عام ٢٠٢٣.

يمكنك قراءة المقال الأصلي على <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2211075>

نُشرت نتائج العام الأول بعنوان "علاج الهيموفيليا أ باستخدام فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك" في دورية *New England Journal of Medicine* عام ٢٠٢٢، وتحتوي على مزيد من المعلومات عن دراسة GENE8-1.

يمكنك قراءة المقال الأصلي على <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2113708>

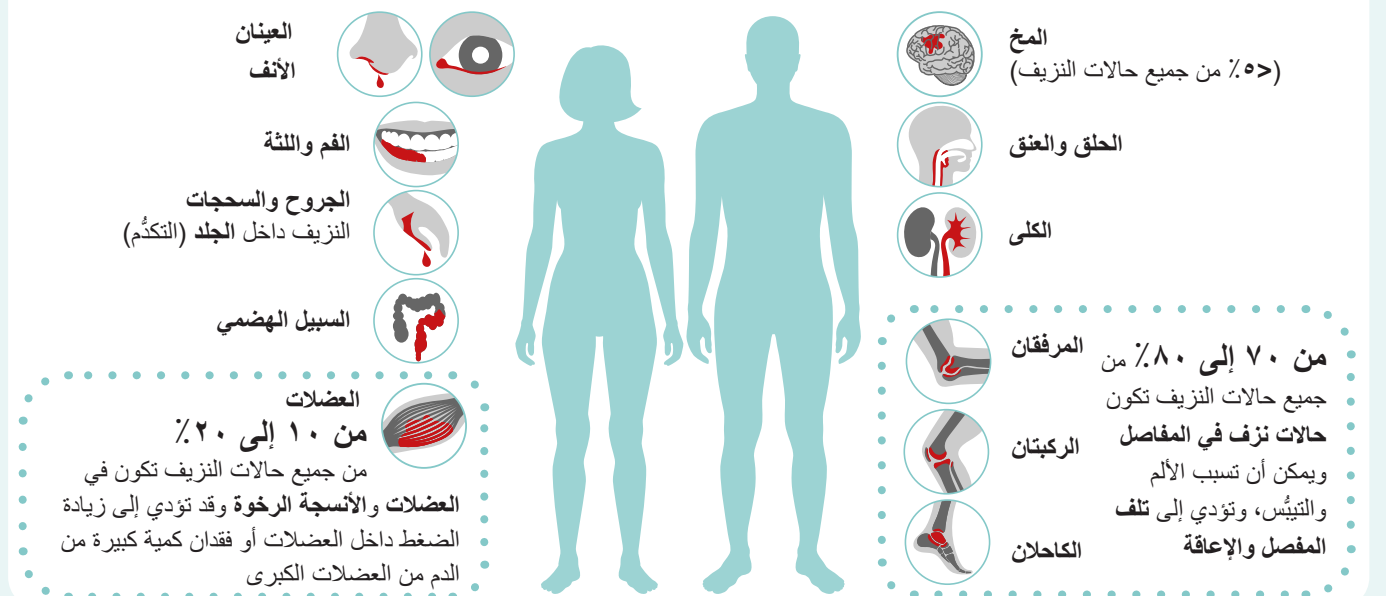
ما المقصود بالهيموفيليا أ؟

الهيموفيليا أ حالة مرضية وراثية تصيب الذكور بصفة أساسية. والهيموفيليا أ أكثر أنواع الهيموفيليا شيوعاً. وتشير التقديرات إلى حدوث الإصابة بالهيموفيليا أ الشديدة لدى ٢٥ من كل ١٠٠ ألف مولود ذكر أو ١ من كل ١٠ آلاف. ويُشخص أغلب المصابين بالهيموفيليا أ في البلدان المتقدمة في عمر صغير جداً، عادة ما يكونون في عمر شهر واحد عند تشخيص حالات الهيموفيليا الشديدة و٣ أعوام عند تشخيص حالات الهيموفيليا الطفيفة. لا يوجد إحصاء دقيق لعدد الذكور المصابين بالهيموفيليا الشديدة على مستوى العالم، ولكن تشير التقديرات إلى أنه قد يكون أكبر من ٤٠٠ ألف.

تحتوي أجسام الأصحاء على بروتين يُسمى العامل الثامن (FVIII) يُنتجه الكبد، ومهمته مساعدة الدم على التجلط ومنع النزيف المفرط. يُنتج العامل الثامن بواسطة جين يُسمى F8. تفقر أجسام من شُخصت إصابتهم بالهيموفيليا أ إلى بروتين التجلط هذا؛ وذلك لأن جين F8 المعطوب يقدم تعليمات خاطئة لخلايا الكبد المسؤولة عن تكوين العامل الثامن. وينتج عن ذلك تعرض المصابين للنزف بسهولة كبيرة بسبب عدم تجلط دمهم كما ينبغي. وفي حال تعرض شخص مصاب بالهيموفيليا لأي إصابة، فإنه يصاب بالكدمات بسهولة أكبر مقارنة بالأشخاص العاديين ونزف لمدة أطول عند الإصابة بجروح. وفي بعض الأحيان يمكن أن يحدث النزيف تلقائياً داخل الجسم.

من أكثر أنواع النزيف شيوعاً التي يتعرض لها المصابون بالهيموفيليا الشديدة النزيف التلقائي المؤلم في المفاصل، ما يؤدي إلى ألم مزمن وتلف المفاصل وإعاقة. وتلف المفاصل الناتج عن نزفها هو أكثر مضاعفات النزيف المرتبط بالهيموفيليا شيوعاً.

يمكن أن يحدث النزيف في مختلف أنحاء الجسم، وتحدث مضاعفات تختلف باختلاف موضع النزيف



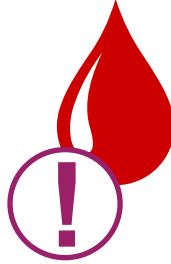
نوبات النزيف الصغيرة

يمكن أن تحدث حالات نزف صغرى داخل الجسم دون أي مؤشرات أو أعراض ظاهرة. وقد تؤدي هذه الحالات - إذا لم تُعالج بشكل كافٍ - إلى مضاعفات خطيرة، بل قد تصبح مهددة للحياة.

حالات نزف مهددة للحياة

يعتبر النزيف داخل المخ والحلق والقناة الهضمية -رغم ندرته- حالة طوارئ سريرية وقد يكون مهددًا للحياة.

- يجب العلاج باستخدام محلول مُركز من العامل الثامن (FVIII) على الفور



النزيف المفاجئ

يمكن أن يحدث رغم تناول علاج وقائي.

- يجب العلاج باستخدام محلول مركز من العامل الثامن لوقف النزيف ومنع المضاعفات

المصابون بالهيموفيليا أ أكثر عرضة للإصابة بالأمراض والوفاة مقارنة بالأصحاء رغم خيارات العلاج المتوفرة حاليًا.

تُصنف شدة الهيموفيليا أ إلى درجات: شديدة أو متوسطة أو طفيفة، وذلك استنادًا إلى مستوى العامل الثامن في الدم. تزداد وتيرة الأعراض وشدها عمومًا مع انخفاض مستويات العامل كما هو مبين في الشكل أدناه. وُجد أن بعض النساء اللاتي وُصفن سابقًا بأنهن حاملات للهيموفيليا لديهن مستويات منخفضة من العامل وظهرت عليهن أعراض نزف ذات صلة، ويشار إليهن الآن بدرجة شدة الهيموفيليا حسب مستويات العامل لديهن.

الهيموفيليا أ الشديدة

تكون مستويات العامل الثامن أقل من ١ وحدة دولية/ديسيلتر (>١%)

يتعرض المصابون بالهيموفيليا أ الشديدة ولا يتلقون علاجًا وقائيًا بشكل منتظم لما يتراوح بين ٢٠ و ٣٠ نوبة من النزيف المفرط التلقائي سنويًا بعد التعرض لصدمة جسدية صغيرة.

الهيموفيليا أ المتوسطة

تتراوح مستويات العامل الثامن بين ١ وأقل من ٥ وحدات دولية/ديسيلتر (من ١% إلى ٥%)*

عادة ما يتعرض المصابون بالهيموفيليا أ المتوسطة لنزف طويل بعد التعرض لصدمة جسدية صغيرة، ويحدث عدة مرات في العام، وأحيانًا تقع بعض نوبات النزيف التلقائي. وأشار ثلثا هؤلاء المرضى إلى حدوث مشكلات في المفاصل نتيجة للنزف فيها.

الهيموفيليا أ الطفيفة

تتراوح مستويات العامل الثامن بين ٥ وأقل من ٤٠ وحدة دولية/ديسيلتر (<٥% إلى >٤٠%)*

نادرًا ما يتعرض المصابون بالهيموفيليا أ الطفيفة لحالات نزف تلقائي، ولكنهم قد يتعرضون لنزف شديد بعد التعرض لصدمة جسدية كبيرة أو أثناء الجراحة.

تُقاس مستويات نشاط العامل الثامن في الجسم بالوحدة الدولية لكل ١٠٠ مل من الدم (وحدة دولية/ديسيلتر) أو بالنسبة المئوية (%) للنشاط مقارنة "بالطبيعي". تساوي نسبة ١٠٠% قيمة ١٠٠ وحدة دولية/ديسيلتر، أي النقطة الوسطى للنطاق الطبيعي من ٥٠ إلى ١٥٠ وحدة دولية/ديسيلتر لدى الأشخاص غير المصابين باضطراب في تجلط الدم. وتعتبر المستويات الأعلى من ٤٠ وحدة دولية/ديسيلتر أو ٤٠% كافية لتجلط الدم بشكل طبيعي.

كيف تعالج الهيموفيليا؟

يشمل علاج الهيموفيليا أ القياسي تعويض نقص العامل الثامن في الجسم بمنتجات مصنّعة من العامل الثامن أو غيرها من العلاجات التي لا تحتوي على العامل ولكنها تحاكي نشاطه. يوصى باستخدام علاج تعويض العامل الوقائي لمنع حدوث النزيف، ولكن يجب حقن عوامل التجلط في الأوردة بانتظام، وبوتيرة تصل إلى عدة مرات أسبوعيًا على مدى حياة الشخص المصاب. يمكن أيضًا استخدام أدوية أخرى مثل إمسيزوماب لمنع النزيف، ويجب أيضًا حقنها بانتظام مدى الحياة.

يمكن كذلك إعطاء أنواع أحدث وأطول مفعولاً من عامل التجلط، وعلاجات لا تحتوي على العامل بوتيرة أقل مقارنة بالعلاجات القياسية بالعامل.

حققت هذه العلاجات الوقائية نتائج محسّنة للمصابين بالهيموفيليا أ، ولكنها لم تمنع النزيف كليًا. ويظل من الممكن حدوث نوبات نزف نتيجة للتعرض لإصابة أو حتى دون سبب واضح. يجب إعطاء محلول مُركز من العامل الثامن عند ظهور أول مؤشر للنزف؛ لإيقاف هذا النزيف ومنع المضاعفات الخطيرة، وبخاصة حالات نزف المفاصل ونزف العضلات الكبرى وحالات النزيف المؤدية إلى زيادة الضغط داخل العضلات وحالات النزيف المهددة للحياة.

ما المقصود بالعلاج الجيني؟

يعمل العلاج الجيني للهيموفيليا أ بطريقة مختلفة عن العلاجات الأخرى التي تساعد على تجلط الدم. فبدلاً من تعويض نقص العامل الثامن في الجسم عن طريق الحقن المنتظم بالعامل الثامن المصنّع خارجيًا، يقدم علاج الهيموفيليا أ الجيني تعليمات للجسم لتكوين بروتين التجلط الناقص عبر حقنة واحدة لتمكين الجسم من إنتاج بروتين العامل الثامن الخاص به.

