

Η ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ στη β-Θαλασσαιμία και σε άλλες διαταραχές της αιμοσφαιρίνης

Κύριοι συγγραφείς-συντάκτες
Δρ. Ανδρούλα Ελευθερίου
Δρ. Μιχάλης Αγκαστινιώτης

Συντάκτης Επιμέλειας
Dr Barbara Bain

Συγγραφέας Επιμέλειας
Δρ. Βαρνάβας Κωνσταντίνου

Μετάφραση:
Δρ Ευθυμία Βλαχάκη

Ένα εκπαιδευτικό φυλλάδιο
(No2) για τον ασθενή



**THALASSAEMIA
INTERNATIONAL
FEDERATION**

A. Ελευθερίου, Εκτελεστική Διευθύντρια
Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας

M. Αγκαστινιώτης, Ιατρικός Σύμβουλος
Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας

B. Κωνσταντίνου, Επιμελητής Αιματολόγος (Ελλάδα)

B. Bain, Καθηγήτρια Διαγνωστικής Αιματολογίας (Ηνωμένο Βασίλειο)

E. Βλαχάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας (Ελλάδα)

Η γονιδιακή θεραπεία στη β-θαλασσαιμία

Ένα εκπαιδευτικό φυλλάδιο για τον ασθενή

Εισαγωγή

Οι πρόσφατες εξελίξεις της γονιδιακής θεραπείας στη β-θαλασσαιμία έφεραν την ελπίδα ότι οι πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς με β-θαλασσαιμία, στο άμεσο μέλλον, θα έχουν την τύχη και την επιλογή για μία οριστική ίαση και μία ζωή χωρίς την ανάγκη της συνεχούς θεραπείας.

Εδώ και μερικά χρόνια, η γονιδιακή θεραπεία παρουσιάζεται ως μία πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την ίαση αρκετών σοβαρών νόσων και ιδιαίτερα γονιδιακών διαταραχών.

Σήμερα, μερικά από τα πιο πετυχημένα προϊόντα της γονιδιακής θεραπείας για κληρονομικές γονιδιακές διαταραχές είναι αυτά για τις πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες όπου η γονιδιακή θεραπεία ήδη φάνηκε να είναι σωτήρια, προκαλώντας δραματική βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής.

Κληρονομικές διαταραχές του αμφιβληστροειδή, μυϊκή ατροφία σπονδυλικής στήλης και η αιμορροφιλία αποτελούν μερικά άλλα παραδείγματα όπου βρίσκει θέση η γονιδιακή θεραπεία. Αυτό δίνει ουσιαστική ελπίδα για μελλοντική θεραπεία ορισμένων άλλων γενετικών καταστάσεων.

Παρά των εξελίξεων αυτών, η γονιδιακή θεραπεία δεν έχει ακόμα χορηγηθεί ως διαθέσιμη θεραπεία όπως αναμενόταν. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, ο αριθμός των τρεχουσών κλινικών δοκιμών της γονιδιακής θεραπείας έχει αυξηθεί ραγδαία και οι ασθενείς σ' όλο τον κόσμο είναι πολύ ενθουσιασμένοι, από τη μία πλευρά με αισιοδοξία και ελπίδα και από την άλλη είναι γεμάτοι με ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την προσβασιμότητα, αναφέροντας μόνο αυτά.

«Οι ασθενείς και οι οργανώσεις των ασθενών είναι από τους πιο ένθερμους υποστηρικτές της έρευνας και της ανάπτυξης της γονιδιακής θεραπείας. Το όφελος τους δεν είναι να πάρει έναν επιστημονικό τίτλο ή βαθμό, να κερδίσουν χρήματα ή ακόμα και την πρωτοπορία. Το όφελος τους είναι η βελτίωση της υγείας και η αντιμετώπιση μιας απειλητικής για τη ζωή ασθένειας, στοχεύοντας την ίαση παρά τη φροντίδα»

(EGAN, Gene Therapy and Ethics: The Patient View, A tool for public dialogue, July 2009).

Αυτό το φυλλάδιο που δημιουργήθηκε από τη Διεθνή Ομοσπονδία της Θαλασσαιμίας (ΔΟΘ, Thalassaemia International Federation-TIF) με την υποστήριξη και την καθοδήγηση ειδικών εμπειρογνομώνων ιατρών της ΔΟΘ, έχει στόχο την ενδυνάμωση της γνώσης και της κατανόησης των περισσότερων πτυχών που σχετίζονται με τη γονιδιακή θεραπεία από τους ασθενείς με θαλασσαιμία σ' όλο τον κόσμο.

Μέσα από αυτό το φυλλάδιο, καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια από τη ΔΟΘ να διευκρινίσει, με την υποστήριξη των επιστημόνων / ιατρών συμβούλων της, στο μέτρο του δυνατού, τα βήματα στη διαδικασία που οδηγούν σε αυτή τη νέα ριζοσπαστική θεραπεία και να απαντήσει σε όσες ερωτήσεις είναι δυνατόν και στο βαθμό που είναι δυνατόν σε αυτό το χρονικό σημείο. Ήδη πολλές ερωτήσεις έχουν προκύψει από τους ασθενείς σ' όλο τον κόσμο, μέσω της παγκόσμιας έρευνας της ΔΟΘ σχετικά με την άποψη των ασθενών για τη γονιδιακή θεραπεία.

Γονιδιακή θεραπεία στη β-θαλασσαιμία

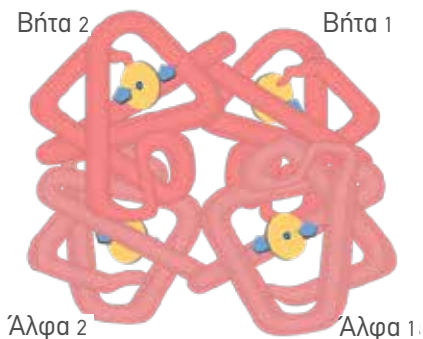
Πολλές προσπάθειες γονιδιακής θεραπείας για την ίαση της θαλασσαιμίας έχουν γίνει μέσα στις δεκαετίες, ιδιαίτερα τα τελευταία 20 χρόνια. Μερικές έφτασαν σε διάφορα στάδια ανάπτυξης και βρίσκονται πλέον στο πλαίσιο της έρευνας υπό τη μορφή κλινικών δοκιμών.

