

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΕΝΑΣ ΠΡΑΚΤΙΚΟΣ ΟΔΗΓΟΣ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2022

Αποποίηση ευθυνών:

Η έκδοση αυτή παράγεται από το Ευρωπαϊκό Κονσόρτσιουμ για την Αιμορροφιλία (EHC) κυρίως ως εκπαιδευτικό εργαλείο για τις Εθνικές Οργανώσεις Μελών μας (NMOs) τις οποίες και συμπεριλαμβάνεται ο Σύλλογος Προστασίας Ελλήνων Αιμορροφιλικών (Σ.Π.Ε.Α.). Στο συνεχώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον θεραπειών, πρόθεσή μας είναι να δημοσιεύουμε ενημερώσεις σε τακτική βάση. Οι πληροφορίες που περιέχονται και οι απόψεις που εκφράζονται στο παρόν έγγραφο αποτελούν συλλογική προσφορά της Ομάδας Εργασίας για Νέα Προϊόντα του EHC. Το EHC και ο Σ.Π.Ε.Α. δεν εμπλέκονται στην άσκηση του ιατρικού επαγγέλματος και σε καμία περίπτωση δεν συνιστούν θεραπείες για συγκεκριμένα άτομα. Το EHC και ο Σ.Π.Ε.Α. απέχουν από κάθε δήλωση, ρητή ή σιωπηρή, βάσει της οποίας οι δόσεις των φαρμάκων ή άλλες συστάσεις θεραπείας που περιέχονται σε αυτήν την δημοσίευση μπορούν να θεωρηθούν σωστές. Για τους λόγους αυτούς συνίσταται αυστηρά οι αναγνώστες να συμβουλευονται έναν επαγγελματία υγείας και να ανατρέχουν στις τυπωμένες οδηγίες που παρέχονται από τη φαρμακευτική εταιρεία, πριν από τη λήψη οποιουδήποτε φαρμακευτικού προϊόντος που αναφέρεται στην παρούσα δημοσίευση. Το EHC και ο ΣΠΕΑ δεν υποστηρίζουν κάποια συγκεκριμένα θεραπευτικά προϊόντα. Τυχόν αναφορά σε ονομασία προϊόντος δεν υποστηρίζεται από το EHC και τον Σ.Π.Ε.Α. Κατεβλήθη η μέγιστη δυνατή προσπάθεια για την όσο το δυνατό πληρέστερη απόδοση του αρχικού κειμένου στην Ελληνική Γλώσσα. Σε κάθε περίπτωση, το EHC και ο Σ.Π.Ε.Α. ουδεμία ευθύνη φέρουν για τυχόν λάθη μεταφράσεως και το παρόν πρωτότυπο κείμενο στην Αγγλική γλώσσα κα βρίσκεται αναρτημένο στον επίσημο ιστοχώρο του Σ.Π.Ε.Α www.haemophiliasociety.gr

Πώς να χρησιμοποιήσετε το παρόν έγγραφο

Ο οδηγός αυτός δημιουργήθηκε από το EHC με σκοπό να βοηθήσει στην υποστήριξη και καθοδήγηση των Εθνικών Οργανώσεων Μελών (NMOs) μέσω της εισαγωγής της γονιδιακής θεραπείας ως θεραπευτική επιλογή στις χώρες τους. Περιέχει σημαντικές πληροφορίες,



ερωτήσεις και αναδυόμενες περιοχές προς θεώρηση και μελέτη αλλά και τροφή για σκέψη. Περιγράφει επίσης πηγές πρόσθετων πληροφοριών, πόρους, υφιστάμενες καλές πρακτικές, πρότυπα και συνιστώμενες δράσεις.

Με το παρόν έγγραφο, το EHC ελπίζει να παρέχει στους NMOs του τις πληροφορίες που χρειάζονται, προκειμένου να τους βοηθήσουν:

- Να καθοδηγήσουν τις εθνικές κοινότητες ασθενών αλλά και τους μεμονωμένους ασθενείς που σκέφτονται να λάβουν τη γονιδιακή θεραπεία, μέσω κρίσιμων ερωτήσεων και θεμάτων και
- Να συμμετέχουν και να εμπλέκονται σε εθνικό επίπεδο με όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη, συμπεριλαμβανομένων των κλινικών ιατρών, των υπηρεσιών υγείας, των οργάνων αποζημίωσης και των δικτύων φροντίδας για την αιμορροφιλία,, στα ευρύτερα συστήματα που θα πρέπει να τεθούν σε εφαρμογή, προκειμένου να εξασφαλιστούν τα ασφαλέστερα και βέλτιστα δυνατά αποτελέσματα.

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

AAV Αδενοσχετιζόμενος ιός

ALT αμινοτρανσφεράση της αλανίνης

AST ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

CAR-T τροποποιημένα Τ λεμφοκύτταρα CAR (Chimeric Antigen receptors) του ίδιου του ασθενή

CSA χημική ανάλυση χρωμογενετικής δραστηριότητας του παράγοντα

EAHAD Ευρωπαϊκή Ένωση Αιμορροφιλίας και Συναφών Διαταραχών

EHC Ευρωπαϊκό Κοσδόρτιουμ για την Αιμορροφιλία/Ένωση Ευρωπαϊκών Συλλόγων Αιμορροφιλίας

EMA Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων

EUHANET Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αιμορροφιλίας

EUHASS Ευρωπαϊκό Σύστημα Επιτήρησης Ασφάλειας Ασθενών με Αιμορροφιλία

FDA Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ

FVIII Παράγοντας 8

FIX Παράγοντας 9

GCP Ορθή Κλινική Πρακτική

GT Γονιδιακή Θεραπεία



GTR Μητρώο Γονιδιακής Θεραπείας

HCP Πάροχος ιατρικής φροντίδας

HTA Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας

IU Διεθνείς Μονάδες

ml χιλιοστόλιτρα

N Νούμερο

NHF (αμερικανικό) Εθνικό Ίδρυμα Αιμορροφιλίας

MDT Διεπιστημονική Ομάδα

NMO Εθνικές Οργανώσεις Μελών

OSA Δοκιμασία ενός σταδίου

REMS στρατηγική αξιολόγησης και μετριάσμου των κινδύνων

RMP Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνων

SDM από κοινού λήψη αποφάσεων (συμμετοχή των νοσούντων στη λήψη αποφάσεων για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου τους)

sH Βαριά Αιμορροφιλία

SmPC Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (συχνά αναφερόμενο και ως 'SPC')

WFH Παγκόσμια Οργάνωση Αιμορροφιλίας

Περιεχόμενα

Ιστορικό	5
Είμαστε έτοιμοι να συμπεριλάβουμε τη γονιδιακή θεραπεία στην εθνική στρατηγική για την αιμορροφιλία;	7
Τί ανάγκη υπάρχει για γονιδιακή θεραπεία;	8
Είναι αποτελεσματική η γονιδιακή θεραπεία; Και αν ναι, για πόσο καιρό;.....	10
Πώς πρέπει να αποφασίσουν οι ασθενείς εαν θα κάνουν τη γονιδιακή θεραπεία;.....	18

Πρέπει οι ασθενείς να κάνουν γονιδιακή θεραπεία τώρα ή να περιμένουν την «επόμενη γενιάς» γονιδιακή;	23
Πώς θα ενσωματώσουμε τη γονιδιακή θεραπεία στο τρέχον εθνικό μοντέλο θεραπείας της αιμορροφιλίας;	25
Ποιές είναι οι σωστές εργαστηριακές εξετάσεις για τη μέτρηση της δραστηριότητας του παράγοντα στη γονιδιακή θεραπεία;	31
Αξίζει οικονομικά η επένδυση στη γονιδιακή θεραπεία όταν υπάρχουν και άλλες θεραπευτικές επιλογές;.....	33
Πώς θα πληρώνουμε για τη γονιδιακή θεραπεία;	36
Συμπεράσματα και προτεινόμενες δράσεις.....	38
Βιβλιογραφικές αναφορές	40
Παράρτημα 1	45
Παράρτημα 2	47

Ιστορικό:

Η αιμορροφιλική κοινότητα αναμένει τη γονιδιακή θεραπεία εδώ και πολλά χρόνια, ευελπιστώντας ότι τελικά θα αποτελέσει την τελική θεραπευτική λύση.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν αρχίσει να διαφαίνονται πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα από τα τελευταία στάδια των κλινικών δοκιμών για τη γονιδιακή θεραπεία στην αιμορροφιλία Α και Β.

Μάθαμε ότι η πραγματικότητα της γονιδιακής θεραπείας θα διαφέρει αρκετά από τις αρχικές ελπίδες και προσδοκίες μας: αυτή η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη νέα θεραπευτική επιλογή, αλλά «εξαρτάται» για ποιόν και πότε.

Επιπλέον, μάθαμε ότι συλλογικά έχουμε ακόμη πολύ δρόμο να διανύσουμε προκειμένου να διασφαλίσουμε την ασφαλή και βέλτιστη ένταξη της στις θεραπευτικές επιλογές των ασθενών.

Κατάσταση εγκρίσεων:

Για την αιμορροφιλία Α, χορηγήθηκε θετική γνώμη για την Υπό Όρους Άδεια Κυκλοφορίας (CMA) τον

Ιούνιο του 2022, από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων (EMA) για τα Ανθρώπινα Φαρμακευτικά Προϊόντα (CHMP), για το Roctavian® της BioMarin {Valoctocogene Roxaraigones-μια πειραματική γονιδιακή θεραπεία για την αιμορροφιλία Α}. Η ανακοίνωση της απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής να συμφωνήσει με αυτήν την απόφαση, ακολουθήθηκε



από και τον EMA στις 24 Αυγούστου του 2022. Η οριστική δημοσίευση της άδειας (κυκλοφορίας) αναμένεται τον Σεπτέμβριο του 2022.

Για την αιμορροφιλία Β, μετά τα θετικά αποτελέσματα στην HOPE-B δοκιμαστική φάση III για το Etranacogene Dezaparnonex της CSL Behring (μια πειραματική γονιδιακή θεραπεία για την αιμορροφιλία Β), η εταιρεία ανακοίνωσε ότι ο EMA έχει κάνει δεκτή την Αίτηση Άδειας Κυκλοφορίας (ΜΑΑ), στα πλαίσια μιας ταχείας διαδικασίας αξιολόγησης. Πιθανότατα να έχουμε μια ακόμη θετική γνώμη/απάντηση από τον EMA, για άδεια κυκλοφορίας, μέσα στους επόμενους μήνες.

Τι να περιμένουμε στη συνέχεια:

Οι παραπάνω νέες πληροφορίες ίσως εγείρουν πολλά ερωτήματα, όσον αφορά τον τρόπο δράσης, την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, την αντοχή, την τοξικότητα, αλλά

και την καταλληλότητα αυτών των γονιδιακών θεραπειών, για διάφορους ασθενείς.

Τα ερωτήματα αυτά μπορεί να προέρχονται, τόσο από την κοινότητα των ασθενών, όσο και από ιατρική κοινότητα και τους επίσημους κρατικούς φορείς.

Θα πρέπει να σκεφτούμε τί ρόλο θα πρέπει να διαδραματίσουν οι εθνικοί οργανισμοί ασθενών με αιμορροφιλία,

τους επόμενους μήνες, προκειμένου να βοηθήσουν στην καθοδήγηση της κοινότητας και των μελών τους.

Σε σύγκριση με άλλες σπάνιες ασθένειες, η αιμορροφιλία επωφελείται από την πληθώρα των θεραπευτικών επιλογών που προσφέρονται, πολλές από τις οποίες έχουν μια μακρά ιστορία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Ως εκ τούτου, είναι φυσικό να προκύπτουν τα παρακάτω ερωτήματα:

- Είμαστε έτοιμοι να συμπεριλάβουμε τη γονιδιακή θεραπεία στις εθνικές στρατηγικές θεραπείας της αιμορροφιλίας;
- Ποιές είναι οι ανάγκες;
- Είναι αποτελεσματικό; Και αν ναι, για πόσο διάστημα;
- Πώς θα πρέπει να αποφασίσουν οι ασθενείς εάν θα το λάβουν;
- Πώς πρέπει να αντιμετωπίσουν οι ασθενείς την αβεβαιότητα που προκύπτει από τη λήψη μιας νέας θεραπείας, όπως για παράδειγμα αυτή;
- Θα πρέπει οι ασθενείς να κάνουν τη γονιδιακή θεραπεία τώρα, ή θα πρέπει να περιμένουν μια γονιδιακή αγωγή «επόμενης γενιάς»;



- Πώς ενσωματώνουμε τη γονιδιακή θεραπεία στο τρέχον εθνικό μοντέλο θεραπείας της αιμορροφιλίας;
- Ποιες είναι οι σωστές εργαστηριακές εξετάσεις, για τη μέτρηση της δράσης του παράγοντα μετά την έγχυση;
- Αξίζει, οικονομικά, η λήψη αυτής της θεραπείας όταν υπάρχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές;
- Πώς πληρώνουμε γι' αυτό;

Ευρωπαϊκό Επίπεδο:

Το Ευρωπαϊκό Κονσόρτιουμ Αιμορροφιλίας (EHC) έχει υπογραμμίσει πολλά από αυτά τα ερωτήματα, σε ευρωπαϊκό επίπεδο, τα τελευταία πέντε χρόνια.

Έχουμε δημοσιεύσει αρκετές από αυτές τις θέσεις και έχουμε συμπεριλάβει τις τελευταίες ενημερώσεις που αφορούν την τακτική κλινική δοκιμή της γονιδιακής θεραπείας, σε όλα τα Ενημερωτικά Δελτία για τα Νέα Προϊόντα μας. (4)

Συνεργαστήκαμε με όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη και συμμετείχαμε σε όλες τις σχετικές με την γονιδιακή και κυτταρική θεραπείας, πολιτικές συζητήσεις.

Στη διάρκεια των τελευταίων πέντε ετών, επιχειρήσαμε να εμπλέξουμε περισσότερο τις Εθνικές Οργανώσεις Μελών (NMOs) σε αυτά τα ζητήματα, μέσω της εξατομικευμένης εκπαίδευσης, της πολυμεσικής πληροφόρησης και της εξειδικευμένης κατάρτισης (κατάρτιση που παρέχεται από εμπειρογνώμονες).

Τα θέματα αυτά καλύφθηκαν, τόσο στα εργαστήρια μας για τις Νέες Τεχνολογίες γύρω από την Θεραπεία της Αιμορροφιλίας & τα σεμινάρια γύρω από τους Διαγωνισμούς και τις Προμήθειες, όσο και στις συζητήσεις στρογγυλής τραπέζης των ενδιαφερόμενων μερών και τα ετήσια συνέδριά του EHC.

Ο στόχος ήταν να βοηθήσουμε στην προετοιμασία των NMOs, να λάβουν ενεργό μέρος στις εθνικές συζητήσεις γύρω από τη γονιδιακή θεραπεία.

Εθνικό Επίπεδο:

Με την πρόσφατη αδειοδότηση, ελπίζουμε και αναμένουμε ότι οι συζητήσεις αυτές θα καταστούν πλέον πιο πιεστικές και θα μετατοπιστούν

σε εθνικό επίπεδο.

Το EHC πιστεύει ότι οι NMOs του θα πρέπει να είναι προετοιμασμένοι να εμπλακούν ενεργά με αυτό το ζήτημα, καθώς:

- Αυτό θα διαμορφώσει το μέλλον γύρω από τη θεραπεία της αιμορροφιλίας στις χώρες τους.

- Αυτή είναι η στιγμή για να εξασφαλιστεί η πλήρης δέσμευση στην κοινή λήψη αποφάσεων.
- Η τρέχουσα έγκριση του EMA είναι μόνον υπό όρους, πράγμα που σημαίνει ότι η κοινότητα θα διαδραματίσει σημαντικό ρόλο

στον καθορισμό του μέλλοντος αυτής της θεραπείας.

Είμαστε έτοιμοι να συμπεριλάβουμε τη γονιδιακή θεραπεία στις εθνικές στρατηγικές θεραπείας της αιμορροφιλίας;

Κατά τη στιγμή της συγγραφής αυτού του εγχειριδίου, για τις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες η απάντηση είναι πιθανότατα όχι.

Ωστόσο, με την κατάλληλη προετοιμασία, η απάντηση θα μπορούσε να γίνει πολύ γρήγορα θετική.

[Το παρόν εγχειρίδιο υπογραμμίζει τα ζητήματα που χρίζουν διερεύνησης, τα σχέδια που θα πρέπει να εφαρμοστούν και τα ενδιαφερόμενα μέρη που θα πρέπει να εμπλακούν].

Το ευρωπαϊκό τοπίο γύρω από την υγειονομική περίθαλψη είναι πολυποίκιλο και κατακερματισμένο. Οι επιστημονικές συζητήσεις γύρω από την γονιδιακή θεραπεία, ενώ βρίσκονται σε εξέλιξη σε ορισμένες χώρες, σε άλλες δεν έχουν καν ξεκινήσει ακόμη.

Στο παρόν εγχειρίδιο, επιχειρούμε να προβληματιστούμε γύρω από τα ζητήματα τα οποία θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν όταν μιλάμε για τη γονιδιακή θεραπεία, αλλά και να παρέχουμε προτάσεις γύρω από τα θέματα στα οποία θα πρέπει να εστιάσουν οι NMOs, αναφορικά με το ζήτημα, και σε ποιον.

Σε εθνικό επίπεδο, οι εκάστοτε Σύλλογοι και τα λοιπά Ενδιαφερόμενα Μέρη, προκειμένου να λαμβάνουν αποφάσεις που θα στηρίζονται σε σωστή και ολοκληρωμένη πληροφόρηση, θα πρέπει να εστιάσουν σε ζητήματα γύρω από την εκπαίδευση, τα μοντέλα πληρωμής, τη συλλογή δεδομένων και την παροχή φροντίδας. Εάν αυτό δε συμβεί, κινδυνεύουμε να λάβουμε μη επιστημονικά ενημερωμένη γονιδιακή θεραπεία, ή καμία γονιδιακή θεραπεία, γενικώς.

Σε ατομικό επίπεδο, οι εκάστοτε οργανώσεις ασθενών και τα λοιπά ενδιαφερόμενα μέρη θα πρέπει να εστιάσουν σε ζητήματα όπως η απάντηση κρίσιμων ερωτημάτων, η εξασφάλιση εκπαιδευτικών προγραμμάτων για τους ασθενείς και η εξασφάλιση της δυνατότητας σε όλους τους ασθενείς για ίσες ευκαιρίες και ισότιμη πληροφόρηση και ευαισθητοποίηση γύρω από όλες τις πτυχές της νέας αυτής θεραπείας.

Η διεθνής στήριξη και τεχνογνωσία, είναι παρούσες. Το EHC, το WFH, το EAHAD και το ISTH κινούνται με στόχο την υποστήριξη της εφαρμογής των κατάλληλων πλαισίων, που θα καταστήσουν τη γονιδιακή θεραπεία προσβάσιμη και όσο το δυνατόν ασφαλέστερη. Ενθαρρύνουμε τους NMOs να μην διστάσουν να προσεγγίσουν, και ιδίως να παραστούν στα εργαστήρια του EHC για τα Οικονομικά της Υγείας και τις Νέες Τεχνολογίες, στην προσπάθεια τους να διερευνήσουν περαιτέρω τις πληροφορίες που δίνονται στο παρόν εγχειρίδιο.



Εν τέλει, θα εξαρτηθεί από τις ίδιες τις οργανώσεις ασθενών για το αν θα ακουστεί η φωνή τους, καθώς και για τη διεκδίκηση της εξασφάλισης επισταμένης έρευνας γύρω από την ανάπτυξη της γονιδιακής θεραπείας σε εθνικό επίπεδο.