ما هو دواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك، وكيف يعالج الهيموفيليا أ؟

دواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك هو علاج جيني لحالات الهيموفيليا أ الشديدة.

وهو نوع من العلاج الجيني يُسمى نقل جين الفيروس المرتبط بالفيروسات الغدية من النوع الخامس (AAV5)؛ نظرًا إلى أنه يستخدم طبقة خارجية لأحد الفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية باعتباره حاملًا أو ناقلًا لتوصيل المادة الجينية إلى الكبد، وتحديدًا داخل الخلايا التي يُصنّع فيها العامل الثامن.

يتكون دواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك من ثلاثة أجزاء رئيسية:

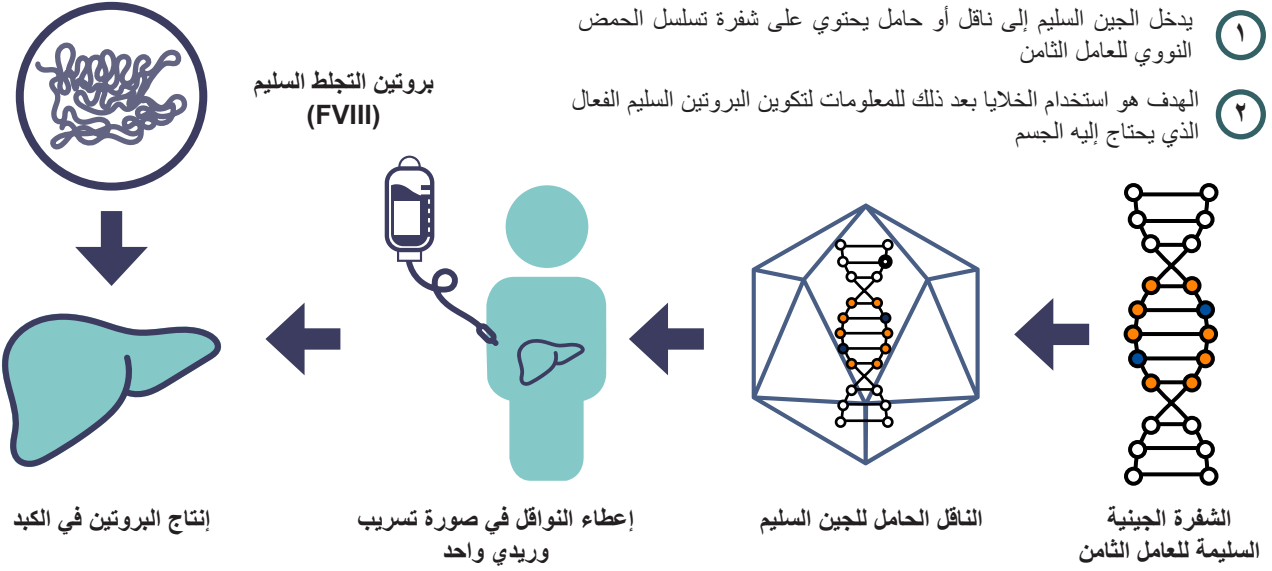
- طبقة أو قُفيصة فيروسية خالية مشتقة من أحد الفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية، وتكون هذه الطبقة هي الناقل الذي يحمل المادة الجينية إلى داخل الجسم
- التعليمات الجينية الموجهة لإنتاج بروتين FVIII
- محفز يوجه خلايا الكبد لإنتاج البروتين الفعال



تُدخل الحقنة الوريدية الواحدة من دواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك عدة ملايين من الجينومات الناقلة إلى الجسم. وفر دخولها إلى مجرى الدم، تنتقل إلى الكبد بحيث تتمكن المعلومات الوراثية الجديدة من دخول الخلايا وإنتاج العامل الثامن.

أما القُفيصات الناقلة والحمض النووي الناقل الذي لا يدخل الخلايا فيدور في مجرى الدم ويتخلص منه الجسم عبر سوائله مثل اللعاب والسائل المنوي والبراز والبول. ورغم عدم وجود مخاطر معروفة تنطوي عليها ملامسة الآخرين لهذه السوائل بعد العلاج، يوصى المرضى الذكور وزوجاتهم القادرات على الحمل بتجنب الحمل على سبيل الاحتياط عن طريق استخدام وسيلة منع حمل مزدوجة (كالواقي الذكري والعازل الأنثوي) لمدة 6 أشهر بعد تلقي العلاج بدواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك.

كيف صُممت آلية عمل الدواء؟



ما الغرض الذي أجريت له دراسة GENE8-1؟

كانت دراسة GENE8-1 دراسة من المرحلة الثالثة مصممة لتقديم دليل على فوائد ومخاطر دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك في فئة مشاركين أكبر من الفئة التي شاركت في التجارب السابقة، وتقديم دليل للهيئات التنظيمية لمراجعة الدواء واعتماده للاستخدام في الممارسات الطبية.

استهدف الباحثون في دراسة GENE8-1 معرفة مدى أمان استخدام جرعة علاج واحدة من دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك، ومدى قدرته على السيطرة على النزيف لدى المصابين بالهيموفيليا أ.

كانت هذه هي الأسئلة الرئيسية التي أراد الباحثون إجابتها:

- مقارنة بعلاج تعويض العامل FVIII عن طريق الحقن ببطئ في الوريد أو ما يعرف بـ (التسريب الوريدي)، هل العلاج بدواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك مرة واحدة بإمكانه:
 - تقليل عدد نوبات النزيف التي يعالج المريض منها كل عام؟
 - تقليل الحاجة إلى العلاج التعويضي للعامل الثامن؟
 - زيادة مستويات العامل الثامن في الدم؟
- كم من الوقت يُتوقع أن تستمر آثار مرة علاج واحدة؟
- هل السيطرة على النزيف متناسبة مع مستويات العامل الثامن؟

نظر الباحثون أيضًا في أمان استخدام دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك، وما إذا كانت هناك حاجة إلى أدوية إضافية لعلاج الآثار الجانبية، أم لا.

- ماذا كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا؟
- ما الآثار الجانبية الأخرى التي حدثت؟
- كم مشاركًا تعرض لآثار جانبية خطيرة؟

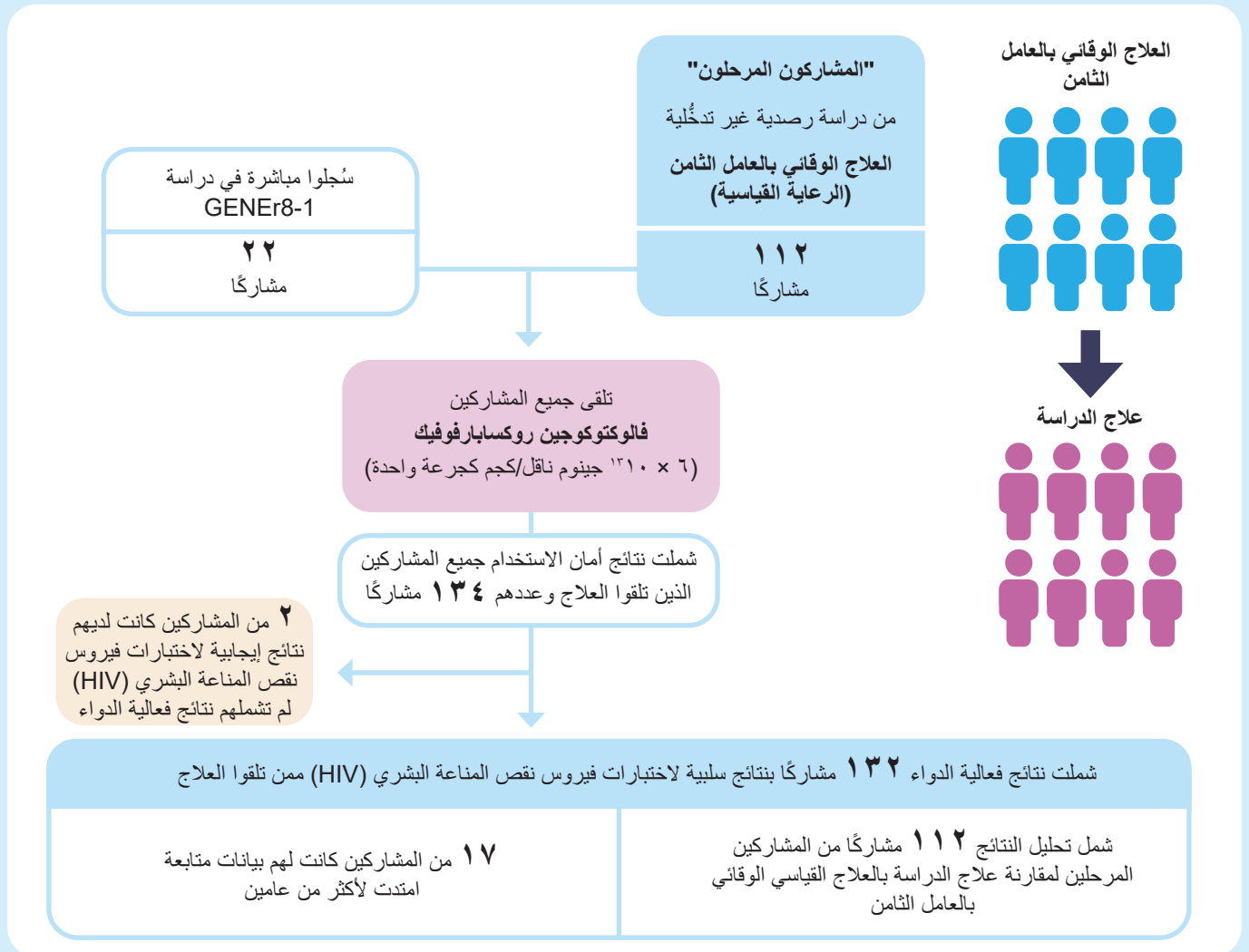
كيف أجريت الدراسة؟

سُجِّل المشاركون من الرجال البالغة أعمارهم ١٨ عامًا أو أكثر والمصابين بالهيموفيليا أ الشديدة ويستوفون معايير الأهلية للمشاركة المحددة في بروتوكول التجربة السريرية، في الدراسة في الفترة بين ديسمبر ٢٠١٧ ونوفمبر ٢٠١٩.

كانت هذه الدراسة **مفتوحة التسمية**، أي أن كل شخص بما في ذلك من شاركوا في الدراسة، على علم بالعلاج الذي يتلقونه.

