

Steven Pipe: Ben Dr. Steven Pipe. Pediyatrik hematoloğum ve University of Michigan'da Pediyatri ve Patoloji profesörüyüm. Bugün, non-replasman terapisinden gen terapisine, hemofili tedavisinin tarihini sunuyorum.

Bugünün öğrenme hedefleri, non-replasman terapileri ve gen terapisi dâhil olmak üzere hemofili tedavisi için mevcut ve yeni çıkan yaklaşımları özetlemektir.

Bu slayt, hastanın endojen faktör 8 seviyelerine bağlı olarak, altta yatan hemofilinin şiddetini ve eklem kanamaları riski arasındaki korelasyonu göstermektedir. Bu slayt, en fazla eklem kanaması yaşayan gerçek ağır hemofili hastalarının, faktör 8 aktivitesi %1'in altında olanlar olduğunu gösteriyor. Bununla birlikte, faktör 8 aktivitesinde azıcık bir artış bile olması, %1 'den %3'e kadar rezidüel faktör 8 olması bile hastalığı kayda değer miktarda hafifletir ve yıllık eklem kanamaları sayısında düşüş görürüz.

Eğer hastaların endojen seviyeleri %5'in üstündeyse, eklem kanamaları oldukça nadir hâle gelir ve eklem kanaması riskinin neredeyse tamamen ortadan kalktığı düzey muhtemelen %12 ve %15 seviyeleri arasındadır. Eklem kanamalarının hastaların endojen (faktör) seviyeleriyle olan korelasyonuna ilişkin bu gözlem, hastanın altta yatan hastalığını hafifletme ümidiyle, düzenli protein replasman terapisini kullanarak faktör seviyelerini bu kritik eşiklerin yukarısında tutacak profilaksi fikrini ayakta tutan şeydi.

Bu slaytta ise geleneksel pıhtılaşma faktör replasman terapisinin zorluğunu görüyoruz. Hasta, infüzyondan birkaç dakika sonra tepe seviyeye ulaşır. İnfüzyondan sonra geçen her dakikada, faktör 8 veya faktör 9 olması fark etmeksizin, faktör seviyesi protein replasmanının farmakokinetiğine bağlı olarak düşer. Günaşırı yapılan tipik bir profilaksi rejimi dozuna bakacak olursak, hastalar, özellikle bir sonraki doza kadar geçen saatlerde zamanlarını, kritik bir seviyenin altında kalarak ve ani kanama riski altında olmaya devam ederek geçirirler.

Tablonun alt yarısında, uzatılmış bir yarı ömür farmakokinetiğine sahip olan bir faktör ürününün etkisi gösteriliyor. Bu, faktör için farmakokinetiği modüle etse de hasta bir sonraki dozu ne zaman alacağına bağlı olarak, kritik eşiklerin altında önemli miktarda zaman geçirebilir ve ani kanama riski taşımaya devam eder.

Eğer faktör 8 profilaktik terapileri incelersek, bu, hem standart yarı ömürlü faktör 8 ürünlerinin hem de uzatılmış yarı ömür faktör 8 ürünlerinin bir kaç üzerine yapılmış faz 3 çalışmaların bir bölümünden toplanmış prospektif verilerin sonuçlarının özetidir. Standart yarı ömürlü faktör 8'lerin yıllık kanama oranları aralıklarına baktığımızda, bunların 1,6 ila 8,5 arasında olabildiğini ve gözlem süresi boyunca sıfır kanama geçiren katılımcıların yüzdesinin ise %25 ila %60 arasında üstünde olabildiğini görürüz. Uzatılmış yarı ömür



çalışmalarında, tekrardan 2,9 ila 4,7 arasında seyreden yıllık kanama oranlarını görüyoruz ve kanaması olmayan katılımcıların yüzdesi %38 ila %45 aralığında değişiyor.

