

Flora Peyvandi: Zielsetzung meiner Präsentation und der vielen Aktivitäten der ISTH in den nächsten Jahren ist es, vor allem auf dem schwierigen Gebiet der Gentherapie aufzuklären und zu verstehen, wie die Gentherapie funktioniert, was das für den Patienten und für den Arzt bedeutet und wie wir diesen Punkt und das erforderliche Wissen erreichen können.

Die Hämophiliebehandlung ist eine Ersatztherapie, die auf der intravenösen Verabreichung eines fehlenden Gerinnungsfaktors basiert. Im Falle der Hämophilie A verabreichen wir Faktor VIII. Bei der Hämophilie B dementsprechend Faktor IX.

Wie ich schon andeutete, fand eine große Veränderung bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie statt, und es war eine umfangreiche Weiterentwicklung seit den 50er Jahren, als Hämophilie-Patienten mit Vollblut behandelt wurden. Dann begann die Behandlung mit FFP, mit Kryopräzipitat, in den 70er Jahren dann mit plasmabasierten Produkten. Leider erlebten wir eine sehr dunkle Periode in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie durch die Infektion unserer Patienten mit Hepatitis C und HIV.

Und dann später, in den 90er Jahren hatten wir die Möglichkeit, die Daten der Klonierung von Faktor VIII und Faktor IX, die in ATs gewonnen wurden, zu nutzen, wobei die erste Generation des rekombinanten Faktors VIII 1992 auf den Markt kam, und 1994 die zweite Generation des rekombinanten Faktors IX. Durch weitere Entwicklungen verbesserte sich die Qualität der Faktoren, indem weniger menschliche Proteine in die Produkte aufgenommen und sie immer sicherer wurden.

Das bedeutet, dass das HIV-Problem fast gelöst war, nämlich der größte Teil des Problems, die Infektion durch das Blutprodukt. Bis 2015 sind wir so zum rekombinanten Faktor VIII der vierten Generation gelangt, der keinerlei Arten menschlicher Proteine enthielt.

Der beste Teil dieser Entwicklung, den ich erwähnte, war die Sicherheit. Das hat sich definitiv geändert, und wir haben vollständig verstanden, wie die beiden Systeme der Virusinaktivierung, mit Wärmebehandlung und Lösungsmittelreinigern, und weitere Arten der Aufbereitung wie Filterung und die neuen Techniken das Produkt immer sicherer machten.

Gleichzeitig änderten sich auch die Behandlungsstrategien der Patienten. Die Behandlung der Patienten erfolgte anfangs nur als anlassbezogene Behandlung zum Zeitpunkt der Blutung, aber später verstanden wir, dass sich die Krankheitsbilder unserer Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie signifikant von denen mit weniger als 1 % Aktivität, also schwerer Hämophilie, unterschieden.



Die Anzahl der Spontanblutungen bei Patienten mit minimalen Restfaktoren, etwa 1 bis 2 oder 3 %, war im Vergleich zu schwerer betroffenen Patienten viel geringer, und das war eine gute Lehre für unsere Ärzte, den Phänotyp der Patienten durch prophylaktische Behandlung zu ändern, mit regelmäßigen intravenösen Infusionen des unzureichend vorhandenen Gerinnungsfaktors, um das Erscheinungsbild der Blutungsmanifestation bei unseren Patienten zu verändern. Das ist bei Patienten mit Hämophilie A immer noch mit 2 bis 3 intravenösen Infusionen bzw. mit Hämophilie B etwa zweimal pro Woche der Fall.

Die Sicherheit wurde deutlich verbessert, aber immer noch ist es nicht leicht, insbesondere für Jugendliche und Kinder, 2–3 intravenöse Infusionen zu bekommen. Es war kompliziert, besonders wenn der venöse Zugang nicht perfekt war – d. h. wenn das Kind keinen guten venösen Zugang hatte. Für die Eltern war das schwierig. Probleme mit Thrombosen, Infektionen. Das alles führte also zu einer sehr schwierigen Situation.