Μία από αυτές, ωστόσο, που αναπτύχθηκε από την Bluebird Bio Inc, μία εταιρεία βιοτεχνολογίας κλινικού-σταδίου, ολοκλήρωσε πρόσφατα με επιτυχία όλες τις φάσεις κλινικών δοκιμών όπως ορίζονται από τον ευρωπαϊκό ρυθμιστικό φορέα - τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA). Το προϊόν της, ZYNTEGLO™ έλαβε, στις 29 Μαρτίου 2019, θετική γνωμοδότηση ή σύσταση από τον EMA για τελική έγκριση και στις 3 Ιουνίου 2019 χορηγήθηκε άδεια κυκλοφορίας από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή. Οι ασθενείς και οι οικογένειες μπορούν να χρησιμοποιήσουν αυτό το φυλλάδιο ως οδηγό για περαιτέρω συζητήσεις για τη γονιδιακή θεραπεία με τους θεράποντες ιατρούς τους.

Γενετικό υπόβαθρο νόσου

Η ομόζυγη β-θαλασσαιμία ή μείζονα θαλασσαιμία είναι μία γενετική διαταραχή του αίματος που προκαλείται από την κληρονομιά¹ δύο μεταλλαγμένων (ελαττωματικά, μη λειτουργικά) γονιδίων της β-αλυσίδας³ (ένα από τον κάθε γονέα). Ως αποτέλεσμα αυτής της γενετικής διαταραχής, ο οργανισμός μπορεί να παράγει λίγη ή καθόλου φυσιολογική αιμοσφαιρίνη του ενήλικα (HbA), η οποία είναι απαραίτητη για τη μεταφορά του οξυγόνου σε όλο το σώμα.

Ο ασθενής με αυτή τη γενετική διαταραχή χρειάζεται τη φροντίδα από ιατρούς πολλών ειδικοτήτων και μπορεί να επιβιώσει επί μακρόν μόνο με τις συστηματικές μεταγγίσεις ερυθρών (RBCs) που περιέχουν τη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη A και προέρχονται από εθελοντές υγιείς δότες αίματος. Επιπλέον, όταν τα μεταγγιζόμενα ερυθρά ολοκληρώσουν τον κύκλο της ζωής τους στο αίμα, καταστρέφονται (μία φυσιολογική διαδικασία στον οργανισμό) ελευθερώνοντας την αιμοσφαιρίνη τους και το σίδηρό τους. Έτσι, επιπρόσθετα, οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται συνεχή, καθημερινή για όλη τη ζωή τους θεραπεία αποσιδήρωσης, ώστε να απομακρύνεται η περίσσεια σιδήρου, η οποία αν παραμείνει χωρίς αντιμετώπιση προκαλεί σοβαρή βλάβη ζωτικών οργάνων και οδηγεί σε υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και πρόωμου θανάτου.



Όσον αφορά την οριστική ίαση, μέχρι πρόσφατα, η μόνη αποδεκτή θεραπεία ίασης για τη β-θαλασσαιμία είναι η χορήγηση στον ασθενή αρχέγονων κυττάρων από το μυελό των οστών ενός υγιούς δότη, διαδικασία γνωστή με τον όρο μεταμόσχευση μυελού των οστών (BMT)² ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) (περισσότερες πληροφορίες στο σχετικό Εκπαιδευτικό φυλλάδιο της ΔΟΘ³). Ωστόσο, τα καλύτερα αποτελέσματα αυτής της διαδικασίας προκύπτουν όταν ο δότης είναι πλήρως συμβατός αδελφός⁴. Ένας πλήρως συμβατός αδελφός είναι δυνατόν να βρεθεί σε λιγότερο του 30% των ασθενών μιας χώρας. Διαδικασίες που χρησιμοποιούν άλλους τύπους δοτών (εναλλακτικοί δότες) με στόχο να ανεβάσουν το ποσοστό των ασθενών που θα μπορούσε να ωφεληθεί από τη μεταμόσχευση, είναι περιορισμένες σε λίγα μεταμοσχευτικά κέντρα αναφοράς.

Η γονιδιακή θεραπεία είναι ένα πολυαναμενόμενο όνειρο για τους ασθενείς της παγκόσμιας κοινότητας της Θαλασσαιμίας και αποτελεί μια άλλη διαδικασία οριστικής ίασης, ανεξάρτητα από τους περιορισμούς ή πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμπλέκουν τη μεταμόσχευση, αλλά φυσικά φέρει τις δικές της ανησυχίες και προκλήσεις που χρειάζεται να συζητηθούν διεξοδικά μεταξύ των ειδικών και των ασθενών.



Τι είναι η γονιδιακή θεραπεία;

Υπόβαθρο: η γονιδιακή θεραπεία έχει μελετηθεί για διάφορες γενετικές νόσους από το 1980. Από τότε έγιναν περισσότερες από 1800 μελέτες γονιδιακής θεραπείας. Εκτεταμένες κλινικές δοκιμές γονιδιακής θεραπείας στη β-θαλασσαιμία εγκρίθηκαν το 2012.

Είναι μία διαδικασία, όπως νωρίτερα αναφέρθηκε, που στοχεύει στην ίαση γενετικών νοσημάτων με την αντικατάσταση ή διόρθωση (editing) του ελαττωματικού ή μη-λειτουργικού γονιδίου στο DNA του ασθενή. Στην περίπτωση της β-θαλασσαιμίας μία ανωμαλία (μετάλλαξη) στο γονίδιο της β-αλυσίδας έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση ή την απουσία της αιμοσφαιρίνης που είναι μια πρωτεΐνη ζωτικής σημασίας στον οργανισμό για τη μεταφορά του οξυγόνου. Εάν αυτό το γονίδιο αντικατασταθεί από ένα άλλο λειτουργικό, τότε αναμένεται ότι η παραγωγή της αιμοσφαιρίνης θα αποκατασταθεί και κατά συνέπεια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια του ασθενούς θα έχουν φυσιολογική λειτουργία.