Ποια είναι η ανάγκη για γονιδιακή θεραπεία;

Η αιμορροφιλία αποτελεί την ιδανική ασθένεια για την εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας, καθώς πρόκειται για διαταραχή μεμονωμένου γονιδίου, και άρα απαιτεί την αντικατάσταση ενός μόνο παράγοντα πήξης. Επιπλέον, οι ασθενείς δεν χρειάζεται να επιτύχουν «κανονικά» επίπεδα παραγόντων για τη μείωση του συνολικού κινδύνου αιμορραγιών.

Ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του 1990, η ερευνητικές μελέτες γύρω από την αιμορροφιλία, καθώς και οι ιατρικές κοινότητες και οι κοινότητες ασθενών, εργάζονται πάνω στη γονιδιακή θεραπεία. (6)

Την τελευταία δεκαετία, υπήρξαν αρκετές επιτυχημένες (αλλά και κάποιες αποτυχημένες) κλινικές δοκιμές, φάσης I & II, πάνω στη γονιδιακή θεραπεία της αιμορροφιλίας. (7,8)

Οι δοκιμές αυτές κατέδειξαν ότι ένας αδενο-σχετιζόμενος ιικός (AAV) φορέας θα μπορούσε να μεταφέρει το γονίδιο που περιέχει τις πληροφορίες για την παραγωγή του παράγοντας πήξης που απουσιάζει, στο ήπαρ, το όργανο που είναι υπεύθυνο να παράγει τους παράγοντες πήξης.

Μια μόνο έγχυση μεταφέρει το γονίδιο στο ήπαρ. Δυστυχώς, μέχρι και τη στιγμή της συγγραφής αυτού του εγχειριδίου, η έγχυση αυτή δεν μπορεί να επαναληφθεί.

Η έρευνα και ανάπτυξη της γονιδιακής θεραπείας συνέβη παράλληλα με την ανάπτυξη ενός ευρέους φάσματος επιπλέον θεραπευτικών επιλογών για την αιμορροφιλία.

- Πρώτα ήρθαν ο μακράς διάρκειας δράσης πεγκυλιωμένος ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης για την αιμορροφιλία A & B.
- Αργότερα, στην Αιμοφιλία A, τα διειδικά αντισώματα χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για άτομα με αναστολές των παραγόντων πήξης, και στη συνέχεια για άτομα χωρίς αναστολές.
- Επιπλέον, πολλές ακόμα θεραπείες αντικατάστασης για την Αιμοφιλία A και B (9-11) βρίσκονται εν εξελίξει όσον αφορά την κλινική τους πορεία.

Επομένως, ένα λογικό ερώτημα είναι αν χρειάζονται ακόμα επιπλέον θεραπευτικές επιλογές για άτομα με αιμορροφιλία.

Στο παρόν λοιπόν, επιχειρούμε να σκιαγραφήσουμε διάφορα ζητήματα, τα οποία οι μέχρι τώρα διαθέσιμες θεραπείες δεν έχουν αναλύσει:

- Η τρέχουσα θεραπεία αντικατάστασης απαιτεί συχνές ενδοφλέβιες εγχύσεις, οι οποίες μπορεί να αποτελούν σημαντικό εμπόδιο στην καθημερινή ζωή του ασθενούς (12). Οι ενδοφλέβιες

εγχύσεις περιορίζονται από τη φλεβική πρόσβαση. Η φλεβική πρόσβαση μπορεί να είναι δύσκολη για μερικούς ασθενείς, ενώ καθίσταται ακόμα πιο δύσκολη με τη συχνή χρήση.

- Η τρέχουσα θεραπεία αντικατάστασης επιτυγχάνει συμπτωματική, κατ' επίκληση αγωγή και όχι διαρκή, μόνιμη προστασία. (13)

Η συμπτωματική αγωγή, κατ' αντιδιαστολή με την αγωγή μόνιμης προστασίας, μπορεί να κάνει τον ασθενή πιο επιρρεπή σε τραύματα και αυθόρμητες υποκλινικές αιμορραγίες, οι οποίες μακροπρόθεσμα μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στις αρθρώσεις.

Ενώ το συγκεκριμένο θέμα αφορά λιγότερο, δυνητικά, την αιμορροφιλία Β, από ότι την Α, εξακολουθεί να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την πρόσβαση και την προσήλωση στις θεραπείες αντικατάστασης.

- Οι εξελίξεις στις θεραπείες μη αντικατάστασης για την αιμορροφιλία Α έχουν βελτιώσει σημαντικά το επίπεδο φροντίδας των ασθενών.

Η μόνη επί του παρόντος αδειοδοτημένη θεραπεία μη-αντικατάστασης, στηριγμένη σε διειδικό αντίσωμα, μιμείται μια σταθερή κατάσταση 12-20 περίπου FVIII IU/ml¹⁴.

Η θεραπεία αυτή βελτιώνει σημαντικά τη βασική προστασία και μειώνει το φορτίο της έγχυσης χάρη στις υποδόριες ενέσεις. Ωστόσο, δεν περιλαμβάνει όλη την FVIII πρωτεΐνη.

Επίσης, κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ένα μικρό ποσοστό των ασθενών (περίπου 3-5%) σε αυτή τη θεραπεία αναπτύσσει αντισώματα έναντι των βιολογικών παραγόντων(ADAs). (15,16)

Επιπλέον, ορισμένοι ερευνητές αμφισβητούν τη μακροπρόθεσμη επίδραση στην υγεία των οστών λόγω απουσίας της πρωτεΐνης FVIII. (17)

Συμπερασματικά, κάποιοι ασθενείς ίσως χρειαστούν υψηλότερο επίπεδο προστασίας για τη συμμετοχή τους σε ορισμένες σωματικές δραστηριότητες. (18)

- Η θεραπευτική επιβάρυνση μιας χρόνιας και ισόβιας ασθένειας, δεν είναι διόλου αμελητέα ακόμη κι αν πρόκειται για μια μικρή μερίδα ασθενών.

Ενώ η τήρηση της θεραπείας στην αιμορροφιλία είναι γενικά υψηλή, μια μερίδα ασθενών δυσκολεύεται να την διατηρήσει δια βίου. (19-21)

Σε αντίθεση με άλλες θεραπείες για άλλες ασθένειες, στην αιμοφιλία δεν υπάρχει δυνατότητα «διακοπής της θεραπείας»(όπως π.χ. στο HIV) κατόπιν συμφωνίας ή για λόγους ψυχικής υγείας, καθώς στην αιμορροφιλία η απουσία θεραπείας έχει ως αποτέλεσμα αιμορραγίες, πρήξιμο και μακροχρόνιες βλάβες στις αρθρώσεις, με ισόβιες συνέπειες για την υγεία. (22)

Η γονιδιακή θεραπεία δεν έρχεται ωστόσο χωρίς τα δικά της εμπόδια(σκόπελος).

Η σημασία της μακροχρόνιας παρακολούθησης της πορείας του ασθενούς και οι, κατά τον πρώτο χρόνο, συχνές επισκέψεις στο νοσοκομείο, δεν πρέπει να υποβιβάζεται.



Ωστόσο, η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να προσφέρει σε μερικούς ασθενείς μια βιώσιμη εναλλακτική θεραπεία που, μακροπρόθεσμα, δεν θα απαιτεί την τήρηση μιας εβδομαδιαίας/μηνιαίας θεραπευτικής αγωγής. Παρότι και οι ασθενείς αυτοί μπορεί να αντιμετωπίζουν δυσκολίες λόγω της απαίτησης βραχυπρόθεσμων ή μακροπρόθεσμων ιατρικών παρακολουθήσεων, λόγω της γονιδιακής θεραπείας, Θα μπορούσαν την ίδια ώρα να αποκομίσουν τα μέγιστα οφέλη από την θεραπευτική αυτή αγωγή.

Είναι αποτελεσματική η γονιδιακή θεραπεία; Και αν ναι, για πόσο;

Υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στα αποτελέσματα μεταξύ και εντός των κλινικών δοκιμών. Υπάρχουν ποικίλα κριτήρια απόδοσης για τις γονιδιακές θεραπείες, αλλά μερικά χαρακτηρίζονται καλύτερα από άλλα.

Τα έχουμε χωρίσει σε πέντε κατηγορίες:

- 1) Επιλεξιμότητα/Καταλληλότητα • Ποιος μπορεί να λάβει γονιδιακή θεραπεία;
- 2) Προβλεψιμότητα • Τί ποσοστό ασθενών θα επιτύχει λογική έκφραση παράγοντα μετά τη γονιδιακή θεραπεία; • Πώς ορίζουμε το "λογικό";
- 3) Ανθεκτικότητα • Πόσο καιρό θα διαρκέσει η έκφραση παράγοντα;
- 4) Ασφάλεια και Ανεκτικότητα • Πόσο ασφαλής είναι η γονιδιακή θεραπεία, τόσο βραχυπρόθεσμα, όσο και μακροπρόθεσμα;
- 5) Συγκρισιμότητα • Πώς η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να συγκριθεί με τις έως τώρα διαθέσιμες θεραπευτικές αγωγές;

Επιλεξιμότητα/Καταλληλότητα:

Πρόκειται για ένα καλά καθορισμένο κριτήριο.

Με βάση τις κλινικές δοκιμές, μπορούμε να αναμένουμε ότι η γονιδιακή θεραπεία για την αιμορροφιλία θα αδειοδοτηθεί για ενήλικες ≥ 18 ετών. (23,24)

Αναμένεται ο τελικός λόγος προκειμένου να δούμε εάν, σε αυτό το σημείο, θα υπάρξει κάποιος έμφυλος περιορισμός. Ο HIV δεν προβλέπεται να αποτελέσει κριτήριο αποκλεισμού από την γονιδιακή, αλλά ίσως χρειαστεί να ελεγχθεί με αγωγή προτού ο ασθενής ενταχθεί στη θεραπεία, ενώ ταυτόχρονα και άλλες πτυχές - όπως η ταυτόχρονη χρήση κάποιων φαρμάκων-πιθανόν να χρειαστεί να διερευνηθούν.

Για την αιμορροφιλία A, ο ενήλικος πληθυσμός που κρίνεται κατάλληλος να λάβει τη γονιδιακή θεραπεία, περιορίζεται στους πάσχοντες με βαριά αιμορροφιλία (< 1 IU/ml). Αντίστοιχα, για την αιμορροφιλία B, ο επιλέξιμος ενήλικος πληθυσμός περιορίζεται στους πάσχοντες με μέτρια και βαριά αιμορροφιλία (< 2 IU/ml).



Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν πάσχοντες με ιστορικό αναστολέων, προϋπάρχουσα ηπατική νόσο, καθώς και προϋπάρχουσα ανοσία στον φορέα AAV (με εξαίρεση το Etranacogene Dezaparnonces για τον παράγοντα πήξης (clotting factor) IX (FIX) της CSL Behring, το οποίο δεν αποκλείει ασθενείς στις κλινικές δοκιμές. (26,27)

Οι μελέτες έχουν δείξει ότι το 30 έως 60% των πασχόντων με αιμορροφιλία (ανάλογα με τον ορότυπο και την γεωγραφία του AAV) έχουν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του AAV. (28,29)

Η προϋπάρχουσα αυτή ανοσία έναντι του φορέα AAV αποτελεί πρόβλημα, καθώς αποκλείει ολοκληρωτικά πάσχοντες, είτε από μια συγκεκριμένη γονιδιακή θεραπεία είτε, δυνητικά, από μια ολόκληρη κατηγορία γονιδιακών θεραπειών, λόγω διασταυρούμενης αντιδραστικότητας, η οποία ίσως περιορίσει το αποτέλεσμά τους και αυξήσει την ανάγκη τους για άλλα φάρμακα, όπως τα κορτικοστεροειδή.

Στη δοκιμή του φαρμάκου Etranacogene Dezaparnonces για την αιμορροφιλία Β, οι ασθενείς με αντισώματα στον AAV κρίθηκαν κατάλληλοι (με πιθανότητα να κριθούν κατάλληλοι και μετά το πέρας της αδειοδότησης), με ένα δυνητικό ανώτατο όριο από εξουδετερωτικά αντισώματα. (30)

Άλλα κριτήρια αποκλεισμού μπορεί να περιλαμβάνουν προδιάθεση (ή προφίλ υψηλού κινδύνου) του ασθενούς για ανάπτυξη θρόμβωσης (π.χ. οικογενειακό ιστορικό, προηγούμενα καρδιακά επεισόδια, ηλικία).

Οι εθνικές οργανώσεις ασθενών έχουν να διαδραματίσουν κρίσιμο ρόλο στην ενημέρωση των μελών τους σχετικά με τα κριτήρια ένταξης / αποκλεισμού αλλά και στην υποστήριξή τους σε περίπτωση που δεν κριθούν κατάλληλοι για την γονιδιακή θεραπεία σε αυτό το στάδιο.

Προτού σκεφτούν την ιδέα της γονιδιακής θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχουν εάν η κατάσταση της υγείας τους θα τους έκρινε κατάλληλους για τη συγκεκριμένη θεραπεία.

Αν όλοι οι ασθενείς ατομικά το έκαναν αυτό, θα ήταν ευκολότερο να προσδιοριστεί ο κατάλληλος για τη θεραπεία πληθυσμός και να στοχεύσουν εξαρχής στην από κοινού επιμόρφωση και πληροφόρηση.

Οι οργανώσεις ασθενών θα πρέπει να συνεργαστούν στενά με τους θεράποντες ιατρούς και τα νοσοκομεία προκειμένου να εξασφαλίσουν σωστή πρόσβαση σε εργαστηριακές δοκιμές για τα AAV αντισώματα, σε κέντρο κόμβου ή ακτίνας.

Επιπλέον, συνιστάται οι ασθενείς να αποφασίζουν με βάση τις πραγματικές και όχι τις πιθανές επιλογές που έχουν, και οι οργανώσεις ασθενών να καθιστούν εξαρχής σαφές το ποιούς θα στηρίζουν.

Προβλεψιμότητα:

Τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι η πλειοψηφία (>80%) των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με γονίδιο επιτυγχάνουν, ως πρώτη αντίδραση, επίπεδα παράγοντα εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους, το οποίο παρέχει προστασία από αιμορραγίες και δυνητικά μακροχρόνιες βλάβες στις αρθρώσεις. (31,32)

Ωστόσο, εντός αυτού του εύρους, τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ μεμονομένων, σε επίπεδο παράγοντα, αντιδράσεων ιδιαίτερα στην αιμορροφιλία Α.

Ως προς το θεραπευτικό εύρος για την αιμορροφιλία, παρατηρούμε ότι:

- Ένα επίπεδο 3-5 FVIII IU/ml μπορεί να μειώσει την πιθανότητα αυτόματων αιμορραγιών, εκτός και αν οι αρθρώσεις έχουν υποστεί σημαντική βλάβη από επαναλαμβανόμενη αιμάρθρωση. (33)
- Ένα επίπεδο ≥ 12 FVIII IU/ml μπορεί να μειώσει τις αιμορραγίες από τραυματισμό (18,34) και
- Ένα επίπεδο ≥ 30 FVIII IU/ml μπορεί να μειώσει την χρόνια αρθρίτιδα, μια ασθένεια που συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη πόνου στις αρθρώσεις και στην απώλεια κίνησης. (35)

Οι ασθενείς που στις κλινικές δοκιμές γονιδιακής θεραπείας δεν ανταποκρίθηκαν σε αυτήν, ή είχαν μια μερική μόνον απόκριση, ίσως χρειαστεί να συνεχίσουν να λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης (ή μη) με αναπλήρωση του παράγοντα πήξης, είτε προφυλακτικά είτε κατ'επίκληση.

Στην αιμορροφιλία Α, μια μικρή ομάδα συμμετεχόντων σε μια κλινική δοκιμή, ανταποκρίθηκαν σε αυτήν με επίπεδα του παράγοντα FVIII πάνω από το κανονικό (50-150 FVIII IU/ml) εύρος FVIII (>150 FVIII IU/ml). (31)

Οι ασθενείς αυτοί ίσως χρειαστούν παρακολούθηση για ένα (προς το παρόν άγνωστο) διάστημα, για την πρόληψη θρόμβωσης.

Παρότι τα αντιπηκτικά φάρμακα δεν χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική δοκιμή του Valoctogene Roxarogonoc, ίσως είναι εφικτό -οι ασθενείς που πέτυχαν επίπεδα παράγοντα FVIII πάνω από το φυσιολογικό- να λάβουν τη συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή.

Επιπλέον, αναμένεται η αντιπηκτική αγωγή να ενσωματωθεί στα κλινικά πρωτόκολλα άλλων ή μελλοντικών δοκιμών γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία.

Μέχρι στιγμής, όλοι οι συμμετέχοντες στις δοκιμές γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία Α/όλοι οι ασθενείς με αιμορροφιλία Α που συμμετείχαν στις δοκιμές γονιδιακής θεραπείας, δεν χρειάστηκε εκ των υστέρων να λάβουν αντιπηκτικά φάρμακα, και εμφάνισαν φυσιολογικές τιμές του FVIII.

Στην αιμορροφιλία Β, ο μεγαλύτερος υποψήφιος στη γονιδιακή θεραπεία, το Etranacogene Dezaparogonoc, δεν παράγαγε αποτελέσματα >150IU/ml FIX. (32)



Από την φάση I & II, της κλινικής δοκιμής για τη γονιδιακή θεραπεία FLT180a από την Freeline, που αφορούσε κλιμάκωση της δοσολογίας, προέκυψε μια μόνο περίπτωση έκφρασης υψηλών επιπέδων της FIX.

Το αποτέλεσμα σε αυτή την περίπτωση έδειξε ότι η δόση αυτή, στη φάση III της κλινική δοκιμής, είναι μειωμένη για τους μελλοντικούς υποψήφιους συμμετέχοντες.

Αυτός ο τύπος απόκρισης μπορεί να είναι δυνητικά περισσότερο προβληματικός στη γονιδιακή θεραπεία FIX σε σχέση με την γονιδιακή θεραπεία FVIII, καθώς τα επίπεδα μπορεί να παραμείνουν υψηλότερα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Το εύρος των πιθανών πρώτων αντιδράσεων, διαφέρει σημαντικά από άτομο σε άτομο. Οι ασθενείς, οι ιατροί καθώς και οι χορηγοί, θα πρέπει να είναι ενήμεροι για το ζήτημα όταν σχεδιάζουν θέματα που αφορούν την πρόσβαση στην γονιδιακή θεραπεία.

Οι οργανώσεις ασθενών θα πρέπει ταυτόχρονα να συνεργαστούν με όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη και να κάνουν σωστό σχεδιασμό προκειμένου να εξασφαλίσουν ότι θα επιτευχθούν όλα τα πιθανά, προσδοκώμενα οφέλη της γονιδιακής θεραπείας.

Επιπλέον, όταν ένας ασθενής δεν ανταποκρίνεται, ή έχει μια υπερ-φυσιολογική έκφραση παράγοντα, θα πρέπει να ακολουθηθούν οι κατάλληλες διαδικασίες προκειμένου οι ασθενείς αυτοί να λάβουν την κατάλληλη βοήθεια.

Ανθεκτικότητα:

Η μακροπρόθεσμη ανθεκτικότητα ποικίλλει μεταξύ των γονιδιακών θεραπειών για την αιμορροφιλία A και την αιμορροφιλία B.

