

Hemofili A için GENEr8-1 valoctocogene roxaparvec gen tedavisi klinik çalışmasının sade bir dille özeti

Gillian Lowe¹; Simon Fletcher²; Patrick James Lynch³; Johnny Mahlangu⁴; Margareth C Ozelo⁵; Luke Pembroke⁶; Steven W Pipe⁷; Gabriela G Yamaguti-Hayakawa⁵; Deon York⁸; Tara M Robinson⁹; Hua Yu⁹; Leonard A Valentino¹⁰

¹West Midlands Yetişkin Hemofili Kapsamlı Bakım Merkezi, Üniversite Hastaneleri Birmingham NHS Foundation Trust, Mindelsohn Way, Edgbaston, Birmingham, B15 2GW; ²Oxford Hemofili ve Tromboz Merkezi, Oxford Üniversite Hastaneleri NHS Foundation Trust, Oxford, OX3 7LE, UK; ³Hasta Yazar; Believe Limited, Los Angeles, CA, ABD; ⁴Hemofili Kapsamlı Bakım Merkezi, Charlotte Maxeke Johannesburg Akademik Hastanesi, Witwatersrand Üniversitesi ve NHLS, Johannesburg, Güney Afrika; ⁵Hemocentro UNICAMP, İç Hastalıklar Bölümü, Tıp Bilimleri Fakültesi, Campinas Üniversitesi, Campinas, SP, Brezilya; ⁶Haemnet, Londra, Birleşik Krallık; ⁷Michigan Üniversitesi, Pediatri ve Patoloji Bölümleri, Ann Arbor, MI, ABD; ⁸Yeni Zelanda Hemofili Vakfı, Christchurch, Yeni Zelanda; ⁹BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, ABD; ¹⁰National Hemophilia Foundation, New York, NY, ABD; İç Hastalıklar ve Pediatri, Rush Üniversitesi, Chicago, IL, ABD

İlk taslağın gönderimi: 12 Mayıs 2023; Yayın için kabul: 6 Eylül 2023; Çevrimiçi yayın: 2 Kasım 2023

Özet

Bu özetin konusu nedir?

Sağlıklı kişilerde kanın pıhtılaşmasına yardımcı olan ve aşırı kanamayı önleyen faktör VIII (FVIII) adında bir protein bulunur. Hemofili A hastaları ise kusurlu bir F8 geni FVIII üreten karaciğer hücrelerine yanlış talimatlar verdiği için bu proteinin eksikliğini çeker. Valoctocogene roxaparvec (ROCTAVIAN™), F8 geninin düzgün çalışan kopyalarını karaciğer hücrelerine aktarmak için tasarlanmış bir gen tedavisidir. Bu özet, valoctocogene roxaparvec'in ağır hemofili A hastalarının tedavisinde normal FVIII replasman tedavisine kıyasla ne kadar faydalı ve ne ölçüde güvenli olduğunu inceleyen GENEr8-1 çalışması açıklanmaktadır. Çalışmada 134 erkek gönüllüye valoctocogene roxaparvec tedavisi uygulanmış ve ilk 2 yılda elde edilen sonuçlar rapor hâline getirilmiştir.

Araştırmadan ne sonuç elde edildi?

Valoctocogene roxaparvec, şiddetli hemofili A hastası erkeklerde kanama kontrolünü önemli ölçüde iyileştirmiştir. FVIII profilaksi tedavisi altında yılda ortalama 5 civarında olan kanama atakları, gen tedavisinden sonra tek bir infüzyonla birin altına düşürülmüştür. 10 katılımcıdan 8'inde tedavi gerektiren bir kanama görülmemiş, 10 katılımcıdan 9'unda tedavi gerektiren bir eklem kanaması görülmemiş ve FVIII düzeyleri normal veya hafif hemofili aralıklarına yükselmiştir. 6 katılımcı hariç tüm katılımcılar en az 2 yıl boyunca düzenli FVIII profilaksisinden uzak tutulmuştur. Tüm katılımcılarda en az bir yan etki görülmüş ve 22 katılımcı (%16) ciddi advers olay bildirmiştir. Her 10 katılımcıdan 9'unda (%89) bağışıklık sistemi ürünün viral kabuğuna karşı beklenen bir tepki göstererek kandaki karaciğer enzimlerinin sayısını artırdıysa da bu durum steroidlerle kontrol altına alınabilmıştır. Diğer yaygın yan etkiler arasında ise baş ağrısı (%41), eklem ağrısı (%40), hasta hissetme (%38) ve steroidlere bağlı yan etkiler (%60) yer almaktadır.

Sonuçlar ne anlama geliyor?

Tek seferlik bir valoctocogene roxaparvec dozundan sonra, ağır hemofili A hastaları kendi FVIII'lerini üretmeye başlamış ve kanamalardan korunmak için daha az FVIII enjeksiyonuna ihtiyaç duyar veya hiç ihtiyaç duymaz hâle gelmiştir. En az 2 yıllık kanama kontrolünü gösteren sonuçlar, valoctocogene roxaparvec'in Avrupa ve ABD'de vücutları FVIII veya AAV tip 5'e karşı antikor üretmeyen ağır hemofili A hastası yetişkinlerde kullanım için onaylanmasını sağlamıştır. Valoctocogene roxaparvec'in ne kadar etkili olduğu ve daha uzun vadedeki yan etkileri hâlâ araştırılmaktadır.