Hastaların tavsiye edilen profilaktik terapide, sporadik olarak bile olsa, kanamaya devam etmelerinin sonuçları nelerdir? Bu veri, Almanya'nın Bonn kentindeki HTC'den Dr. Oldenburg tarafından, geçtiğimiz 25 -30 yılda kendi kliniğinde gözlemlendiği sonuçların şemasından alınmıştır. Altta, ilerleyen on yıllardaki hasta kohortlarını ve tablonun sol tarafında, dikey ekseninde bulunan eklem skorlarını göreceğiz ve inceleyeceğimiz bu eklem skorları, klinik skorlama yöntemi ve bir radyolojik skorlama yöntemi içerir. Eklem skorunun düşük olması, eklem hasarının az olduğuna işaret eder.

Sarı kutu, erken primer profilaksi uygulanmış hastalarda erken çocukluk deneyimini göstermektedir. Dr. Oldenburg burada, klinik olarak kayda değer eklem hasarının bir göstergesi olan arbitrar eklem skoru 2'nin altında olmasına rağmen, bu genç erkek çocuklarının eklem durumlarında fazla bir bozulma belirtisi olmadığını gösteriyor. Eğer sadece klinik skorlama araçlarına güvenirse, bu hastalarda ikinci ve üçüncü dekatlarda, eklem rahatsızlığına ilişkin bir kanıt tanımlamak zor olabilir.

Ancak, eğer daha duyarlı bir radyolojik skorlama aracı kullanırsanız size bu eklemlerde eklem hasarına ilişkin belirtileri gösterebilir. Bunun, tüm veri toplama süresi boyunca primer profilaksi kullanan bir hasta popülasyonu olduğunu unutmayın ve bu durumda, hastaların aldığı güncel profilaksi seviyesiyle, hâlâ eklem rahatsızlığının ilerleme riski olduğunu görüyoruz.

Burada, hemofili tedavisinde geçtiğimiz bazı dönemleri gösteriyorum. Pre-replasman terapisi bizi, açıkçası hastalar için uygun terapiye sahip olmadığımız zamanlara, 1960'lı yılların sonuna kadar götürüyor. Replasman terapisi dönemi, plazma kökenli faktör ürünleriyle ve sonra en nihayetinde 1990'lı yıllarda kullanılabilir hâle gelen rekombinant ürünlerle, tam anlamıyla başladı. Ürünleri elde etmek zor olduğunda, hastalar ihtiyaç durumunda tedavi eğilimi gösterdi. Bu, hastalar için klinik sonuçlarda büyük etki yarattı çünkü ev ortamında tedavi olabiliyorlardı ve kanamanın üstesinden hızlıca gelebiliyorlardı.

Ancak, profilaksi, eklem kanamasını neredeyse tamamen önleme olanağı sunuyor. Başlangıçta bu, standart yarı ömürlü ajanlarla yürütüldü ancak rekombinant platformla, biyomühendislik, yarı ömür özelliklerini uzatabilecek modifiye rekombinant pıhtılaşma faktörlerine olanak sağladı.

Non-replasman terapisi döneminin tam başladığı yere geldik. Burada, artık protein replasmanına değil de faktör 8 veya faktör 9 replasmanı içermeyen birkaç stratejiye güveniyoruz. Substitüsyon terapisi, faktör 8'in pıhtılaşma faktör aktivitesinin yerine geçen mimetikleri ifade eder ve hemostatik sistemi



tekrar dengelemeye çalışan, hemostazın natürel antikoagulanlarını hedef alan birkaç başka ajan vardır.

Non-replasman terapisi döneminin parçası olan birkaç farklı strateji vardır. Substitüsyon terapisi olarak işlev gören bispesifik antikolar, natürel antikoagulanları yıkabilme yetisine sahip küçük interferans RNA molekülleri, natürel antikoagulanları hedef alan monoklonal antikor inhibitörler ve hatta biyomühendisliği yapılmış serpinler, hemostatik yolağı tekrar dengelemede etki sahibi olabilirler ve bunların tamamı klinik gelişimin farklı aşamalarıdır.