Στην αιμορροφιλία A, οι κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι τα επίπεδα έκφρασης του παράγοντα σημειώνουν πτώση με την πάροδο του χρόνου. (31)

Το Valoctocogene Roxaparivone έδειξε μια μέση πτώση της τάξεως του 14-27% FVIII IU/ml από έτος σε έτος, αν και η απόκριση από άτομο σε άτομο ποικίλλει σημαντικά.

Οι ερευνητές παρουσίασαν δεδομένα συνολικά δύο ετών, στο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αιμορροφιλίας και Συναφών Διαταραχών (EAHAD) του 2022, τα οποία αναφέρουν ότι (38):

- Είκοσι (15%) ασθενείς είχαν έκφραση του παράγοντα > 40 IU/ml (φυσιολογικό εύρος), δεν υπήρχαν αιμορραγίες και κανένας ασθενής δεν ήταν σε προφύλαξη.
- Τριάντα πέντε (26%) ασθενείς είχαν έκφραση παράγοντα μεταξύ 15-40 IU/ml, το οποίο φαίνεται να παρέχει σταθερή προστασία, πολύ μεγαλύτερη από οποιαδήποτε από τις επι του παρόντος διαθέσιμες θεραπείες.

97% των ασθενών αυτής της μελέτης κοόρτης δεν είχαν καθόλου αιμορραγίες και κανένας από τους ασθενείς δεν μπήκε ξανά σε προφύλαξη.

- Σαράντα έξι (35%) ασθενείς είχαν έκφραση του παράγοντα μεταξύ 5-15 IU/ml. Το εύρος αυτό είναι δυνητικά χαμηλότερο από αυτό που παρέχεται από τα διειδικά αντισώματα, χωρίς επιπλέον το βάρος της θεραπείας με τακτικές εγχύσεις (όπως αναλύθηκε παραπάνω). Από τους 46 αυτούς ασθενείς, το 85% είχε μηδενικές αιμορραγίες και μόνο ένας ασθενής χρειάστηκε να ξανά μπει σε προφύλαξη.

- Δεκατρείς (10%) ασθενείς είχαν έκφραση παράγοντα μεταξύ 3-5 IU/ml. Σε αυτή την ομάδα, το 77% των ασθενών εν είχε καθόλου αιμορραγίες και ένας μόνο ασθενής χρειάστηκε να ξανά μπει σε προφύλαξη.

- Δεκαοκτώ (14%) ασθενείς είχαν έκφραση παράγοντα μεταξύ 0-3IU/ml. Από αυτούς, το 28% δεν είχε καθόλου αιμορραγίες και τέσσερις ασθενείς χρειάστηκε να μπουν ξανά σε προφύλαξη. Το χαμηλότερο επίπεδο ποσοτικοποίησης του παράγοντα (F)VIII είναι 3 IU/ml, με βάση την ανάλυση στην οποία στηρίχθηκε η BioMarin στα αποτελέσματα των δοκιμών της. Επομένως, δεν είναι ξεκάθαρο ποιά μπορεί να είναι το πραγματικό επίπεδο (παράγοντα) κάτω από τα 3 IU/ml.

Βάσει αυτού του αποτελέσματος, είναι λογικό να περιμένουμε ότι οι περισσότεροι ασθενείς που επιλέγουν να λάβουν τη γονιδιακή θεραπεία πρώτης γενιάς για την αιμορροφιλία Α, μέχρι τον δεύτερο χρόνο, να έχουν επαρκή επίπεδα παράγοντα, μεγαλύτερα ή ίσα με αυτά που προσφέρουν οι έως τώρα διαθέσιμες θεραπείες.

Ωστόσο, κατά τη στιγμή της συγγραφής του παρόντος βιβλίου, λαμβάνοντας υπόψη τις χρόνους με το χρόνο πτώσεις του παράγοντα (F) VIII που είδαμε παραπάνω, είναι μάλλον απίθανο τα θεραπευτικά αυτά επίπεδα να διαρκέσουν για περισσότερο από οχτώ χρόνια.

Η μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών των ασθενών είναι απαραίτητη προκειμένου να εξασφαλίσουμε τις απαραίτητες αποδείξεις.

Στην αιμορροφιλία Β, τα αρχικά δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές, έδειξαν σταθερά επίπεδα έκφρασης του παράγοντα, για τουλάχιστον δέκα χρόνια. (39)

Κατά τη Διάσκεψη ΕΑΗΑD 2022, τα δεδομένα που ήταν διαθέσιμα 18 μήνες μετά την έγχυση, υποδείκνυαν μια σταθερή έκφραση (παράγοντα) με μια πτώση της τάξεως του 3% στη μέση έκφραση του παράγοντα ΙΧ. (30)

Ωστόσο, κατά τη στιγμή της συγγραφής του παρόντος βιβλίου, δεν είναι ξεκάθαρο εάν πρόκειται για πτώση στην έκφραση του παράγοντα (F) ΙΧ ή για αποκλίσεις σε δείγματα μικρού μεγέθους κατά την χημική ανάλυση.

Αναμένουμε επιπλέον ερευνητικά στοιχεία αναφορικά με τις αντιδράσεις, 2 χρόνια μετά την έγχυση.



Με βάση τα έως τώρα δημοσιευμένα στοιχεία, μπορούμε να αναμένουμε η μέση ατομική έκφραση του παράγοντα (F) IX να πέσει στο φυσιολογικό ή ήπιο, για την αιμορροφιλία Β, εύρος και να διαρκέσει/με διάρκεια 20 ή περισσότερα χρόνια.

Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών αυτών θα κριθεί απαραίτητη προκειμένου να αποκτήσουμε επαρκή στοιχεία και να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ως προϋπόθεση για την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, ο EMA έχει ζητήσει 15ετη παρακολούθηση έκθεση των αιμορροφιλικών ασθενών που έλαβαν γονιδιακή θεραπεία. (40)

Η θέση αυτή του EMA είναι παρόμοια με εκείνη που υιοθετεί και για άλλους τύπους γονιδιακής θεραπείας. (41)

Ασφάλεια / Ανεκτικότητα:

Εδώ θα αναφερθούμε σε δύο θέματα ασφάλειας και ανεκτικότητας. Το πρώτο αφορά την υγεία του ήπατος και το δεύτερο τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια.

Ηπατική φλεγμονή

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι βραχυπρόθεσμα (<1 έτος), κάποιοι συμμετέχοντες στη γονιδιακή θεραπεία για την αιμορροφιλία, ανέπτυξαν ηπατική φλεγμονή.

Τα παραπάνω μετρώνται με δύο βιοδείκτες:

Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή

Αμινοτρανσφεράση της Αλανίνης (ALT). Αύξηση στο έναν ή και στους δύο βιοδείκτες σε δείγματα αίματος, υποδηλώνουν ηπατική φλεγμονή.

Στις κλινικές δοκιμές για την αιμορροφιλία Α, παρατηρούμε μια αύξηση της ALT στο 85,5% των συμμετεχόντων, ενώ στις κλινικές δοκιμές για την αιμορροφιλία Β, μια αύξηση της ALT σημειώθηκε μόνο στο 17% των ασθενών. (37,42)

Μια αύξηση στην ALT μπορεί να συνοδεύεται από μια απώλεια της έκφρασης του παράγοντα.

Για να αποφευχθεί αυτό, οι ερευνητές θεράπευσαν τους ασθενείς, οι οποίοι παρουσίασαν αύξηση στους ηπατικούς βιοδείκτες, με κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Η διάρκεια της στεροειδούς και ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών δοκιμών, και κυμαίνεται μεταξύ έξι εβδομάδων και ενός έτους.

Στην κλινική δοκιμή του Valoctocogene Roxaparvonec της BioMarin, η μέση χρήση αυτών των φαρμάκων ήταν περίπου επτά μήνες. (38)



Δυστυχώς, δεν είναι ακόμη δυνατόν να εντοπιστεί ποιοι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν το συγκεκριμένο φάρμακο μετά την έγχυση της γονιδιακής θεραπείας.

Αυτό αποτελεί σημαντικό πρόβλημα, καθώς η μακροχρόνια χορήγηση στεροειδών φαρμάκων και η ανοσοκαταστολή, μπορεί να είναι δύσκολα διαχειρίσιμες στην καθημερινή ζωή των ασθενών.

Στην κλινική δοκιμή για την αιμορροφιλία Α, 110 συνολικά, από τους 132 αρνητικούς στον HIV συμμετέχοντες (82%) έλαβαν θεραπεία με στεροειδή για τη διαχείριση της ηπατικής φλεγμονής.

Από αυτούς, οι 79 (71,8%) ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της θεραπείας με στεροειδή και όχι λόγω της γονιδιακής.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα ήταν ακμή, αϋπνία, σύνδρομο Cushing και αύξηση βάρους. (31)

Από αυτούς, τρεις εμφάνισαν σοβαρές παρενέργειες λόγω της θεραπείας με στεροειδή.

Στη κλινική δοκιμή για την αιμορροφιλία Β, 24% των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σχετίζονταν με τη χρήση των στεροειδών, και όχι με την ίδια τη γονιδιακή θεραπεία. (42)

Παρότι υπάρχει η δυνατότητα να αντιμετωπιστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τη χρήση των κορτικοστεροειδών και των ανοσοκατασταλτικών, είναι εξαιρετικά σημαντικό να ενημερώνουν τους ασθενείς που ενδιαφέρονται να λάβουν τη γονιδιακή θεραπεία, και τις οικογένειές τους, σχετικά με την ηπατική φλεγμονή και τη θεραπεία της.

Το ταξίδι της γονιδιακής θεραπείας δεν θα πρέπει ωστόσο να είναι μοναχικό.

Σε επαγγελματικό επίπεδο, οι ιατρικές/επιστημονικές ομάδες και οι οργανώσεις ασθενών θα πρέπει να είναι έτοιμες να στηρίξουν τους ασθενείς που θα επιλέξουν να λάβουν τη γονιδιακή θεραπεία.

Σε ατομικό επίπεδο, όλη η οικογένεια του ασθενούς, και ιδιαίτερα οι σύντροφοι ή οι φροντιστές τους, θα πρέπει να συμπεριληφθούν και να ενημερωθούν σχετικά με τις πιθανές παρενέργειες.

Οι σύντροφοι των ασθενών θα πρέπει επίσης να γνωρίζουν την σημασία της αντισύλληψης (αντισυλληπτικές μέθοδοι φραγμού) και άρα της αποφυγής εγκυμοσύνης, για ένα χρονικό διάστημα.

Μια μακροχρόνια αγωγή με στεροειδή, αλλά και μια ανοσοκατασταλτική θεραπεία, μπορεί να είναι δύσκολο για τον ασθενή να τη διαχειριστεί.

Παρακάτω ακολουθούν μια σειρά από αποσπάσματα από το « Exigency Study » που σχετίζονται με τη χρήση κορτικοστεροειδών και ανοσοκατασταλτικών για τη διαχείριση της ηπατικής φλεγμονής σε μια κλινική δοκιμή για τη γονιδιακή θεραπεία της αιμορροφιλίας. (43)

Ασθενής ο οποίος έλαβε στεροειδή και εμφάνισε ήπιες παρενέργειες:

«Είναι δύσκολο να το εξηγήσω, αλλά όταν ήμουν στα στεροειδή, πιθανότατα βρισκόμουν στην καλύτερη στιγμή της ζωής μου. Ναι, οπότε ήμουν τυχερός που δεν παρουσίασα καθόλου παρενέργειες. Αλλά τότε, μέσα σχεδόν σε μια νύχτα από τη στιγμή της λήψης των στεροειδών, ο πόνος στον αστράγαλο έγινε αρκετά έντονος....δεν θα έλεγα ότι έφυγε εντελώς... αλλά σίγουρα ελαττώθηκε».

Συμμετέχων ασθενής που έκανε χρήση στεροειδών και εμφάνισε σοβαρές παρενέργειες:

«Αισθάνομαι πραγματικά μανιακός. Βγήκα πχ. έξω για τρέξιμο στις τρεις η ώρα το πρωί; (και είχα αυτή την υπερευαισθησία στα χέρια.»

Μέλος της οικογένειας ενός συμμετέχοντος στη δοκιμή:

«Θύμωνα γι' αυτό όλη την ώρα, λέγοντας διαρκώς: "Το μετανιώνω. Γιατί την έκανα αυτή τη χαζομάρα;". Επομένως, η περίοδος εκείνη ήταν μια πραγματικά σκοτεινή περίοδος».

Ενσωμάτωση (πιθανοί κίνδυνοι εμφάνισης καρκίνου/καρκινογένεσης)

Ενσωμάτωση σημαίνει ότι το σύστημα γονιδιακής μεταφοράς στη γονιδιακή αυτή θεραπεία, δηλ. ο ικός φορέας, συνδυάζεται με το DNA του λήπτη της γονιδιακής θεραπείας.

Αυτή η ενσωμάτωση μπορεί να αποδειχθεί ανησυχητική, ειδικά σε περιπτώσεις όπου ο ικός φορέας ενσωματώνεται κοντά σε γονίδια που είναι πιο επιρρεπή στην καρκινογένεση (δηλ. ογκογονίδια).

Αρχικά πιστεύονταν ότι, το σύστημα παράδοσης της πρώτης γενιάς γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία, δηλ. ο φορέας AAV, δεν θα εισάγονταν/ενσωματώνονταν στα κύτταρα. (44)

(Η γονιδιακή θεραπεία για την αιμορροφιλία χρησιμοποιεί έναν φορέα AAV ως σύστημα παράδοσης.)

Ωστόσο, προκαταρκτικές μελέτες σε σκύλους αλλά και ανθρώπους έχουν δείξει ότι υπάρχει, στην πραγματικότητα, ένας μικρός βαθμός ενσωμάτωσης. (45–47)

Το θέμα βρίσκεται στο ότι δεν ξέρουμε ακόμα εάν η ενσωμάτωση του φορέα AAV σε θέσεις του DNA που βρίσκονται κοντά σε ογκογονίδια, θα μπορούσε μακροπρόθεσμα να προκαλέσει καρκίνο. (44)

Κατά τη στιγμή της συγγραφής αυτού του εγχειριδίου γνωρίζουμε τέσσερις περιπτώσεις καρκίνου, ανάμεσα σε (44) πολλαπλές κλινικές δοκιμές γονιδιακών θεραπειών, με

περισσότερους από 200 ασθενείς: έναν στο αίμα, έναν στις αμυγδαλές, έναν στον σιελογόνο αδένα, και έναν στο ήπαρ. (38,48,49,50)

Και στα τέσσερα είδη καρκίνου, οι ερευνητές που αξιολόγησαν τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών, διαπίστωσαν ότι είναι μάλλον απίθανο η γονιδιακή θεραπεία που χορηγήθηκε σε αυτές τις δοκιμές, να προκάλεσε τους καρκίνους.

- Η περίπτωση του καρκίνου των αμυγδαλών, εντοπίστηκε σε δοκιμή γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία Β, στην οποία συμμετείχαν 8 ασθενείς. (49)

Οι ερευνητές προχώρησαν σε βιοψία και ανέφεραν ότι δεν υπήρχαν ενδείξεις ενσωμάτωσης του φορέα AAV της γονιδιακής θεραπείας, στους όγκους.

Επομένως, κατέληξαν στο ότι δεν υπάρχει καμία αιτιώδης σύνδεση με τη γονιδιακή θεραπεία για την αιμορροφιλία Β».

Έκτοτε η δοκιμή διακόπηκε λόγω έλλειψης επίδρασης της γονιδιακής θεραπείας σε αυτή.

- Στην περίπτωση του καρκίνου του ήπατος, αυτός εμφανίστηκε κατά την κλινική δοκιμή της γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία Β. (48)

Οι έρευνες ανέφεραν ότι είναι η οποιαδήποτε αιτιώδης συνάφεια σχέση μεταξύ της γονιδιακής θεραπείας και του καρκίνου ήταν μάλλον απίθανη» και παρατήρησαν ότι, λόγω του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς, υπήρχε προϋπάρχων κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του ήπατος.

- Στην περίπτωση του καρκίνου στον σιελογόνο αδένα, αυτός παρουσιάστηκε στη φάση II της δοκιμής της γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία Α, με συμμετέχοντες 13 ασθενείς. (38)

Η έρευνα έδειξε ότι δεν υπήρξε καμία ενσωμάτωση του φορέα της γονιδιακής θεραπείας σε τμήματα των γονιδίων που είναι γνωστά για την πρόκληση αυτού του τύπου καρκίνου.

Έτσι, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο καρκίνος ήταν απίθανο να σχετίζεται με τη γονιδιακή θεραπεία για την αιμορροφιλία Α.

Στη φάση III της κλινικής δοκιμής, με 134 συμμετέχοντες ασθενείς, μια δεύτερη περίπτωση αιματολογικού καρκίνου σημειώθηκε. (50)

Κατά τη στιγμή της συγγραφής αυτής της έκθεσης, οι ερευνητές αναμένουν τα αποτελέσματα από όλη την ανάλυση της αλληλουχίας του γονιδιώματος, ωστόσο η εταιρεία αρχικά ανέφερε ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά στην ποσότητα του φορέα, μεταξύ των υγιών αιμοσφαιρίων και των καρκινικών αιμοσφαιρίων.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να δείχνουν οποιοδήποτε βραχυπρόθεσμο κίνδυνο καρκίνου, σχετιζόμενο με τη γονιδιακή θεραπεία.

Ο πιθανός, μακροπρόθεσμος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου που συνδέεται με γεγονότα ενσωμάτωσης του φορέα, παραμένει επίσης άγνωστος.

Θα χρειαστούμε δεδομένα, σε πληθώρα ασθενών και για πολλά χρόνια, προκειμένου να μπορέσουμε να αξιολογήσουμε τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου λόγω της γονιδιακής θεραπείας, συγκρίνοντας τον κίνδυνο αυτό στους ασθενείς με αιμορροφιλία, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι κανονιστικοί φορείς απαιτούν από τις εταιρείες να συλλέγουν, μακροπρόθεσμα, δεδομένα γύρω από την ιατρική μεταθεραπευτική παρακολούθηση (15τίας) όσων λαμβάνουν τη γονιδιακή θεραπεία.

Είναι σημαντικό να παραμένουμε σε επαγρύπνηση και να ακολουθούμε αυτά τα δεδομένα.

Συγκρισιμότητα

Πολλές γονιδιακές θεραπείες έχουν αναπτυχθεί για μια σειρά από άλλες ασθένειες που συνοδεύονται από σημαντική υποβάθμιση της ποιότητας ζωής και χαμηλό προσδόκιμο ζωής. (51)

Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι παθήσεις αυτές έχουν διαθέσιμες, πολύ λίγες επαρκείς -ή και καθόλου- εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Αντίθετως, οι θεραπευτικές εξελίξεις στο χώρο της αιμορροφιλίας είναι εξαιρετικά σημαντικές, με πολλά διαθέσιμα, ασφαλή και αποτελεσματικά φαρμακευτικά προϊόντα, τόσο για κατ' απαίτηση όσο και για προφυλακτική θεραπεία. (10)

Οι θεραπείες αυτές μειώνουν τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, σε σημείο που αγγίζει αυτή του γενικού πληθυσμού.

Η γονιδιακή θεραπεία έρχεται να προστεθεί σε αυτές τις θεραπευτικές επιλογές.

Οι κανονιστικοί φορείς έχουν παραχωρήσει υπό όρους άδεια κυκλοφορίας για την πρώτη γονιδιακή θεραπεία στο χώρο μας (δηλ. για την αιμορροφιλία A, βλ. παραπάνω). (5)

Αυτό σημαίνει ότι το όφελος/ρίσκο της θεραπευτικής αυτής προσέγγισης για τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, κρίνεται θετικό. (53)

Η άδεια κυκλοφορίας χορηγείται αρχικά για ένα έτος, με τα δεδομένα να αναφέρονται συχνά στις ρυθμιστικές αρχές, ως μέρος του σχεδίου ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Στη συνέχεια θα υπάρξει αξιολόγηση για το αν η άδεια θα ανανεωθεί ή θα αποσυρθεί.