¹ Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς της θαλασσαιμίας, έχουν 25% πιθανότητα σε κάθε κύηση να φέρουν παιδί με θαλασσαιμία. Για την αποφυγή πάσχοντος παιδιού, τα ζευγάρια πρέπει να ελέγχονται για τη θαλασσαιμία πριν αποφασίσουν να δημιουργήσουν οικογένεια. Ο φορέας της θαλασσαιμίας ελέγχεται εύκολα με απλή εξέταση αίματος.

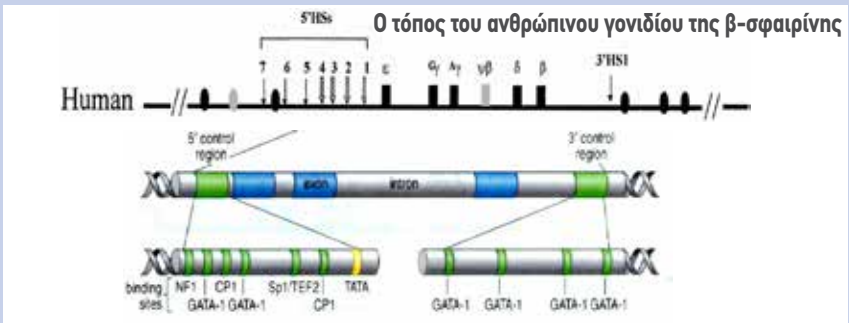
² Η μεταμόσχευση του μυελού των οστών αναφέρεται επίσης ως αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων γιατί χρησιμοποιούνται αρχέγονα κύτταρα από έναν «άλλο» (ελληνική λέξη για το «other») δότη. Η γονιδιακή θεραπεία, από την άλλη, χρησιμοποιεί αρχέγονα κύτταρα του ίδιου του ασθενή, τα οποία επιστρέφονται στον ασθενή με αυτόλογη μεταμόσχευση («αυτο» είναι ελληνική λέξη για το «self»).

³ ΔΟΘ (TIF) Εκπαιδευτικό φυλλάδιο Νο 1: 'Μεταμόσχευση μυελού των οστών για τη β-θαλασσαιμία'.

⁴ Ένας πλήρως συμβατός αδελφός δότης είναι ένας αδελφός ή αδελφή του ασθενή, του οποίου τα κύτταρα έχουν τα ίδια χαρακτηριστικά του συστήματος ιστοσυμβατότητας HLA με εκείνα του ασθενή. Τα HLAs είναι πρωτεΐνες που βρίσκονται στην επιφάνεια σχεδόν όλων των κυττάρων του οργανισμού.

Απλή περιγραφή της διαδικασίας:

1. **Συλλογή αίματος από τον ασθενή:** κύτταρα από τα οποία δημιουργείται το αίμα ή αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα που προέρχονται από το μυελό των οστών (το φυσιολογικό τους «σπίτι») του ασθενή συλλέγονται από το περιφερικό αίμα και καθαρίζονται σε εξειδικευμένα εργαστήρια. Πριν απ' αυτή τη διαδικασία, χορηγούνται στον ασθενή ειδικά φάρμακα που κινητοποιούν ή διεγείρουν και βοηθούν τα αρχέγονα κύτταρα να μετακινηθούν από το μυελό στο περιφερικό αίμα προκειμένου να συλληθούν. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των αρχέγονων κυττάρων που συλλέγονται και υποβάλλονται σε επεξεργασία στο εξειδικευμένο εργαστήριο, τόσο περισσότερες είναι οι πιθανότητες επιτυχίας της γονιδιακής θεραπείας. Έχει αποδειχθεί σε κλινικές δοκιμές ότι όσο μεγαλύτερη είναι η «δόση» των «διορθωμένων» αρχέγονων κυττάρων που εγχύονται στον ασθενή, τόσο μεγαλύτερη είναι η έκφραση του λειτουργικού γονιδίου της β-σφαιρίνης, το οποίο τελικά οδηγεί στην υψηλότερη παραγωγή αιμοσφαιρίνης A (HbA) που θα μπορούσε να καταστήσει τον ασθενή ανεξάρτητο μεταγγίσεων.



2. **Διόρθωση των κυττάρων αίματος στο εργαστήριο:** ένα υγιές / λειτουργικό αντίγραφο γονιδίου της β-σφαιρίνης, που αναπτύχθηκε υπό συγκεκριμένες συνθήκες σε πολύ εξειδικευμένα εργαστήρια εισάγεται ή μεταφέρεται στα συλληθέντα αρχέγονα κύτταρα (όπως περιγράφεται παραπάνω) χρησιμοποιώντας ένα «όχημα» ή ένα φορέα, όπως αναφέρεται στην επιστήμη. Μικροοργανισμοί, οι μικρότεροι από τους οποίους είναι οι ιοί⁵ και πιο συγκεκριμένα ένας ειδικός τύπος από αυτούς, που ονομάζονται λεντιοί, χρησιμοποιούνται ως το όχημα ή ο φορέας για την εισαγωγή του λειτουργικού γονιδίου στα συλληθέντα αρχέγονα κύτταρα που αναφέρονται από τώρα «Διορθωμένα» αρχέγονα κύτταρα. Αυτός ο τύπος του ιού, πριν

⁵ Στη γονιδιακή θεραπεία, οι ιοί χρησιμοποιούνται ως οχήματα λόγω της φυσικής ικανότητάς τους να διανέμουν γενετικό υλικό μέσα στα κύτταρα. Προηγουμένως, ο ιός τροποποιείται γενετικά στο εργαστήριο ώστε να είναι βέβαιο ότι θα μπορεί να εισέλθει στο αίμα του ασθενή και να διανέμει το υγιές γονίδιο χωρίς να προκαλεί κάποια βλάβη στον ασθενή όπως μια λοίμωξη. Εξαιτίας της χρήσης τους ως ένα όχημα που μεταφέρει το υγιές γονίδιο μέσα στα κύτταρα του ασθενή, ο γενετικά τροποποιημένος ιός καλείται ιικό όχημα.