Nasıl telaffuz edilir (sesi duymak için simgeye çift tıklayın)...

- **Valoctocogene roxaparvec:** val-okto-KO-jen rok-sa-PARVO-vek
- **Adeno ilişkili virüs:** A-den-o ilişkili virüs
- **GENEr8-1:** gen-er-sekiz bir
- **Hemofili:** he-mo-fi-li
- **İmmünsüpresif:** İm-mün-süp-resif
- **Profilaktik:** Pro-fi-laktik

Bu makale kimler içindir?

Bu makale, hemofili ile yaşayan kişiler ile onların aile ve bakıcılarının hemofili A için gen tedavisini ve GENEr8-1 çalışmasının sonuçlarını anlamalarına yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Makale ayrıca hasta toplulukları ve hasta hakları savunucuları ile hemofili A hastalarının kendileri için en iyi tedaviyi bulmalarına yardımcı olanlar dâhil sağlık çalışanları için de faydalı olabilir.

Bu özete kaynak teşkil eden makaleleri nerede bulabilirim?

Bu özetle ele alınan "Hemofili A için Valoctocogene Roxaparvec Tedavisinin İki Yıllık Sonuçları" ("Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvec Therapy for Hemophilia A") başlıklı orijinal makale 2023 yılında *New England Journal of Medicine* dergisinde yayınlanmıştır.

Makalenin orijinalini <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2211075> adresinden okuyabilirsiniz.

"Hemofili A için Valoctocogene Roxaparvec Gen Tedavisi" ("Valoctocogene Roxaparvec Gen Therapy for Hemophilia A") başlıklı ilk yıl sonuçları 2022 yılında *New England Journal of Medicine* dergisinde yayımlanmış ve GENE8-1 çalışması hakkında daha fazla bilgi vermektedir.

Makalenin orijinalini <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2113708> adresinden okuyabilirsiniz.

Hemofili A nedir?

Hemofili A, daha çok erkekleri etkileyen kalıtsal bir durumdur. Hemofili A, en yaygın hemofili türüdür. Yeni doğan her 100.000 erkekte 25'inin hemofili ve her 10.000 erkekte 1'inin de ağır hemofili A hastalığı taşıdığı tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde hemofili hastalarının çoğu çok genç yaşta teşhis edilmekte olup teşhis süresi ağır hemofili vakalarında ortalama 1 aydan başlayıp hafif hemofili vakalarında 3 yaşına kadar uzanmaktadır. Dünya genelinde ağır hemofili hastası erkeklerin sayısı tam olarak bilinmemekle birlikte 400.000'den fazla olduğu tahmin edilmektedir.

Sağlıklı insanlarda, karaciğerde üretilen ve faktör VIII (faktör sekiz) adı verilen özel bir protein kanın pıhtılaşmasına yardımcı olur ve aşırı kanamayı önler. FVIII, F8 adı verilen bir gen tarafından üretilir. Hemofili A teşhisi konan kişilerde bu pıhtılaşma proteini eksiktir, zira hatalı bir F8 geni FVIII üreten hücrelere yanlış talimatlar vermektedir. Bu hastalıktan etkilenen kişiler kanları düzgün pıhtılaşmadığı için çok kolay kanama yaşar. Hemofili hastası biri yaralandığında vücudu normalden daha kolay morarır ve bir yeri kesilirse de daha uzun süre kanar. Zaman zaman kanamalar vücudun içinde kendiliğinden meydana gelebilir.

Ağır hemofili hastalarında en sık görülen kanama türlerinden biri eklemlerde ağrılı spontan kanamalardır; bunlar kronik ağrıya, eklemde hasara ve sakatlığa yol açar. Eklem kanamalarından kaynaklanan eklem hasarı, hemofilide kanamanın en yaygın komplikasyonudur.

Kanama vücudun herhangi bir yerinde meydana gelebilir ve komplikasyonları da kanama bölgesine bağlı olarak değişir

Beyin (tüm kanamaların $<5\%$ 'i)

Boğaz ve boyun

Böbrekler

Dirsekler

Dizler

Ayak bilekleri

Gözler

Burun

Ağız ve diş etleri

Kesikler ve sıyrıklar
Deri altı kanama (morarma)

Sindirim sistemi

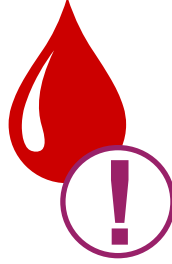
Kaslar
Tüm kanamaların $10-20\%$ 'si ve kaslarda ve yumuşak dokularda meydana gelir ve bu kanamalar kas içindeki basıncın artmasına veya büyük kaslardan büyük kan kaybına yol açabilir

Tüm kanamaların $70-80\%$ 'i eklem kanamalarıdır ve bunlar ağrıya ve sertliğe neden olabileceği gibi eklem hasarına ve sakatlığa da yol açabilir

Hayatı tehdit eden kanamalar

Nadiren de olsa beyin, boğaz ve sindirim sistemi kanamaları klinik açıdan acil durum teşkil eder ve hayatı tehdit edebilir.