Ο EMA καθιστά διαθέσιμα τα σχέδια για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου για ένα συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο μπορεί κανείς να βρει στην επίσημη ιστοσελίδα του EMA, στην κατηγορία με τα προϊόντα.

Η προσέγγιση αυτή χρησιμοποιείται σε όλες τις γονιδιακές θεραπείες, για οποιαδήποτε πάθηση και σε πολλά άλλα φάρμακα, προκειμένου να μπορέσουμε εντοπίσουμε πιθανά προβλήματα που μπορεί να προκύψουν, σε πραγματικές συνθήκες.



Η βασική διαφορά μεταξύ της γονιδιακής θεραπείας και των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων είναι ότι η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί μια εφάπαξ θεραπεία, ανεξαρτήτως επιτευχθείσας αντίδρασης.

Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν σαφή, συνεκτική και δομημένη πληροφόρηση, προκειμένου να μπορέσουν να ζυγίσουν τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της συγκεκριμένης θεραπευτικής προσέγγισης, με βάση τις δικές τους ζωές και τις δικές τους ατομικές εμπειρίες. (54,55)

Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι ο πληθυσμός των ασθενών που πληροί τις προϋποθέσεις και εν τέλει θα κριθεί κατάλληλος για να λάβει τη γονιδιακή θεραπεία, θα είναι σίγουρα μεγαλύτερος από αυτόν που τελικά θα αποφασίσει να τη λάβει.

Ποικίλα ενδιαφερόμενα μέρη αναπτύσσουν πολλαπλές προσεγγίσεις προκειμένου να διασφαλίσουν μια διαδικασία από κοινού λήψης αποφάσεων, για όσους σκέφτονται να λάβουν τη γονιδιακή θεραπεία. (56–59)

Οι υποψήφιοι για τη γονιδιακή θεραπεία θα πρέπει να κάνουν την επιλογή αυτή, έχοντας πλήρη επίγνωση της πιθανής απουσίας αρχικής απόκρισης/αντίδρασης, την πιθανή χρήση στεροειδών/ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, τις πιθανές βραχυπρόθεσμες αλλά και μακροπρόθεσμες παρενέργειες, καθώς και την απώλεια της έκφρασης του παράγοντα με την πάροδο του χρόνου.

Το να εξασφαλίσουμε πλήρη και ουσιαστική ενημέρωση των ασθενών για το σύνολο των - θετικών ή αρνητικών- αποτελεσμάτων, μπορεί να αποτελέσει σημαντική πρόκληση.

Ωστόσο, οι Εθνικές Οργανώσεις Μελών (NMO) θα πρέπει να καταβάλουν κάθε δυνατή προσπάθεια προκειμένου να στηρίξουν τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, λαμβάνοντας υπόψιν όλες τις πτυχές γύρω από την λήψη της, κατά το δυνατόν, καλύτερα ενημερωμένης απόφασης.

Επιπλέον, οι Εθνικές Οργανώσεις Μελών (NMOs) θα πρέπει να συνεργαστούν με τα κέντρα, προκειμένου να διασφαλίσουν ότι αντιμετωπίζονται όλα τα ζητήματα, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής μεταμέλειας και απώλειας ταυτότητας.

Οι υποψήφιοι για τη γονιδιακή θεραπεία θα πρέπει να γνωρίζουν ότι καμία απόφαση δεν είναι οριστική μέχρι τη στιγμή της έγχυσης του γονιδίου.

Παρά τις άγνωστες συνιστώσες και όλες τις πιθανές παρενέργειες, οι ασθενείς που λαμβάνουν τη γονιδιακή θεραπεία κατά τις κλινικές δοκιμές, σε γενικές γραμμές αναφέρουν μια μετρήσιμη βελτίωση της ποιότητας ζωής. (60,10)

Το πώς ορίζεται η επιτυχία της γονιδιακής θεραπείας είναι διαφορετικό για τον κάθε υποψήφιο, και κάθε ασθενής που σκέφτεται να λάβει τη θεραπεία αυτή, θα πρέπει να έχει μια σαφή εικόνα του πώς θα δείχνει αυτό για τους ίδιους.



Για το λόγο αυτό, το βάρος πέφτει στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, τους επαγγελματίες υγείας και τις οργανώσεις ασθενών, να εξασφαλίσουν ότι ο κάθε υποψήφιος για τη γονιδιακή θεραπεία έχει χρόνο να συζητήσει για όλες τις διαθέσιμες επιλογές καθώς και τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα τους.

Οι υποψήφιοι δεν πρέπει να πιεστούν να υποβληθούν σε οποιαδήποτε θεραπεία χωρίς πρώτα να έχουν κατανοήσει πλήρως τις συνέπειές της.

Τα άτομα αυτά θα χρειαστούν στήριξη αλλά και κατάλληλη πληροφόρηση, έτσι ώστε να μπορέσουν να κάνουν την καλύτερη δυνατή επιλογή, που θα ταιριάζει με το προφίλ και τον τρόπο ζωής τους.

Οι υποψήφιοι που εν τέλει θα επιλέξουν να λάβουν τη γονιδιακή θεραπεία, θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη στήριξη αυτή και μετά την έγχυση τους, καθώς και κατά την προσπάθειά τους να διαχειριστούν τις προσδοκίες τους.

Οι οργανώσεις ασθενών πρέπει να συνεργαστούν με όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι ανάγκες αυτές ικανοποιούνται για να βοηθήσουν σε αυτή τη διαδικασία.

Πώς θα πρέπει να αποφασίσουν οι ασθενείς για το αν θα λάβουν τη γονιδιακή θεραπεία;

Πλέον, αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο, ότι η από κοινού λήψη αποφάσεων (SDM) αποτελεί το μέλλον στην επιλογή θεραπείας και φροντίδας εντός του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης. (62–65)

Η από κοινού λήψη αποφάσεων (SDM) αποτελεί μια μεθοδολογία που στοχεύει στην αντιμετώπιση ενός ιατρικού ζητήματος με βάση ιατρικά δεδομένα, αλλά και

τις προτιμήσεις και τις εμπειρίες του κάθε ασθενούς. Πρόκειται για μια συνεργατική προσέγγιση μεταξύ κλινικών ιατρών και ασθενών, η οποία θέτει τους ανθρώπους στο επίκεντρο της λήψης απόφασης, σχετικά με την θεραπεία και τη φροντίδα τους.

Η σημασία των μηχανισμών της από κοινού λήψης αποφάσεων (SDM) στη γονιδιακή θεραπεία:

Για άτομα με αιμορροφιλία που σκέφτονται να λάβουν γονιδιακή θεραπεία, η διαδικασία της SDM θα πρέπει:

- Να σέβεται το δικαίωμα του ασθενούς να συμμετάσχει σε συζητήσεις και διαδικασίες λήψης αποφάσεων αναφορικά την θεραπεία και τη φροντίδα τους, από κοινού με τους επαγγελματίες υγείας.
- Να προσφέρει φροντίδα και στήριξη, λαμβάνοντας υπόψη τις ανάγκες και τις προτιμήσεις των ασθενών.

- Να προσπαθεί να κάνει τον ασθενή να αισθανθεί ότι έχει τη δύναμη να αποσαφηνίσει τυχόν ζητήματα που σχετίζονται με τη θεραπεία και τη φροντίδα του, μαζί με τους επαγγελματίες υγείας.

- Να αποτελεί μια συνεχή, εν εξελίξει διαδικασία, καθώς οι ανάγκες και οι προτιμήσεις του ασθενούς θα εξελίσσονται.

ο Επομένως, οποιεσδήποτε αποφάσεις σχετικά με την θεραπεία και την φροντίδα, θα πρέπει συνεχώς να επανεξετάζονται.

ο Ο ασθενής και ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να λαμβάνουν από κοινού αποφάσεις πάνω σε μελλοντικές προσεγγίσεις και στρατηγικές.

- Να εμπλέκει τους συντρόφους ή άλλα μέλη της οικογένειας, όταν αυτό χρειάζεται, ειδικά όσον αφορά τις αντισυλληπτικές μεθόδους φραγμού, ή εάν άλλα φάρμακα που καθίστανται απαραίτητα επηρεάζουν την οικογένεια του ασθενούς.

ο Η συμπερίληψή τους θα ενισχύσει την υποστήριξη του ασθενούς κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας τους.

- Να σέβεται το δικαίωμα των ασθενών να αλλάξουν γνώμη ή να αρνηθούν τη γονιδιακή θεραπεία οποιαδήποτε στιγμή πριν από την έγχυση και να τους στηρίξει στην εξάσκηση αυτού του δικαιώματος, εάν τελικά το επιλέξουν.

ο Αν και κάτι τέτοιο μοιάζει προφανές, εξωτερικές πιέσεις θα μπορούσαν να κάνουν τον ασθενή να αισθανθεί άβολα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας από κοινού λήψης αποφάσεων (SDM).

ο Εν τέλει, πρόκειται για μια δυνητικά καθοριστική απόφαση, που θα παραμείνει για το υπόλοιπο της ζωής τόσο του ασθενούς όσο και της οικογένειας του.

ο Έκφραση συμφωνίας με τη μορφή υπογεγραμμένου μνημονίου συμφωνίας από τον ασθενή, μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη για την τελική απόφαση. Ανάλογα με την εκάστοτε εθνική νομοθεσία, κάτι τέτοιο μπορεί να μην είναι δεσμευτικό, αλλά μπορεί να βοηθήσει τον ασθενή να πάρει μια τελική απόφαση.

Για τους κλινικούς γιατρούς που εξετάζουν το ενδεχόμενο χορήγησης γονιδιακής θεραπείας, η διαδικασία SDM θα μπορούσε να τους βοηθήσει:

- Να διαχειριστούμε την ευθύνη της σύστασης της σωστής θεραπείας για τον ασθενή, την κατάλληλη στιγμή της ζωής του.

- Να παρουσιάσουμε τα διαθέσιμα δεδομένα όσο το δυνατόν πιο ουδέτερα.

- Να καθοδηγήσουμε τους ασθενείς που αντιμετωπίζουν δυσκολίες με αιμορραγίες, ανεπαρκές/φτωχό φαρμακοκινητικό προφίλ, φλεβική πρόσβαση, σωματική δραστηριότητα, επιβάρυνση θεραπείας κ.λπ., μέσω:



ο Λήψης θεραπευτικών αποφάσεων που θα βασίζονται σε μια ισορροπία μεταξύ των αναγκών και των προσδοκιών τους. (Για παράδειγμα, ό,τι είναι κατάλληλο για έναν ηλικιωμένο ασθενή δεν θα ήταν απαραίτητα κατάλληλο για ένα νεότερο και πιο ενεργητικό άτομο.)

ο Καταλληλότητας υποψηφίων για λήψη της θεραπείας, ανησυχιών σχετικά με τις πιθανές παρενέργειες, ανησυχιών σχετικά με το ρίσκο και το όφελος καθώς και επίγνωση ενός φάσματος πιθανών αποτελεσμάτων.

- Να κινηθούμε πέρα από την αξιολόγηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία με βάση κυρίως κλινικά αποτελέσματα, προς την ενσωμάτωση αποτελεσμάτων και προοπτικών που να σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή.

Αυτή η πιο ολιστική προσέγγιση επιτρέπει:

ο Η ποιότητα ζωής ενός ασθενούς να τίθεται στο επίκεντρο.

ο Την κατανόηση των πιθανών βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων κινδύνων και οφελών.

- Να βρούμε έναν τρόπο να πραγματοποιούμε ολοκληρωμένες, περιεκτικές και κατανοητές συζητήσεις προσαρμοσμένες στο αρχικό επίπεδο γνώσεων, ενδιαφέροντος και εκπαίδευσης του ασθενούς αναφορικά με τις θεραπευτικές αυτές επιλογές. (Για παράδειγμα, χρησιμοποιώντας μια μέθοδο επιβεβαίωσης επικοινωνίας (μέθοδος "δείξε μου")* για την αξιολόγηση του βαθμού κατανόησης των πληροφοριών που μεταδόθηκαν.)

[*Η μέθοδος διδασκαλίας, που ονομάζεται επίσης μέθοδος "δείξε μου", είναι μια μέθοδος επιβεβαίωσης επικοινωνίας που χρησιμοποιείται από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης για να επιβεβαιώσουν εάν ένας ασθενής κατανοεί αυτό που τους εξηγείται.]

Στο πλαίσιο της γονιδιακής θεραπείας, η προσέγγιση αυτή είναι θεμελιώδης.

Οι υποψήφιοι για τη γονιδιακή θεραπεία θα πρέπει να έχουν πολλαπλές ευκαιρίες να εμπλακούν σε συζητήσεις, έτσι ώστε να είναι ενημερωμένοι γύρω από τη γονιδιακή θεραπεία και να μπορούν να ελέγξουν τη γνώση και την αντίληψη τους γύρω από αυτήν.

Θα πρέπει λοιπόν να έχουν τη δυνατότητα να πραγματοποιούν συναντήσεις με συνομηλίκους που έχουν λάβει ή σκέφτονται να λάβουν τη γονιδιακή θεραπεία, είτε σε συναντήσεις ένας προς έναν, είτε ομαδικά.

Οι οργανώσεις ασθενών θα πρέπει να συνεργαστούν με τα κέντρα θεραπείας της αιμορροφιλίας, προκειμένου να εξασφαλίσουν ότι ο δρόμος προς τη λήψη αποφάσεων για όλους τους ανθρώπους με αιμορροφιλία που σκέφτονται να λάβουν τη γονιδιακή θεραπεία, είναι βελτιστοποιημένος.

Αυτό μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το προ-γονοδιακό (GT) επίπεδο γνώσης, εκπαίδευσης ή προηγούμενης δέσμευσης και ενασχόλησης του κάθε ασθενούς.



Οι οργανώσεις ασθενών και τα κέντρα θεραπείας για την αιμορροφιλία, θα πρέπει να συνεργάζονται με ψυχολόγο ή/και γονιδιακό σύμβουλο, ως μέρος της διαδικασίας λήψης αποφάσεων, προκειμένου να διασφαλίσουν ότι κρίσιμα ζητήματα θα τίθενται επί τάπητος σε διαφορετικά στάδια της SDM διαδικασίας.

Είναι σημαντικό το ότι η διαδικασία SDM δεν σταματά μετά την έγχυση της γονιδιακής θεραπείας. Η διαδικασία αυτή θα πρέπει να συνεχιστεί και μετά την έγχυση, προκειμένου να βοηθήσει τα άτομα να αντιμετωπίσουν τη νέα τους κανονικότητα.

Για τους περισσότερους, αυτό μπορεί να μην αποτελεί πρόβλημα, ωστόσο υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων απώλειας ταυτότητας, λύπης/μετάνοιας για χαμένες ευκαιρίες, ανησυχίας για απώλεια των επιπέδων παράγοντα αλλά και απώλεια της επαφής με το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.

Οι ανησυχίες αυτές συχνά αντιμετωπίζονται εύκολα, αλλά η μη έγκαιρη αντιμετώπισή τους μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα για το άτομο.

Είναι κρίσιμο για τις οργανώσεις ασθενών και τα κέντρα θεραπείας, να παρέχουν ένα σύστημα στήριξης.

Σε ορισμένους θεραπευτικούς τομείς, οι ρυθμιστικές αρχές προτείνουν συγκεκριμένα εκπαιδευτικά προγράμματα και η αναγνώριση μιας ενημερωμένης και εμπειριστατωμένης λήψης αποφάσεων αποτυπώνεται μέσω της υπογραφής "συμφωνιών κατανόησης".

Για παράδειγμα, στην Πορτογαλία όταν ένας ασθενής αλλάζει από το ένα είδος θεραπείας στο άλλο υπάρχει νομική απαίτηση να υπάρξει σχετική συζήτηση καθώς και υπογεγραμμένη συμφωνία.

Σε άλλες χώρες δεν υπάρχει νομική απαίτηση, αλλά η πρακτική εξακολουθεί να υπάρχει προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι πληροφορίες παρήχθησαν και συζητήθηκαν, και από τα δύο μέρη, ως μέρος της διαδικασίας SDM.

Οι οργανώσεις ασθενών σε συνδυασμό με τους κλινικούς γιατρούς της χώρας, θα πρέπει να αναπτύξουν τα εκπαιδευτικά μοντέλα και τις πρακτικές με βάση την SDM, για το σύνολο των θεραπειών, αλλά κυρίως για τη γονιδιακή θεραπεία.

Οι πρακτικές αυτές θα πρέπει να λαμβάνουν χώρα στην κλινική και να υποστηρίζονται και εκτός αυτής, προκειμένου να βοηθήσουν όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη να διασφαλίσουν μια πλήρως ενημερωμένη απόφαση από την πλευρά του ασθενούς.

Πώς θα πρέπει να αντιμετωπίζουν οι ασθενείς την αβεβαιότητα;

Η γονιδιακή θεραπεία είναι μια μη αναστρέψιμη εφάπαξ θεραπεία που μπορεί να προσφέρει σημαντικά οφέλη σε πολλά άτομα.



Ωστόσο, μια ψύχραιμη εξέταση των οφελών, των κινδύνων, του άγνωστου και των αβεβαιοτήτων, θα πρέπει να γίνεται από κάθε χώρα, και μάλιστα από κάθε άτομο, που σκέφτεται σοβαρά να λάβει τη γονιδιακή θεραπεία.

Αποτελεί ορόσημο το να έχεις την πρώτη αδειοδοτημένη γονιδιακή θεραπεία για την αιμορροφιλία και να κατέχεις ιατρικά στοιχεία που δείχνουν σημαντική έκφραση του παράγοντα στους περισσότερους συμμετέχοντες στις κλινικές δοκιμές, γεγονός που μπορεί να προσφέρει μια πολύ σημαντική βελτίωσή της αιμορροφιλίας τους για αρκετά χρόνια.

Ωστόσο, θα πρέπει επίσης να γνωρίζουμε τις σημαντικές αβεβαιότητες που εντοπίζονται γύρω από τη συγκεκριμένη θεραπεία, όπως αυτές περιγράφονται παντού στο παρόν έγγραφο, αλλά και γύρω από άλλες γονιδιακές θεραπείες για την αιμορροφιλία.

Πάσχοντες με αιμορροφιλία, κλινικοί γιατροί, οργανώσεις ασθενών και οι πληρωτές, θα πρέπει όλοι να έρθουν αντιμέτωποι με αυτές τις αβεβαιότητες και να τις συνυπολογίσουν κατά τη διαδικασία λήψης αποφάσεων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αποκτήσουν έναν επαρκή βαθμό γνώσης σχετικά με τα οφέλη, τους κινδύνους και τις αβεβαιότητες, καθώς και επαρκή αυτεπίγνωση ώστε να μπορούν να αναγνωρίζουν τους καταλύτες των δικών τους αποφάσεων, καθώς και τις προσδοκίες τους. Θα πρέπει να είναι προετοιμασμένοι για ένα φάσμα πιθανών αποτελεσμάτων και να είναι σίγουροι με αυτά, προκειμένου να λάβουν μια πλήρως ενημερωμένη απόφαση.

Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να διασφαλίσουν ότι σε κάθε άτομο που κρίνεται κατάλληλο και ενδιαφέρεται να λάβει τη γονιδιακή θεραπεία, θα πρέπει να παρέχονται όλες οι απαραίτητες πληροφορίες, προκειμένου να μπορεί να γνωρίζει τις υπάρχουσες αβεβαιότητες και έτσι να μπορεί να λάβει μια πλήρως ενημερωμένη απόφαση.