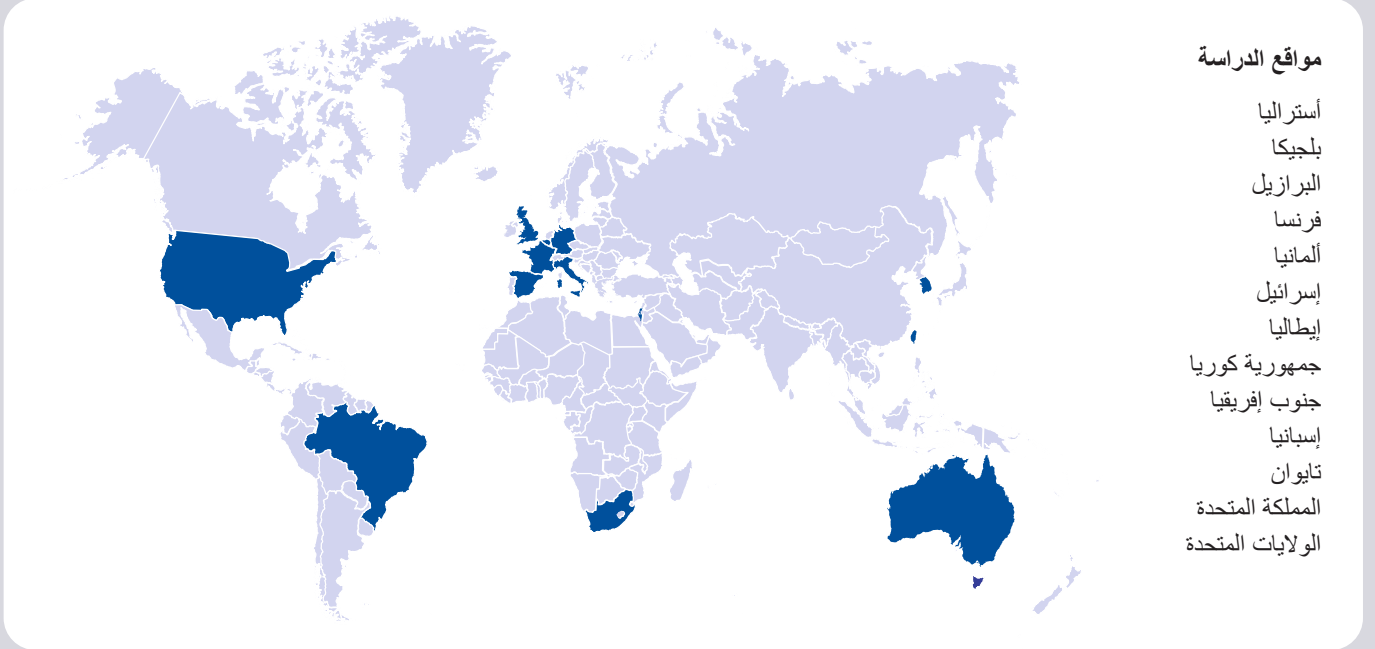
تلقى جميع المشاركين جرعة واحدة عن طريق الحقن البطني في الوريد أو ما يسمى بـ **(التسريب الوريدي)** من دواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك. بعد العلاج، حضر المشاركون زيارات تقييم أسبوعية في مركز الدراسة خلال أول ٩ أشهر، وزيارة كل أسبوعين لبقية العام الأول، وزيارات بوتيرة أقل لمركز الدراسة خلال الفترة من عامين إلى ٥ أعوام.

استمر المشاركون في تلقي حقن تسريب FVIII الوقائية من العامل الثامن لمدة ٤ أسابيع بعد تلقي علاج الدراسة. وبعد ٤ أسابيع، لم تحدث تسريبات العامل الثامن إلا عند الحاجة.



قبل تلقي المشاركين من فئة المشاركين المرحلين علاج الدراسة، خضعوا للمراقبة في دراسة رصدية سابقة أثناء تلقيهم العلاج الوقائي التعويضي القياسي للعامل الثامن. جمعت الدراسة الرصدية هذه معلومات عن نوبات النزيف واستخدام العامل الثامن وجوده الحياة. وكان ذلك بغرض أن يتمكن الباحثون من مقارنة آثار علاج الدراسة الجديد بالعلاج الوقائي بالعامل الثامن المستخدم حاليًا في الرعاية القياسية.

دراسة GENE8-1 هي أكبر تجربة سريرية للعلاج الجيني للهِيموفيليا أ. أجريت الدراسة في ٤٨ موقعًا بحثيًا في ١٣ بلدًا حول العالم.



شملت الدراسة ١٣٤ مشاركًا تراوحت أعمارهم بين ١٨ و ٧٠ عامًا. كان متوسط عمر المشاركين ٣٢ عامًا. من بين المشاركين الـ ١٣٤، كان ٩٦ من ذوي البشرة البيضاء، و ١٩ آسيويًا، و ١٥ من ذوي البشرة السمراء، وواحد من جزر هاواي أو جزر المحيط الهادي. ومن بين أولئك المشاركين، كان سبعة منهم ذوي أصل إثني هسباني أو لاتيني. ولم تشمل التقارير معلومات عن العرق أو الأصل الإثني لثلاثة مشاركين.

كانت نتائج اختبارات فيروس نقص المناعة البشري (HIV) إيجابية لاثنتين من المشاركين. وفي مرحلة مبكرة من الدراسة، تعرض واحد منهما لزيادة في مستويات إنزيمات الكبد في الدم. وكان ذلك أثرًا جانبيًا محتملاً لدواء يتناوله كجزء من علاج فيروس نقص المناعة البشري الذي يتلقاه، واعتُبر ذلك من المخاوف المتعلقة بالسلامة. ولذلك أُجري تغيير في بروتوكول الدراسة، وأصبح الأفراد ذوو نتائج اختبارات فيروس نقص المناعة البشري الإيجابية غير مؤهلين للمشاركة.

جميع المشاركين:

- ✓ كانوا ذكورًا يبلغون من العمر ١٨ عامًا فأكثر، ومصابين بالهِيموفيليا أ
- ✓ يجب أن يكونوا يتلقون علاجًا تعويضيًا للعامل الثامن للوقاية من حالات النزيف لمدة لا تقل عن عام كامل قبل الانضمام إلى الدراسة
- ✓ يجب أن يكونوا قد تلقوا علاجًا تعويضيًا للعامل الثامن لمدة لا تقل عن ١٥٠ يومًا منفصلة
- ✓ ليست لديهم (ولم تكن لديهم أبدًا من قبل) مشبّطات للعامل الثامن مكتشفة في دمهم

كان المرضى يُستبعدون من المشاركة في الدراسة في الحالات التالية:

- ✗ إذا كانت نتائج اختبار الأجسام المضادة للطبقة الخارجية أو الفُقيصة الفيروسية (أحد مكونات علاج الدراسة) إيجابية
- ✗ إذا كان لديهم أي أعراض لعدوى نشطة، بما في ذلك التهاب الكبد B أو C النشط
- ✗ إذا كانت لديهم أي حالة مثبّطة للمناعة
- ✗ إذا كانت لديهم مشكلات كبيرة في الكبد، بما في ذلك عدوى الكبد أو أي مرض كبدي مزمن آخر
- ✗ إذا كان تعداد الصُفائح الدموية لديهم منخفضًا جدًا، ما قد يؤدي إلى زيادة احتمالات النزيف
- ✗ إذا كانت مستويات الكرياتينين في الدم لديهم أعلى من الطبيعي، ما قد يشير إلى وجود مشكلات في وظائف الكلى

ماذا كانت النتائج العامة للدراسة؟

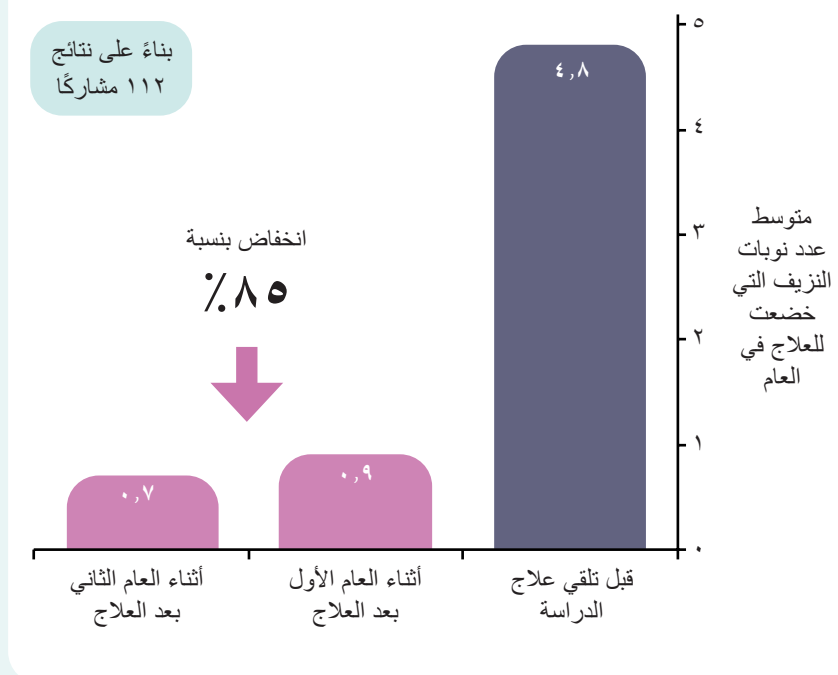
نُشرت النتائج الرئيسية من العام الأول في دراسة **GENEr8-1** في دورية *New England Journal of Medicine* في مارس ٢٠٢٢. وقد أظهرت تلك النتائج أنه بعد ٥٢ أسبوعاً على الأقل، ارتبط إعطاء جرعة واحدة من فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك بعدد حالات نزف أقل مقارنةً بالعلاج التعويضي للعامل الثامن: حيث انخفض متوسط عدد نوبات النزيف التي خضعت للعلاج على مدار عام كامل من ٥ تقريباً في حالة العلاج التعويضي للعامل الثامن إلى أقل من نوبة واحدة بعد تلقي فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك. بعد تلقي جرعة واحدة عن طريق الحقن ببطئ في الوريد أو ما يعرف بـ (التسريب الوريدي) من العلاج الجيني، بدأت أجسام المصابين بالهيموفيليا أ في إنتاج العامل الثامن الخاص بها، ولم تعد تعتمد على الحقن المنتظمة لحمايتها من النزيف. بعد العلاج بعام واحد، شهد ٩ من كل ١٠ مشاركين (٨٨٪) تحسناً في مستويات العامل الثامن (سواء من حيث النطاق الطبيعي المرصود في غير المصابين بالهيموفيليا أ أو في نطاق حالات الهيموفيليا الطفيفة). أظهرت الدراسة أيضاً أن أغلب الآثار الجانبية كانت خفيفة وقابلة للعلاج. وكانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً (التي أبلغ عنها ٨٩٪ من المشاركين) ارتفاعات في مستويات إنزيمات الكبد في الدم، والآثار الجانبية للعلاج المثبط للمناعة (الأدوية الستيرويدية) المستخدمة لعلاجها. تلقت ثمانية من كل ١٠ مشاركين ممن عولجوا بدواء فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك أدوية ستيرويدية لعلاج ارتفاعات إنزيمات الكبد لديهم، وأبلغ ٧ من كل ١٠ عن آثار جانبية متعلقة بالأدوية الستيرويدية.

يمكنك قراءة المزيد عن نتائج العام الأول في رابط المقال الموجود في نهاية هذا الملخص.

خضعت نتائج فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك للتقييم مرة ثانية في نهاية العام الثاني. وفيما يلي ملخص لنتائج نهاية مرحلة المتابعة لمدة عامين. ونركز في هذا الملخص على نتائج فعالية الدواء لدى ١١٢ مشاركاً في فئة المشاركين المرحلين كما هو مبين في قسم "كيف أجريت الدراسة؟" وبذلك يمكننا إجراء مقارنة عادلة بين آثار فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك وبين العلاج الوقائي السابق بالعامل الثامن في نفس الفئة من المشاركين. أدرجت بيانات المشاركين الـ ٢٢ الآخرين الذين تلقوا علاج الدراسة في تقييمات إضافية لا تهدف إلى المقارنة ولم يتم ذكرها هنا وفي تحليلات أمان الاستخدام. ويمكن الاطلاع على تقرير كامل لنتائج العامين عبر روابط موقع النشرة الموجودة في نهاية هذا الملخص.