Das lag an der kurzen Halbwertszeit der Faktoren, die mit der Häufigkeit der Injektionen verbunden war, und gleichzeitig hatten wir einen Spitzenwert und den Talspiegel, was sehr häufig auftrat. So waren die Werte unmittelbar nach der Injektion hoch und nach 8–12 Stunden deutlich niedriger. Aber das bedeutet, dass unsere Patienten keinen vollständigen Schutz hatten, weil die Werte nicht stabil waren, und das war die therapeutische Ecke, wo etwas geändert werden musste, und wir brauchten mehr Schutz für unsere Patienten.

Die Produktstandards haben jedoch die Lebensqualität unserer Patienten wirklich verändert, mit häuslicher Behandlung, mit prophylaktischer Therapie, aber sie waren immer noch suboptimal. Und das war der Grund, warum sich die Behandlung der Hämophilie in den letzten zehn Jahren deutlich verbessert hat, mit neuen Therapiemöglichkeiten, die das Management von Patienten mit und ohne Inhibitoren optimieren sollten.

Nun, was ist ein Inhibitor? Inhibitoren sind Antikörper, hauptsächlich gegen Faktor VIII und gelegentlich gegen Faktor IX, welche die Aktivität des Faktors neutralisieren, und die Patienten konnten nicht mehr mit Faktor VIII behandelt werden und benötigen eine intensivere Therapie und auch eine teurere Therapieform mit Bypasspräparaten.

Welche neuen Therapiemöglichkeiten gibt es? Drei Strategien sind die neuen Behandlungsarten, die in den letzten Jahren begonnen wurden und sich deutlich weiterentwickelt haben. Erstens eine verlängerte Halbwertszeit der Produkte, zweitens Nicht-Ersatzbehandlungen und drittens Gentherapie. Ich möchte jetzt aufzeigen, wo wir mit den Ergebnissen der einzelnen Behandlungsarten stehen.



Für eine verlängerte Halbwertszeit des Produkts wurden zwei Arten von Strategien verwendet. Die erste, auf der linken Seite, ist die PEGylierung, d.h. eine chemische Kopplung von Polyethylenglykol an den rekombinanten Faktor VIII, um so das hydrodynamische Volumen der Moleküle zu erhöhen, was die Ausscheidung dieses Moleküls durch die Nieren verzögert. Die Größe der PEGylierung kann unterschiedlich sein, von 5 Kilodalton bis 10, 20, 40 oder gelegentlich 60 Kilodalton.

Die zweite Produktart sind die Fusionsproteine, sie entstehen durch Bindung entweder einer Fusion von kristallisierbaren Fragmenten, Fc, Region eines IgG-Immunglobulins, oder Albumin an den rekombinanten Faktor VIII oder Faktor IX. Und auch diese Strategie reduziert die Ausscheidung des Moleküls durch die Nieren und erhöht die Halbwertszeit des Produkts im Kreislauf. Das Fc-Fragment und das Albumin werden durch den Rezeptor des Fc-Liganden an der Endothelzelloberfläche recycelt, was die Halbwertszeit der Moleküle erhöht.

Wie ich bereits sagte, bestanden die Technologien aus PEGylierung und Fusionen. Verschiedene Unternehmen versuchten, diese beiden Strategien zu nutzen, indem sie insgesamt vier Produkte des Faktors VIII, drei PEGylierte und einen Fc-Fusion rekombinanten Faktor VIII, und drei Faktor IX Produkte mit verlängerten Halbwertszeiten herstellten, jedes durch eine bestimmte Technik, ein PEGyliertes, ein Faktor IX glycoPEGyliertes Produkt, ein Faktor-Fc-Fusionsprodukt und ein Faktor- IX- Albumin-Fusionsprodukt.

Die Hauptfrage ist, welche dieser Produkte in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit besser funktionieren, und haben wir genügend Daten, um als Arzt zu verstehen, welches Produkt sicherer oder besser als die anderen ist?

Ich habe versucht, alle Daten zusammenzufassen, und es scheint, dass wir bei Faktor VIII eine Besserung um 50 bis 60 % erreichen, und das gilt mehr oder weniger für alle Produkte. Und wenn wir die Verbindung herstellen und die Auswirkung, den diese Erhöhung der Lebensqualität auf das Leben der Patienten hat, stellen wir fest, dass die Anzahl der Infusionen bei Patienten mit Hämophilie A jährlich um 30–35 % reduziert wird.