Στους πληρωτές δεν αρέσει η αβεβαιότητα. Προγράμματα πρόσβασης και μοντέλα πληρωμής μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστούν προκειμένου διασφαλιστεί ένας επιμερισμός του κινδύνου μεταξύ της εταιρείας που εμπορεύεται τη γονιδιακή θεραπεία και του πληρωτή.

Ο δημοσιονομικός αντίκτυπος θα μπορούσε να είναι πολύ μεγάλος και ενδέχεται να περιορίσει την πρόσβαση ή τον αριθμό των ανθρώπων που μπορεί να έχουν πρόσβαση (στη γονιδιακή) σε μια χώρα.

Οι πληρωτές δεν θα θέλουν να πληρώσουν ολόκληρο το κόστος για μια θεραπεία η οποία μπορεί να μην έχει αποτέλεσμα ή και να σταματήσει να είναι αποτελεσματική για κάποιους.

Ένα μοντέλο ετήσιας πληρωμής βασισμένο σε εισοδηματικά κριτήρια με καθορισμένα αποτελέσματα (όπως έκφρασης παράγοντα, χρήση θεραπείας ή ανάγκη επιστροφής στην προφύλαξη) για μια συμφωνημένη ή ευέλικτη χρονική περίοδο, θα ερχόταν αντιμέτωπο με πολλές από αυτές τις οικονομικές αβεβαιότητες.



Οι χώρες ίσως δηλώσουν ότι επί του παρόντος δεν έχουν μηχανισμούς για να το επιτύχουν αυτό, αλλά τώρα είναι ο καιρός για να ξεκινήσουν αυτό το έργο.

Οι οργανώσεις ασθενών θα πρέπει να εμπλακούν με όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη.

Με τους ασθενείς, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκπαίδευση των ατόμων με αιμορροφιλία, με το να παρέχουν πληροφορίες πάνω σε όλες τις πτυχές των θεραπειών, στην κατανόηση των δοκιμών αλλά και την κατανόηση μέσω εργαστηρίων ή άλλων κατάλληλων διαδράσεων και πάντοτε σε στενή συνεργασία με κλινικούς ιατρούς και hub-and-spoke κέντρα (κέντρα διανομής και ανταλλαγής πληροφοριών), προκειμένου διασφαλίσουν ότι οι ασθενείς λαμβάνουν αυτές τις εξαιρετικά σημαντικές προσωπικές αποφάσεις, όντας πολύ καλά προετοιμασμένοι με γνώση, κατανόηση των οφελών των κινδύνων και των αβεβαιοτήτων και σαφή αντίληψη αλλά και δέσμευση απέναντι στην επαναληπτική εξέταση και ιατρική παρακολούθηση που απαιτείται.

Με τους κλινικούς γιατρούς να εργάζονται προκειμένου να καθορίσουν τις βέλτιστες πρακτικές για την μεταφορά της γονιδιακής θεραπείας και να διασφαλίσουν ότι η από κοινού λήψη αποφάσεων θα αποτελέσει βασική συνιστώσα της αξιολόγησης.

Τέλος με τους πληρωτές, να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση των ανησυχιών αναφορικά με τις οικονομικές αβεβαιότητες και να αναπτύξουν μεθόδους πληρωμής που θα ικανοποιούν τις ανάγκες των πληρωτών, θα διαχειρίζονται τα ερωτηματικά των κλινικών ιατρών και δεν θα καθιστούν την πρόσβαση στην όλη διαδικασία υπερβολικά δυσχερή για τον ασθενή.

Θα πρέπει οι ασθενείς να λάβουν τη γονιδιακή θεραπεία τώρα ή να περιμένουν για την "έκδοση νέας γενιάς";

Όπως αναφέρεται και στο παρόν έγγραφο, ζούμε σε μια εποχή ισχυρής και ταχείας επιστημονικής προόδου.

Ήδη από τη στιγμή της σύλληψης της γονιδιακής θεραπείας, ως ιδέας, η αιμορροφιλική κοινότητα ανέμενε την ευκαιρία να «θεραπευτεί».

Οι πρόσφατες εξελίξεις και οι επικείμενες κανονιστικές εγκρίσεις για τη γονιδιακή θεραπεία AAV για την θεραπεία της αιμορροφιλίας, είναι κάτι που πρέπει να γιορτάζεται.

Κρατούν μέσα τους την υπόσχεση μιας ουσιαστικής, λειτουργικής θεραπείας ή μιας παρατεταμένης περιόδου κατά την οποία το άτομο θα ζει χωρίς αιμορροφιλία, για πολλούς αλλά όχι για όλους.

Για ποιόν είναι κατάλληλη και ποιός θα πρέπει να πει το «ναι» σε αυτήν, είναι μια επιστημονική αλλά και προσωπική απόφαση.

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ της γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία Α και της γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία Β.



Ενώ και οι δύο θεραπείες προσφέρουν ελπίδα για μείωση του άχθους της θεραπείας και μια βελτιωμένη ποιότητα ζωής, τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής για την γονιδιακή θεραπεία δείχνουν ότι τα άτομα με αιμορροφιλία Β είναι πιο κοντά στην επίτευξη μιας ανθεκτικής και λειτουργικής θεραπείας, μιας θεραπείας που μπορεί να τους ανακουφίσει και να τους απαλλάξει από την ανάγκη να βρίσκονται σε διαρκή προφύλαξη, σε σχέση με τα άτομα με αιμοφιλία Α.

Το αν θα λάβουν τώρα τη γονιδιακή θεραπεία πρώτης γενιάς ή αν θα περιμένουν για την επόμενη, απαιτεί προσεκτικά ενημερωμένη και εμβριθή συζήτηση.

Αν και δεν υπάρχει καμία βεβαιότητα ότι η όποια κλινική δοκιμή θα οδηγήσει σε εμπορεύσιμη θεραπεία (θεραπεία διαθέσιμη στο εμπόριο), επιπλέον ή "δεύτερης γενιάς" γονιδιακές θεραπείες θα είναι ενδεχομένως διαθέσιμες τόσο για την αιμορροφιλία Α όσο και για την αιμορροφιλία Β μέσα στην επόμενη δεκαετία.

Το πώς αυτές θα συγκριθούν με τις πρώτες εγκεκριμένες θεραπείες, είναι άγνωστο. Υπάρχουν πολλά ακόμη που δεν γνωρίζουμε για την γονιδιακή θεραπεία. Απαιτείται επιπλέον έρευνα πάνω σε πολλά ακόμη αναπάντητα ερωτήματα γύρω από την ασφάλεια, την μεταβλητότητα και την ανθεκτικότητα της απόκρισης (στη θεραπεία). Υπάρχουν επίσης ακόμη πολλά κενά/ερωτηματικά. Το μόνο βέβαιο είναι ότι δεν γνωρίζουμε τις απαντήσεις σε όλες τις ερωτήσεις. Χρειαζόμαστε έρευνα προκειμένου να τις απαντήσουμε.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτήν την αβεβαιότητα, η εκπαίδευση, η στοχαστική συζήτηση και η από κοινού λήψη αποφάσεων μεταξύ του ατόμου που ζει με αιμορροφιλία, της οικογένειάς του και του θεράποντα ιατρού του, είναι απαραίτητες.

Η λήψη απόφασης πραγματώνεται μέσω μιας επαναληπτικής διαδικασίας.

Παρότι κάποιος μπορεί να αποφασίσει να περιμένει για μια γονιδιακή θεραπεία "μελλοντικής γενιάς", με την ελπίδα μιας μεγαλύτερης βεβαιότητας αποτελέσματος, αυτό δεν σημαίνει ότι δεν υπάρχουν λόγοι για να σκεφτείς τη γονιδιακή θεραπεία ως επιλογή, ή άλλες ευκαιρίες και μεθόδους για να βελτιώσεις την θεραπεία σου και την ποιότητα ζωής σου, σήμερα.

Κάθε άτομο θα πρέπει να σκεφτεί προσεκτικά τους ατομικούς θεραπευτικούς του στόχους, το πώς το να ζούμε με αιμορροφιλία επηρεάζει τη ζωή μας σήμερα, και εάν αυτό παρεμβαίνει στην ικανότητά μας να επιτύχουμε μελλοντικά τους στόχους ζωής μας.

Ο καθένας από εμάς θα δείξει διαφορετική ανοχή στο ρίσκο αλλά και διαφορετική άνεση απέναντι στην αβεβαιότητα.

Οι οργανώσεις ασθενών θα πρέπει να αντιμετωπίσουν αυτά τα ερωτήματα και δυστυχώς δεν υπάρχουν απλές απαντήσεις.

Θα χρειαστεί χρόνος αλλά και συνεργασία και επικοινωνία μεταξύ ασθενών και κλινικών ιατρών, προκειμένου να αντιμετωπίσουν τις όποιες ερωτήσεις και ανησυχίες.



Οι οργανώσεις ασθενών πρέπει να εργαστούν πάνω σε αυτά τα ζητήματα, με τους ασθενείς να βοηθούν σταθμίζοντας τις επιλογές και τις προτιμήσεις τους, σε συνεργασία με μια πολυεπιστημονική ομάδα που θα σχετίζεται με τη γονιδιακή θεραπεία.

Πώς ενσωματώνουμε τη γονιδιακή θεραπεία μέσα στο υπάρχον εθνικό θεραπευτικό μοντέλο για την αιμορροφιλία;

Στην ενότητα αυτή εξετάζουμε επτά πτυχές, οι οποίες θα απαιτήσουν την προσοχή όλων των ενδιαφερομένων μερών σε εθνικό επίπεδο.

Προσέγγιση Hub-and-Spoke (διανομής ακτίνας-κόμβου):

Η εισαγωγή της γονιδιακής θεραπείας, αφού λάβει τη σχετική άδεια, θα είναι πολύ διαφορετική από την εισαγωγή οποιασδήποτε άλλου θεραπευτικού προϊόντος έχει δει η αιμορροφιλική κοινότητα έως τώρα.

Καθώς πρόκειται για μια πολύ διαφορετική και ιδιαίτερα σύνθετη νέα θεραπεία, θα πρέπει να ενταχθεί, να χρησιμοποιηθεί και να εποπτευθεί με τον βέλτιστο δυνατό τρόπο.

Η κοινή σύσταση του Ευρωπαϊκού Κονσόρτιουμ Αιμορροφιλίας (EHC) και της Ευρωπαϊκής Ένωσης Αιμορροφιλίας και Συναφών Διαταραχών (EAHAD) για την αρχική ένταξη αυτής της θεραπείας, περιλαμβάνεται σε δύο δηλώσεις θέσεων των EHC-EAHAD και μια εργασία (68,69)

Τα παραπάνω αναφέρουν ότι:

- Η γονιδιακή θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται και να γίνεται αντικείμενο διαχείρισης αποκλειστικά από εξειδικευμένα κέντρα ολοκληρωμένης φροντίδας για την αιμορροφιλία (ως εθνικοί κόμβοι).
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν γονιδιακή θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται από τα αιμορροφιλικά κέντρα θεραπείας, σε στενή συνεργασία και επικοινωνία με τα εξειδικευμένα κέντρα ολοκληρωμένης φροντίδας για την αιμορροφιλία (που θα λειτουργούν ως "ακτίνες" στους εθνικούς κόμβους).
- Τα αιμορροφιλικά κέντρα ολοκληρωμένης φροντίδας θα έπρεπε, ιδανικά, να έχουν προγενέστερη εμπειρία με δοκιμές γονιδιακής θεραπείας και ειδικούς οι οποίοι θα μπορούν να προσφέρουν τεχνογνωσία στην έρευνα γύρω από την γονιδιακή θεραπεία, εκπαίδευση και παρακολούθηση (συμπεριλαμβανομένης της εργαστηριακής παρακολούθησης) με σκοπό την μεγιστοποίηση των μακροπρόθεσμων οφελών των γονιδιακών θεραπειών, για τους ασθενείς.



- Τα κέντρα ολοκληρωμένης φροντίδας και τα θεραπευτικά κέντρα για την αιμορροφιλία θα πρέπει να διαχειριστούν τις όποιες ανεπιθύμητες ενέργειες και να παρέχουν τις πιο έγκαιρες, τρέχουσες και τελευταίας τεχνολογίας θεραπευτικές επιλογές, προκειμένου να μεγιστοποιήσουν τα μακροπρόθεσμα οφέλη.

- Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να καταγράφονται σε ένα κεντρικό σύστημα αναφοράς.

- Οι χώρες που διαθέτουν εξειδικευμένα κέντρα ολοκληρωμένης φροντίδας για την αιμορροφιλία, αλλά δεν έχουν πραγματοποιήσει κλινικές δοκιμές και δεν έχουν την εκπαίδευση και τα ανάλογα προγράμματα μεταφοράς γνώσης, θα πρέπει να συνδεθούν με παραρτήματα που έχουν αυτού του είδους την εμπειρία σε κλινικές δοκιμές.

Χώρες όπως η Γαλλία, η Ιρλανδία, η Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο έχουν ήδη θέσει σε λειτουργία hub-and-spoke δομές (δομές διανομής ακτίνας-κόμβου) για την αιμορροφιλία, οι οποίες προσφέρουν υπηρεσίες όπως ορθοπεδική φροντίδα, φροντίδα σε ασθενείς με αναστολές ή κέντρα αναφοράς για την νόσο Von Willebrand (VWD), φροντίδα σε ασθενείς που απαιτούν απομακρυσμένη, εξ αποστάσεως παρακολούθηση ή ασθενείς με σπάνιες αιμορραγικές διαταραχές.

Η προτεινόμενη προσέγγιση των EHC-EAHAD για την γονιδιακή θεραπεία θα αποτελούσε μια επέκταση των τύπων της ήδη υπάρχουσας δομής, με μεγαλύτερη έμφαση στην από κέντρο σε κέντρο επικοινωνία, στα στάδια της προ-έγκυσης και της μεταθεραπευτικής παρακολούθησης/επαναληπτικής εξέτασης.

Στην Ολλανδία και τη Γερμανία υπάρχουν εθνικά σχέδια, σε εξέλιξη, για τη δημιουργία αυτής της δομής για τη γονιδιακή θεραπεία.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτό το μοντέλο, παρακαλούμε δείτε την:

- Από κοινού δήλωση θέσης το 2020, των EHC-EAHAD, σχετικά με την «προώθηση του μοντέλου/ων διανομής ακτίνας-κόμβου για τη θεραπεία της αιμορροφιλίας και των σπάνιων αιμορραγικών διαταραχών που χρησιμοποιούν γονιδιακές θεραπείες. (68)

- Κοινή δημοσίευση των EAHAD-EHC σχετικά με την « μεταφορά της γονιδιακής θεραπείας που χρησιμοποιεί φορέα AAV ως σύστημα παράδοσης, μέσω των κέντρων αιμορροφιλίας

– Ανάγκη για επαναξιολόγηση των υποδομών και της ολοκληρωμένης φροντίδας ». (69)



και

- Κοινή δημοσίευση το 2022, των EAHAD-EHC, πάνω στην «γονιδιακή θεραπεία της αιμορροφιλίας: τα κέντρα κόμβου θα πρέπει να είναι κέντρα αιμορροφιλίας.»(70)

Οι οργανώσεις ασθενών θα πρέπει να συνεργαστούν με τα ενδιαφερόμενα μέρη, πάνω στη δομή στην οποία θα στηριχθεί η παράδοση της γονιδιακής θεραπείας εντός του συστήματος υγείας.

Αυτό θα περιλαμβάνει συζητήσεις για το πώς τα κέντρα θα πρέπει να οργανωθούν και να συντονιστούν μεταξύ τους προκειμένου να διασφαλίσουν ότι οι ανάγκες των ασθενών ικανοποιούνται και ότι οι ασθενείς είναι ενημερωμένοι για τον δρόμο που θα έχουν να διανύσουν.

Για να σας βοηθήσει στις συζητήσεις σας, το παρόν έγγραφο έχει παράσχει μια λίστα από πιθανά σημεία συζήτησης με τα ενδιαφερόμενα μέρη, σχετικά με τα κριτήρια για τους κόμβους, τις ακτίνες και τους συνδέσμους που απαιτούνται για τη διασφάλιση συνεχούς φροντίδας (βλ. Παράρτημα 1). Ωστόσο αυτά δεν είναι εξαντλητικά και θα διαφέρουν από χώρα σε χώρα

Εθνική Δέσμευση

Τον Ιούλιο του 2022, το Εθνικό Ίδρυμα Αιμορροφιλίας(NHF) στις Ηνωμένες Πολιτείες υπέβαλε μια αναφορά πολίτη στον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), σχετικά με την ενόψει έγκριση δύο θεραπειών γονιδιακής θεραπείας. (71)

Στο έγγραφο (κάντε κλικ εδώ ή δείτε το Παράρτημα 2), το NHF ζήτησε από τον FDA να προχωρήσει στη δημιουργία μιας στρατηγικής αξιολόγησης και μετριασμού κινδύνου (REMS) - μια απαραίτητη προϋπόθεση για την έγκριση αυτών των γονιδιακών θεραπειών.

Ζήτησαν επίσης από τον FDA να συμπεριλάβει τα κριτήρια καταλληλότητας (συμπερίληψη και αποκλεισμός) που χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές δοκιμές, στην ετικέτα του φαρμάκου. Τα ειδικά αιτήματα του NHF προς τον FDA ήταν:

- Να παρέχουν κατάρτιση και εκπαίδευση, για τους γιατρούς και τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης (HCPs), στη γονιδιακή θεραπεία και την διαχείριση των ατόμων με αιμορροφιλία που λαμβάνουν προϊόν γονιδιακής θεραπείας.



- Να παρέχουν κατάρτιση και εκπαίδευση στην κοινή λήψη αποφάσεων (sDM) για γιατρούς και παρόχους υγειονομικής περίθαλψης (HC) που θα αξιολογήσουν, θα διαχειριστούν, θα παρακολουθήσουν και θα ενημερώσουν άτομα με αιμορροφιλία που είναι υποψήφια να λάβουν προϊόν γονιδιακής θεραπείας.
- Να πιστοποιούν τις ιατρικές εγκαταστάσεις που θα διαχειρίζονται τις γονιδιακές θεραπείες.
- Να πιστοποιούν ότι οι γονιδιακές θεραπείες θα πρέπει να χορηγούνται μόνο σε ομοσπονδιακά αναγνωρισμένα κέντρα θεραπείας για την αιμορροφιλία, με γνώση και εξειδίκευση στην αξιολόγηση, την χορήγηση και τη διαχείριση ατόμων με αιμορροφιλία που έχουν λάβει υπό διερεύνηση προϊόντα γονιδιακής θεραπείας.
- Να πιστοποιούν ότι τα άτομα που λαμβάνουν τις γονιδιακές θεραπείες θα εγγράφονται σε ένα μητρώο για τη συλλογή ισχυρών δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το EHC έχει επικυρώσει το σκεπτικό του NHF πίσω από το αίτημα REMS (στρατηγική αξιολόγησης και μετριασμού κινδύνου) για τις ΗΠΑ, δεδομένου του πλαισίου του αμερικανικού συστήματος υγειονομικής περίθαλψης. Το αίτημα του NHF είναι σύμφωνο με τα συμφέροντα των ασθενών.

Στο ευρωπαϊκό πλαίσιο, το πρόγραμμα REMS είναι ισοδύναμο με το Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνων (RMP), το οποίο είναι υποχρεωτικό στην ΕΕ από το 2010, για όλα τα προϊόντα με κεντρική άδεια.