هل أدى العلاج بدواء فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك إلى تقليل عدد نوبات النزيف التي خضعت للعلاج؟

نوبات النزيف التي احتاجت إلى علاج



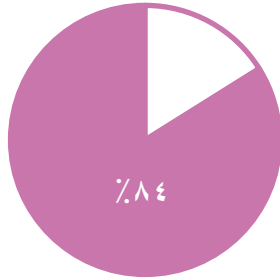
- انخفض متوسط عدد نوبات النزيف التي كانت تحتاج إلى علاج بالعامل الثامن من ٥ مرات تقريباً في العام قبل استخدام فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك (عندما كان المشاركون يتلقون التسريبات الوريدية المعتادة من العامل الثامن) إلى أقل من نوبة نزف واحدة كل عام بعد تلقي العلاج بدواء فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك

- يعني هذا أنه يبدو أن جرعة واحدة من دواء فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك أكثر فعالية من تسريبات العامل الثامن الوقائية المعتادة في منع نوبات النزيف التي تحتاج إلى علاج، وهي فائدة تستمر لمدة عامين على الأقل بعد تلقي العلاج الجيني

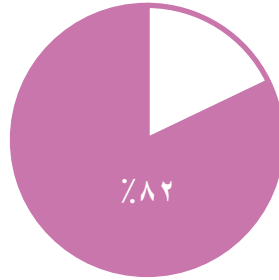
- هذه النتائج هي متوسط نتائج ١١٢ مشاركاً. لكن لم يحقق كل المشاركين في الدراسة نفس النتائج

- كما يظهر في الشكل، لم يتعرض ٨ من كل ١٠ مشاركين ممن تلقوا فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك لأي نوبات نزف تتطلب العلاج خلال العام الأول والثاني. ومقارنة بذلك، ففي الأشهر الستة السابقة على نقل الجينات، لم يكن هناك سوى ٣ من كل ١٠ مشاركين هم من لم يتعرضوا لنوبات نزف تحتاج إلى علاج
- حدث تحسن مماثل في حالات نزف المفاصل. انخفض متوسط عدد نوبات نزف المفاصل التي احتاجت إلى علاج بالعامل الثامن من ٣ نوبات تقريباً كل عام قبل تلقي العلاج بدواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك إلى أقل من نوبة نزف مفاصل واحدة في العام بعد العلاج. لم يتعرض ٩ من كل ١٠ من المشاركين لنوبات نزف مفاصل تحتاج إلى علاج لمدة عامين بعد العلاج بدواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك

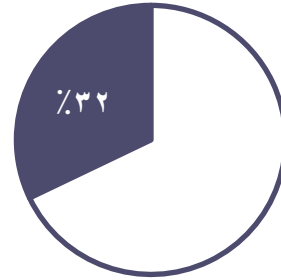
المشاركون الذين لم يتعرضوا لنوبات نزف تحتاج إلى علاج



العام الثاني بعد العلاج



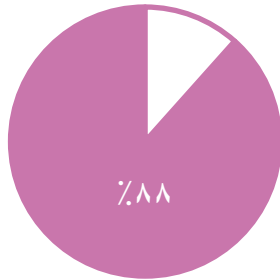
العام الأول بعد العلاج



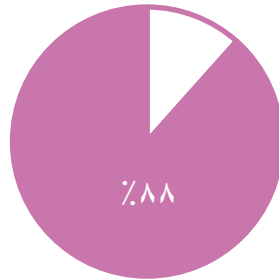
قبل العلاج



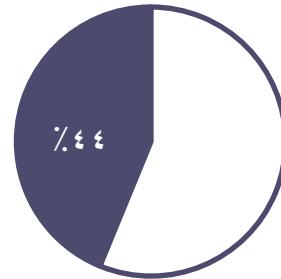
المشاركون الذين لم يتعرضوا لنوبات نزف مفاصل تحتاج إلى علاج



العام الثاني بعد العلاج



العام الأول بعد العلاج

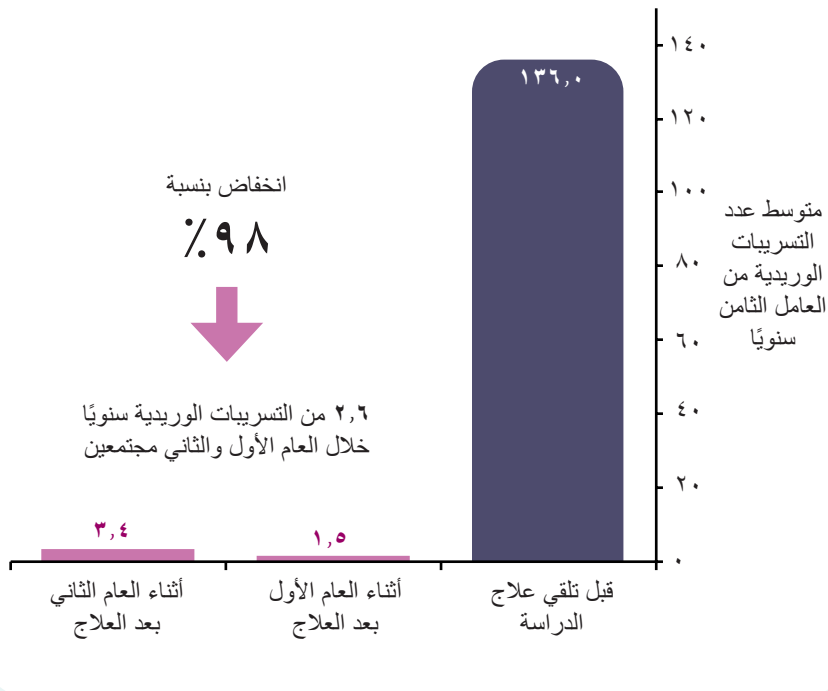


قبل العلاج



هل قلل فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك الحاجة إلى العلاج التعويضي للعامل؟

تسريبات العامل الثامن الوريدية المستخدمة



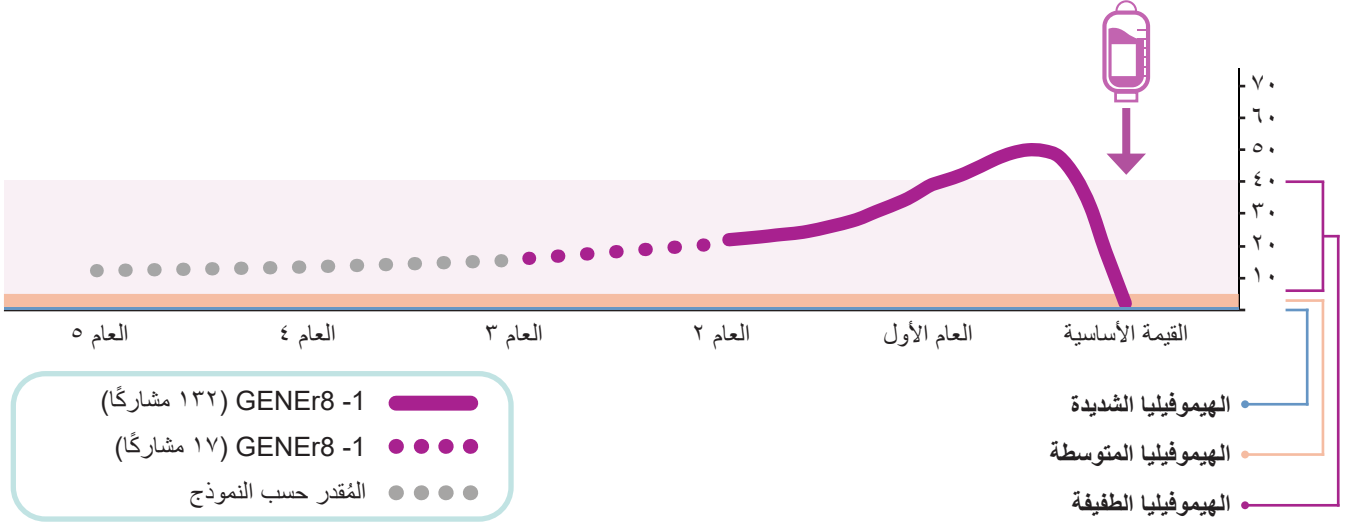
- استخدم المشاركون في الدراسة، في المتوسط، ١٣٦ تسريبات وريديًا وريديًا من العلاج البديل للعامل الثامن كل عام قبل العلاج بدواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك. وانخفض عدد حقن التسريب الوريدية إلى ٢ و ٣ في المتوسط كل عام بعد العلاج. وشمل ذلك ٦ مشاركين (٥%) استأنفوا العلاج بجرعات من حقن التسريب الوريدي المنتظمة من العامل الثامن الوقائي

- بالنظر إلى العبء العام المتعلق بالحقن، من المهم الإشارة إلى أن الأفراد الذين خضعوا للعلاج بدواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك سيحتاجون إلى إجراء تحاليل دم أسبوعية لمتابعة إنزيمات الكبد ومستويات نشاط العامل الثامن لمدة ٦ أشهر على الأقل بعد العلاج. وتتنخفض وتيرة المتابعة عادة بعد ٦ أشهر، إلا أنها تعتمد أيضًا على نتائج الاختبارات السابقة والحالة السريرية المستمرة

هل أدى دواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك إلى زيادة مستويات العامل الثامن (FVIII) في الدم؟

- أدى تلقي المصابين بالهيموفيليا أ الشديدة لجرعة واحدة من دواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك إلى زيادة في مستويات العامل الثامن في الجسم إلى نطاق مستوياته في حالات الهيموفيليا الطفيفة
- تكون مستويات نشاط العامل الثامن أقل من ١ وحدة دولية/ديسيلتر لدى المصابين بالهيموفيليا أ الشديدة ممن لا يعانون مشكلات صحية أخرى. وفي هذه الدراسة، ارتفع متوسط المستويات إلى ٤٣ وحدة دولية/ديسيلتر بعد مرور عام واحد على تلقي دواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك، ووصل المتوسط إلى ٢٣ وحدة دولية/ديسيلتر بعد عامين
- في المرضى الـ ١٧ أصحاب أطول فترة متابعة بعد العلاج بدواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك، كان متوسط مستوى العامل الثامن لديهم بعد ٣ أعوام ١٧ وحدة دولية/ديسيلتر
- ورغم حدوث انخفاض في مستويات العامل الثامن بعد العام الأول، فقد ظلت المستويات في نطاق مستويات الهيموفيليا الطفيفة دون حاجة المشاركين إلى تسريبات منتظمة من العلاج التعويضي للعامل الثامن

متوسط مستويات العامل الثامن بعد العلاج بدواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك



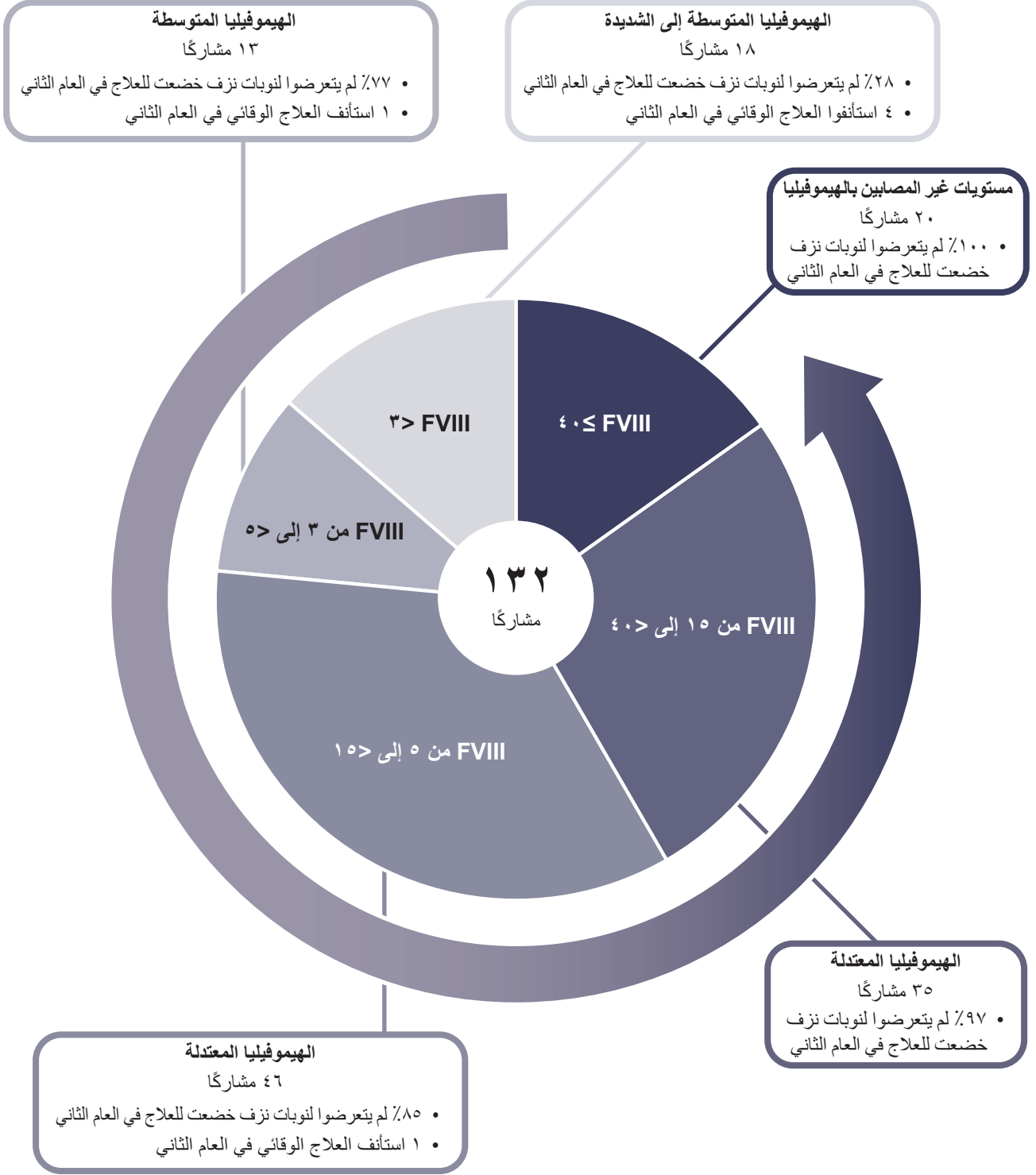
كم من الوقت يُتوقع أن يستمر تأثير العلاج الجيني؟

- سيستمر المشاركون الذين تلقوا دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك في دراسة GENE8-1 في الخضوع للمتابعة لمدة تصل إلى ١٥ عامًا بعد العلاج. وحتى الآن، أكمل جميع المشاركين مدة عامين على الأقل، وهي المدة التي ترد نتائجها في هذا المقال.
- استخدم الباحثون البيانات المتعلقة بطبيعة تغيّر مستويات فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك في الجسم بمرور الوقت لبناء نموذج رياضي يمكنه تقدير ما إذا كانت النتائج الملاحظة حتى الآن يتوقع لها الاستمرار لفترة أطول، أم لا.
- قدر النموذج أن نشاط العامل الثامن مستقبلاً سيظل في النطاق المرصود في المصابين بالهيموفيليا الطفيفة لمدة لا تقل عن ٥ أعوام بعد العلاج لمرة واحدة.
- تشير هذه النتائج إلى أن المصابين بالهيموفيليا أ الذين تلقوا دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك يُتوقع أن تكون لديهم مستويات نشاط طويلة الأمد للعامل الثامن، وربما لا يحتاجون إلى علاج لتعويض هذا العامل لمدة ٥ أعوام على الأقل بعد تلقي العلاج.
- دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك عبارة عن علاج يؤخذ مرة واحدة. وفي الوقت الحالي، نظرًا إلى أن الجهاز المناعي للجسم ينتج أجسامًا مضادة للطبقة الفيروسيّة في العلاج الجيني، لا يمكن للشخص الذي تلقى العلاج بدواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك أن يتلقى جرعة ثانية أو أن يعالج بعلاج جيني آخر للهيموفيليا.

هل السيطرة على النزيف متناسبة مع مستويات العامل الثامن؟

- بعد عامين من تلقي جرعة العلاج الواحدة من دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك، كان نشاط العامل الثامن لدى ثلثي المشاركين تقريبًا في النطاق المرصود لدى حالات الهيموفيليا أ الطفيفة، وكانت السيطرة على النزيف في المعدل القياسي لهذا المستوى من نشاط العامل الثامن.
- كان نشاط العامل الثامن لدى ٢ تقريبًا من كل ١٠ مشاركين في نطاق مستويات الهيموفيليا المتوسطة إلى الشديدة بعد عامين. كان التحكم في النزيف لدى هؤلاء المشاركين أفضل من المتوقع مقارنة بالمعلومات المنشورة عن غيرهم من المصابين بالهيموفيليا المتوسطة إلى الشديدة.
- تشير هذه النتائج إلى أن مستويات العامل الثامن المستقرة نتيجة العلاج بدواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك يمكن أن توفر حماية أفضل من النزيف مقارنة بالعلاج التعويضي للعامل الثامن الذي يمكن أن تتفاوت فيه مستويات العامل.

نشاط العامل الثامن في نهاية العام الثاني بعد العلاج بدواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك



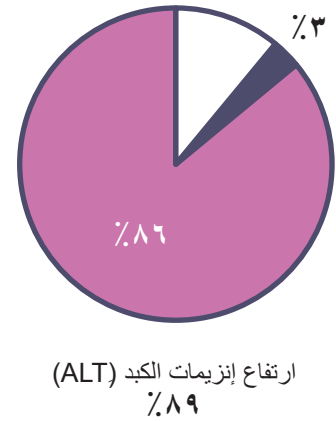
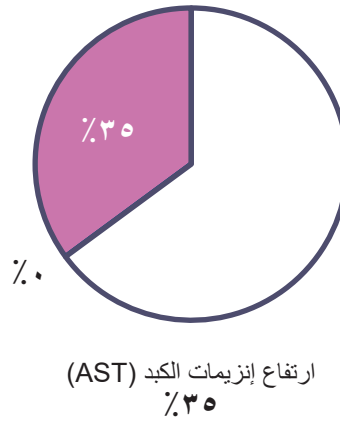
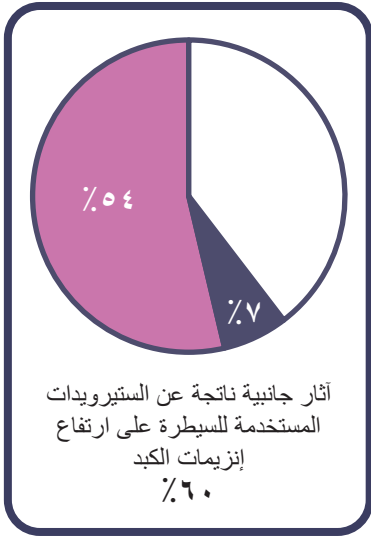
كيف كانت نتائج الدراسة فيما يتعلق بخواص الأمان؟

سجل الباحثون جميع الآثار الجانبية التي حدثت لأي من المشاركين الـ ١٣٤ الذين عولجوا بدواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك في أي وقت خلال عامين بعد العلاج.

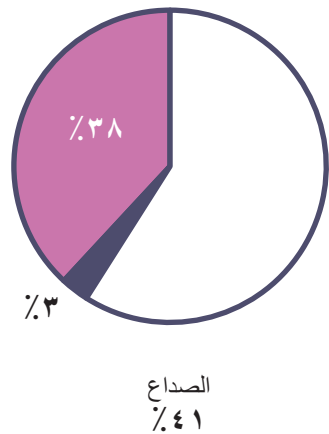
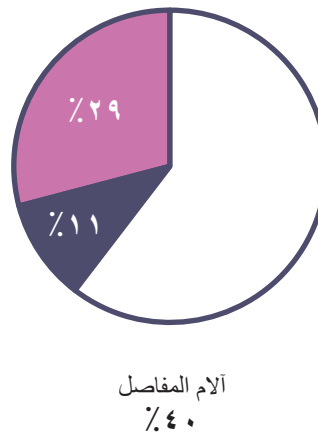
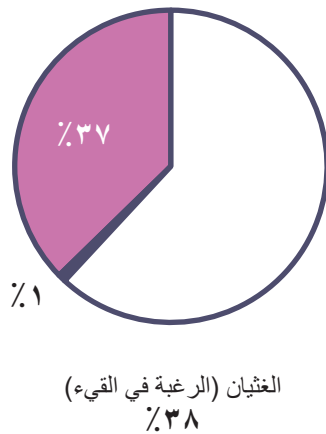
ماذا كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً؟

- تعرض جميع المشاركين لأثر جانبي واحد على الأقل. وكانت أغلب الآثار الجانبية خفيفة أو لا تسبب أي أعراض، وأغلبها حدث في العام الأول بعد العلاج. ولم تكن هناك أي مخاوف متعلقة بأمان استخدام الدواء خلال العام الثاني
- يوضح الشكل الآثار الجانبية المبلغ عنها لدى ثلث المشاركين في الدراسة أو أكثر

المشاركون (من بين ١٣٤ مشاركاً) الذين تعرضوا للآثار الجانبية الأكثر شيوعاً



- المشاركون الذين ظهرت عليهم آثار جانبية في العام الأول
- المشاركون الآخرون الذين ظهرت عليهم آثار جانبية في العام الثاني



- كان أكثر الآثار الجانبية شيوعًا ارتفاع مستويات إنزيمات الكبد في الدم المُستخدمة عادة في قياس وظائف الكبد (ناقلة أمين الألانين (ALT) وناقلة الأسبارتات (AST))، وآثار جانبية ناتجة عن استخدام الأدوية الستيرويدية (البريدنيزون أو البريدنيزولون) المستخدمة للسيطرة على هذه الارتفاعات في إنزيمات الكبد
- كان ثمانية من كل ١٠ مرضى عولجوا بدواء فالوكتوكوجين ووكساباروفيك بحاجة إلى العلاج بأقراص الأدوية الستيرويدية. وقد أعطيت لهم هذه الأدوية يوميًا لمدة ٣٥ أسبوعًا في المتوسط إلى أن عادت مستويات إنزيمات الكبد إلى معدلها الطبيعي
- في المشاركين الذين تلقوا الأدوية الستيرويدية، كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا المرتبطة باستخدام هذه الأدوية حب الشباب (٢٩٪ من المشاركين) والأرق (٢٠٪) وزيادة الوزن (١٥٪)