Und was ist mit dem Schutz? Wie Sie sich erinnern, habe ich erklärt, dass die Prophylaxe eine Methode ist, um den Faktor VIII- oder Faktor IX-Spiegel über 1 % zu halten, aber mit dem Standard des Produkts war es sehr schwierig, mit der tatsächlichen Anzahl der Infusionen einen Tiefstwert von 3–5 % zum Schutz des Patienten zu erreichen. Und hier sehen wir, dass einige Patienten Werte bis zu 3 % oder sogar etwas höher haben konnten.

Wenn wir all diese Daten zusammenfassen, können wir zu dem Schluss kommen, dass mit Produkten mit verlängerter Halbwertszeit Patienten mit schwerer Hämophilie A in einen moderaten Phänotyp umgewandelt werden



könnten. Das bedeutet weniger Blutungen und weniger Infusionen. Wir brauchen mehr Daten aus der Praxis, um zu verstehen, wie die Wirksamkeit für diese Patienten in der Zukunft aussieht.

Bei der Hämophilie B haben wir bezüglich der verlängerten Produkt-Halbwertszeit gesehen, dass die Produkte mit dem Faktor IX viel besser funktionieren und die Ergebnisse viel spannender waren. Eine 3- bis 6-fache Steigerung wurde zwischen den Fc-Produkten bis hin zu Albumin und PEGylierten Produkten beobachtet. Das bedeutet, dass die Anzahl der Infusionen bei Patienten mit Hämophilie B um fast 50–60–65 % reduziert wurden. Und sehr wichtig ist, dass der Talspiegel auf 5–10 internationale Einheiten erhöht wurde. In der klinischen Situation bedeutet das, dass Patienten mit schwerer Hämophilie in einen milden Phänotyp umgewandelt werden können. Und das bedeutet viel – es bedeutet eine deutliche Veränderung der Lebensqualität von Patienten mit Hämophilie B.

Für die verlängerten Halbwertszeiten von Faktor IX können wir zu dem Schluss kommen, dass wir das Ziel erreicht haben, und selbst für Faktor VIII können wir feststellen, dass wir ein interessantes Teilergebnis erzielt haben, da wir für den Faktor VIII eine Reduktion von 30–35 % erreicht haben, aber wir wollen mehr.

Warum gibt es diese Einschränkung? Wir konnten die Anzahl der Infusionen verringern, wir erreichten einen höheren Tiefstwert, und die Blutungen nahmen ab, was in Zukunft mehr reale Daten aus der Praxis bedeutet. Aber wir erreichten nicht das vollständige, von uns erwartete Ergebnis.

Und warum geschah das? Das geschah, weil der Faktor VIII sich im Kreislauf bewegt, aber er lädt Träger ein, und zwar den von-Willebrand-Faktor. Die Halbwertszeit des von-Willebrand-Faktors beträgt im Blutkreislauf 18 Stunden. Wir können keinen höheren Wert als den des von-Willebrand-Faktors erreichen, wenn wir unsere Strategie nicht ändern. Das ist der Grund, warum die nächsten Generationen der Produkte mit verlängerter Halbwertszeit – tatsächlich sind bereits zwei davon verfügbar - nicht auf dem Markt, sondern in klinischen Studien – ein Fragment des von-Willebrand-Faktors enthalten.

Das erste ist ein Molekül aus rekombinantem Fc-Faktor VIII, dem D'D3 des Willebrand-Faktors mit XTEN zugesetzt wird. XTEN ist ein Polypeptid, das biologisch abbaubar ist und die Clearance durch die Nieren verzögert. Das zweite Molekül ist der rekombinante Single-Chain-Faktor VIII, der mit Albumin infundiert wurde, und dies ist wiederum eine nächste Generation der Produkte mit verlängerter Halbwertszeit, und dieses Molekül wird auch zu D'D3 des von-Willebrand-Faktors hinzugefügt.



Wenn wir uns die Ergebnisse des ersten von mir erwähnten Moleküls anschauen, das rekombinante Fc – von-Willebrand – XTEN Fusionsprotein, scheint es sehr interessant zu sein. Die Phase 1 und 2a-Studien bei Patienten mit schwerer Hämophilie zeigten eine Verlängerung bis zu 37 Stunden. Die durchschnittliche Aktivität des Faktors VIII betrug 13 % an allen fünf Tagen und 5,6 % am siebten Tag nach der Infusion. Das verändert die Lebensqualität der Hämophilie-A-Patienten auch in Zukunft erheblich.