Οι πληροφορίες αυτές είναι δημόσια διαθέσιμες στην ιστοσελίδα του EMA, για κάθε συγκεκριμένο προϊόν, σε συνδυασμό με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SmPC), η οποία περιγράφει τις απαιτήσεις άδειας.

Το αίτημα του NHF για καθορισμένα/αρμόδια κέντρα, είναι αντίστοιχο της από κοινού σύστασης των EAHAD-EHC για μοντέλα hub-and-spoke (διανομής ακτίνας-κόμβου).

Η διαφορά σε αυτή την περίπτωση είναι ότι το αίτημα των ΗΠΑ θα αποτελούσε προαπαιτούμενο εντός της άδειας και θα απαιτούσε συζητήσεις μεταξύ της ρυθμιστικής αρχής και της εταιρείας, για τον προσδιορισμό των κριτηρίων καταλληλότητας και τη διενέργεια αξιολογήσεων.

Η προσέγγιση αυτή αποτελεί μια επιλογή που θα μπορούσε ο EMA να χρησιμοποιήσει, όπως έχει κάνει σε άλλες γονιδιακές και κυτταρικές θεραπείες στο παρελθόν.



Το EHC έχει λάβει τη θέση ότι είναι εντός του πλαισίου εθνικής αρμοδιότητας να καθορίζει τα κριτήρια, σε συνεργασία με ασθενείς και κλινικούς γιατρούς, χωρίς να χρειάζεται συγκεκριμένη πιστοποίηση από την εταιρεία.

Θα ήταν συνετό για τις Οργανώσεις Ασθενών να διαβάσουν το αίτημα του NHF και να το προσαρμόσουν στο εκάστοτε εθνικό πλαίσιο για τις δομές παράδοσης, και να καθορίσουν με τα δίκτυα αιμορροφιλίας ένα εθνικό σύνολο κριτηρίων για τα κέντρα. Άλλα στοιχεία που υπάρχουν στην Ευρώπη ή που θα πρέπει να εγκαθιδρυθούν σε εθνικό επίπεδο, συμπεριλαμβανομένων των παρακάτω:

Επιτήρηση ασφαλείας

Στην Ευρώπη, ο EMA τρέχει το EudraVigilance, ένα μετεγκριτικό σύστημα παρακολούθησης, που είναι το αντίστοιχο του συστήματος αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών του FDA (FAERS). (72,73)

Το σύστημα αυτό τροφοδοτείται με πληροφορίες από τα εθνικά συστήματα επιτήρησης φαρμάκων, στα οποία οι ασθενείς μπορούν να αναφέρουν άμεσα οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίζουν.

Επιπλέον, το Ευρωπαϊκό Σύστημα Επιτήρησης Ασφάλειας Ασθενών με Αιμορροφιλία (EUHASS) συλλέγει τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες για την αιμορροφιλία και άλλες σπάνιες αιμορραγικές διαταραχές.

Το σύστημα αυτό είναι σε εφαρμογή από το 2008. (74)

Το EUHASS αποτελεί μέρος του Ευρωπαϊκού Δικτύου Αιμορροφιλίας (EUHANET), το οποίο διαθέτει ένα Σύστημα Ταχείας Προειδοποίησης που δίνει τη δυνατότητα στους επαγγελματίες υγείας που έχουν αναλάβει τη θεραπεία των ασθενών με αιμορροφιλία ή άλλες συγγενείς αιμορραγικές διαταραχές, να ενημερώνονται άμεσα σε περίπτωση απροσδόκητων ή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. (75)

Το σύστημα αυτό έχει ενημερωθεί προκειμένου να λάβει υπόψη τη συλλογή δεδομένων γύρω από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της γονιδιακής θεραπείας.

Οι Οργανώσεις Ασθενών θα πρέπει να συνεργάζονται με τους κλινικούς ιατρούς προκειμένου να διασφαλίσουν ότι αυτά τα συστήματα αναφέρονται κατάλληλα και με έγκαιρο και αποτελεσματικό τρόπο, καθώς μέσω αυτής της δέσμευσης, τα όποια σήματα έγκαιρης ανίχνευσης θα εντοπίζονται και θα αντιμετωπίζονται εντός της άδειας.



Μια προσέγγιση ολοκληρωμένης φροντίδας για την παράδοση της γονιδιακής θεραπείας στην αιμορροφιλία

Το μοντέλο ολοκληρωμένης φροντίδας για τη διαχείριση ατόμων με αιμορροφιλία και άλλες σπάνιες αιμορραγικές διαταραχές, είναι καλά θεμελιωμένο και κατοχυρώνεται μέσω των Ευρωπαϊκών Αρχών Φροντίδας για την Αιμορροφιλία. (76)

Η ιδέα αφορά μια διεπιστημονική προσέγγιση που θα διασφαλίζει ότι οι επαγγελματίες υγείας θα αντιμετωπίζουν τις ανάγκες του ασθενούς έχοντας γνώση και αντίληψη των κλινικών προκλήσεων που προκύπτουν από την αιμορραγική διαταραχή.

Τυπικά, ο ασθενής παρακολουθείται από έναν αιματολόγο, ο οποίος θα επικοινωνεί με άλλους επαγγελματίες υγείας (όπως, μεταξύ άλλων, ορθοπεδικούς χειρουργούς, φυσιοθεραπευτές και ειδικευμένους νοσηλευτές) για την επίτευξη της βέλτιστης διαχείρισης του ασθενούς και των καλύτερων δυνατών θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

Όπως περιγράφεται παραπάνω, οι ασθενείς που σκέφτονται να λάβουν τη γονιδιακή θεραπεία, θα χρειαστούν επαρκή ενημέρωση και ψυχολογική υποστήριξη από επαγγελματίες υγείας και συνασθενείς, ώστε να αποφασίσουν αν θα υποβληθούν ή όχι σε γονιδιακή θεραπεία.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν τη γονιδιακή θεραπεία επίσης θα χρειαστούν διαρκή ψυχολογική υποστήριξη, μετά την έγχυση, για να διαχειριστούν τις τυχόν ψυχικές δυσκολίες που ίσως αντιμετωπίσουν αλλά και για να γίνει καταγραφή της όποιας επίδρασης της γονιδιακής θεραπείας στην ψυχική υγεία, η οποία μπορεί να καταστεί χρήσιμη στην τρέχουσα λήψη αποφάσεων.

Η ψυχολογική υποστήριξη είναι μια από τις ειδικότητες ψυχικής υγείας που θα έπρεπε να είναι διαθέσιμη στο μοντέλο ολοκληρωμένης φροντίδας για την αιμορροφιλία– και αποτελεί βασικό συστατικό της οδού λήψης αποφάσεων για τους υποψηφίους της γονιδιακής θεραπείας.

Ωστόσο, από τακτικές έρευνες (76–78) πάνω στην εφαρμογή των αρχών φροντίδας, φαίνεται ότι αυτή η υπηρεσία συχνά λείπει ή είναι πολύ δύσκολα προσβάσιμη.

Οι Οργανώσεις Ασθενών, σε συνδυασμό με τους κλινικούς γιατρούς της χώρας, θα πρέπει να παροτρύνουν έντονα η υπηρεσία αυτή να είναι διαθέσιμη, προσβάσιμη και επαρκώς χρηματοδοτούμενη, έτσι ώστε να στηρίζει, να παρακολουθεί και να εξετάζει τους ασθενείς που έχουν λάβει τη γονιδιακή θεραπεία.

Ένα, προσεχώς επικυρωμένο, εργαλείο αξιολόγησης της ψυχικής υγείας για τη γονιδιακή θεραπεία, ίσως αποτελέσει χρήσιμη προσθήκη στις μετρήσεις των αποτελεσμάτων σε αυτόν τον τομέα (79) ενώ αποτελεί και συστατικό στοιχείο της διαδικασίας λήψης αποφάσεων, για τους υποψηφίους για την γονιδιακή θεραπεία.



Επί του παρόντος, τα κέντρα θεραπείας για την αιμορροφιλία μπορούν να λάβουν πιστοποίηση μέσω του project της EUHANET. (75)

Ωστόσο, η διαδικασία πιστοποίησης είναι εθελοντική και στηρίζεται στις πληροφορίες που παρέχονται από τα ίδια τα κέντρα θεραπείας.

Βάσει ερευνών του EHC, οι πληροφορίες αυτές δεν αντικατοπτρίζουν πάντα την πραγματικότητα των ασθενών που αναζητούν πρόσβαση σε ποικίλες ιατρικές υπηρεσίες.

Οι συζητήσεις γύρω από τον έλεγχο των πιστοποιημένων κέντρων του EUHANET από ανεξάρτητους εμπειρογνώμονες, είναι σε εξέλιξη.

Αν αυτά προκύψουν, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα κέντρα που χορηγούν τη γονιδιακή θεραπεία και παρακολουθούν τους ασθενείς που την έχουν λάβει, προκειμένου να εγγυάται η πρόσβαση σε όλες τις απαιτούμενες υπηρεσίες στήριξης γι' αυτούς τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης της ψυχολογικής υποστήριξης.

Διεθνές Συνεργατικό Μητρώο

Η Παγκόσμιος Οργανισμός Αιμορροφιλίας (WFH), σε συνεργασία με την Διεθνή Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH), το EHC, τον NHF, το Αμερικανικό Δίκτυο Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ATHN), οι συνεργάτες στην ανάπτυξη του κλάδου, και οι ρυθμιστικές αρχές, ανέπτυξαν ένα παγκόσμιο μητρώο γονιδιακής θεραπείας. (80)

Το μητρώο αυτό θα χρησιμοποιεί ένα σύνολο βασικών δεδομένων, με την καταχώρηση των στοιχείων να γίνεται από μια πολυμετοχική διοικούσα επιτροπή.

Με την καθοδήγηση του FDA και του EMA, το μητρώο αυτό έχει ενημερωθεί με συγκεκριμένα στοιχεία δεδομένων.

Το project του μητρώου γονιδιακής θεραπείας στοχεύει στο να παρέχει ένα βασικό σύνολο δεδομένων ενσωματωμένο μέσα σε ένα ισχυρό, επιστημονικά έγκυρο μητρώο, το οποίο θα είναι διαθέσιμο σε όλους τους κλινικούς γιατρούς που θεραπεύουν άτομα με αιμορροφιλία τα οποία λαμβάνουν γονιδιακή θεραπεία.

Τα δεδομένα που προέρχονται από αυτό το μητρώο θα παρέχουν ισχυρή επιτήρηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της γονιδιακής θεραπείας, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα.

Όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη θα πρέπει να συστήσουν να υπάρξει δέσμευση απέναντι σε αυτό το μητρώο, προκειμένου να βοηθήσουν να απαντηθούν παλιά ερωτήματα, αλλά και να εντοπιστούν νέα. (29)

Οι Οργανώσεις Ασθενών θα πρέπει να συνεργάζονται με όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη, σε συμφωνία με το Μητρώο Γονιδιακής Θεραπείας του WFH, για την συνολική βελτίωση στη φροντίδα και μακροπρόθεσμη



παρακολούθηση των ασθενών που έχουν λάβει τη γονιδιακή θεραπεία.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ)

Η γονιδιακή θεραπεία και άλλοι καινοτόμοι παράγοντες, θα χρειαστούν συνεπείς πρακτικές υποβολής εκθέσεων/αναφορών, όπως αυτές είναι ήδη σε εφαρμογή για δομές όπως το EudraVigilance και το EUHASS, για τον εντοπισμό πιθανών πρώιμων σημάτων (ανεπιθύμητων ενεργειών). (81)

Για παράδειγμα, ένας επαγγελματίας υγείας ο οποίος αναφέρει μια ανεπιθύμητη ενέργεια, μπορεί να δηλώσει "άσχετο με το φάρμακο X" και να ζητήσει από τις αρχές να μην επικοινωνήσουν μαζί του για περαιτέρω πληροφορίες.

Έπειτα, είναι δύσκολο να έχει κανείς πρόσβαση, με λεπτομέρεια, σε αυτά τα δεδομένα. Αυτό αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα όταν αξιολογούμε εάν ένα συμβάν συνιστά ή όχι ένα πρώιμο σήμα ασφαλείας.

Θα χρειαστεί σαφή, έγκαιρη, συνεχής και διαφανής αναφορά.

Πρόσφατα μαθήματα από την επικοινωνία που διεξήχθη για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στο χώρο της αιμορροφιλίας αλλά και σε άλλες περιοχές, έχουν δείξει όχι μόνο την ανάγκη για συντονισμένη αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών αλλά, εξίσου σημαντικό, την ανάγκη για σαφή, διαφανή και έγκαιρη επικοινωνία όσων σχετίζονται απευθείας με Οργανώσεις Ασθενών.

Η ταχύτητα ενημέρωσης και διάδοσης της πληροφορίας μέσω των Μέσων Κοινωνικής Δικτύωσης και η έλλειψη ικανότητας, κατά καιρούς, για επαρκή διάκριση μεταξύ N=1, N=100 ή N=1000 καταλήγουν σε παραπληροφόρηση και παρερμηνεία των πραγματικών κινδύνων και οφελών της θεραπείας, ειδικά όσον αφορά τις γονιδιακές θεραπείες.

Οι Οργανώσεις Ασθενών σε συνεργασία με τους επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να παρέχουν επαρκή εκπαίδευση και πληροφόρηση σε όλους όσους διαχειρίζονται, χορηγούν και παρακολουθούν μεταθεραπευτικά τη γονιδιακή θεραπεία, προκειμένου να εντοπίσουν πρωτόκολλα για την αναφορά συμβάντων, σχετικών, ύποπτων ή και άσχετων με τη γονιδιακή θεραπεία.

Αυτό θα μεγιστοποιήσει την επίγνωση των ήδη γνωστών ανησυχιών, και ταυτόχρονα θα οδηγήσει στην έγκαιρη ανταπόκριση απέναντι και στα, έως τώρα, άγνωστα προβλήματα.

Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας και απαιτήσεις αποζημίωσης

Πολλοί ευρωπαϊκοί φορείς αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας (HTA) και φορείς αποζημίωσης ενδέχεται να θέσουν αυστηρούς περιορισμούς σε καθορισμένα κέντρα που μπορεί να χορηγούν υψηλού κόστους φαρμακευτικές αγωγές, όπως η γονιδιακή θεραπεία. (82)



Αυτός είναι κι ο λόγος που στην Ευρώπη οι ΝΜΟ θα πρέπει να εργαστούν προκειμένου να διασφαλίσουν ότι, με τρόπο κατάλληλο για το κάθε ξεχωριστό εθνικό ή περιφερειακό σύστημα, πληρούνται οι ίδιοι στόχοι και πιο συγκεκριμένα:

- Η Ασφαλής ένταξη, χρήση, εποπτεία και μεταθεραπευτική παρακολούθηση των πρώτης γενιάς γονιδιακών θεραπειών στον αιμορροφιλικό πληθυσμό της χώρας.
- Η συνταγογράφηση και διαχείριση των γονιδιακών θεραπειών για την αιμορροφιλία, αποκλειστικά από εξειδικευμένα κέντρα, τα οποία θα πρέπει να ορίζονται από την κάθε ευρωπαϊκή χώρα, με την ενεργό εμπλοκή ειδικών κλινικών ιατρών και την επίσημη εμπλοκή της εθνικής οργάνωσης ασθενών, της κάθε χώρας.
- Η εποπτεία και μεταθεραπευτική παρακολούθηση των ασθενών που έχουν λάβει τη γονιδιακή θεραπεία, από δευτεροβάθμια κέντρα, όπου αυτό κρίνεται κατάλληλο (για παράδειγμα, πιο κοντά στα σπίτια των ασθενών) σε στενή επικοινωνία με τα πρωτοβάθμια συνταγογραφικά κέντρα.

Οι δομημένες απαιτήσεις αυτών των οργανισμών ίσως βοηθήσουν στο να καθοδηγήσουν την εισαγωγή της γονιδιακής θεραπείας σε εθνικό επίπεδο, ενώ παρόμοια θέματα με αυτά που αναφέρονται παραπάνω θα μπορούσαν να προταθούν από τους οργανισμούς αυτούς.

Οι Οργανώσεις Ασθενών θα πρέπει να εμπλακούν από νωρίς σε διάλογο με την Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας και τους φορείς αποζημίωσης, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η κατάλληλη προσέγγιση για την παράδοση της γονιδιακής θεραπείας, υποδεικνύεται, όχι μόνο από την αδειοδότηση αλλά και από τις εθνικές δομές για την πρόσβαση σε δεδομένα συγχώνευσης, τη συλλογή, την παράδοση και την εξασφαλισμένη αξία για όλα ενδιαφερόμενα μέρη.

Παρότι τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης των ΗΠΑ και της Ευρώπης, διαφέρουν, οι στόχοι των ασθενών παραμένουν οι ίδιοι.

Ποιές είναι οι σωστές εργαστηριακές αναλύσεις για τη μέτρηση της δραστηριότητας του παράγοντα της γονιδιακής θεραπείας;

Δεν υπάρχει απλή απάντηση σε αυτή την ερώτηση.

Αντιθέτως, είναι σημαντικό να λάβουμε υπόψιν ότι το να ερμηνεύσουμε τα δεδομένα των δοκιμών γονιδιακής θεραπείας, μπορεί να αποτελέσει πρόκληση για τους ασθενείς, τους κλινικούς ιατρούς και τους πληρωτές.

Αυτό συμβαίνει επειδή η θεραπευτική απόκριση στη γονιδιακή θεραπεία αξιολογείται μετρώντας τα επίπεδα παράγοντα με τη χρήση ενός μονοβάθμιου ή χρωμογόνου υποστρώματος χημικής δοκιμής.

Η θεμελιώδης διαφορά μεταξύ αυτών των δύο χημικών δοκιμών, είναι ότι αυτές οι μονοσταδιακές χημικές αναλύσεις μετρούν τον χρόνο πήξης, ενώ η χρωμογόνος χημική ανάλυση ποσοτικοποιεί τη δραστηριότητα πήξης.

Ωστόσο, οι χημικές αυτές δοκιμές έχουν στηθεί με διαφορετικούς τρόπους, έτσι ώστε να παρουσιάζουν διαφορετικούς περιορισμούς στην εκτίμηση της πήξης.

Αυτό σημαίνει ότι κάποιες από αυτές μπορεί να υπερεκτιμήσουν ή να υποτιμήσουν την πήξη, όταν ο παράγοντας FVIII ή FIX, ο οποίος έχει δημιουργηθεί από την γονιδιακή θεραπεία, δεν είναι πανομοιότυπος με αυτόν που κατά κανόνα συναντάται στους ανθρώπους.

Στις δοκιμές γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία A, η μονοσταδιακή ανάλυση έχει δείξει σταθερά υψηλότερα επίπεδα του [παράγοντα] FVIII, κατά ~ 1,6 φορές, καθώς ο FVIII, ο οποίος παράγεται από τη γονιδιακή θεραπεία, έχει διαγραφεί από τον πεδίο B (BDD), γεγονός που επιταχύνει την πρώιμη ενεργοποίηση του παράγοντα X αλλά δεν αυξάνει τη συνολική γένεση θρομβίνης. (8)

Ως εκ τούτου, η χρωμογόνος ανάλυση μοιάζει πιο αξιόπιστη.

Στις δοκιμές γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία B, έχουμε παρατηρήσει πιο σημαντικές αποκλίσεις (~2 φορές), ωστόσο αυτές φαίνεται να συνδέονται με την FIX-Padova ενισχυμένη κινητική. (83)

Οι χημικές αναλύσεις βελτιστοποιήθηκαν για τη μέτρηση των τυπικών, χρόνου ημίσειας ζωής, φυσιολογικών συγκεντρώσεων του FVIII και FIX παράγοντα πήξης.