Potansiyel gen terapisinin eşiğindeyiz. Bu, IV infüzyonlarıyla değil de endojenöz üretim aracılığıyla gelen, genin iyi bir kopyası temin edilerek gen eklemesi veya gen düzenlemesi yoluyla ve hücresel terapi teknikleri kullanılarak yapılan definitif protein replasmanıdır.

Bu slaytta az önce bahsettiğimiz, faktör kullanımı, non-faktör tedavi veya gen terapisi hakkında farklı özellikleri gösterilmektedir. Altta, hastalar normal profilaksideyken ulaşılan faktör seviyeleri var. Bu sunumda daha önce gösterdiğimiz, tipik tepeleri ve dipleri görebilirsiniz. Uzatılmış yarı ömürlü ürünlerle farmakokinetik özellikler değiştirilebilir ve bu ürünler bazı durumlarda, hastaların profilaktik rejimlerde koruduğu dip seviyeleri yükseltmemize olanak sağlar.

Bununla birlikte, non-faktör terapilerde, ölçülebilir bir faktör elde edilmez çünkü replasmanı proteinle yapmıyoruz, ama buna rağmen bu (non-faktör) aktarımla stabil bir hemostatik fayda sağlıyoruz. En sonunda, gen terapisiyle, hastanın durumunun stabil olduğu seviyede faktör aktarımına ulaştığımız yerde bu iki tekniğin birleşimini elde ediyoruz ve bu da stabil hemostatik etkiye sahiptir.

Bazı non-replasman terapilerini anlamanın bir diğer yolu da buradaki bir dengenin analogisini kullanmaktır. Normal hemostatik dengenin bir tarafında, koagulasyonu ilerletmeye çalışan prokoagulanlar vardır ve onları dengeleyen doğal antikoagulanlar vardır. Stabil durumda, fazla pıhtılaşmanın ve fazla kanamanın olmadığı normal hemostatik bir dengedeyiz. Bununla birlikte, faktör eksikliğinde olduğu gibi prokoagulan kaybı olsa da, doğal antikoagulanlar hâlâ tam güç var olmaya devam etmektedirler ve bu dengenin ağırlığının kanama artışı tarafına doğru kaydığını görüyoruz ve buradaki fenotipi de örnek olarak hemofilide görebiliriz.

Hemostazı restore etmek amacıyla uzun yıllardır eksik prokoagulanlara replasman yapmak üzerine çalışmalar yapıyoruz. Hemofili A veya B durumlarında, faktör 8 veya faktör 9 proteinlerine replasman yapabiliriz. Yine de söz edilen replasman terapilerini bir sebeple kullanamıyorsanız, örneğin hasta bir inhibitör geliştirdiyse, baypas edici ajanları kullanmak durumunda



kalırız. Bunlar, aktif protrombin kompleks konsantreleri ve rekombinant faktör 7a içerirler.

Yakın tarihte, koagülasyonu sürdürme yoluyla hemostazı iyileştirerek bir yerine koyma terapisi işlevi gören emicizumab'ı kliniğe tanıttık. Bu slaytta emicizumab'ın etki mekanizması gösterilmektedir. Sol tarafta, fosfolipit yüzey üzerinde proteaz hâlindeki faktör 9a'nın faktör 10'a yakın yerleştiği doğal durumu görüyoruz. Ve bu kompleks düzeneğinin bir parçası olarak birbirlerine temas etmelerine olanak sağlayan şey kofaktörün, yani faktör 8a'nın, bulunabilirliğidir ve bazı durumlarda faktör 8a, faktör 9a'yı doğru oryantasyona ve faktör 10 moleküllerini yakına getirmeye yardımcı olarak bir iskele görevi görür, böylece enzimatik reaksiyon yüksek hızda ilerleyebilir.