Kommen wir zur zweiten Gruppe von Behandlungen, Alternativen zur Ersatztherapie, die andere Wirkungsmechanismen haben. Hier erfolgt keine Verabreichung von Faktor VIII und Faktor IX, wir haben es mit einem anderen Ansatz zu tun. Wir hemmen die natürlichen Modulatoren, die der Blutgerinnung entgegenwirken. Auf diese Weise können wir die Bildung von Thrombin fördern und so eine wirksamere Hämostase erreichen. Dies kann durch die Inhibition von aktiviertem Protein C geschehen, d. h. es kann durch die Verwendung eines Hemmers des Anti-Gewebefaktor-Pathway-Inhibitors mittels monoklonaler Antikörper erfolgen. Wir können die Transkription von Antithrombin und RNA durch Stilllegung der RNA herunterregulieren, und das wäre wiederum die antikoagulierende Wirkung, oder wir können eine ganz andere Methode anwenden, indem wir den Faktor VIII mit bispezifischen monoklonalen Antikörpern gegen Faktor IXa und Faktor X umgehen oder imitieren.

Und ich bin sicher, dass wir in Zukunft noch weitere neue Strategien finden werden, aber das ist es, was wir über Hämostase wissen, und es ist ein anderer Wirkmechanismus. Da es sich um einen anderen Wirkmechanismus handelt, reicht die Messung der Faktoren VIII und IX nicht aus. Wir müssen lernen, welche Arten von Tests wir verwenden müssen und wie wir die Wirksamkeit der Hämostase bewerten müssen, wenn wir diese Produkte verwenden, insbesondere während der Blutungen, wenn wir diese Produkte mit anderen Arten von Wirkstoffen und hämostatischen Produkten kombinieren.

Das einzige Produkt, das bereits verfügbar ist, sind die bispezifischen humanisierten Antikörper, die ich zeigen werde. Der Rest von ihnen befindet sich in der klinischen Prüfung, einige von ihnen befinden sich in der Phase 2, übergehend in Phase 3. Bald werden die meisten von ihnen verfügbar sein. SerpinPC ist in der präklinischen Prüfung und wird sich bald in der Phase 1 der klinischen Prüfung befinden.

Emicizumab – wieder eine völlig neue Behandlungsstrategie, ACE 910 oder Emicizumab genannt, ist ein chimärer bispezifischer humanisierter Antikörper gegen Faktor IXa und Faktor X. Das bedeutet, dass dieses Produkt die Co-Faktor-Funktion des Faktors VIII nachahmt. Dabei bindet es mit einem Arm an Faktor IXa und mit dem anderen an Faktor X, bringt sie in eine besonders



geeignete Position und fördert die Faktor IXa-katalysierte Aktivierung von Faktor X. Diese Art von Eigenschaft verändert signifikant die Behandlung von Patienten, die von Hämophilie A betroffen sind, mit und ohne Inhibitor, und könnte außerdem für beide Patientengruppen verwendet werden und hat gezeigt[unverständlich 1:21:28].

FDA und EMA haben Emicizumab zur Prophylaxe bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Hämophilie A mit oder ohne Inhibitoren zugelassen, und zwar 3 mg/kg einmal wöchentlich in den ersten vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg einmal wöchentlich als Erhaltungsdosis. Dieses Intervall könnte nun alle zwei Wochen oder sogar zukünftig alle vier Wochen angewendet werden.

Es kann nicht für die anlassbezogene-Behandlung bei akuten Blutungen eingesetzt werden und dient nur der Prophylaxe. Dieses Produkt ist nun in den USA für Patienten sowohl mit als auch ohne Inhibitoren erhältlich, und in Europa hauptsächlich für Patienten mit Inhibitoren, in einigen europäischen Ländern aber auch für Patienten ohne Inhibitoren.

Zu Beginn der klinischen Studie zur Verwendung von Emicizumab hatten wir drei Episoden thrombotischer Mikroangiopathie, insbesondere in Verbindung mit aktiviertem Prothrombinkomplex mit einer hohen Dosierung in den ersten 24 Stunden. Als wir verstanden hatten, dass die Kombination dieses Medikaments für die Patienten schädlich sein könnte, versuchten wir, die therapeutische Strategie auf andere Bypassmittel umzustellen, und von da an hatten wir keine weiteren Fälle von TMA.