- **Bu gibi durumlarda derhal FVIII konsantrisi ile tedavi uygulanmalıdır**

**Mikro Kanamalar**

Herhangi bir görünür belirti veya semptom olmaksızın vücudun içinde küçük kanamalar meydana gelebilir.

Yeterli tedavi uygulanmazsa bu kanamalar ciddi komplikasyonlara yol açabilir ve hatta yaşamı tehdit edebilir.

Ani kanama

Önleyici **tedavi alınmasına rağmen** meydana gelebilir.

- Kanamayı durdurmak ve komplikasyonları önlemek için **FVIII konsantrisi ile tedavi gereklidir**

Hemofili A hastaları, mevcut tedavi seçeneklerine rağmen sağlıklı bireylere göre daha yüksek hastalık ve ölüm riski altındadır.

Hemofili A, kandaki FVIII seviyesine göre ağır, orta veya hafif olarak sınıflandırılır. Aşağıdaki panelde açıklandığı gibi, faktör seviyeleri düştükçe semptomların sıklığı ve şiddeti genel olarak artar. Daha önce "hemofili taşıyıcısı" olarak sınıflandırılan bazı kadınların düşük faktör seviyelerine ve buna bağlı kanama semptomlarına sahip olduğu tespit edilmiş olup bu vakalar şu anda faktör seviyelerine göre uygun hemofili sınıfına yerleştirilmektedir.

Hafif hemofili A	Orta derecede hemofili A	Ağır hemofili A
<p>FVIII düzeyleri 5 ile 40 IU/dl'nin altında (>%5 ile <%40)*</p> <p>Hafif hemofili A vakalarında nadiren kendiliğinden kanama olur; ancak büyük travmalar sonrasında veya ameliyat sırasında şiddetli kanamalar görülebilir.</p>	<p>FVIII düzeyleri 1 ile 5 IU/dl arasında (%1 ila %5)*</p> <p>Orta dereceli hemofili A vakalarında genelde yılda birkaç kez meydana gelen küçük travmalardan sonra uzun süreli kanamalar olur ve zaman zaman kendiliğinden kanama olayları da görülür. Bu vakaların üçte ikisi eklemde kanamadan kaynaklanan eklem sorunları bildirmiştir.</p>	<p>Kanda 1 IU/dl'den düşük FVIII seviyeleri (<%1)</p> <p>Profilaktik tedavi uygulanmayan ağır hemofili A hastaları, çoğu zaman yılda 20 ile 30 arasında küçük travma sonrası spontan veya aşırı kanama atağı geçirir.</p>

Vücuttaki FVIII aktivite seviyeleri 100 ml kan başına uluslararası birim (IU/dl) veya "normal" değere göre yüzdelik (%) bir aktivite şeklinde ölçülür. %100, pıhtılaşma bozukluğu olmayan kişilerde normal aralık olan 50-150 IU/dl'nin orta noktası olan 100 IU/dl'ye karşılık gelir. 40 IU/dl veya %40'ın üzerindeki seviyeler normal pıhtılaşma için yeterlidir.

Hemofili A nasıl tedavi edilir?

Hemofili A için standart tedavi, vücuttaki FVIII eksikliğini haricen üretilmiş FVIII ürünleri veya FVIII'in aktivitelerini taklit eden diğer faktörsüz tedaviler ile giderilmesini içerir. Kanamaların meydana gelmesini önlemek için önleyici veya **profilaktik** faktör replasman tedavisi önerilir; ancak kişiye tüm yaşamı boyunca haftada birkaç kez olmak üzere düzenli olarak doğrudan damara enjeksiyon yöntemiyle pıhtılaşma faktörleri infüzyonu uygulanmalıdır. **Emicizumab** gibi diğer ilaçlar da kanamaları önlemek için kullanılabilir; ancak bunların da ömür boyu düzenli olarak enjekte edilmesi gerekir.

Daha uzun süre etkili yeni pıhtılaşma faktörü türleri ve faktörsüz tedaviler de standart faktör tedavilerinden daha az bir sıklıkla olmak kaydıyla uygulanabilir.

Bu profilaktik tedaviler hemofili A hastaları için sonuçları iyileştirmiş olmakla birlikte, bunlar kanamayı tamamen önlemez. Kanama atakları, bir yaralanma sonucu olabileceği gibi görünürde bir neden olmadan da meydana gelebilir. Kanamayı durdurmak için, kanamanın ilk belirtisinde FVIII konsantrisi ile tedavi uygulanmalıdır. Bu, başta eklem kanamaları olmak üzere ciddi komplikasyonları, büyük kas içi kanamaları, kas içinde basınç artışına neden olan kanamaları ve hayatı tehdit eden kanamaları önleyebilir.

Gen tedavisi nedir?