ما الذي يشير إليه ارتفاع مستويات إنزيمات الكبد؟

- تعد ارتفاعات مستويات إنزيمات الكبد في الدم (ويُطلق عليها ناقلة أمين الألانين (ALT) وناقلة الأسبارتات (AST)) مؤشرًا على احتمال حدوث التهاب في خلايا الكبد، وهي الخلايا التي تساعدنا نواقل العلاج الجيني على إنتاج العامل الثامن الخاص بها. ويمكن أن يسبب تلف خلايا الكبد تسرب الإنزيمات خارج الخلايا، ومن ثم اكتشافها في الدم بمستويات أعلى من الطبيعية. وهذه من الحالات المعروفة والقابلة للعلاج الناتجة عن العلاجات الجينية بالفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية
- يكون ارتفاع ناقلة أمين الألانين لدى أغلب المرضى مؤقتًا وخفيفًا، ولم يُلاحظ له تأثير سلبي على وظائف الكبد. ولكن الارتفاعات في مستويات ناقلة أمين الألانين قد تكون مصحوبة بانخفاض في نشاط العامل الثامن، الأمر الذي قد يكون مؤشرًا على الحاجة إلى العلاج بالأدوية الستيرويدية. عندما كانت مستويات ناقلة أمين الألانين ترتفع أثناء الدراسة، كانت تُعطى مجموعة جرعات كاملة من أقراص الأدوية الستيرويدية (البريدنيزون أو البريدنيزولون) إلى أن تعود مستويات إنزيمات الكبد إلى معدلها الطبيعي يهدف هذا العلاج المثبط للمناعة إلى تقليل التهاب الكبد ومنع تدهور إنتاج العامل الثامن بعد أخذ دواء فالوكتوكوجين ووكساباروفيك
- يمكن إعطاء أقراص أو حقن أخرى مثبطة للمناعة إذا سببت أقراص الأدوية الستيرويدية آثارًا جانبية غير مقبولة أو إذا كانت غير فعالة
- أثناء الدراسة، كانت معظم الآثار الجانبية لارتفاع مستويات إنزيمات الكبد خفيفة ودون أي أعراض مصاحبة أو تأثير على وظائف الكبد. لاحظ أن عبارة "دون أي أعراض" تعني أن المشاركين لم يعرفوا حتى أن إنزيمات الكبد لديهم مرتفعة. ومن الناحية العملية، سيخضع الأفراد الذين تلقوا العلاج لتحليل دم منتظمة لمتابعة مستويات ناقلة أمين الألانين ومستويات نشاط العامل الثامن؛ وذلك أسبوعيًا على مدار الأشهر الستة الأولى على الأقل، وبعد ذلك بوتيرة أقل. وسوف تخضع أي ارتفاعات للتقييم، ويبدأ العلاج بالأدوية الستيرويدية عند الضرورة

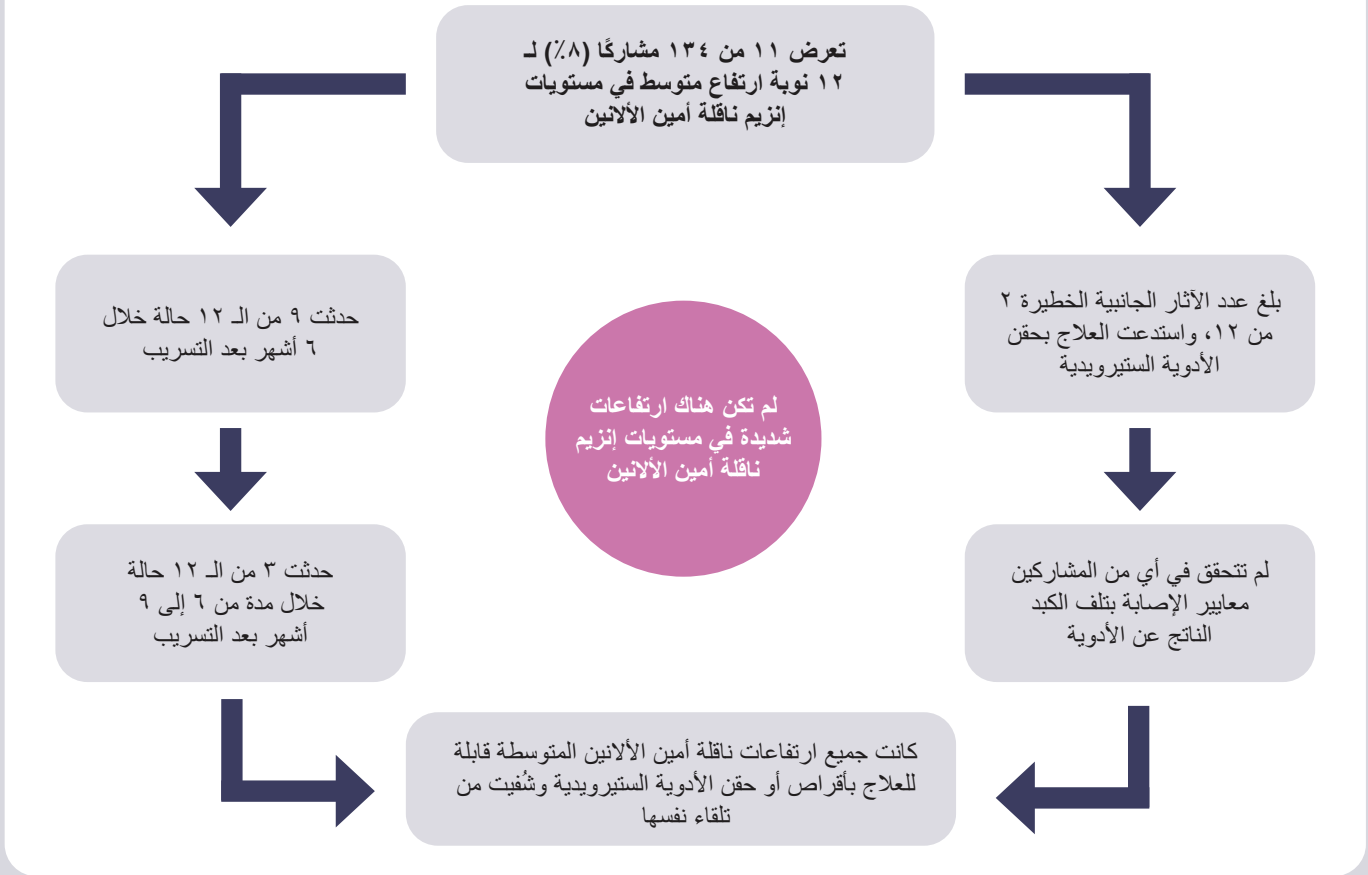
احتياطات السلامة للعلاج بالأدوية الستيرويدية

قد يلزم الاستمرار في استخدام الأدوية الستيرويدية لعلاج ارتفاع إنزيمات الكبد -وهو رد فعل مناعي متوقع على الطبقة الفيروسية للعلاج الجيني- عدة أشهر حتى تعود مستويات إنزيمات الكبد إلى معدلها الطبيعي.

ويجب أن يكون الأفراد الذين يتلقون علاجًا بالأدوية الستيرويدية على علم بهذه الاحتياطات المهمة:

- الالتزام الصارم بالجرعة المحددة يوميًا طبقًا لتعليمات الطبيب
- نظرًا لأن الستيرويدات تثبط عمل الجهاز المناعي، قد تكون عرضة للإصابة بحالات العدوى. ولهذا يجب تجنب الأشخاص المصابين بحالات عدوى خطيرة كالحصبة أو الجدري المائي أو الهربس النطاقي إذا لم تكن قد أصبت بأي منها من قبل
- قد يحدث ارتفاع في ضغط الدم وفي مستويات السكر في الدم، ولهذا سيفحص الطبيب هذه المؤشرات بانتظام
- الانتباه لأي آثار جانبية محتملة مثل تغيرات الحالة المزاجية أو مشكلات المعدة، وتوجّه لزيارة الطبيب فورًا إذا كنت تشعر بأنك على غير ما يُرام
- بعض الآثار الجانبية لا تحدث إلا بعد بضعة أسابيع أو أشهر، وقد تشمل ضعف الذراعين والساقين، أو استدارة الوجه
- عدم التوقف عن تناول الأدوية الستيرويدية إلا تحت إشراف طبيبك، إذ يجب أن تُدار عملية التوقف عن تناول الأدوية الستيرويدية عن طريق تقليل الجرعة اليومية تدريجيًا على مدار عدة أسابيع. وقد يؤدي التوقف المفاجئ عن تناول الأدوية الستيرويدية إلى مشكلات صحية خطيرة وأعراض انسحاب

كانت أغلب الآثار الجانبية لارتفاع إنزيمات الكبد خفيفة ودون أعراض



هل حدث أي تفاعلات مع تسريب العلاج الوريدي؟

- يمكن أن تحدث ردود أفعال مرتبطة بالتسريب عندما يتفاعل الجسم مع أي مادة غير معروفة له، مثل ناقل العلاج الجيني الذي يُحقن في الدم كانت الآثار الجانبية المبلغ عنها أثناء أو حتى مدة ٤٨ ساعة بعد تسريب دواء فالوكتوكوجين روكساباروفيك متكررة، ولكن شدتها تراوحت عادةً بين خفيفة ومتوسطة، وكلها أمكن السيطرة عليها. وبلغت نسبة المشاركين الذين تعرضوا لرد فعل أكثر شدة أقل من مشارك واحد بين كل ١٠ مشاركين

| المشاركون (من ١٣٤) | رد فعل الجسم تجاه التسريب |
|--------------------|--|
| ١٢ (٩٪) | ردود الأفعال التي حدثت أثناء التسريب أو خلال ٦ ساعات بعده |
| ٥٠ (٣٧٪) | الآثار الجانبية التي حدثت خلال ٤٨ ساعة بعد التسريب |
| ٧ (٥٪) | رد فعل تحسسي واسع الانتشار في الجسم (مثل ضيق النفس والطفح الجلدي وانخفاض ضغط الدم، أو ما يُطلق عليه فرط التحسس الجهازية) |
| ٣ (٢٪) | رد فعل تحسسي مفاجئ وشديد |

انخفضت ردود الأفعال المرتبطة بالتسريب عن طريق:

- إبطاء سرعة التسريب، أو وقفه مؤقتًا عند الضرورة
- تقديم الرعاية المساندة والأدوية المحتوية على مضادات الهيستامين أو الأدوية المسكنة أو الأدوية الستيرويدية
- تمديد فترة ملاحظة المريض بعد التسريب

- التعامل مع جميع ردود الأفعال المرتبطة بالتسريب بتقديم الرعاية المساندة
- تمكن جميع المشاركين من إكمال تلقي تسريب فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك. وأكمل أربعة مشاركين التسريب بعد وقفه مؤقتًا

كم مشاركًا تعرض لآثار جانبية خطيرة؟

- في التجارب السريرية، تُصنف الآثار الجانبية بأنها "خطيرة" عندما تكون مهددة للحياة أو تحتاج إلى رعاية في المستشفى أو تسبب مشكلات دائمة. وقد تعرض خمسة من ١٣٤ مشاركًا (٤٪) لآثار جانبية خطيرة كانت مرتبطة بالعلاج بدواء فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك. وحدثت تلك الآثار جميعها في العام الأول
- تعرض ثلاثة من المشاركين (٢٪) لردود أفعال خطيرة أثناء حقن الدواء أو التسريب الوريدي أو بعد إعطائه بمدة قصيرة. وقد أُبلغ عن إصابة واحد منهم بالإغماء وظهر عليه طفح جلدي بشكل بقع مرتفعة، وتعرض واحد لرد فعل تحسسي، وواحد لرد فعل مفرط التحسس
- تعرض اثنان من المشاركين (١,٥٪) لآثار جانبية خطيرة لارتفاع مستويات إنزيم الكبد ناقلة أمين الألانين، واحتاجا إلى علاج بالأدوية الستيرويدية عن طريق الحقن
- تعرض ثلاثة من ١١٠ مشاركين (٣٪) ممن تلقوا علاجًا لارتفاع إنزيمات الكبد لآثار جانبية خطيرة نتيجة العلاج بالأدوية الستيرويدية
- أصيب أحدهم بنزف في المستقيم، وأصيب الثاني بالتهاب رئوي وكانت نتيجة اختبار الإنفلونزا أ له إيجابية، وأصيب الثالث بداء السكري والسكري الناتج عن الأدوية الستيرويدية وارتفاع ضغط الدم
- أصيب مشارك واحد بأثر جانبي خطير مرتبط بالعلاج المثبط للمناعة غير الستيرويدي. وكانت هذه الحالة إصابة بالتهاب رئوي نتيجة عدوى فيروس يُسمى الفيروس المضخم للخلايا، وهي نادرًا ما تسبب المرض للأشخاص الأصحاء، ولكنها يمكن أن تسبب مشكلات صحية خطيرة للأشخاص ذوي الجهاز المناعي الضعيف نتيجة المرض أو تلقي العلاج المثبط للمناعة
- في العام الثاني لم تكن هناك أي آثار جانبية خطيرة مرتبطة بدواء فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك أو العلاج المثبط للمناعة