Bispesifik antikor substitüsyonu ile gerçekleştirilen olay, bu bispesifik antikoron, bir kolunda faktör 9a için afiniteye sahip bir antikora ve diğer kolunda ise faktör 10 için afiniteye sahip olmasıdır. Yani o bispesifik antikor, pıhtılaşma reaksiyonunun daha verimli bir şekilde ilerleyebilmesini kesinleştirmek için faktör 9a ve faktör 10'u yeterli yakınlıkta bir araya getirebilir.

Emicizumab, eksik faktör 8a molekülünün fonksiyonunun restore edilmesi amacıyla, aktive faktör 9 (faktör 9a) ve faktör 10'u köprüleyen, insanlaştırılmış bispesifik bir monoklonal antikordur. Şu anda faktör 8'e yapısal benzerlik göstermediğinden, faktör 8 inhibitörleri oluşumu yapması veya faktör 8 inhibitörlerinin varlığından etkilenmesi beklenmez. Bir antikor olması sebebiyle çok uzun bir yarı ömür sahibi olma avantajına sahiptir, yaklaşık 30 güne kadar dayanabilir ve aynı zamanda biyoyararlanımı çok yüksek olduğu için deri altından da uygulanabilir. Bu ilaç, her yaştaki inhibitörlü veya inhibitörsüz hemofili A'lı bireylere haftada bir, iki haftada bir veya dört haftada bir profilaksi şeklinde birçok ülkede onaylanmıştır.

Bu tabloda, emicizumab'ın HAVEN klinik deney programlarından, üst düzey veri sunuluyor. Bu başlangıçta, HAVEN 1 deneylerinde, faktör 8 inhibitörlerine sahip adolesan erkeklerde test edildi ve en üst veri, emicizumab ile profilaksi uygulanan hastaların, profilaksi uygulanmayan hastalara kıyasla kanamalarında %87 düşüş görülmesiydi. Gözlem süresi boyunca, emicizumab profilaksisi uygulanan hastaların %63'ünde kanama görülmezken, profilaktik terapi uygulanmayan hastaların ise %6'sında kanama görülmemiştir. Girişimsel olmayan bir araştırmada, emicizumab profilaksisi yoluyla tedavi edilmiş kanamaları, baypas edici ajanlarla profilaksi uygulanmış bir hasta grubuyla kıyaslırsak, haftada bir emicizumab kullanan hastaların, baypas edici ajan profilaksisi uygulanmış hastalara kıyasla %79 düşüş yaşadığını görüyoruz.

HAVEN 1 klinik deney tasarımı böyle gözüküyordu. Hastalar, epizodik olarak baypas edici ajanlar kullanıyor veya baypas edici ajan profilaksisi uyguluyor



hâlde çalışmalara katıldı. Eğer epizodik terapi alıyorsa, haftalık emicizumab alımı veya profilaktik terapi uygulanmamaya devam etmek şeklinde 2:1 randomizasyonu uygulandı. Çalışma öncesi profilaksi uygulananlar, direkt olarak emicizumab'a yöneldiler ama girişimsel olmayan çalışmanın bir parçası olan, baypas edici ajanlarla profilaktik tedavi gören bir grup hasta daha vardı. Ve bu, hastaların çalışmaya katıldıklarında emicizumab'ı değiştirmeleri ile bir karşılaştırma yapılmasını sağladı ve bu çalışmanın D koluydu. Tüm hastalar dört hafta boyunca haftalık 3 mg/kg yükleme dozuyla başlatıldı ve sonra haftalık 1,5 mg/kg sürdürme dozuyla devam edildi.

Bu slaytta bu çalışma gruplarının sonuçları gösteriliyor. Emicizumab profilaksi tedavisi uygulanan Grup A hastalarının kanama etkinliklerini mavi renkte, baypas edici ajanlarla tedavi edilen kanama etkinliklerini sarıda, spontane kanamaların tedavi etkinliklerini kırmızıda ve eklem kanamalarının tedavi etkinliklerini turuncuda görüyoruz. Ve bunu, emicizumab profilaksisi uygulanmayan B grubuyla karşılaştırırsanız, emicizumab profilaksi grubu için belirgin iyileşmeyi görebilirsiniz. Hâlihazırda baypas edici ajan profilaksisi uygulanmakta olarak deneye katılan Grup C hastaları, talebe bağlı baypas edici ajan tedavisinden emicizumab profilaksi uygulamasına geçiş yapanlarla benzerlik göstererek iyi kanama kontrolünü sürdürdüler.