από οποιαδήποτε επεξεργασία στο εργαστήριο, έχει τη δυνατότητα να μεταφέρει το γενετικό του υλικό στο DNA των ανθρώπινων κυττάρων και να προκαλεί νόσο. Ωστόσο, όταν χρησιμοποιείται ως φορέας στη γονιδιακή θεραπεία, ο ιός αυτός τροποποιείται γενετικά στο εργαστήριο για να γίνει εντελώς ακίνδυνος και ασφαλής για τον ασθενή, όταν θα χρησιμοποιηθεί να μεταφέρει το λειτουργικό γονίδιο (το γονίδιο επιλογής) στα συλλεχθέντα αρχέγονα κύτταρα. Όταν αυτή η διαδικασία στο εργαστήριο ολοκληρωθεί, ο ασθενής πρέπει να προετοιμαστεί από τους ιατρούς για να 'δεχτεί' πίσω στην κυκλοφορία του αίματος του/της, αυτά τα γενετικά τροποποιημένα (διορθωμένα) αρχέγονα κύτταρα τα οποία περιέχουν το 'σωστό' ή λειτουργικό γονίδιο. Η διαδικασία αυτή καλείται **αυτόλογη μεταμόσχευση**⁶.

Αυτόλογη έναντι αλλογενούς μεταμόσχευση

Στην περίπτωση της γονιδιακής θεραπείας, τα αρχέγονα κύτταρα του ασθενή 'διορθώνονται' όπως αναφέρθηκε παραπάνω και επαναχορηγούνται μέσα στην κυκλοφορία του/της (αυτόλογη⁷) σε αντίθεση με την αλλογενή⁸ μεταμόσχευση του μυελού των οστών (BMT) όπου τα αρχέγονα κύτταρα από έναν δότη (πχ αδελφό) χορηγούνται στην κυκλοφορία του αίματος του ασθενή. Πιο ειδικά, τα 'συλλεχθέντα', 'διορθωμένα' αρχέγονα κύτταρα μέσα στα οποία έχει μεταφερθεί το λειτουργικό γονίδιο της β-σφαιρίνης, με τη βοήθεια του ιικού φορέα, επιστρέφονται πίσω στην κυκλοφορία του αίματος του ασθενή (όπως μια μετάγγιση αίματος). Αυτά τα κύτταρα βρίσκουν το δρόμο τους προς το μυελό των οστών του ασθενή, που είναι το φυσικό τους σπίτι και σύντομα αρχίζουν να παράγουν ερυθροκύτταρα που περιέχουν την υγιή αιμοσφαιρίνη.

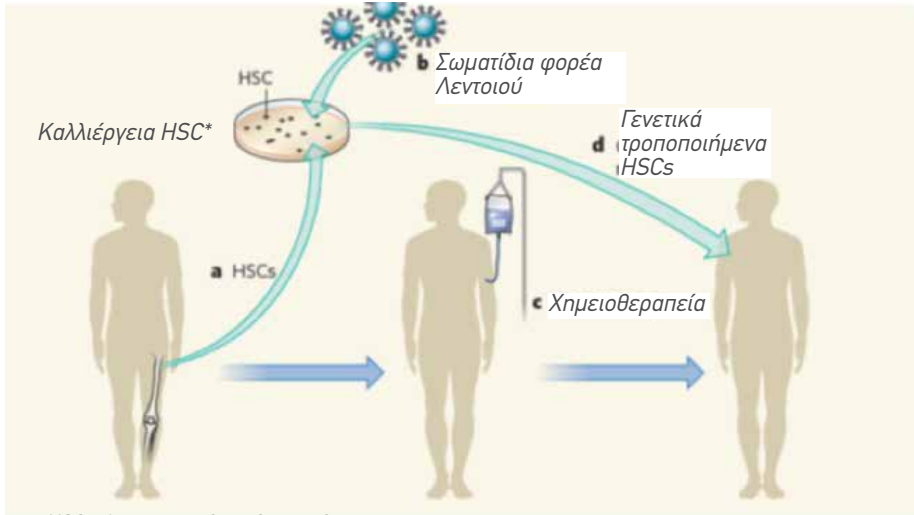


- 3. Προετοιμασία ασθενούς/ προπαρασκευαστικό σχήμα:** πριν από τη λήψη των 'συλλεχθέντων' 'διορθωμένων' αρχέγονων κυττάρων πίσω στο σώμα τους (αυτόλογη μεταμόσχευση), ο ασθενής υποβάλλεται σε μια διαδικασία στο νοσοκομείο η οποία καλείται μυελοκαταστολή ή μυελοκατασταλτικό προπαρασκευαστικό σχήμα. Αυτό προετοιμάζει το μυελό των οστών του ασθενή να δεχτεί τα γενετικά τροποποιημένα αρχέγονα κύτταρα. Το προπαρασκευαστικό σχήμα αποτελείται από χημειοθεραπευτικά φάρμακα (συνήθως χρησιμοποιούνται στην Ογκολογία) και είναι απαραίτητα για να εκριζωθούν (καταστραφούν) πλήρως τα υπάρχοντα θαλασσαιμικά **αρχέγονα κύτταρα, να δημιουργηθεί ο απαραίτητος χώρος στο μυελό των οστών για την εγκατάσταση και ανάπτυξη των διορθωμένων αρχέγονων κυττάρων.** Η εγκατάσταση μεγάλου αριθμού διορθωμένων αρχέγονων κυττάρων στο μυελό των οστών του ασθενή είναι προαπαιτούμενο για την παραγωγή αιμοσφαιρίνης σε υψηλά (θεραπευτικά) επίπεδα, ένα προαπαιτούμενο για την επιτυχία της γονιδιακής θεραπείας.