Hemofili A için **gen** tedavisi, kanın pıhtılaşmasına yardımcı olan diğer tedavilerden farklı bir şekilde etki eder. Hemofili A için gen tedavisi, vücuttaki FVIII eksikliğini haricen üretilmiş FVIII'ler içeren düzenli enjeksiyonlarla gidermek yerine, vücuda eksik FVIII proteinini kendi kendine üretmesi için talimat veren tek bir enjeksiyondan oluşur.

Valoctocogene roxaparvovec nedir ve hemofili A üzerinde nasıl bir etki gösterir?

Valoctocogene roxaparvovec (ROCTAVIAN™ olarak da bilinir) ağır hemofili A vakalarına yönelik bir **gen** tedavisidir.

Buna tür gen tedavilerine **adeno ilişkili virüs (AAV)** gen transferi adı verilir çünkü bu tedavide **genetik materyali** karaciğerde FVIII'in üretildiği hücelere iletmek için taşıyıcı veya **vektör** olarak bir AAV virüs kabuğu kullanılır.

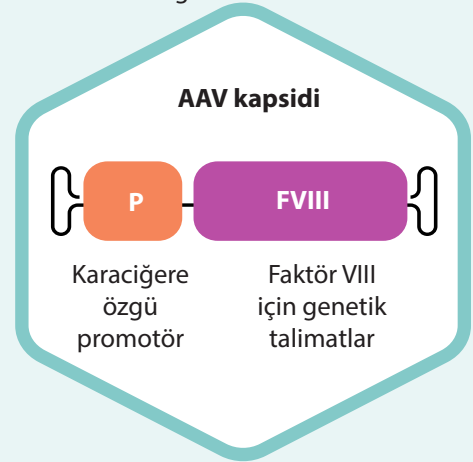
Valoctocogene roxaparvovec üç ana bölümden oluşur:

- AAV'den türetilmiş boş bir virüs kılıfı veya kapsid. Bu, genetik materyali vücuda taşıyan vektördür
- FVIII proteini yapımı için genetik talimatlar
- Karaciğer hücrelerini fonksiyonel protein üretmeye yönlendiren bir promotör

Valoctocogene roxaparvovec'in damar içine tek bir infüzyonunda vücuda milyonlarca **vektör genomu** aktarılır. Bunlar kan dolaşımına girdikten sonra yeni genetik talimatların hücelere girebilmesi ve FVIII proteininin üretilmesi için karaciğere taşınırlar.

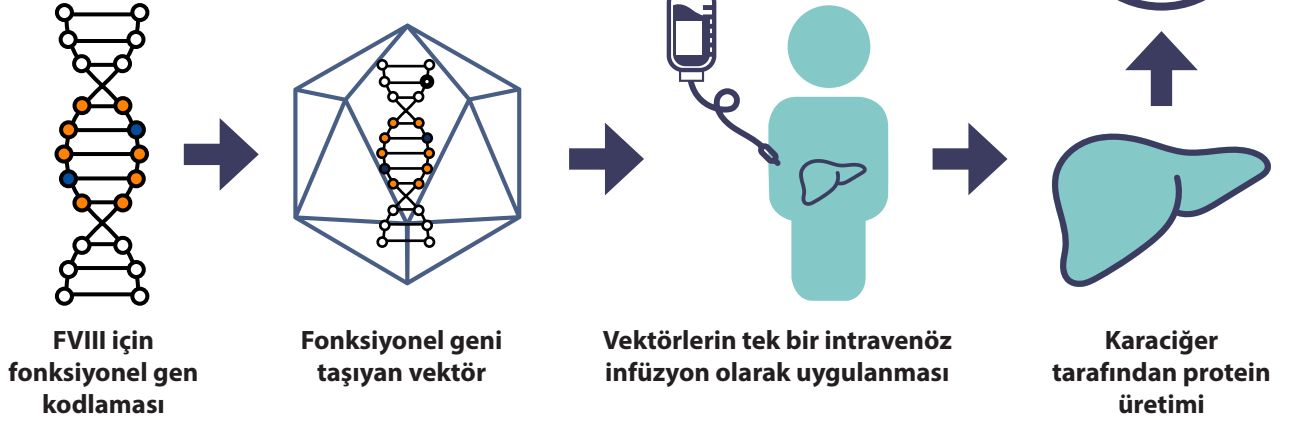
Hücelere girmeyen boş vektör kapsidleri ve vektör DNA ise kan dolaşımında kalır ve tükürük, meni, dışkı ve idrar gibi sıvılar yoluyla vücuttan atılır.

Tedaviden sonra bu sıvılarla temasın başkaları için bilinen bir riski olmasa da önlem olarak valoctocogene roxaparvovec ile tedaviden sonraki 6 ay boyunca erkek hastaların ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadın partnerlerinin çift bariyerli bir doğum kontrol yöntemi (prezervatif ve rahim içi diyafram gibi) kullanarak gebelikten kaçınmaları tavsiye edilir.



Nasıl çalışmak üzere tasarlandı?