Bu slayt sağlıkla ilgili bir sonuç ölçütü olan Haem-A-Qol ile gözlemlenen gelişmeleri gösteriyor ve emicizumab profilaksisi alan hastalarda görülen önemli derecede gelişme burada görülebilir. Bu, genel olarak fiziksel sağlığın yanı sıra, sağda bulunan tabloda detaylı bir şekilde diğer birtakım parametrelerle birlikte not edilmiştir.

HAVEN 1 deneyindeki gözlemlerin başarısıyla, HAVEN 2 deneyi, 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda emicizumab profilaksisi kullanımını incelenmesini amaçlayarak, bu başarının üstüne kurulmuştu. Burada, profilaksi uygulanan hastalardaki yıllık kanama oranları sifıra yakındı. Bu deneyde karşılaştırmacı bulunmuyordu çünkü tüm hastalar profilaktik tedavideydi ama eğer sıfır kanama geçiren hastaların yüzdesine bakarsak, haftalık profilakside %87 olduğunu görürüz ve önceden baypas edici ajan profilaksisi uygulanan bazı bireyler deneye katıldığı için karşılaştırma olanağı doğdu ve emicizumab tedavi grubu kanama tedavilerinde hâlâ %99 düşüş vardı.

HAVEN 3 çalışmalarına ilerlersek, bu çalışma şu anda emicizumab'ın faktör 8 inhibitörüne sahip olmayan adolosanlar ve erişkin erkekler üzerindeki etkisini araştırıyor. Bu slayt size deneyin tasarımını gösteriyor. Hastalar, çalışmaya epizodik terapi veya profilaktik faktör 8 replasmanı almaktayken katılabilirdi. Deneye epizodik terapi görürken katılanlar için, her hafta emicizumab alanlar, iki haftada bir emicizumab alanlar ve hiç profaksi kullanmadan devam



edenler şeklinde 2:2:1 bir randomizasyon vardı. Profilaktik tedavi almakta iken deneye katılanlar, haftalık emicizumab rejimine geçtiler.

Toplam veriler, yıllık kanama oranının hâlâ oldukça düşük olduğunu, sırasıyla iki haftalık doz verilmesinde veya her iki haftada bir doz verilmesi sonucunda bu oranların ortalama 1,5 ve 1,3 olduğunu gösteriyor. Daha önce faktör 8 profilaktik rejimi ile profilaksi kullanmamış bireylerle karşılaştırma yapıldığında, haftalık ve her iki haftada bir profilaktik rejimi ile tedavi edilen hastaların kanamalarında %96 ve %97 oranında azalma görülmüştür. Eğer sıfır kanama tedavisi gören hasta sayısı yüzdesine bakarsak, profilaksi uygulanmayan grupla karşılaştırıldığında haftalık profilakside %56 ve iki haftada bir profilakside %60. Daha önce faktör 8 profilaksi kullanmış olup da deneye gelen bireylerde haftalık emicizumab profilaksisine geçtikten sonra yine de %68'lik bir düşüş yakalandığı görülmüştür.

Güvenlik açısından bakıldığında, en yaygın olumsuz reaksiyonlar enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı ve artraljiydi. Hem tromboembolizm hem de trombotik mikroanjyopati gibi bazı önemli trombotik komplikasyonlar vardı. Bu sadece HAVEN 1 çalışmasında gözlemlenmiştir. Trombotik mikroanjyopati hastaların %0,8'inde ve en az bir doz aktif protrombin kompleks konsantreleri almış hastaların %8'inde görülmüştür. Hastaların %0,5'inde trombotik olaylar bildirilmiştir ve en az bir doz aktif protrombin kompleks konsantreleri almış hastalarda bu sayı %5,4'tür.