Ein paar thrombotische Ereignisse und zehn Todesfälle wurden gemeldet und drei erfolgten im Rahmen einer Anwendung eines nicht zugelassenen Arzneimittels. Ein Fall von neutralisierendem Antikörper gegen das Medikament wurde gemeldet. Jetzt kommen diese Daten auch, insbesondere für den Bericht über die Mortalität, über die wir, wie Sie wissen, nicht für alle anderen Produkttypen verfügen. Daher brauchen wir nach der Zulassung eine sehr gute Überwachung, um die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nur dieses Arzneimittels, sondern jedes neuen zukünftigen Arzneimittels zu beobachten, um zu verstehen, wie sie wirken und wie es um ihre Sicherheit steht. Die bisher gemeldeten Zahlen wurden auf den Folien gezeigt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass neue therapeutische Strategien die Behandlung der Patienten signifikant zu verändern scheinen und eine signifikante Verbesserung der Blutungskontrolle beim aktuellen Versorgungsstandard von Patienten mit und ohne Inhibitoren darstellen. Einige Sicherheitsbedenken bleiben bestehen, die die Durchführung von Strategien zur Risikobegrenzung erfordern, von denen einige bereits begonnen wurden und andere müssen wir besser verstehen, denn die behandelten Patienten, insbesondere diejenigen, die nicht mit



Ersatzprodukten behandelt werden, sind keine schweren Fälle mehr, sondern eher moderate, und wir müssen unser Wissen verbessern, wie man sie während akuten Blutungen behandeln kann.

Meine Empfehlung wären langfristige Beobachtungs- und Aufklärungspläne für Patienten und Ärzte. Wir müssen unseren Ärzten, die nicht sehr erfahren sind, und auch unseren Patienten beibringen, dass diese Medikamente anders sind und sie mehr Wissen benötigen – und wir müssen besser verstehen, wie sie funktionieren.

Die letzte Kategorie, die Gentherapien, sind der Ersatz des dysfunktionalen Gens durch ein exogenes funktionales Gen, das heilt oder eine langfristige Expression des ehemals nicht funktionalen Gens bewirkt.

Die präklinischen Studien zur Gentherapie wurden von 1997 bis 2006 durchgeführt, und die erste klinische Studie mit dem AAV2 wurde 2006 von Avigen durchgeführt, wie ich bereits zur Hämophilie B sagte. Die Expression blieb jedoch nur für einen kurzen Zeitraum erhalten. Und dann, nach fast vier Jahren, benutzte die Gruppe von Professor Amit Nathwani und Ted Tuddenham am University College of London, mit unseren Kollegen vom St. Jude's Children's Research Hospital den neuen AAV8-Vektor und behandelte die ersten Patienten mit schwerer Hämophilie B. Die ersten sechs, mit drei verschiedenen Dosierungen behandelten Patienten zeigten ein gutes Ergebnis, und dann wurde die Zahl auf zehn Patienten erhöht, und jetzt sind es etwa 9 Jahre *nach* Beginn der Gentherapie. Es wurden keine Probleme mit der Sicherheit beobachtet und das Niveau der Expression blieb fast stabil. Das war ein sehr wichtiges Ergebnis auf dem Gebiet der Hämostase, das von dieser Gruppe in London erzielt wurde.

Nach diesem Ergebnis begannen verschiedene Unternehmen, die Strategie der adeno-assoziierten Gentherapie mit unterschiedlichen Dosierungen zu verwenden. Später wurden neue Komponenten der Mutation eingefügt, die von der Gruppe aus Padua berichtet wurden. Die Genvariante, die in der Lage war, das Niveau der Expression zu steigern, diese zweite Generation der Gentherapie, begann laut Spark mit etwa 18–33 %. Diese Expression ist jetzt auch mit den Ergebnissen von uniQure verfügbar, und verändert gerade das Bild der Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie B.

Bei der Hämophilie A ist, wie Sie wissen, die Gentherapie noch komplizierter, weil das Gen größer und komplizierter ist. Daher wurden verschiedene Methoden und Strategien, wie Codon-Optimierung, B-Domänen-Deletion mit dem leberspezifischen Promotor und in-vivo Genexpression bei Mäusen und nicht-menschlichen Primaten in den Jahren 2004–2011 verwendet. Die erste klinische Studie zur Gentherapie beim Menschen wurde mit AAV5 von BioMarin durchgeführt, und dieses Ergebnis wurde im New England Journal of Medicine veröffentlicht und zeigte interessante Ergebnisse.