- 1 Fonksiyonel gen, FVIII için DNA sekans kodlaması içeren bir vektör veya taşıyıcıya yerleştirilir
- 2 Amaç, hücrelerin bu bilgileri vücudun ihtiyaç duyduğu işlevsel proteini üretmek için kullanmasıdır



GENEr8 -1 çalışmasının amacı nedir?

GENEr8-1, valoctocogene roxaparvovec'in yararları ve riskleri hakkında önceki çalışmalardan daha geniş bir popülasyonda kanıt sağlamak ve **düzenleyici kurumların** bu tedaviyi gözden geçirip tıbbi uygulamada kullanımını onaylamak üzere değerlendirmeleri için kanıt sağlamak amacıyla tasarlanmış bir **faz 3 çalışmasıdır**.

GENEr8-1 çalışmasında araştırmacılar, valoctocogene roxaparvovec ile tek bir tedavinin ne kadar güvenli olduğunu ve ağır hemofili A hastalarında kanamayı ne kadar iyi kontrol altına aldığını görmek istiyorlardı.

Araştırmacıların cevap bulmak istediği başlıca sorular şunlardı:

- Düzenli FVIII replasman tedavisi infüzyonları ile karşılaştırıldığında, valoctocogene roxaparvovec ile tek bir tedavi:
 - Bir hastanın her yıl geçirdiği tedavi edilmiş kanama ataklarının sayısını azaltmakta mıdır?
 - FVIII replasman tedavisine olan ihtiyacı azaltmakta mıdır?
 - Kandaki FVIII seviyelerini artırmakta mıdır?
- Tek bir tedavinin etkilerinin ne kadar sürmesi beklenir?
- Kanama kontrolü FVIII düzeyleri ile ilişkili midir?

Faz 1/2 klinik çalışma: Bunlar, belirli bir tıbbi durumla yaşayan bireylerde daha fazla test yürütülmesi için en iyi güvenli dozu belirlemeye yönelik çalışmalardır

Faz 3 klinik çalışma: Bu çalışmalarda tipik olarak şunlara odaklanılır:

- 1) Etkililiğin belirlenmesi ve
- 2) Daha önceki çalışmalardan tespit edilen bir güvenlik profilinin teyit edilmesi/izlenmesi

Araştırmacılar ayrıca valoctocogene roxaparvovec'in güvenliliğini ve yan etkileri tedavi etmek için ek ilaç gerekip gerekmediğini de inceledi.

- En yaygın yan etkiler nelerdi?
- Başka hangi yan etkiler meydana geldi?
- Kaç katılımcıda ciddi yan etkiler görüldü?

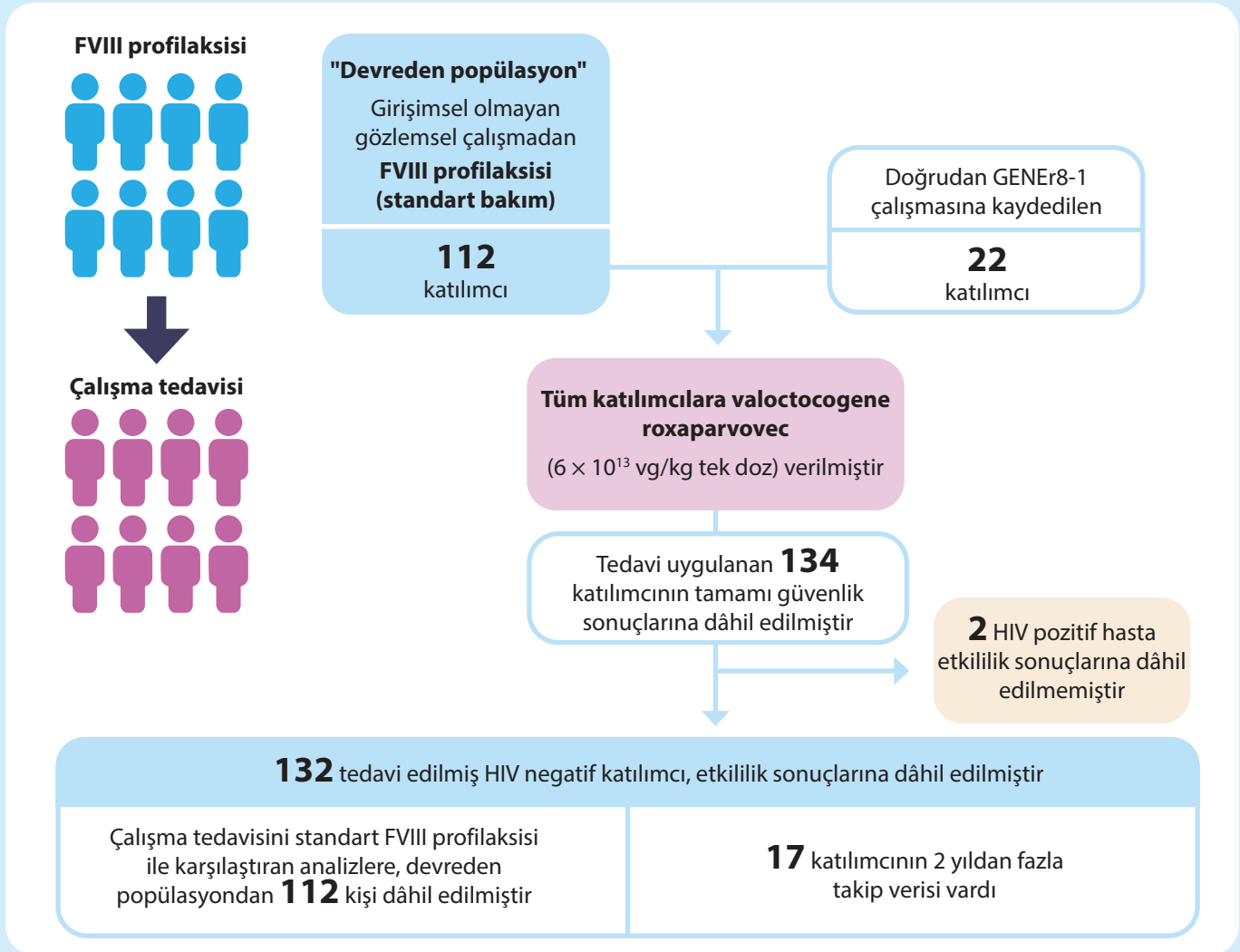
Çalışma nasıl yürütüldü?