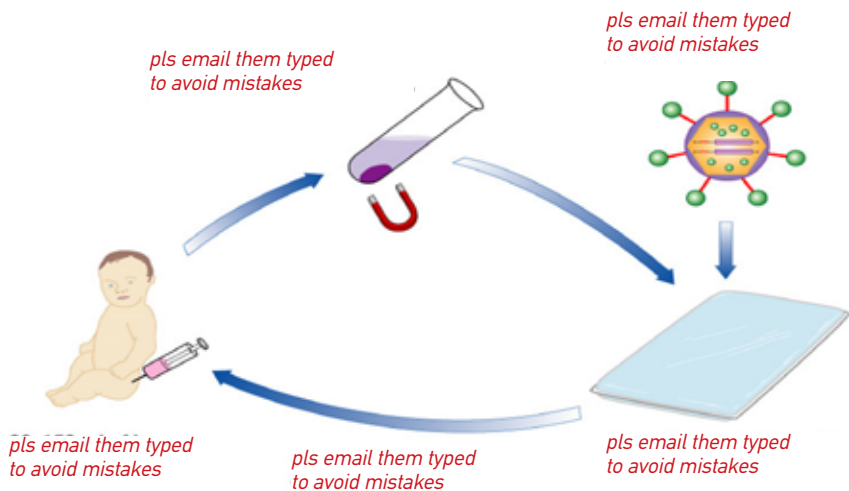
⁶ Αυτόλογη μεταμόσχευση σημαίνει ότι το μόσχευμα προέρχεται από αυτόλογα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα.

⁷ Αυτόλογη-Η λέξη είναι Ελληνικής καταγωγής. Ο ορισμός είναι ακριβώς 'αυτός' που σημαίνει εαυτός και 'λόγος' που σημαίνει σχέση. Έτσι η έννοια σχετίζεται με τον εαυτό.

⁸ Αλλογενής -Ορισμός-σχηματίζεται αλλού από εκεί που βρίσκεται.



Σχήμα: Γονιδιακή θεραπεία στη θαλασσαιμία (Persons DA, Nature 2010)



Γονιδιακή θεραπεία: Κλινικές μελέτες & Αποτελέσματα

Δεδομένα από τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν από την Bluebird Bio Inc. έδειξαν ότι μετά την εισαγωγή των «διορθωμένων» αρχέγονων κυττάρων σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με β-Θαλασσαιμία στο πλαίσιο της διαδικασίας γονιδιακής θεραπείας:

- I. Η πλειονότητα των ασθενών (4 στους 5) με τη λιγότερο σοβαρή μορφή της νόσου (αυτοί με γονότυπο μη β^0/β^0 ή αλλιώς $\beta+$) έχουν γίνει ανεξάρτητοι των μεταγγίσεων αμέσως μετά τη γονιδιακή θεραπεία.
- II. Οι περισσότεροι ασθενείς με τη σοβαρότερη μορφή θαλασσαιμίας (δηλαδή οι ασθενείς που έχουν τον γονότυπο β^0/β^0 και που συνήθως δεν παράγουν καθόλου αιμοσφαιρίνη A) δεν έγιναν στην πραγματικότητα ανεξάρτητοι από τις μεταγγίσεις. Πολλοί από αυτούς, ωστόσο, είχαν σημαντική μείωση στην ετήσια ανάγκη των μεταγγίσεων τους.

Περισσότερες διαθέσιμες πληροφορίες έως σήμερα σχετικά με τις πρόσφατες εξελίξεις:

Το ZYNTEGLO™ είναι το νέο προϊόν της δουλειάς της Bluebird Bio Inc και είναι η νέα θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με μείζονα β-Θαλασσαιμία βάσει της μεταφοράς ενός λειτουργικού γονιδίου β-σφαιρίνης στα κύτταρα των ασθενών. Χρησιμοποιώντας έναν λεντοϊό φορέα, λειτουργικά αντίγραφα ενός τροποποιημένου γονιδίου β-σφαιρίνης προστίθενται στα αρχέγονα κύτταρα του ασθενούς, αντιμετωπίζοντας έτσι την υποκείμενη γενετική αιτία της νόσου.

Δεδομένου ότι είναι μια πολύ προηγμένη κυτταρική θεραπεία, αυτή θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας από ιατρό με εμπειρία στη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Το ZYNTEGLO™ θα χρησιμοποιηθεί, βάσει των δημοσιευμένων πληροφοριών που περιγράφονται στο προϊόν, για ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με εξαρτώμενη από τη μετάγγιση β-Θαλασσαιμία (TDT), που δεν έχουν τον γονότυπο β^0/β^0 και δεν έχουν ιστοσυμβατό HLA-δότη.

Οι συχνότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις μελέτες με το προϊόν αυτό ήταν:

- στοματίτιδα (φλεγμονή στόματος)
- εμπύρετος ουδετεροπενία (πυρετό κατά τη διάρκεια της ουδετεροπενίας)
- επίσταξη (αιμορραγία από τη μύτη)
- φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος
- κοιλιακό άλγος

Να σημειωθεί ότι όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονταν με το προπαρασκευαστικό σχήμα και όχι με το προϊόν της γονιδιακής θεραπείας (λεντοϊκό γονίδιο σφαιρίνης). Επίσης, όλες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχώρησαν με ή χωρίς θεραπεία.

Η θετική γνωμοδότηση από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) για το προϊόν ZYNTEGLO™, στις 29 Μαρτίου 2019, είναι ένα ενδιάμεσο βήμα για την πρόσβαση των ασθενών στη γονιδιακή θεραπεία. Η θετική γνωμοδότηση διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή που χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας, στις 3 Ιουνίου 2019.

Συζητήσεις λοιπόν τώρα θα ξεκινήσουν για την ανεύρεση κέντρων που πληρούν τα επιστημονικά / ιατρικά / ποιοτικά κριτήρια για τη διεξαγωγή γονιδιακής θεραπείας και για τις αποφάσεις σχετικά με την τιμή και την αποζημίωση στο επίπεδο κάθε κράτους μέλους. Τέτοιες συζητήσεις σίγουρα θα λαμβάνουν υπόψη, την υπάρχουσα κατάσταση όσον αφορά τον επιπολασμό και το κόστος περίθαλψης των ασθενών σε μια χώρα και τον πιθανό ρόλο /χρήσης αυτού του προϊόντος ως θεραπευτική προσέγγιση στο πλαίσιο του εθνικού συστήματος υγείας της χώρας. Κλινικές μελέτες ξεκίνησαν επίσης για τη δρεπανοκυτταρική νόσο(ΔN-SCD), αν και ακόμα βρίσκονται σε πιο πρώιμα στάδια σε σύγκριση με τις μελέτες στη θαλασσαιμία. Οι διαδικασίες που χρησιμοποιούνται είναι ίδιες με αυτές που έχουν περιγραφεί νωρίτερα παραπάνω, η χρήση δηλαδή λεντοϊών φορέων και αυτόλογης μεταμόσχευσης.