ما الآثار الجانبية الأخرى التي ربما تكون متوقعة؟

- لم يُصب أي من المشاركين بتجلط دموي في الأوعية الدموية (التخثر أو الانصمام الخثاري)، وهو من الاحتمالات شديدة الخطورة التي قد تحدث عند ارتفاع مستويات العامل الثامن إلى معدلات عالية جدًا
- لم تتكون لدى أي من المشاركين مشكلات للعامل الثامن من شأنها منع العلاج مستقبلًا بالعامل أو التداخل معه أو تثبيطه
- لم يتعرض أي من المشاركين لتلف خطير في الكبد ناتج عن الأدوية

ماذا تعني نتائج هذه الدراسة؟

أظهرت نتائج عامين من هذه التجربة السريرية المستمرة التي تضم ١٣٤ مشاركًا من الرجال المصابين بالهيموفيليا أ الشديدة أن تلقي جرعة واحدة من دواء فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك يوفر سيطرة أفضل على النزيف مقارنة بالتسريبات الوريدية المعتادة من العلاج التعويضي للعامل الثامن (FVIII). وقد أدى هذا إلى تجنب المشاركين نوبات النزيف التي تحتاج إلى علاج دون الحاجة إلى تلقي علاج وقائي منتظم، وذلك لدى أكثر من ٨ من كل ١٠ مشاركين على مدار مدة لا تقل عن عامين بعد نقل الجينات.

من خلال ما نعرفه عن كيفية معالجة الجينومات الناقلة داخل الجسم، يُتوقع أن يظل متوسط مستويات نشاط العامل الثامن في إطار نطاق حالات الهيموفيليا الطفيفة لمدة لا تقل عن ٥ سنوات بعد تلقي حقنة تسريب واحدة من دواء فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك. ومع ذلك، تتفاوت الاستجابات للعلاج الجيني حسب كل حالة على حدة، وبعد الاستمرار لمدة عامين في هذه الدراسة، استأنف واحد من كل ٢٠ مشاركًا العلاج بالعامل الثامن، أو علاج غير معتمد على العامل، ما يشير إلى أن المرضى يمكنهم العودة إلى العلاج الوقائي في حال انخفاض مفعول دواء فالوكتوكوجين ووكسابارفوفيك.

بناءً على هذه النتائج، حصل دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك على اعتماد مشروط للطرح في الأسواق في أوروبا في أغسطس ٢٠٢٢، وحصل على اعتماد إدارة الغذاء والدواء (FDA) في الولايات المتحدة في يونيو ٢٠٢٣ لاستخدامه مع البالغين المصابين بالهيموفيليا أ الشديدة ممن ليس لديهم أجسام مضادة للفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية (AAV) من النوع الخامس (AAV5).

لم يُدرس بعد دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك على الرجال المصابين بالتهاب الكبد B أو C النشط أو المزمن، ولا على من لديهم مثبطات للعامل الثامن. شملت الدراسة عددًا بسيطًا جدًا من أصحاب النتائج الإيجابية لفيروس نقص المناعة البشرية (HIV) لتحديد مدى أمان استخدام فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك وفعاليتها في هذه الفئة.

هل هناك أي خطط لدراسات مستقبلية؟

بعد عامين من تلقي دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك لا يزال ١٣٢ من ١٣٤ شخصًا يشاركون في الدراسة؛ إذ توفي واحد من المشاركين في الأسبوع ٩٦ لسبب غير مرتبط بعلاج الدراسة، وتوقف مشاركون آخرون عن حضور تقييمات الدراسة في الأسبوع ٦٦. تُظهر النتائج التي جُمعت حتى الآن أن دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك فعال في منع نوبات النزيف في معظم الأفراد الذين تلقوا العلاج، وقدرة الجسم على تحمل آثاره الجانبية. ومع ذلك فلا تزال آثار العلاج الجيني على المدى البعيد غير معروفة.

دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك هو علاج جيني بالفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية موجه إلى الكبد، ويمكنه الدخول إلى الحمض النووي لخلايا الكبد. ولذلك ثمة خطر نظري لإصابة خلايا الكبد بالسرطان. ثمة أيضًا احتمالية لإمكانية دخوله إلى الحمض النووي لخلايا الجسم الأخرى ويسهم في احتمالية الإصابة بسرطانات أخرى. ولكن لم يُبلغ في التجارب السريرية عن أي حالات سرطان مرتبطة بالعلاج بدواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك.

سيواصل الباحثون النظر في آثار فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك على الأفراد الذين تلقوا العلاج به لفهم مدى استمرارية مفعوله ومدى أمان استخدامه على المدى البعيد، بما في ذلك مراقبة أي حالات جديدة للإصابة بالسرطان. والهدف من ذلك مراقبة المشاركين في الدراسة والأفراد الذين عولجوا بدواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك في الممارسة السريرية لمدة تصل إلى ١٥ عامًا بعد تلقي العلاج الجيني.

• لا تزال المتابعة الممتدة مستمرة في دراسة GENE8-1

• سيُدعى أيضًا المشاركون في التجارب السريرية الأخرى على دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك للتسجيل في دراسة المتابعة الممتدة بعنوان:

دراسة متابعة طويلة الأجل للمشاركين المصابين بالهيموفيليا أ الشديدة الذين تلقوا BMN 270 (فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك)، علاج جيني بنقل عامل التحلط الثامن البشري (VIII) عن طريق نواقل الفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية في تجربة BioMarin السريرية السابقة:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05768386>

• سيوصى الأفراد الذين عولجوا بدواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك في الممارسة السريرية بالتسجيل في سجل لمدة ١٥ عامًا لجمع وتقييم معلومات حول نتائج اختبارات المتابعة التي خضعوا لها وتجاربهم بعد العلاج

صُممت دراسة GENE8-1 وصدرت الموافقات الحالية على المنتج فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك بخصوص المصابين بالهيموفيليا الشديدة وليس لديهم مثبطات للعامل الثامن أو أجسام مضادة للفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية (AAV) من النوع الخامس (AAV5). وتقوم تجربتان سريريتان من المرحلة الأولى والثانية على دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك حاليًا بتقديم دعوات منفصلة للمشاركة للمرضى المصابين بالهيموفيليا أ ممن لديهم (أو كانت لديهم من قبل) مثبطات للعامل الثامن، ومن لديهم نتائج إيجابية لاختبارات الأجسام المضادة للطبقة الفيروسية للعلاج الجيني:

• أمان استخدام فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك وقدرة الجسم على تحمله وفعاليتها في حالات الهيموفيليا أ المصحوبة بمثبطات نشطة أو سابقة:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684940>

• دراسة على العلاج الجيني لمرضى الهيموفيليا أ الشديدة الذين لديهم أجسام مضادة للفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية من النوع ٥:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03520712>

من أين يمكن للقراء الحصول على مزيد من المعلومات عن هذه الدراسة؟

المنشورات

يمكنك قراءة المقال الكامل مجانًا بعنوان "نتائج عامين من علاج الهيموفيليا أ باستخدام دواء فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك" المنشور في دورية *New England Journal of Medicine*، عبر الرابط: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2211075>

يمكنك أيضًا قراءة المزيد عن هذه الدراسة مجانًا في نشرة نتائج العام الأول بعنوان "علاج الهيموفيليا أ باستخدام فالوكتوكوجين روكسابارفوفيك"، وهو متاح مجانًا في دورية *New England Journal of Medicine*: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2113708>

موقع التسجيل في التجربة

يمكن الحصول على مزيد من المعلومات عن دراسة GENE8-1 في الموقع الإلكتروني التالي الخاص بالتسجيل في الدراسة: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913>

الموارد التوعوية

يمكنك التعرف على مزيد من المعلومات عن كيفية تصميم آلية عمل علاجات نقل الجينات التي تستخدم نواقل فيروسية عبر الرابط: <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/vectors-101>

للاطلاع على مزيد من المعلومات عن العلاج الجيني للهيموفيليا، تُرجى زيارة: <https://patienteducation.asgct.org/disease-treatments/hemophilia>

من الجهة الراعية لهذه الدراسة؟

شركة BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato، كاليفورنيا، الولايات المتحدة الأمريكية.

علامة تجارية مسجلة مملوكة لشركة BioMarin Pharmaceutical Inc.

مسرد المصطلحات

الفيروس المرتبط بالفيروسات الغدية (AAV): فيروس يمكن استخدامه لتوصيل المادة الجينية العلاجية إلى خلايا الجسم. ولا يُعرف عنه أنه يسبب أمراضًا للبشر. الأجسام المضادة: بروتينات وقائية يُنتجها الجسم للدفاع عن أجهزته في مواجهة المواد التي يراها الجسم مواد غريبة كالفيروسات والبروتينات. وتلتصق الأجسام المضادة الموجودة في الدم بالمادة المجهولة ويمكنها تحييد تأثيرها.

الفُقيصة: "الغلاف" البروتيني الخارجي للفيروس المستخدم كناقل (أو حامل) في العلاج الجيني، وتحيط الفُقيصة بالمادة الجينية العلاجية وتحملها إلى داخل الجسم. التجربة السريرية: دراسة بحثية يشارك فيها أفراد (متطوعون أصحاء أو مصابون بحالة مرضية معينة)، يُجرى فيها اختبار مدى أمان استخدام علاج جديد وفعالته. وتخضع العلاجات الجديدة لسلسلة من التجارب السريرية لتحديد الجرعة الأفضل من حيث أمان الاستخدام بحيث يجري اختبارها فيما بعد على الأفراد المصابين بحالة مرضية معينة (المرحلة الأولى والثانية)، ثم لدراسة مدى فعالية عمل الجرعة في مجموعات أكبر من المرضى (المرحلة الثالثة).

الفعالية: مدى كفاءة دواء معين في تحقيق المفعول المنشود أثناء تجربة سريرية ما (في هذه الحالة، يهدف الدواء إلى زيادة مستويات نشاط العامل الثامن وتقليل وتيرة نوبات النزيف).

إميسيزوماب: بروتين (جسم مضاد) يعمل في مرحلة معينة في آلية تجلط الدم لمحاكاة مفعول العامل الثامن واستعادة وظائفه. ويختلف هذا البروتين في تكوينه عن تكوين العامل الثامن، ولذلك يمكن استخدامه في علاج الأفراد الذين لديهم مثبطات للعامل الثامن.