Klinik araştırma protokolünde belirtilen uygunluk kriterlerini karşılayan 18 yaşında veya daha büyük ağır hemofili A hastası erkekler Aralık 2017 ile Kasım 2019 tarihleri arasında çalışmaya dâhil edildi.

Bu **açık etiketli** bir çalışmaydı; bu nedenle **çalışma katılımcıları** da dâhil olmak üzere herkes hangi tedavinin uygulandığını biliyordu.

Tüm katılımcılar tek bir **intravenöz valoctogene roxaparvec infüzyonu** ile tedavi edildi. Tedaviden sonra katılımcılar ilk 9 ay boyunca çalışma merkezinde haftalık değerlendirme ziyaretlerine, 1. yılın geri kalanında 2 haftada bir ziyaretlere ve 2'nci yıldan 5'inci yıla kadar daha seyrek çalışma ziyaretlerine veya ev değerlendirmelerine katılmıştır.

Katılımcılar çalışma tedavisinden sonra 4 hafta boyunca olağan profilaktik FVIII infüzyonlarını almaya devam etmiştir. 4 hafta sonra, FVIII infüzyonları yalnızca gerektiğinde kullanılmıştır.



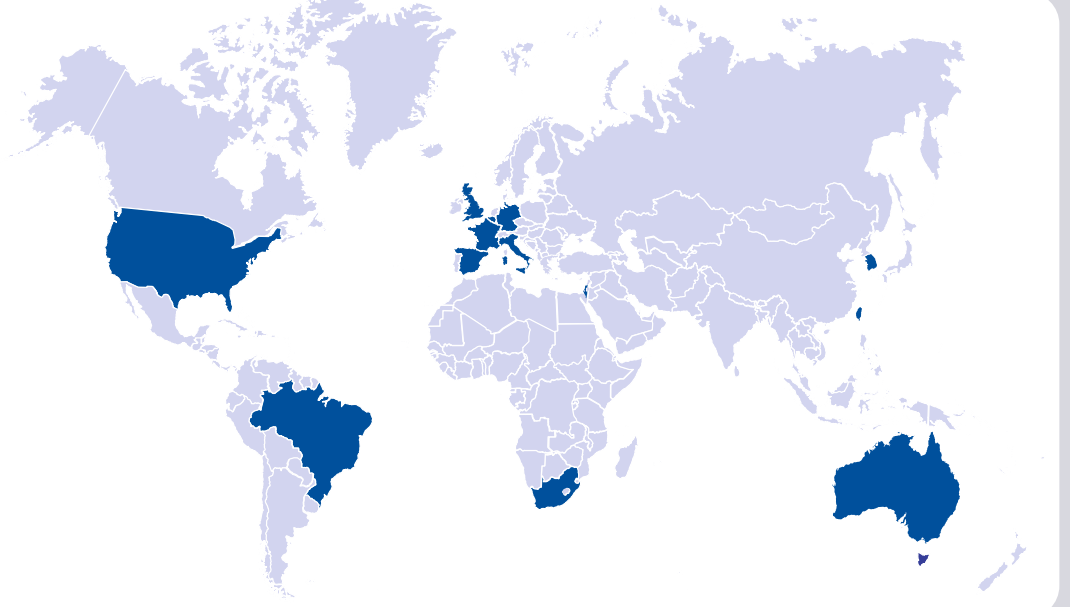
"Devreden popülasyon" daki katılımcılar, çalışma tedavisini almadan önce **gözlemsel bir çalışmada** olağan **profilaktik** FVIII replasman tedavilerini alırken izlenmişlerdir. Bu gözlemsel çalışmada kanama atakları, FVIII kullanımı ve yaşam kalitesi hakkında bilgi toplanmıştır. Bu sayede araştırmacılar yeni çalışma tedavisinin etkilerini mevcut bakım standardı olan FVIII profilaksisi ile karşılaştırabilmiştir.