Κόστος

Όλες οι προηγμένες κυτταρικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου της γονιδιακής θεραπείας, είναι αρκετά δαπανηρές, λόγω του υψηλού κόστους ανάπτυξης και παραγωγής.

Ένα σημαντικό μέρος του συνολικού κόστους της γονιδιακής θεραπείας προκύπτει από το υψηλό κόστος του ιικού φορέα, σχετιζόμενο με την ποσότητα, τον τύπο του φορέα ο οποίος πρέπει να διαθέτει μεγάλη εξειδίκευση για τον άνθρωπο και των απαιτήσεων ασφάλειας, αποτελεσματικότητας σύμφωνα με τις σχετικές ρυθμίσεις συμμόρφωσης με τα φάρμακα προηγμένης θεραπείας (ATMP) και το GMP (Good Manufacturing Practice-πρακτική καλής κατασκευής).

Επιπλέον, η γονιδιακή θεραπεία αναμένεται να γίνει πιο προσιτή τα επόμενα χρόνια καθώς νέα προϊόντα θα εγκρίνονται και ο αυξημένος ανταγωνισμός μεταξύ των προμηθευτών, πιθανότατα θα ευνοήσει τη μείωση της τιμής του προϊόντος της γονιδιακής θεραπείας.

Ενώ το κόστος της γονιδιακής θεραπείας μπορεί αρχικά να φαίνεται υψηλό, μια μελλοντική μείωση του κόστους παρασκευής και η θεραπευτική / μακροχρόνια δυναμική του θα μπορούσαν να οδηγήσουν μακροπρόθεσμα σε αποταμιεύσεις, οι οποίες με τη σειρά τους θα μπορούσαν να διευκολύνουν την έγκριση του από το κράτος-ταμείο που θα αποζημιώνει.

Ωστόσο, η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και το κόστος της ακόμα χρειάζεται να αξιολογηθούν προκειμένου να έχουμε μια πιο σφαιρική άποψη μακροπρόθεσμων επιπτώσεων στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.



Ανησυχίες-προβληματισμοί

Μερικά θέματα ασφάλειας έχουν ανακύψει τα τρέχοντα έτη που σχετίζονται με τη γονιδιακή θεραπεία και αυτά περιλαμβάνουν:

- i. την πιθανή παρέμβαση του υγιούς γονιδίου σε άλλα γονίδια.
- ii. τις πιθανές πρώιμες ή μακροπρόθεσμες επιπλοκές της χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται πριν από τη διαδικασία της γονιδιακής θεραπείας (π.χ. σοβαρές λοιμώξεις ή αιμορραγία, μειωμένη γονιμότητα, ορμονικές αλλαγές).

Απόψεις ασθενών

Τα αποτελέσματα της έρευνας της ΔΟΘ Μάρτιος 2017 - Μάρτιος 2019

Οι απόψεις των ασθενών αποδείχθηκαν μέσω της ανάλυσης των απαντήσεων που έλαβε από 1.000 συμμετέχοντες στην τελευταία έρευνα που διεξήγαγε η ΔΟΘ μεταξύ των μελών της σε 62 χώρες σ' όλο τον κόσμο.

- Οι περισσότεροι ασθενείς ηλικίας 12-20 χρονών δεν ήταν εξοικειωμένοι με τη γονιδιακή θεραπεία και οι λίγοι που γνώριζαν είχαν περιορισμένη γνώση.
- Οι περισσότεροι ασθενείς ηλικίας 21-50 ετών ήταν καλύτερα ενημερωμένοι, αλλά ακόμα με μη επαρκείς γνώσεις σχετικά με τη γονιδιακή θεραπεία και εξέφρασαν φόβους και αβεβαιότητα σχετικά με τις παρενέργειες της χημειοθεραπείας (π.χ. απώλεια μαλλιών, στείριότητα), τη χρήση του ιικού φορέα που προέρχεται από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και του πιθανού κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου για τους νεότερους ασθενείς.
- Και οι δύο ηλικιακές ομάδες εστίασαν στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου ως προς τη μετατροπή της νόσου τους σε ανεξάρτητη των μεταγίσεων και επιθυμούσαν να γνωρίζουν:
 - i. τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού
 - ii. τα κέντρα και τα κριτήρια που τα επιτρέπουν να πραγματοποιήσουν τη γονιδιακή θεραπεία και τέλος
 - iii. εξέφρασαν τις βαθύτερες ανησυχίες τους ως προς το αν και ακόμα οι κυβερνήσεις εισήγαγαν αυτήν την προσέγγιση στο πλαίσιο των συστημάτων της υγειονομικής περίθαλψης, η πλειονότητα αυτών παγκοσμίως είναι και ήταν εδώ και μερικά χρόνια, κάτω από οικονομικές πιέσεις προσπαθώντας να επιτύχουν καθολική κάλυψη.

Συνοπτικά, τα ευρήματά μας υποστηρίζουν τη σπουδαιότητα να παρέχουμε στους ασθενείς λεπτομερή εκπαίδευση για τη γονιδιακή θεραπεία λαμβάνοντας επίσης υπόψη το γεγονός ότι πολλοί συμμετέχοντες στις έρευνες, ανεξαρτήτως ηλικίας, εξέφρασαν σημαντικό φόβο ο οποίος σε πολλές περιπτώσεις οφείλεται σε παρανοήσεις σχετικά με τη γονιδιακή θεραπεία, τους κινδύνους και τις παρενέργειες.