Με βάση τις τρέχουσες γνώσεις και εξελίξεις της τεχνολογίας, οι αβεβαιότητες αυτές περιπλέκουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμών και θα πρέπει να λαμβάνονται πρωτίστως υπόψιν όταν εξετάζεται η ενημέρωση των ασθενών για την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία, η κλινική αναφορά στις δοκιμές, οι δημοσιεύσεις και οι εκθέσεις συνεδρίων, καθώς και οι πιθανές συμβατικές υποχρεώσεις από τους πληρωτές.

Οι οργανώσεις ασθενών θα πρέπει να είναι ενήμερες σχετικά με αυτά τα ζητήματα για τρεις λόγους:

- Για να διασφαλιστεί ότι τα κέντρα δοσολογίας της γονιδιακής θεραπείας έχουν πρόσβαση και στις δύο χημικές δοκιμές, ότι τα συστήματα είναι σε θέση να μειώσουν τις διαφορές μεταξύ των κέντρων και ότι τα δεδομένα για την αναφορά συλλέγονται με συνέπεια.
- Όπου η προσέγγιση hub-and-spoke (προσέγγιση διανομής ακτίνας κόμβου) χρησιμοποιείται και ένας ασθενής μπορεί να μετρηθεί με βάση μια συγκεκριμένη χημική ανάλυση στο κέντρο/κόμβο, και με μια διαφορετική στην ακτίνα.

Η γνώση αυτή θα πρέπει να ενταχθεί μέσα στο σύστημα, προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν σύγχυση ή ανησυχία όταν μιλάμε με ασθενείς.

Ίσως και να είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τα καθημερινά επίπεδα του παράγοντα πήξης ενός ασθενούς, όπως αυτά προκύπτουν από τη γονιδιακή θεραπεία, αλλά σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης ή τραυματισμού, θα ήταν πιο συνετό να στηρίζουμε τις όποιες κλινικές αποφάσεις σε ένα πιο βασικό επίπεδο. Θα χρειαστεί να αποκτήσουμε μια πιο σαφή εικόνα πάνω σε αυτό, μακροπρόθεσμα.

- Για να εξασφαλίσουν - όπου η συστολή βασίζεται στα επίπεδα παράγοντα - σαφείς κανόνες γύρω από τη συνεπή αναφορά με τα ίδια αντιδραστήρια μακροπρόθεσμα, προς αποφυγή ζητημάτων, όπως για παράδειγμα η έλλειψη δυνατότητας να λαμβάνουν εκπτώσεις.

Κόστη

Ένα μοντέλο κόστους-αποτελεσματικότητας βασίζεται σε ένα σημείο εγκαιρότητας και άρα τα αρχικά ετήσια κόστη της θεραπείας, με ή χωρίς παράγοντα/ή, είναι σταθερά και σταδιακά μειώνονται με τη χορήγηση έκπτωσης.

Το ετήσιο κόστος ανά ενήλικα ασθενή μπορεί να περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα τιμών. Από έναν πιο βαριά νοσούντα ασθενή με χαμηλό χρόνο ημιζωής, μέχρι έναν πιο ελαφριά νοσούντα με μεγάλο χρόνο ημιζωής, ή έναν ασθενή με περιορισμένη ικανότητα για λήψη προφύλαξης, αυτό μας προσφέρει ένα σχετικά ευρύ φάσμα κόστους στο τρέχον πρότυπο περίθαλψης.

Το στοιχείο της εξίσωσης που αφορά το κόστος της γονιδιακής θεραπείας, είναι εύκολο να υπολογισθεί γιατί η γονιδιακή θεραπεία έχει σταθερό κόστος.

Ωστόσο, ανεξάρτητα από την απόκριση του κάθε ατόμου στη γονιδιακή θεραπεία, η εξίσωση θα πρέπει να περιλαμβάνει το ενδεχόμενο αποτυχίας της θεραπείας ή έλλειψης αποτελεσματικότητας της.

Όπως περιγράφεται παραπάνω, προς το παρόν δεν υπάρχει τρόπος να προβλέψουμε τις αντιδράσεις του κάθε ασθενούς στη γονιδιακή θεραπεία.

Ως εκ τούτου, τα ενδεχόμενα για κάθε άτομο (άτομα βαριά ή ελαφριά νοσούντα, με επίτευξη υψηλότερης ή χαμηλότερης δόσης, με καλή ή κακή φλεβική πρόσβαση) θα πρέπει συνυπολογίζονται εντός του μοντέλου, οδηγώντας σε υψηλότερο βαθμό ανασφάλειας, όχι λόγω της αποτελεσματικότητας της γονιδιακής θεραπείας, αλλά λόγω του άγνωστου οικονομικού κινδύνου, σε περίπτωση μηδενικής ή μερικής απόκρισης.

Οι εταιρείες συνεργάστηκαν με τους πληρωτές για την υλοποίηση κανόνων προκειμένου να μειώσουν την ανασφάλεια ενός νέου κόστους θεραπείας, όπως η γονιδιακή θεραπεία.

Οι «χωρίς απόκριση=χωρίς πληρωμή» κανόνες χρησιμοποιήθηκαν για την τιμολόγηση των θεραπειών CAR-T.



Το ίδιο θα μπορούσε να εφαρμοστεί και στις γονιδιακές θεραπείες για την αιμορροφιλία. Μια μερική απόκριση στη θεραπεία θα μπορούσε να λάβει μειωμένη πληρωμή, όπως για παράδειγμα σε περίπτωση μιας μείωσης στην έκφραση του παράγοντα ή μιας αύξησης στη δόση της θεραπείας.

Οι γονιδιακές θεραπείες στον χώρο της αιμορροφιλίας μπορούν να βελτιώσουν την υγειονομική φροντίδα και ενδεχομένως να οδηγήσουν σε σημαντική εξοικονόμηση πόρων για το σύστημα υγείας.

Αναμφίβολα, υπάρχει υψηλός βαθμός αβεβαιότητας γύρω από πτυχές που σχετίζονται με τον πληθυσμό, την αποτελεσματικότητα και το κόστος.

Ωστόσο, οι Οργανώσεις Ασθενών με πρώιμο διάλογο, καλό σχεδιασμό διαχείρισης κινδύνου, συνεργασία μεταξύ των ενδιαφερόμενων μερών και χρηματοδοτούμενη συλλογή δεδομένων, μπορούν εύκολα να διαχειριστούν αυτές τις αβεβαιότητες, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα, δημιουργώντας τη βεβαιότητα ότι όσοι πάσχουν από σοβαρή αιμορροφιλία μπορούν να διεκδικήσουν μια φυσιολογική ζωή.

Πώς πληρώνουμε για τη γονιδιακή θεραπεία;

Υπάρχουν πολλές προκλήσεις γύρω από τη διασφάλιση ότι οι γονιδιακές θεραπείες για την αιμορροφιλία θα είναι προσβάσιμες, συμπεριλαμβανομένων των οικονομικών επιβαρύνσεων, όπως τα χρονοδιάγραμμα των πληρωμών και η οικονομική προσιτότητα, ο θεραπευτικός κίνδυνος αλλά και ο ασφαλιστικός κίνδυνος. (85)

Αναμένουμε οι προκλήσεις αυτές να αντιμετωπιστούν με διαφορετικούς τρόπους εντός των διαφόρων συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης και των διαφορετικών ασθενειών.

Θα πρέπει να προσαρμόσουμε τις προτεινόμενες οικονομικές λύσεις ώστε να δημιουργήσουμε μια στρατηγική «χρηματοδότησης ακριβείας».

Πιθανές οικονομικές λύσεις περιλαμβάνουν επιλογές όπως εφάπαξ πληρωμές, συνδρομητικές πληρωμές, μοντέλα χρηματοδοτικής μίσθωσης/εγγύησης, ετήσιες πληρωμές ή πληρωμές βάσει απόδοσης.

Το καθένα παρέχει διαφορετικά οφέλη όσον αφορά τη διοίκηση και διαχείριση, τη βραχυπρόθεσμη/μακροπρόθεσμη επίπτωση στον προϋπολογισμό, το μέγεθος του πληθυσμού, τις απαιτήσεις στον επιμερισμό δεδομένων και την απόκρισή τους στον επιμερισμό κινδύνου για αβεβαιότητα.

Οι εφάπαξ πληρωμές έχουν σημαντική αξία στη διευκόλυνση της διαχείρισης και ελάχιστες απαιτήσεις στον επιμερισμό δεδομένων, ωστόσο έχουν σημαντικό αντίκτυπο στον προϋπολογισμό και δεν λαμβάνουν υπόψιν την αβεβαιότητα, ή παρέχουν μια ρύθμιση στον επιμερισμό κινδύνου, για περιπτώσεις υποβέλτιστων αποτελεσμάτων.



Επίσης, η στρατηγική της εφάπαξ πληρωμής περιορίζει την πρόσβαση στη γονιδιακή θεραπεία, καθώς το αντίκτυπο στον προϋπολογισμό θα περιορίσει τον αριθμό των υποψηφίων που θα υποβάλλονται σε θεραπεία, ετησίως.

Τα συνδρομητικά μοντέλα λειτουργούν πολύ καλά, όπως αποδείχθηκε και στον χώρο της ηπατίτιδας C. Όσο περισσότεροι άνθρωποι λαμβάνουν τη θεραπεία, τόσο φθηνότερη γίνεται.

Ωστόσο, σε αυτό το μοντέλο προκύπτουν απτά οφέλη, με μεγάλο πληθυσμό και ικανότητα/ανάγκη για επανάληψη της θεραπείας, κάτι το οποίο δεν είναι επί του παρόντος εφικτό για την αιμορροφιλία.

Το μοντέλο χρηματοδοτικής μίσθωσης/εγγύησης παρέχει τη δυνατότητα αγοράς μιας γονιδιακής θεραπείας, και αν αυτή δε λειτουργήσει, η εταιρεία παρέχει θεραπεία αντικατάστασης/ή μη αντικατάστασης παραγόντων, για το ίδιο ετήσιο ποσό.

Βασικά μειονεκτήματα είναι οι υψηλότερες τιμές για ασφάλεια και η απώλεια της διακριτικής ευχέρειας στην επιλογή θεραπειών αντικατάστασης ή η ανικανότητα μιας εταιρείας να παρέχει μια τέτοια μέθοδο, καθώς δεν έχουν αδειοδοτημένη θεραπεία αντικατάστασης/μη-αντικατάστασης για τη συγκεκριμένη πάθηση.

Οι πληρωμές βάσει απόδοσης απαιτούν σημαντική παρακολούθηση και ανταλλαγή δεδομένων.

Μια άλλη σημαντική πτυχή των πολυετών μοντέλων πληρωμής είναι η επιλογή των κατάλληλων μέτρων/μετρήσεων των αποτελεσμάτων.

Οι μετρήσεις πρέπει να είναι (86) :

- Βαρουσήμαντες: Τα αποτελέσματα έχουν σημασία για τον ασθενή ή συσχετίζονται έντονα με τη συνολική αποτελεσματικότητα της θεραπείας.
- Μετρήσιμες: Τα αποτελέσματα είναι μετρήσιμα και προσφέρουν σαφή και ξεκάθαρα αποτελέσματα.
- Έγκαιρες: Τα αποτελέσματα είναι πολύ πιθανό να προκύψουν κατά τη διάρκεια σύναψης της σύμβασης.

Ισχυρές: Τα αποτελέσματα θα πρέπει να μειώσουν την έλλειψη ευαισθησίας απέναντι σε πιθανές μεροληψίες αναφορικά με την επιλογή των ασθενών, την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμών, την διαθεσιμότητα των αποτελεσμάτων των δοκιμών, αλλά και άλλες συγχυτικές μεταβλητές.

- Προσβάσιμες: Τα αποτελέσματα θα πρέπει να είναι προσβάσιμα και στα δύο μέρη με μηδενικό και/ή χαμηλό κόστος και η μέτρηση θα πρέπει να είναι σε δομημένα δεδομένα αντί ελεύθερου κειμένου.



Ένα σύνολο από βασικά μετρήσιμα αποτελέσματα έχει αναπτυχθεί για τη γονιδιακή θεραπεία της αιμορροφιλίας, συμπεριλαμβανομένης της ετήσιας μείωσης στη χρήση παραγόντων, της προοδευτικής αύξησης των ποσοστών αιμορραγίας (αν και οι ορισμοί μιας αιμορραγίας έχουν μια σημαντική υποκειμενική συνιστώσα), και των επιπέδων του κυκλοφορούντος παράγοντα. (87)

Υπάρχουν διατομικές διαφορές όσον αφορά τον κίνδυνο αιμορραγίας βάσει των επιπέδων δραστηριότητας του παράγοντα, του αιμορραγικού φαινότυπου, των προσωπικών ορισμών μιας αιμορραγίας βάσει ενός ιστορικού βλάβης των αρθρώσεων, καθιστώντας έτσι δύσκολο για ένα άτομο - αλλά όχι σε επίπεδο πληθυσμού - να παρέχει αξιόπιστα δεδομένα όσον αφορά τα κριτήρια απόδοσης.

Τα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα αποτελούν με την πάροδο του χρόνου μια σημαντική επιλογή, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κριτήριο απόδοσης.

Ωστόσο, τα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα δείχνουν να ποικίλλουν σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στα άτομα κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. (7,8)

Η βαθμολογία αξιολόγησης της υγείας των αρθρώσεων ατόμων με αιμορροφιλία, όπως το HJHS, αποτελούν επίσης απαραίτητα, μετρήσιμα, μακροπρόθεσμα αποτελέσματα για έναν πληθυσμό, εφόσον εκτελεστούν με ομοιόμορφο τρόπο. (88,90)

Αυτά μπορεί να είναι δύσκολο να ενσωματωθούν βραχυπρόθεσμα σε μοντέλα αποζημίωσης, λόγω της μεγάλης διάρκειας που απαιτείται για την μέτρηση των οφελών. (91)

Η ανάγκη για συνοχή και ομοιομορφία, όταν αξιολογείται η αποτελεσματικότητα και η ανθεκτικότητα των διαφορετικών θεραπειών γονιδιακής θεραπείας, είναι απαραίτητες.

Το να εργαζόμαστε με σύνολα κοινών αποτελεσμάτων, όπως η CoreHEM, ενσωματώνοντας τα σε ένα παγκόσμιο μητρώο που συλλέγει δεδομένα- μετά την έγκριση της διάθεσης τους στην αγορά - ατόμων που υποβάλλονται σε γονιδιακή θεραπεία, είναι αποφασιστικής σημασίας για την παροχή ενιαίων δεδομένων σχετικά με την αξιοπιστία, την αποτελεσματικότητα, την ανθεκτικότητα και - το πιο σημαντικό όλων - την ασφάλεια, εάν αυτές οι θεραπείες πρόκειται να ωφελήσουν το σύστημα.

Τέλος, υπάρχουν και αρκετοί άλλοι παράγοντες όπως (χωρίς ωστόσο να υπάρχει περιορισμός μόνο σε αυτούς) θάνατος, ηπατική ανεπάρκεια, απώλεια επαναληπτικής εξέτασης, κινητικότητα του ασθενούς και χρήση αλκοόλ, οι οποίοι θα μπορούσαν να απαιτήσουν ένα σχέδιο μετριασμού του κινδύνου για την σαφήνεια όλων των εμπλεκόμενων μερών.

Κατά την επιλογή των στοιχείων μέτρησης αποτελέσματος, οι πληρωτές πρέπει να λάβουν υπόψη κι άλλες πτυχές, όπως το εάν ο στόχος είναι να χρησιμοποιηθεί ένα καθορισμένο επίπεδο παράγοντα - καθώς και με ποια χημική ανάλυση και με ποια αντιδραστήρια - και να απαιτήσουν ένα ανεξάρτητο σχέδιο προσάρτησης σε περίπτωση διαφωνίας.

Τα στοιχεία αυτού του τύπου συμφωνιών δεν θα πρέπει να συζητούνται μόνο με το νοσοκομείο ή τους εθνικούς φορείς ανάθεσης. Στις συζητήσεις αυτές θα πρέπει να εμπλέκονται κλινικοί γιατροί και οργανώσεις ασθενών, έτσι ώστε το "βάρος" της συλλογής δεδομένων να είναι εύλογο και οι προσδοκίες για τους πληρωτές, τους ασθενείς και το σύστημα υγείας να είναι προς όφελος όλων.

Συμπεράσματα και προτεινόμενες ενέργειες

Η γονιδιακή θεραπεία προσφέρει πρόσθετες και νέες προκλήσεις ως μια εφάπαξ μη αναστρέψιμη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με αιμορροφιλία.

Το παρόν έγγραφο περιέγραψε τα ζητήματα που χρήζουν συζήτησης και αντιμετώπισης, τα σχέδια που πρέπει να γίνουν και τα ενδιαφερόμενα μέρη που θα πρέπει να εμπλακούν. Οι οργανώσεις ασθενών θα πρέπει να αντιμετωπίσουν αυτά τα ερωτήματα και γι' αυτά δεν υπάρχει απλή απάντηση. Για να ξεπεραστούν, απαιτείται χρόνος και δέσμευση από όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη.

Ενθαρρύνουμε έντονα τους ΝΜΟ μας να οργανωθούν και να προετοιμαστούν να διαδραματίσουν ισχυρό ρόλο μέσα τους επόμενους μήνες, για να βοηθήσουν στην καθοδήγηση των μελών, της κοινότητας και των συστημάτων υγείας.

Πιστεύουμε ότι οι ΝΜΟs πρέπει να είναι ενεργοί σε αυτόν τον τομέα, διότι:

- Σε κοινοτικό επίπεδο, κανένας δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζει αυτό το ταξίδι της γονιδιακής θεραπείας, μεμονωμένα.

Οι μεμονωμένοι ασθενείς - και οι οικογένειές και οι φροντιστές τους - θα χρειαστούν βοήθεια, καθοδήγηση και υποστήριξη από τις Οργανώσεις Ασθενών τους. Οι ΝΜΟ διαδραματίζουν ισχυρό ρόλο στην εκπαίδευση ανθρώπων με αιμορροφιλία, με το να τους παρέχουν πληροφορίες πάνω σε όλες τις πτυχές των θεραπειών, να ελέγχουν τα επίπεδα αντίληψης και κατανόησης τους μέσω εργαστηρίων ή άλλων κατάλληλων διαδράσεων και να συνεργάζονται στενά με τους κλινικούς γιατρούς και τα κέντρα διανομής ακτίνας-κόμβου, προκειμένου να εξασφαλίσουν ότι οι ασθενείς λαμβάνουν τις σημαντικές αυτές προσωπικές αποφάσεις όντας καλά προετοιμασμένοι, με γνώση, κατανόηση των οφελών, των κινδύνων και των αβεβαιοτήτων αλλά και σαφή αντίληψη και δέσμευση απέναντι στην επαναληπτική εξέταση και μεταθεραπευτική παρακολούθηση που απαιτείται.

- Σε οργανωτικό επίπεδο, εξελεγμένες θεραπείες, σαν κι αυτή, θα διαμορφώσουν το μέλλον της φροντίδας της αιμορροφιλίας στις χώρες τους. Οι οργανώσεις ασθενών πρέπει να συνεργαστούν με όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη και να θέσουν σε εφαρμογή σχέδια προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι η αξία της γονιδιακής θεραπείας θα επιτύχει τα δυνητικά της οφέλη.