Çalışmaya kimler katılmaktadır?

GENEr8-1 çalışması, şimdiye kadar düzenlenmiş en büyük hemofili A gen tedavisi klinik çalışmasıdır. Çalışma, dünya çapında 13 ülkede 48 araştırma merkezinde yürütülmüştür.

Çalışma lokasyonları

Avustralya
Belçika
Brezilya
Fransa
Almanya
İsrail
İtalya
Güney Kore
Güney Afrika
İspanya
Tayvan
İngiltere
ABD



Çalışmaya yaşları 18 ile 70 arasında değişen 134 katılımcı dâhil edilmiştir. Ortalama yaş 32'dir. 134 katılımcının 96'sı Beyaz, 19'u Asyalı, 15'i Siyah ve biri de Hawaiiili veya Pasifik Adaları kökenlidir. Bunların yedisi ise Hispanik veya Latin kökenlidir. 3 katılımcı için ırk veya etnik köken bilgileri rapor edilmemiştir.

İki katılımcı HIV pozitifdir. Çalışmanın başlarında, bu katılımcılardan birinin kanındaki karaciğer enzim seviyelerinde artış görülmüştür. Bu, hastanın HIV tedavisi kapsamında aldığı bir ilacın potansiyel bir yan etkisidir ve bir güvenlik endişesi teşkil etmektedir. Bu nedenle, çalışma protokolünde bir değişiklik yapılmış ve bunun sonucunda da HIV pozitif bireyler çalışmaya katılma vasıflarını kaybetmiştir.

Tüm katılımcılar:

- ✓ 18 yaş ve üzeri ağır hemofili A hastası erkekler
- ✓ Çalışmaya katılmadan önce en az bir yıl süreyle kanamaları önlemek için düzenli FVIII replasman tedavisi almış olmalıdır
- ✓ En az 150 ayrı günde FVIII replasman tedavisi uygulanmış olmalıdır
- ✓ Kanında FVIII **inhibitörleri** tespit edilmemiş (hiçbir zaman) olmalıdır

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar çalışma dışı tutulmuştur:

- ✗ Virüs kılıfına veya kapside (çalışma tedavisinin bir bileşeni) karşı **antikor** testi pozitif çıkmış
- ✗ Aktif hepatit B veya hepatit C dâhil olmak üzere herhangi bir aktif enfeksiyon belirtisi olan
- ✗ HIV enfeksiyonu da dâhil olmak üzere, bağışıklık sistemini baskılayan herhangi bir sağlık durumu olan
- ✗ Karaciğer fonksiyonlarında zayıflık veya başka bir kronik karaciğer hastalığı dâhil olmak üzere önemli karaciğer sorunları olan
- ✗ Kandaki trombosit sayısı kanama riskini artırabilecek ölçüde düşük olan
- ✗ Kandaki kreatinin seviyesi, böbrek fonksiyonlarıyla ilgili sorunlara işaret edebilecek şekilde normalin üzerinde olan

Çalışmadan genel olarak hangi sonuçlar elde edildi?