Άλλες προσεγγίσεις αντιμετώπισης βασισμένες σε γονίδια

Σήμερα, άλλες γονιδιακές προσεγγίσεις για τη θεραπεία γενετικών ασθενειών βρίσκονται υπό εξέλιξη. Η επεξεργασία του γονιδιώματος, για παράδειγμα, είναι μια άλλη προσέγγιση που βασίζεται σε γονίδια. Επιτρέπει στους επιστήμονες, στο εργαστήριο, να αντιμετωπίσουν την αιτία και όχι μόνο τα συμπτώματα γενετικών ασθενειών εκτελώντας ένα είδος γενετικής χειρουργικής για τη διόρθωση των βλαβών του DNA. Τεχνικά, τα εργαλεία επεξεργασίας του γονιδιώματος μπορούν να αλλάξουν γονίδια προσθέτοντας, αντικαταστήνοντας και / ή αφαιρώντας τμήματα DNA, διορθώνοντας έτσι τη μετάλλαξη που είναι υπεύθυνη για την πρόκληση της νόσου. Το τελευταίο σύστημα επεξεργασίας του γονιδιώματος ονομάζεται CRISPR / Cas9. Δημοσιεύματα για την τεχνολογία αυτή αναφέρουν ότι είναι ταχύτερη, φθηνότερη και ακριβέστερη σε σχέση με οποιοδήποτε άλλο σύστημα. Επίσης, είναι τεχνικά εύκολη στη χρήση, γεγονός που σημαίνει ότι μπορεί να είναι προσιτή σε ένα μεγάλο αριθμό επιστημόνων και εργαστηρίων. Το σημαντικότερο είναι ότι αυτή η τεχνολογία ακόμα αναπτύσσεται και πιθανόν να χρειαστούν μερικά χρόνια προτού η διόρθωση του γονιδιώματος μπορέσει να ωφελήσει άμεσα τους ασθενείς με σπάνιες ασθένειες συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με θαλασσαιμία.

Αν και πολύ ελπιδοφόρα τεχνική, με πιθανά ένα μεγάλο φάσμα μελλοντικών κλινικών εφαρμογών, σημαντικές επιστημονικές προκλήσεις πρέπει να ξεπεραστούν προτού ωφεληθούν οι ασθενείς από αυτή την τεχνική. Πρόσφατα (2018), η πρώτη κλινική δοκιμή που χρησιμοποίησε την επεξεργασία του γονιδιώματος για γονιδιακή θεραπεία της β-θαλασσαιμίας ξεκίνησε στη Γερμανία (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03655678).



Έτσι, οι προσεγγίσεις που βασίζονται γενικά στο γονιδίωμα έχουν επιπτώσεις για τις εθνικές και τις διεθνείς κοινότητες. Πρώιμες συζητήσεις για την ασφάλεια, τα ηθικά ζητήματα, τις επιπτώσεις, και το κόστος πριν από την εισαγωγή αυτών των τεχνικών στην κλινική πράξη, θα πρέπει να είναι προτεραιότητα όχι μόνο για τους κλινικούς, τους επιστήμονες, τους ηθικούς, τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής, αλλά πολύ περισσότερο και για τους ασθενείς.

Επομένως, ο ρόλος της ΔΟΘ είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την αξιόπιστη και έγκαιρη ενημέρωση κι εκπαίδευση και σε στενή συνεργασία με κάθε εθνική οργάνωση ασθενών σε όλο τον κόσμο για την έναρξη και διεξαγωγή πρώιμων συζητήσεων με επαγγελματίες υγείας και εθνικούς φορείς χάραξης της υγείας.

Χρήσιμες ιστοσελίδες:

U.S. National Library of Medicine

<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/therapy/genetherapy>

Wikipedia

https://en.wikipedia.org/wiki/Gene_therapy

Medscape

<https://www.medscape.com/viewarticle/911116>

U.S. Food & Drug Administration - Cellular & Gene Therapy Products

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products>

European Medicines Agency Gene Therapy Working Party

<https://www.ema.europa.eu/en/node/4853>

NIH Clinical Trials Register

<https://clinicaltrials.gov/>

EU Clinical Trials Register

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

Zynteglo®

<https://www.zynteglo.eu/>

**Για οποιαδήποτε ερώτηση και/ή ανατροφοδότηση παρακαλώ
επικοινωνήστε μαζί μας**

Tel: +357 22 319 129 • Fax: +357 22 314 552

E-mail: thalassaemia@cytanet.com.cy

Website: <http://thalassaemia.org.cy>

Η γνώμη σας έχει σημασία για εμάς!!

Εκπαιδευτικά φυλλάδια

Άλλα διαθέσιμα εκπαιδευτικά φυλλάδια

Εκπαιδευτικό φυλλάδιο 1:
Μεταμόσχευση μυελού των οστών στη β-Θαλασσαιμία

Εκπαιδευτικό φυλλάδιο 2:
Γονιδιακή θεραπεία στη β-Θαλασσαιμία και σε άλλες διαταραχές της αιμοσφαιρίνης

Εκπαιδευτικό φυλλάδιο 3:
Κλινικές μελέτες στη β-Θαλασσαιμία

Εκπαιδευτικό φυλλάδιο 4:
Αποσιδήρωση και εκτίμηση της υπερφόρτωσης σιδήρου στη β-Θαλασσαιμία

Εκπαιδευτικό φυλλάδιο 5:
Ηπατική νόσος στη β-Θαλασσαιμία

Εκπαιδευτικό φυλλάδιο 6:
Ο έλεγχος με Μαγνητική στη β-θαλασσαιμία

Εκπαιδευτικό φυλλάδιο 7:
Αποτελεσματικός έλεγχος οργάνου στη β-Θαλασσαιμία

Εκπαιδευτικό φυλλάδιο 8:
Η ασφάλεια του αίματος στη Θαλασσαιμία και σε άλλες διαταραχές της αιμοσφαιρίνης

Εκπαιδευτικό φυλλάδιο 9:
Πρόληψη της Θαλασσαιμίας και άλλων διαταραχών της αιμοσφαιρίνης

Εκπαιδευτικό φυλλάδιο 10:
Νέα φάρμακα και η επίδρασή τους στην παθοφυσιολογία και αντιμετώπιση της Θαλασσαιμίας



Το Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα της ΔΟΘ (εν συντομία)

Η Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας (ΔΟΘ) έχει αναπτύξει ένα διεθνώς αναγνωρισμένο εκπαιδευτικό πρόγραμμα, με στόχο τη δια βίου παροχή ευκαιριών εκπαίδευσης σε επαγγελματίες υγείας, ασθενείς και τις οικογένειές τους, και την ευαισθητοποίηση των φορέων χάραξης πολιτικής και της κοινότητας γενικότερα. Αυτά συμπεριλαμβάνουν:

- 1 Συνέδρια και εργαστήρια (εθνικά, περιφερειακά, διεθνή)
- 2 Υποτροφίες και Προγράμματα Πρακτικής Καθοδήγησης
 - α. Υποτροφία Ρένζο Γκαλανέλο (Renzo Galanello Fellowship Programme)
 - β. Προγράμματα Πρακτικής Καθοδήγησης ΔΟΘ
- 3 Ηλεκτρονική Μάθηση
 - α. Ηλεκτρονική Ακαδημία ΔΟΘ (TIF e-Academy)
 - i. Thal e-course για ασθενείς/γονείς
 - ii. Ηλεκτρονικά μαθήματα (E-courses) για επαγγελματίες υγείας
 - iii. Εφαρμογή Thalia Mobile App
 - iv. Ψηφιακή Βιβλιοθήκη ΔΟΘ

ΠΩΣ ΝΑ ΣΥΜΜΕΤΑΣΧΕΤΕ: <https://thalassaemia.org.cy/education/>



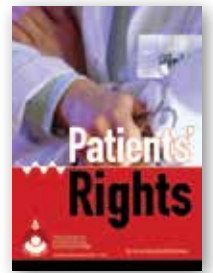
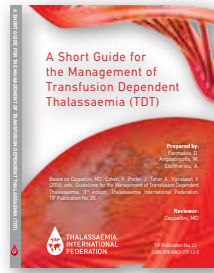
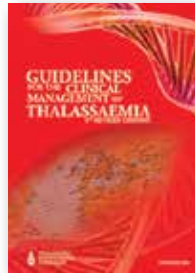
THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION

Thal e-Course for patients

Become an expert patient!

Expert patients can delve deep into the whats and whys of their condition and make meaningful decisions about their health. Very importantly, expert patients can play a key role in the improvement of health, social, economic policies related to their condition and quality of life.

Εκδόσεις της ΔΟΘ



ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΑΓΓΕΙΛΕΤΕ: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/>

Λίγα λόγια για τη Διεθνή Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας (ΔΟΘ):

ΔΟΘ Η Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας είναι μια ΜΚΟ που ιδρύθηκε το 1986 από έναν μικρό αριθμό ασθενών και οικογενειών, εκπροσώπων Εθνικών Συλλόγων θαλασσαιμίας της Κύπρου, Ελλάδας, Ηνωμένου Βασιλείου, ΗΠΑ και Ιταλίας, χώρες στις οποίες αυτές οι ασθένειες έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικό ζήτημα για τη δημόσια υγεία και όπου τα πρώτα προγράμματα για την πρόληψη και τη διαχείριση εφαρμόστηκαν.

ΑΠΟΣΤΟΛΗ Η βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών με θαλασσαιμία μέσω της προώθησης και της υποστήριξης:

- της εκπαίδευσης, της συνηγορίας και ανάπτυξης ικανοτήτων των ασθενών και την ευαισθητοποίηση των οικογενειών τους
- προγράμματα εκπαίδευσης για την κοινότητα,
- της συνεργασίας με τις εθνικές, περιφερειακές και διεθνές αρχές υγείας η οποία στοχεύει
 - α) να δώσει προτεραιότητα στη θαλασσαιμία σε εθνικά, περιφερειακά και διεθνή προγράμματα υγείας
 - β) στην ανάπτυξη και εφαρμογή εθνικών ειδικών προγραμμάτων για τον αποτελεσματικό έλεγχο, πρόληψη και ολιστική φροντίδα, ερευνητικών προγραμμάτων και μελετών που επικεντρώνονται στην ολική αποθεραπεία
 - γ) στην καθιέρωση της ίσης πρόσβασης του κάθε ασθενούς με θαλασσαιμία σε υψηλή ποιότητα υγείας και υπηρεσίες κοινωνικής μέριμνας που παρέχονται μέσω πραγματικά επικεντρωμένων στους ασθενείς συστημάτων υγείας.

ΟΡΑΜΑ Η καθιέρωση της ισότιμης πρόσβασης κάθε ασθενούς με θαλασσαιμία σε υψηλής ποιότητας υπηρεσίες υγείας και κοινωνικής μέριμνας που παρέχονται μέσω πραγματικά επικεντρωμένων στους ασθενείς συστημάτων υγείας.

Το περιεχόμενο αυτού του Εκπαιδευτικού Φυλλαδίου για τον Ασθενή με τίτλο «Η γονιδιακή θεραπεία στη β-Θαλασσαιμία και σε άλλες διαταραχές της αιμοσφαιρίνης» εκπροσωπεί τις απόψεις του/της συγγραφέα μόνο και είναι αποκλειστική ευθύνη του/της. Δε μπορεί να θεωρηθεί ότι αντικατοπτρίζει τις απόψεις της Ευρωπαϊκής Επιτροπής ή / και του Εκτελεστικού Οργανισμού Καταναλωτών, Υγείας, Γεωργίας και Τροφίμων ή οποιουδήποτε άλλου οργάνου της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή και ο Οργανισμός δεν αποδέχονται καμία ευθύνη για τη χρήση των πληροφοριών που περιέχει.



Γονιδιακή Θεραπεία



Συγχρηματοδοτήθηκε από
το Πρόγραμμα Υγείας της
Ευρωπαϊκής Ένωσης

Αυτό το Εκπαιδευτικό Φυλλάδιο για τον Ασθενή με τίτλο «Γονιδιακή θεραπεία στη β-θαλασσαιμία και άλλες διαταραχές της αιμοσφαιρίνης» έλαβε χρηματοδότηση στο πλαίσιο επιδότησης λειτουργίας από το Πρόγραμμα Υγείας της Ευρωπαϊκής Ένωσης (2014-2020)

© Thalassaemia International Federation 2019
All rights reserved.

Thalassaemia International Federation

31 Ifigenias Street, 3rd Floor, 2007 Strovolos, Nicosia Cyprus
P.O. Box 28807, 2083 Strovolos, Nicosia Cyprus

Tel: +357 22 319 129

Fax: +357 22 314 552

E-mail: thalassaemia@cytanet.com.cy

Website: <http://thalassaemia.org.cy>