- Σε πολιτικό επίπεδο, αυτή είναι η κατάλληλη στιγμή για να εξασφαλιστεί η πλήρης δέσμευση στην κοινή λήψη αποφάσεων. Ανεξάρτητα από την επιλεγμένη θεραπεία, η μέθοδος SDM μπορεί να αλλάξει την "κουλτούρα" της σχέσης ασθενούς-γιατρού και να την μετατρέψει περισσότερο σε μια συνεργασία, παρά σε μια μονόδρομη ροή/πηγή καθοδήγησης ή υπαγόρευσης.

- Σε επίπεδο ενδιαφερομένων μερών, η τρέχουσα έγκριση του EMA είναι υπό όρους, γεγονός που σημαίνει ότι η κοινότητα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επίδραση του μέλλοντος αυτής της θεραπείας.

Εν τέλει, εναπόκειται στις Οργανώσεις Ασθενών το να κάνουν τις φωνές τους να ακουστούν και να εξασφαλίσουν τη δέουσα επιμέλεια/ επισταμένη έρευνα στη διαδικασία ανάπτυξης των "εθνικών οδών/σχεδίων" για τη γονιδιακή θεραπεία. (39)

Σε σύγκριση με άλλες γεωγραφικές περιοχές, η Ευρώπη έχει ήδη στην κατοχή της αρκετά σημαντικά στοιχεία τα οποία που μπορούν να βοηθήσουν την παροχή γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία:

- Αύξηση της αναγνώρισης και ανάπτυξης μοντέλων από κοινού λήψης αποφάσεων εντός των εθνικών συστημάτων υγείας,
- Ισχυρό Ευρωπαϊκό Δίκτυο Κέντρων Αιμορροφιλίας με περαιτέρω ανάπτυξη του Hub-and-spoke μοντέλου(μοντέλου κόμβου και ακτίνας),
- Καλή συνεργασία μεταξύ κλινικών ιατρών και οργανώσεων ασθενών, σε εθνικό και διεθνές επίπεδο,
- Ικανότητα των Euhass και Eudravigilance για επιτήρηση,
- Μητρώο γονιδιακής θεραπείας του WFH, με τα βασικά ερευνητικά αποτελέσματα που έχουν έως τώρα εντοπιστεί και
- Προσαρμοσμένες δομές στα μοντέλα πληρωμών για τη γονιδιακή θεραπεία.

Οι Ευρωπαίοι NMOs μπορούν να χτίσουν πάνω σε αυτή τη βάση, να χρησιμοποιήσουν την εμπειρία δεκαετιών πάνω στην προάσπιση, τη συνεργασία και την λεπτομερή γνώση των εξελίξεων στη θεραπεία της αιμορροφιλίας, προκειμένου να υπογραμμίσουν τη σημασία των συστάσεων και προτάσεων τους με όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη.

Είναι ζωτικής σημασίας οι οργανώσεις των ασθενών να εμπλακούν με αυτά τα θέματα, σε αυτή τη στιγμή της ιστορίας, προκειμένου να εξασφαλίσουν ότι το μελλοντικό «ρεύμα» της θεραπείας για την αιμορροφιλία αναπτύσσεται σε συμφωνία με τα συμφέροντα των ασθενών και ότι η φωνή των ευρωπαϊκών ασθενών θα παραμείνει επιδραστική για τις επόμενες δεκαετίες



Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Committee for Medicinal Products for Human Use Committee for Medicinal Products for Human Use. Roctavian: Pending EC decision | European Medicines Agency. Eur Med Agency.
2. Biomarin. First Gene Therapy for Adults with Severe Hemophilia A, BioMarin's ROCTAVIAN™ (valoctocogene roxaparvovec), Approved by European Commission (EC) – Aug 24, 2022.
3. CSL Behring. EMA Commences Review of Novel Gene Therapy Candidate EtranaDez for People With Hemophilia B. <https://www.cslbehring.com/newsroom/2022/ema-commences-review-of-novel-gene-therapy-candidate-etranadez-for-people-with-hemophilia-b>, Accessed 09/09/2022
4. Novel Treatment Products Newsletter. European Haemophilia Consortium, <https://www.ehc.eu/novel-treatment-products-newsletter/> , Accessed 09/09/2022
5. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(S6):1-158.
6. Pierce GF. Uncertainty in an era of transformative therapy for haemophilia: Addressing the unknowns. Haemophilia. 2020;27(S3):hae.14023.
7. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specificity Factor IX Variant. N Engl J Med. 2017;377(23):2215-27.
8. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. N Engl J Med. 2017;377(26):2519-30.
9. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. Blood. 2019;133(5):389-98.
10. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. Lancet. 2021;397(10274):630-40.
11. Ling G, Nathwani AC, Tuddenham EGD. Recent advances in developing specific therapies for haemophilia. Br J Haematol. 2018;181(2):161-72.
12. Pedra G, Christoffersen P, Khair K, et al. The impact of factor infusion frequency on health-related quality of life in people with haemophilia. J Haemoph Pract. 2020;7(1):102-9.



13. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus.* 2014;12(3):314-19.
14. Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Adv.* 2020;4(9):2111-18.
15. Schmitt C, Emrich T, Chebon S, et al. Low immunogenicity of emicizumab in persons with haemophilia A. *Haemophilia.* 2021;27(6):984-92.
16. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al. Immunogenicity of Emicizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):633-633.
17. Manco-Johnson M, Briones N, Tran A, Thornhill D, Baird C, Jacobson L, Warren B, Kuldaneck S, Ambruso D KG. Emicizumab: Will it Suffice for Bone Metabolism? [abstract]. *Res Pr Thromb Haemost.* 2021;5(2).
18. Martin AP, Burke T, Asghar S, et al. Understanding minimum and ideal factor levels for participation in physical activities by people with haemophilia: An expert elicitation exercise. *Haemophilia.* 2020;26(4):711-17.
19. Dover S, Blanchette VS, Wrathall D, et al. Hemophilia prophylaxis adherence and bleeding using a tailored, frequency-escalated approach: The Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(2):318-25.
20. Mizrahi T, St-Louis J, Young NL, et al. Adherence to treatment regimen and bleeding rates in a prospective cohort of youth and young adults on low-dose daily prophylaxis for severe hemophilia A. *BMC Hematol.* 2016;16(1):26.
21. Thornburg C, Duncan N. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence.* 2017; Volume 11:1677-86.
22. Josefson D. Breaks from antiretroviral treatment are not the answer for HIV patients. *BMJ.* 2003;6(327):7414.



23. HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients - Full Text View - [ClinicalTrials.gov](#).

24. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients (270-201) - Full Text View - [ClinicalTrials.gov](#).

25. Ragni V, Majerus E, Giermasz A, Fong S, Yates B, Scheeler, Razon B, Liu S, Yu H, Reddy DB, Robinson M. Valoctocogene roxaparvovec gene transfer in participants with HIV. *Haemophilia*. 2022;28(Suppl 1):101 (PO146).

26. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*. 2020;106(1):123-29.

27. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):418-35.

28. Klamroth R, Hayes G, Andreeva T, et al. Global Seroprevalence of Pre-existing Immunity Against AAV5 and Other AAV Serotypes in People with Hemophilia A. *Hum Gene Ther*. 2022;33(7-8):432-41.

29. Rajavel K, Ayash-Rashkovsky M, Tang Y, et al. Co-Prevalence of Pre-Existing Immunity to Different Serotypes of Adeno-Associated Virus (AAV) in Adults with Hemophilia. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):3349-3349.30. CSL Behring. Final Analysis of Pivotal HOPE-B Study Demonstrates Durable and Sustained

Therapeutic Effect of Etranacogene Dezaparvovec Gene Therapy in Hemophilia B – Data Presented at EAHAD 2022.2022.

31. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2022;386(11):1013-25.

32. Pipe SW. First Data from the Phase 3 HOPE-B Gene Therapy Trial: Efficacy and Safety of Etranacogene Dezaparvovec (AAV5-Padua hFIX variant; AMT-061) in Adults with Severe or Moderate-Severe Hemophilia B Treated Irrespective of Pre-Existing Anti-Capsid Neutralizing.



In: 62nd ASH Annual Meeting, Late-Breaking Abstracts, LBA-6. American Society of Hematology; 2020.

33. Peyvandi F, Kreuth V: European consensus proposals for treatment of haemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. Haemophilia. 2020; In press.

34. Den Uijl IEM, Fischer K, Van Der Bom JG, et al. Analysis of low frequency bleeding data: The association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. Haemophilia. 2011;17(1):41-44.

35. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 2015;125(13):2038-44.

36. Chowdary P, Shapiro S, Davidoff AM, et al. A Single Intravenous Infusion of FLT180a Results in Factor IX Activity Levels of More Than 40% and Has the Potential to Provide a Functional Cure for Patients with Haemophilia B. Blood. 2018;132(Supplement 1):631-631.

37. Chowdary P, Shapiro S, Makris M, Evans G, Boyce S, Talks K, Dolan G, Reiss U, Phillips M, Riddell A, Peralta MR, Quaye M, Tuddenham E, Krop J, Short G, Kar AS, Nathwani AA, Novel Adeno Associated Virus (AAV) Gene Therapy (FLT180a) Achieves Normal FIX Activity Levels in Severe Hemophilia B (HB) Patients (B-AMAZE Study). Res Pr Thromb Haemost. 2021;5(Suppl 2).

38. Mahlangu JN. Efficacy and safety of valoctocogene roxaparvovec gene transfer for severe haemophilia A: Results from the GENE8-1 two-year analysis. In: EAHAD Oral Presentation. ; 2022.

39. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. Hematology. 2019;2019(1):1-8.

40. European Medicines Agency. First gene therapy to treat severe haemophilia A. 2022.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-therapy-treat-severe-haemophilia>, Accessed 09/09/2022



41. European Medicines Agency. EMA finds no evidence linking viral vector in Zynteglo to blood cancer 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-finds-no-evidence-linking-viralvector-zynteglo-blood-cancer>. Accessed 09/09/2022
42. W Pipe S, Leebeek FW, Recht M, S Key N, Lattimore S, Castaman G, K Sawyer E, Verweij S, Colletta V, Cooper D, Dolmetsch R, Miesbach W, W Pipe S, Leebeek FW, Recht M, S Key N, Lattimore S, Castaman G, K Sawyer E, Verweij S, Colletta V, Cooper D, Dolmetsch MW. 52 Week Efficacy and Safety of Etranacogene Dezaparvovec in Adults with Severe or Moderate-severe Hemophilia B: Data from the Phase 3 HOPE-B Gene Therapy. *Res Pr Thromb Haemost.* 2021;5((Suppl 2)).
43. Fletcher S, Jenner K, Pembroke L, et al. The experiences of people with haemophilia and their families of gene therapy in a clinical trial setting: regaining control, the Exigency study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):155.
44. Grimm D, Büning H. Small But Increasingly Mighty: Latest Advances in AAV Vector Research, Design, and Evolution. *Hum Gene Ther.* 2017;28(11):1075-86.
45. Batty P, Lillicrap D. Hemophilia Gene Therapy: Approaching the First Licensed Product. *HemaSphere.* 2021;5(3):e540.
46. Batty P, Fong S, Franco M, Gil-Farina I, Mo AM, Harpell L, Hough C, Hurlbut D, Pender A, Sardo Infirri S, Winterborn A, Schmidt M LD. Frequency, Location and Nature of AAV Vector Insertions After Long-Term Follow up of FVIII Transgene Delivery in a Hemophilia A Dog Model [abstract]. *Res Pr Thromb Haemost.* 2020;4((Suppl 1)).
47. Nguyen GN, Everett JK, Kafle S, et al. A long-term study of AAV gene therapy in dogs with hemophilia A identifies clonal expansions of transduced liver cells. *Nat Biotechnol.* 2021;39(1):47-55.
48. M. Schmidt, G.R Foster, M. Coppens, H. Thomsen, D. Cooper, R. Dolmetsch, E.K Sawyer, L. Heijink S. P. Liver Safety Case Report from the Phase 3 HOPE-B Gene Therapy Trial in Adults with Hemophilia B. In: *ISTH Congress, OC67.4.*; 2021.



49. Konkle BA, Walsh CE, Escobar MA, et al. BAX 335 hemophilia B gene therapy clinical trial results: potential impact of CpG sequences on gene expression. *Blood*. 2021;137(6):763-74.
50. BioMarin announced an additional serious adverse event in its gene therapy clinical trial for haemophilia A , European Haemophilia Consortium Statement,
<https://www.ehc.eu/biomarin-announced-an-additional-serious-adverse-event-in-its-genetherapy-clinical-trial-for-haemophilia-a/>, Accessed 15/09/2022
51. Gene, Cell, & RNA Therapy Landscape, Q1 Report.; 2021.
<https://asgct.org/global/documents/asgct-pharma-intelligence-quarterly-report-q1-2021.aspx> , Accessed 09/09/2022
52. First gene therapy to treat severe haemophilia A | European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-therapy-treat-severe-haemophilia>,
Accessed 09/09/2022
53. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditionalmarketing-authorisation>. Accessed 09/09/2022
54. Pipe SW. Delivering on the promise of gene therapy for haemophilia. *Haemophilia*. 2021;27(S3):114-21.
55. Woollard L, Gorman R, Rosenfelt DJ. Addressing patient education priorities in the era of gene therapy for haemophilia: Towards evidence-informed shared decision-making. *Haemophilia*. 2021;27(2).
56. Wang M, Negrier C, Driessler F, et al. The Hemophilia Gene Therapy Patient Journey: Questions and Answers for Shared Decision-Making. *Patient Prefer Adherence*. 2022; Volume 16:1439-
57. LA Valentino,V Blanchette,C Negrier, B O'Mahony,V Bias, T Sannié MW Skinner, et al. Personalising haemophilia management with shared decision making. *J Haemoph Pract*. 2021;8(1):69-79.



58. Miesbach W, O'Mahony B, Key NS, et al. How to discuss gene therapy for haemophilia? A patient and physician perspective. *Haemophilia*. May 2019; hae.13769.
59. Nossair F, Thornburg CD. The role of patient and healthcare professionals in the era of new hemophilia treatments in developed and developing countries. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(8):239-49.
60. O'Mahony B, Mahlangu J, Peerlinck K, et al. Health-Related Quality of Life Following Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Severe Hemophilia A in the Phase 3 Trial GENE8-1. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):4916-4916.
61. R. Itzler, J. Miller, R. Robson PM and SP. Improvements in Health-Related Quality of Life in Adults with Severe or Moderately Severe Hemophilia B After Receiving Etranacogene Dezaparvovec Gene Therapy. In: *ISTH Congress; OC01.2. ; 2022*.
62. Bravo P, Härter M, McCaffery K, et al. Editorial: 20 years after the start of international Shared Decision-Making activities: Is it time to celebrate? Probably.... *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2022;171:1-4.
63. Shared Decision Making: NICE Guideline [NG197].; 2021.
64. Agency for Healthcare Quality. *The SHARE Approach—Essential Steps of Shared Decision making: Quick Reference Guide*. 2014.
65. Moumjid N, Durand M-A, Carretier J, et al. Implementation of shared decision-making and patient-centered care in France: Towards a wider uptake in 2022. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2022;171:42-48.
66. Coulter A. WHO Policy Brief: Where Are the Patients in Decision-Making about Their Own Care?; 2008.
67. Athale A, Giguere A, Barbara A, et al. Developing a two-sided intervention to facilitate shared decision-making in haemophilia: decision boxes for clinicians and patient decision aids for patients. *Haemophilia*. 2014;20(6):800-806.
68. EAHAD – EHC Statement on Gene Therapies Hub-and-Spoke Model – EAHAD.



69. Miesbach W, Chowdary P, Coppens M, et al. Delivery of AAV-based gene therapy through haemophilia centres—A need for re-evaluation of infrastructure and comprehensive care: A Joint publication of EAHAD and EHC. *Haemophilia*. 2021;27(6):967-73.
70. Miesbach W, Baghaei F, Boban A, et al. Gene therapy of hemophilia: Hub centres should be haemophilia centres: A joint publication of EAHAD and EHC. *Haemophilia*. 2022;28(3).
71. National Hemophilia Foundation. National Hemophilia Foundation Requests Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Pending Gene Therapy Treatments. 2022.
72. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). <https://www.fda.gov/drugs/questions-andanswers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-systemfaers-public-dashboard>, Accessed 09/09/2022
73. Eudra/Vigilance - European Database of suspected adverse drug reaction reports. <https://www.adrreports.eu>. Accessed 09/09/2022
74. Calizzani G, Lassila R, Hay CRM, et al. EUHASS: The European Haemophilia Safety Surveillance system. *Thromb Res*. 2010;127:S22-25.
75. Makris M, Calizzani G, Fischer K, et al. The European Haemophilia Network (EUHANET). *Blood Transfus*. 2014;12 Suppl 3(Suppl 3): s515-8.
76. Noone D, O'Mahony B, Peyvendi F, et al. Evolution of Haemophilia Care in Europe: 10 years of the principles of care. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;
77. O'Mahony B, Noone D, Giangrande PLF, et al. Haemophilia care in Europe: A survey of 19 countries. *Haemophilia*. 2011;17(1).
78. O'Mahony B, Noone D, Giangrande PLFLF, et al. Haemophilia care in Europe - a survey of 35 countries. *Haemophilia*. 2013;19(4).
79. E. Clearfield, H.-Y. Chang, T. Majid MWS. Responses to Anxiety and Depression Items in People with Hemophilia who Tested a Patient Reported Outcome Measure: The coreHEM MH Study. In: ISTH Congress; PB0662. ; 2022.
80. Konkle BA, Coffin D, Pierce GF, et al. World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry. *Haemophilia*. 2020;26(4):563-64.



81. Peyvandi F, Garagiola I, Mannucci PM. Post-authorization pharmacovigilance for hemophilia in Europe and the USA: Independence and transparency are keys. *Blood Rev.* 2021;49:100828.
82. Eurordis. Rare Impact.2022. <https://rareimpact.eu/>, Accessed 09/09/2022
83. Robinson M, George LA, Samelson-Jones BJ, et al. Activity of a FIX-Padua Transgene Product in Commonly Used FIX:C One-Stage and Chromogenic Assay Systems Following PF-06838435 (SPK-9001) Gene Delivery. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):2198-2198.
84. Hemophilia A Update: Evidence Report.
85. Goodman C, Berntorp E, Wong O. Alternative payment models for durable and potentially curative therapies: The case of gene therapy for haemophilia A. *Haemophilia.* 2022;28(S2):27-34.
86. Precision Financing Solutions for Durable / Potentially Curative Therapies (White Paper).; 2019.
87. Iorio A, Skinner MW, Clearfield E, et al. Core outcome set for gene therapy in haemophilia: Results of the coreHEM multistakeholder project. *Haemophilia.* 2018;24(4): e167-72.
88. O'Mahony B, Dolan G, Nugent D, et al. Patient-centred value framework for haemophilia. *Haemophilia.* 2018;24(6):873-79.
89. Skinner MW, Nugent D, Wilton P, et al. Achieving the unimaginable: Health equity in haemophilia. *Haemophilia.* 2019;26(July):1-8.
90. Osooli M, Steen Carlsson K, Baghaei F, et al. The association between health utility and joint status among people with severe haemophilia A: findings from the KAPPA register. *Haemophilia.* 2017;23(3): e180-87.
91. Beeton K, DE Kleijn P, Hilliard P, et al. Recent developments in clinimetric instruments. *Haemophilia.* 2006;12(s3):102-7



Για το EHC: <https://www.ehc.eu/>

Για τον ΣΠΕΑ:

Στουρνάρη 51, 104 32, Αθήνα

Τηλ. – Φαξ: 210. 5232667

Email: info@hemophiliasociety.gr

www.hemophiliasociety.gr