Und jetzt können Sie in dieser Tabelle sehen, wie sich die Dinge entwickeln. Es gibt verschiedene Unternehmen, die versuchen, die Verwendung verschiedener Vektorgrade durch den Gebrauch von AAV2-, AAV5- und AAV8-Vektoren zu erreichen. Wie ich bereits sagte, wurden verschiedene Expressionen von Faktor VIII erreicht. BioMarin kam mit der Normalisierung der Expression des Faktors VIII, und dieses Ergebnis ist erstaunlich. Jetzt hoffen wir auf gute Ergebnisse, wie sie in der BioMarin-Veröffentlichung für die klinische Studie der Phase 3 während der ISTH dieses Jahres in Melbourne berichtet wurden. Und auch andere Unternehmen weisen interessante Ergebnisse vor.

Zusammenfassend kann ich sagen, dass zusätzlich zu dem, was ich über verlängerte Halbwertszeiten und Nicht-Ersatztherapie gesagt habe, auch die Gentherapie ein mächtiger Ansatz im Management der Hämophilie und eine langfristige Lösung zu sein scheint, und schließlich in der Zukunft auch durch die Verwendung anderer Vektorarten, wie z.B. Lentiviren oder sogar mit Strategien wie dem Editieren, eine endgültige Heilung ermöglichen kann. Wir können feststellen, dass die Ergebnisse klinischer Studien der Gentherapie mit dem adeno-assoziierten Virusvektor definitiv eine langfristige Expression von Faktor IX aufzeigen. Das Ergebnis mit dem Faktor VIII wird in drei Jahren auf der ISTH vorgestellt.

Natürlich hat unsere Gesellschaft bei all diesen Patienten eine große Verantwortung, allen Ärzten und Wissenschaftlern sowie den Patienten beizubringen, wie sie die langfristige Überwachung in Bezug auf Gewinn, Sicherheit und Wirksamkeit verfolgen können. Wir müssen den Mindest-Datensatz entwerfen, der von jedem Zentrum verwendet werden soll. Jeder Patient, der im Rahmen der Gentherapie behandelt wird, sollte in dieser Datenbank und den nationalen Datenbanken gespeichert werden, und sollte international, mit der Verbindung zu diesen nationalen Datenbanken, verfügbar sein, und die Regulierungsbehörden sollten Zugang zu diesen Daten und der akademischen Forschung haben. Diese Art der unabhängigen Datenerhebung sollte uns klare Informationen zur Verfügung stellen, ob diese Strategien gut und wirksam sind, wie wir es jetzt sehen.

Kritische Fragen. Alles sieht gut aus, aber ich denke, wir müssen ein Auge auf die Haltbarkeit der Gerinnungsfaktorexpression bei der Gentherapie werfen. Wir müssen verstehen, warum wir 8–12 Wochen nach der Injektion eine Zunahme der Leberenzyme beobachten und was bei einigen Patienten die Zunahme dieses Enzyms verursacht. Auch die Sicherheitsprofile der verschiedenen Serotypen von AAV müssen verstanden werden, ebenso wie die Wirkung des Vektorherstellungsprozesses und der Grad der Expressionen und die Variabilität zwischen verschiedenen Patienten und verschiedenen Chargen des Vektors.



Die potenzielle Genotoxizität ist äußerst wichtig, und wir müssen verstehen, ob wir Transducervektoren in die Leber integrieren müssen. Besteht ein Risiko, und wie hoch ist diese Integration, und ob sie sicher ist, und das wäre wirklich wichtig, wenn wir in Zukunft einige Daten über die Leberbiopsie von Patienten hätten, die mit der Gentherapie behandelt wurden.

Schließlich müssen wir verstehen, welche Art von Labortests wir verwenden müssen, denn sonst unterscheidet sich das, was wir mit einer klinischen Studie erreichen, von der anderen und wir können die Wirksamkeit der Ergebnisse, die mit zwei verschiedenen Arten von Strategien erzielt werden, nicht vergleichen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