Bu hastalara daha yakından bakıldığında, bu trombotik komplikasyonlara sahip olan bütün hastaların, 24 saatten fazla süreyle, günlük 100 birim kilonun üstünde aktif protrombin kullandığı açık bir şekilde görülmüştür. Bu gözleme dayanarak, bütün diğer HAVEN çalışmalarında ya aktif protrombin kompleksi konsantrelerinin kullanımından kaçınılmasını ya da alınan dozların ve sürelerin bu eşiklerin altında olması için çaba harcanmasını sağlayan risk azaltıcı bir strateji empoze edildi. Bu risk azaltıcı politika oluşturulduğundan beri, bu politikaya uyan hastalarda başka bir olay gözlenmemiştir. Ve bu, hastaların olası etkileşimden haberdar olması için etikete dâhil edildi.

Denge analogimize geri dönersek, burada yine prokoagulanlarda azalma olan hemofilik bir durumu görüyoruz, ancak natürel antikoagulanların tam güçleriyle varlığı genel kanamaya katkıda bulunuyor. Burada müdahale edebileceğimiz diğer olasılık, prokoagulanlar eklemek yerine, bir şekilde dengenin diğer tarafında kalan antikoagulanları ortadan kaldırabilir veya engelleyebilir, böylece hemostazı eski hâline getirmiş oluruz.

Bu slayt, koagülasyon sisteminin trombin oluşumundan ve nihayetinde fibrin oluşumuna geçen eksinrik yola odaklı, insinrik yolun amplifikasyon döngüsüyle trombin oluşumunu kuvvetlendiren bir görüntüsünü tasvir etmektedir. Bu yoldaki her bir bileşenin hemostazı düzenleyen birer natürel antikoagulan'ı vardır. Doku faktör yolu inhibitörü, ekstrensik yolu zayıflatır,



anti trombin faktör 10a'yı ve ortak yolda bulunan trombin'i azaltır ve aktive edilmiş protein C kofaktörlerle birlikte intrinsik yolu, aktive faktör 8 ve aktive faktör 5'i üzerinden zayıflatır.

Şu ana kadar keşfettiğimiz şey, emicizumab'ın faktör 8a'ya bir substitüsyon olarak fonksiyon gösterebileceği, ancak hemostazı yeniden düzenleme için diğer stratejilerin arasında artık her bir natürel antikoagulan yolunu hedeflemeyi inceleyen klinik deney programları var. Bahsetmiş olduğumuz fitusiran, normal hemostazı restore edebilmek için anti trombin düzeylerini yıkan, interferansta bulunan küçük bir RNA'dır. Doku faktör yolu inhibitörünü hedef alabilen monoklonal antikolar üretilmiştir ve aktive protein C'yi hedef alan serin proteaz biyomühendislikle üretilmiştir.

Bu bizi, potansiyel olarak giriş yapıyor olduğumuz gelecek döneme, gen terapisine getiriyor. Buradaki konsept, protein replasmanı ile bahsetmiş olduğumuz farmakokinetik zorluklar yerine, proteini düzenli olarak vermek yerine, terapötik transgen'in hedef organa, bu durumda karaciğere, nihai bir replasmanını gerçekleştireceğiz. Bu transgen bir aktarım aracı ile paketlenmelidir. Bugüne kadar bunlar terapötik transgen'i paketleyebilen viral vektörler olmuşlardır. Bu daha sonra hastaya enjekte edilebilir. Bu viral vektörler karaciğer gibi hedef organa gelebilir, bireysel hepatositler tarafından alınırlar. Vektörün DNA'sının serbest kalması transgen'in nükleus'a erişebilmesini sağlar ve transgen hücrenin normal makinelerine ulaşabildiği yerde kalır. Hücre hemostazı restore etmek için, ya faktör 8 ya da faktör 9 sentezlemeye başlar.