العامل الثامن (VIII) أو FVIII: بروتين موجود في الدم وضروري لعملية تجلط الدم الطبيعي. تقاس مستويات نشاط العامل الثامن في الجسم بالوحدة الدولية لكل ١٠٠ مل من الدم (وحدة دولية/ديسيلتر) أو بالنسبة المئوية (%) للنشاط مقارنة "بالطبيعي". تساوي نسبة ١٠٠٪ قيمة ١٠٠ وحدة دولية/ديسيلتر، أي النقطة الوسطى للنطاق الطبيعي من ٥٠ إلى ١٥٠ وحدة دولية/ديسيلتر لدى الأشخاص غير المصابين باضطراب في تجلط الدم. وتعتبر المستويات الأعلى من ٤٠ وحدة دولية/ديسيلتر أو ٤٠٪ كافية لتجلط الدم بشكل طبيعي.

الجين: جزء من الحمض النووي يحتوي على تعليمات للجسم لإنتاج مادة بيولوجية معينة، مثل البروتين (العامل الثامن في هذه الحالة). ويُطلق على الجين الذي يوجه للجسم تعليمات لإنتاج العامل FVIII الجين **F8**.

المادة الجينية: المادة التي يُدخلها العلاج الجيني، وتحتوي على الجين المعني ومكونات إضافية يحتاج إليها الجسم لتكوين البروتين العلاجي.

العلاج المثبط للمناعة: دواء يقلل نشاط الجهاز المناعي. وفي هذه الدراسة، يُستخدم العلاج المثبط للمناعة لخفض استجابة الجهاز المناعي للعلاج الجيني وذلك لتقليل التهاب الكبد ومنع تدهور إنتاج العامل الثامن بعد تلقي دواء فالوكتوكوجين روكسابار فوفيك.

المثبطات: مثبطات العامل الثامن عبارة عن أجسام مضادة موجودة في الجسم ترتبط ببروتين العامل الثامن وتمنعه من العمل كعامل تجلط.

التسريب الوريدي: يعني إدخال إبرة في الوريد وإدخال دواء الدراسة ببطء عبر الوريد.

نزف المفاصل: يمكن أن ينتج عن نزف داخلي تلقائي أو ناتج عن صدمة جسدية، ويؤدي إلى تورم وألم، ويؤول في النهاية إلى تلف المفصل ومحدودية القدرة على الحركة.

دراسة مفتوحة التسمية: نوع من التجارب السريرية يكون فيها مقدمو الرعاية الصحية والمشاركون في الدراسة على علم بالدواء أو العلاج الذي يُعطى.

دراسة رصدية: تجمع معلومات صحية عن الأفراد المصابين بحالة مرضية معينة دون تغيير الرعاية الطبية المعتادة التي يتلقونها.

المشاركون: الأشخاص الذين يشاركون في الدراسة.

دراسة من المرحلة الثالثة: تجربة سريرية تهدف إلى إجابة سؤال: هل كانت الفوائد المحتملة لعلاج الدراسة تفوق المخاطر المحتملة له أم لا؟ وهل كان أفضل من العلاجات المتاحة حاليًا أم لا؟.

المحفز: جزء من الجينوم الناقل يرتبط ببروتينات معينة بحيث يستهدف الجين العلاجي الجزء المطلوب منه استهدافه في الجسم. على سبيل المثال، عند العلاج الجيني للهِيموفيليا، يساعد المحفز الانتقائي للكبد العلاج الجيني على العمل في الكبد حيث تُنتج عوامل التجلط.

العلاج الوقائي: علاج يُعطى لمنع شيء ما من الحدوث (النزيف في هذه الحالة) وليس لعلاج شيء حدث بالفعل (نوبة النزيف). على سبيل المثال، يحتاج المصابون بالهِيموفيليا أ الشديدة إلى علاج وقائي بحقن تسريب وريدي قياسي من العامل الثامن كل يومين لمنع النزيف (أو ما يتراوح بين مرة أو مرتين أسبوعيًا بأدوية العامل الثامن ذات المفعول الأطول).

الهيئة التنظيمية: هيئة حكومية مستقلة تشرف على الصحة العامة وتتولى حمايتها في مجالات مثل الأدوية، ومنها العلاجات الجينية. ومن أمثلتها وكالة الأدوية الأوروبية (EMA) وإدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA).

خواص السلامة: النظر في الآثار غير المرغوبة للعلاج.

الآثار الجانبية: حدث (متوقع أو غير متوقع) يقع للمريض عند تلقيه دواءً أو علاجًا، بخلاف الأثر المنتظر منهما. ويمكن تقييم الأثر الجانبي المبلغ عنه في التجارب السريرية على أنه مرتبط بالعلاج، ولكن في كثير من الحالات لا تكون الآثار الجانبية مرتبطة بالعلاج. وتوصف الآثار الجانبية بأنها "خطيرة" عندما تكون مهددة للحياة أو تحتاج إلى رعاية في المستشفى أو تسبب مشكلات دائمة.

النزيف التلقائي: النزيف الذي يحدث دون التعرض لإصابة خارجية ظاهرة، أو عندما يكون السبب مجهولاً.

ناقل العلاج الجيني: الجزء الحامل للجين العلاجي، وهو في هذه الحالة "الطبقة" الفيروسية المشتقة من الفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية أو **الفُقيصة**. ويحتوي على نسخة واحدة من الجين العلاجي. و**الجينوم الناقل** هو المادة الجينية الموجودة داخل الناقل.

الجينوم الناقل: وحدة واحدة من العلاج الجيني. وتُحسب جرعة العلاج الجيني بناءً على عدد الجينومات الناقل.

شكر وتقدير

يوذ المؤلفون والجهة الراعية التقدم بالشكر للمشاركين في دراسة GENE8-1 وأفراد عائلاتهم ومقدمي الرعاية لهم، ولباحثي الدراسة وفريقها.

بيان الإفصاح عن السلوك الأخلاقي للعمل البحثي

أجريت دراسة GENE8-1 وفقاً لإرشادات الممارسة السريرية السليمة واللوائح المحلية. وقد اعتمدت لجان الأخلاقيات المستقلة أو مجالس المراجعة المؤسسية في كل موقع للدراسة بروتوكول الدراسة ومواد الموافقة المستنيرة. وقدم المشاركون موافقة مستنيرة مكتوبة قبل المشاركة. شرح باحث الدراسة في كل موقع طبيعة الدراسة للمشاركين، ووضح لهم أن الأدوية يجري استخدامها للأغراض البحثية، وعرض عليهم التوقعات المتعلقة بالمشاركة في الدراسة، وقدم لهم معلومات مكتوبة قبل الحصول على الموافقة على المشاركة. وأشرفت لجنة مستقلة معنية بالبيانات ومراقبة السلامة على سلامة المشاركين وأخلاقيات إجراء الدراسة.

بيان الإفصاح المالي

تفيد جيليان لوي بما يلي: الحصول على الزمالة السريرية في BioMarin Pharmaceutical Inc.، والحصول على أتعاب متحدث من شركات Takeda و Alexion و Leo و Novartis و NovoNordisk و. ويفيد سيمون فليتشر بما يلي: تلقي أتعاب استشارات من شركتي CSL Behring و Roche، ومنحاً بحثية من شركتي Roche و uniQure، والمشاركة كباحث في تجارب سريرية لصالح شركة Haemnet Ltd، والحصول على أتعاب متحدث من شركات Roche و Bayer و Novo Nordisk، والحصول على بدلات انتقال من شركتي Bayer و Novo Nordisk. ويفيد باتريك جيمس بما يلي: الحصول على أتعاب متحدث من شركات Spark Therapeutics و Sanofi و NHF، والحصول على بدلات انتقال من شركات Spark و Sanofi و Takeda و WFH و NHF و Genentech و Therapeutics و CSL Behring، والارتباط (بعقود تسويق) أخرى مع شركات BioMarin Pharmaceutical Inc. و Sanofi و Bayer و Takeda و CSL Behring و Spark Therapeutics و. ويفيد جوني مالانجو بما يلي: الحصول على أتعاب استشارات من شركات BioMarin Pharmaceutical Inc. و Roche و Novo Nordisk و Sanofi و Takeda و Spark و. والمشاركة كباحث تجارب سريرية مع شركات BioMarin Pharmaceutical Inc. و Novo Nordisk و Pfizer و Roche و Sanofi و Spark و UniQure، والحصول على أتعاب متحدث من شركات BioMarin و ISTH و Novo Nordisk و Pfizer و Roche و Sanofi و Takeda و WFH. ونفيد مارجاريت سي أوزيلو بما يلي: الحصول على أتعاب استشارات من شركات BioMarin Pharmaceutical Inc. والحصول على منح بحثية من شركات Takeda و Roche و Pfizer و BioMarin Pharmaceutical Inc. والمشاركة كباحثة تجارب سريرية مع شركات BioMarin Pharmaceutical Inc. و Roche و Sanofi و Pfizer و Novo Nordisk و Takeda، والحصول على أتعاب متحدث من شركات BioMarin و Pfizer و Novo Nordisk و Roche و Takeda، والحصول على بدلات انتقال من شركتي Roche و Takeda، والحصول على أتعاب منح مراجعة من شركة Grifols. ويفيد لوك بيمبروك بما يلي: شغله منصب مدير المشاركة المجتمعية في شركة Haemnet وامتلاكه أسهماً فيها، والحصول على أتعاب متحدث من شركات Takeda و The France Foundation و Sobi و CSL Behring و BioMarin Pharmaceutical Inc.، والحصول على أتعاب استشارات وإنشاء محتوى من شركتي Roche و Novo Nordisk، والمشاركة في تجربة سريرية باسم B-AMAZE تجريها شركة Freeline. يفيد ستيفن ديليو بايب بما يلي: الحصول على أتعاب استشارات من شركات BioMarin Pharmaceutical و Bayer و ASC Therapeutics و Apcintex و. ويفيد جابريل جاي باماغوتي-هاياكوا بما يلي: الحصول على أتعاب استشارات ومنح بحثية من شركة BioMarin Pharmaceutical Inc. والمشاركة كباحثة تجارب سريرية مع شركات BioMarin Pharmaceutical Inc. و Sanofi و Pfizer و BioMarin Pharmaceutical Inc.، والحصول على أتعاب متحدث من شركات BioMarin Pharmaceutical Inc. و Roche و Pfizer و Takeda و Novo Nordisk، والحصول على بدلات انتقال من شركتي Roche و BioMarin Pharmaceutical Inc. وتعمل هوا يو لدى شركة BioMarin Pharmaceutical Inc.

لا تعبر الآراء الواردة في هذا النص بالضرورة عن آراء المؤسسة الوطنية للهيموفيليا (NHF) ولا مجلس إدارتها. ليس للمؤلفين أية تبعيات أو ارتباطات مالية أخرى ذات صلة بأي منظمة أو كيان له مصلحة مالية أو تعارض في المصالح المالية فيما يخص الموضوع أو المادة المطروحة في هذه النشرة، باستثناء ما تقدم ذكره.

بيان الإفصاح عن المصالح المتعارضة

ليس للمؤلفين أية مصالح متعارضة أو تبعيات ذات صلة بأي منظمة أو كيان فيما يخص الموضوع أو المواد المطروحة في هذه النشرة. ويشمل ذلك أي علاقات عمل أو أدوار استشارية أو مكافآت تقديرية أو ملكية أسهم أو خيارات أو شهادات خبراء أو منح أو براءات اختراع تم الحصول عليها أو في انتظار الاعتماد أو عائدات ريعية.

بيان الإفصاح عن الكتابة

قدم الكتابة الطبية والمساعدة التحريرية في إعداد هذا الملخص ومفاهيم تصميم الرسوميات جوان فيتز-جيرالد الحاصل على بكالوريوس الصيدلة، وجوناثان إيه سي لي الحاصل على درجة الدكتوراه من BioMarin Pharmaceutical Inc. التي تمولها شركة FourWave™ Medical Communications