Ex vivo hücresel terapilerin de hemofiliyi tedavi etmek amacıyla kullanılması olasılığı var ve bunlar inovatif klinik çalışmalarda keşfedilmekte.

Substitüsyon ve hemostatik yeniden dengeleme terapilerinin, bu yeni paradigmaları hakkında düşünüyoruz. Onlar gibi üzerinde çalışılma durumunda olan araştırma gen terapisine kıyaslandığında ne durumdalar? Eğer substitüsyon ve hemostatik yeniden dengeleme terapilerinin sunduğu avantajlara bakacak olursak, bunlar, subkütanöz aktarım, hasta için çok düşük uygulama yükü bırakmaları, hastaların istikrarlı bir hemostaz durumuna girmelerini sağlamaları, her ikisinin de hem pediatrik hem de yetişkin uygulamaları olması ve her iki inhibitörlü hasta ve inhibitörsüz hasta gruplarında da etkinliklerinin yüksek görünmesidir.

Bazı dezavantajlar var. Bu terapilerin normal hemostaza ulaşmıyor olması büyük bir ihtimal ancak tekrarlayan eklem kanamaları için riskli fenotilerde için hâlâ kütatif olmaları da olasılık dâhilinde. Bunlardan bazılarının trombotik risk taşıyabileceğinden bahsetmiştik ve sıklıkla bu ürünlerin güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için uygulanması gereken risk azaltma stratejileri vardır. Bugün bunun hakkında konuşmak için zamanımız olmadı ancak bu yeni terapiler hemostatik efekti nasıl denediğimizle alakalı sorunlar getirdi. Bu



hastalarda hâlâ kaçak kanama vakaları oluşabilir ve bu yüzden hastaların kaçak kanamaları tedavi ettirebilmeleri için geleneksel terapilere ulaşımı olmalıdır. Ve düzenli profilaksi ihtiyacı yüzünden bu terapiler hasta için yıllık birer harcama kalemi.

Eğer araştırılan gen terapilerine bakarsak, bazı avantajlardan biri “ilk ve son” tedavi olasılığı. Düzenli profilaktik terapi yerine, karaciğer hücresinin nihai (gen aktarımı) transdüksiyonu gerçekleştiğinde, hastaların bu terapötik proteini yıllar boyunca ekspres etmeye devam etmelerini beklerdik. Bu, düzenli hemostaz durumu sağlayabilmeli. Hastaları gen terapisiyle iyileştirici düzeylere ulaştırmanın yanı sıra, normal düzeylerde seyretmesini dahi sağlayabiliriz. Ve bu tedavi yalnızca bir kez uygulandığı ve gerçekleştiği için, şu anda yıllık maliyet tasarrufu sunabilen ilk terapi.

Ortada pek çok olası dezavantaj var. Gen terapisi için yapılan klinik deneylerde bu dezavantajlar üzerinde çalışılıyor. Uygunlukla ilgili bazı sorunlar var. Henüz pediyatrik hastalara veya inhibitörlü hastalara sunabileceğimiz terapilere sahip değiliz ve hastaların önemli miktarı, viral vektörlere daha önceden var olan bağışıklıkları sebebiyle bu terapilere elverişli değiller. Bu terapi bilinen ve bilinmeyen birçok risk taşıyor. İmmünolojik zorluklar, proteinlerin hücrede fazla ekspresyonu yüzünden hücresel strese sebep olabilecek sorunlar ve potansiyel entegrasyon olayları ve genotoksisite ile bağlantılı bilinmeyen birçok risk olasılığı var. Bu terapilerin dayanıklılığında veya hastaların uzun vadede ekspresyonlarını kaybetmesi durumunda, redose (tekrar uygulama) edebilme kabiliyetinden emin değiliz. Ve neredeyse eminiz ki bu terapiler daha sonraki yıllarda yıllık maliyette tasarruf ettirecek dahi olsa, başlangıçta yüksek masrafları beraberinde getireceklerdir.