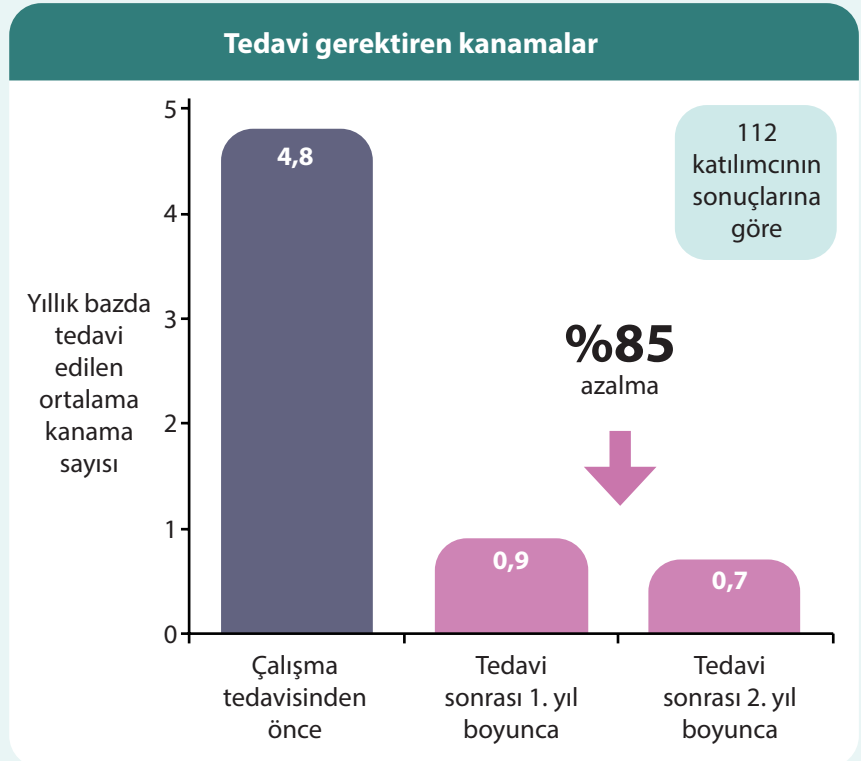
GENEr8-1 çalışmasının ilk yılından elde edilen sonuçların başlıcaları Mart 2022'de New England Journal of Medicine dergisinde yayımlanmıştır. Bu sonuçlar, en az 52 hafta sonra, tek doz valoctocogene roxaparovec uygulamasının FVIII replasman tedavisinden daha az kanama ile ilişkili olduğunu göstermiştir: 1 yıl içinde tedavi edilen ortalama kanama atağı sayısı FVIII replasman tedavisi ile yaklaşık 5 iken valoctocogene roxaparovec'ten sonra birden aza düşmüştür. Gen tedavisinin tek bir intravenöz infüzyonundan sonra, ağır hemofili A hastaları kendi FVIII'lerini üretmeye başlamış ve kanamalardan korunmak için düzenli enjeksiyona bağımlı olmaktan çıkmışlardır. Tedaviden bir yıl sonra, her 10 katılımcıdan neredeyse 9'unun (%88) FVIII seviyeleri iyileşmiştir (gerek hemofili A olmayan kişilerde görülen normal aralıkta gerek hafif hemofili aralığında). Çalışma ayrıca çoğu yan etkinin hafif ve tedavi edilebilir olduğunu göstermiştir. En yaygın yan etkiler (katılımcıların %89'unda bildirilmiştir) karaciğer enzimlerinin kan seviyelerinde artış ve bunları tedavi etmek için kullanılan **immünosupresif tedavinin** (steroidler) yan etkileridir. Valoctocogene roxaparovec ile tedavi edilen her 10 katılımcıdan 8'i karaciğer enzim artışlarını tedavi etmek için steroid almış ve bunların her 10'undan 7'si steroidle ilişkili yan etkiler bildirmiştir.

Bu ilk yıl sonuçları hakkında daha fazla bilgiyi bu özetin sonundaki makale web bağlantısından okuyabilirsiniz.

Valoctocogene roxaparovec tedavisinin sonuçları 2. yılın sonunda tekrar değerlendirilmiştir. Aşağıda **2 yıllık takip** sonunda elde edilen sonuçların bir özeti yer almaktadır. Bu özetle, özellikle "Çalışma nasıl yürütüldü?" bölümünde açıklanan devreden popülasyondaki 112 katılımcıdan elde edilen etkililik sonuçlarına odaklanıyoruz. Böylece aynı katılımcı grubunda valoctocogene roxaparovec ve ondan önce uygulanan profilaktik FVIII tedavisinin etkileri arasında adil bir karşılaştırma yapabiliriz. Çalışma tedavisi alan diğer 22 katılımcıdan elde edilen veriler, burada rapor edilmeyen karşılaştırmalı olmayan ek değerlendirmelere ve güvenlik analizlerine dâhil edilmiştir. Bu 2 yıllık sonuçlara ait tam rapor, bu özletin sonunda yer alan yayın web sitesi bağlantıları listesinde bulunabilir.

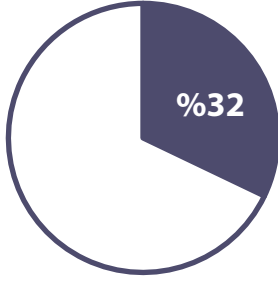
1 Valoctocogene roxaparovec ile tedavi, tedavi edilen kanama ataklarının sayısını azalttı mı?

- FVIII tedavisine ihtiyaç duyulan ortalama kanama atağı sayısı, valoctocogene roxaparovec tedavisinden önce (katılımcılara normal FVIII infüzyonları uygulanırken) yılda yaklaşık 5 iken valoctocogene roxaparovec tedavisinden sonra yılda bir kanamadan daha aza düşmüştür
- Bu, valoctocogene roxaparovec ile yapılan tek bir tedavinin, tedavi gerektiren kanamaları önlemede düzenli FVIII **profilaksisi** infüzyonlarından daha etkili olduğu ve gen tedavisinden sonra en az 2 yıl süren bir fayda sağladığı anlamına gelmektedir
- Bu, 112 katılımcının sonuçlarından elde edilen ortalama değerdir. Çalışmada tüm katılımcılardan aynı sonuçlar elde edilmemiştir

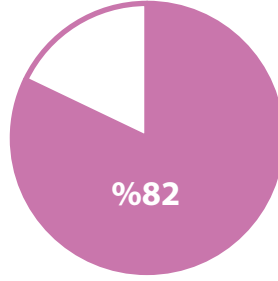


- Panelde gösterildiği gibi, valoctocogene roxaparvovec alan her 10 katılımcıdan 8'inde 1 ve 2. yıl boyunca tedavi gerektiren herhangi bir kanama görülmemiştir. Buna karşılık, gen aktarımından önceki 6 ayda, her 10 katılımcıdan sadece 3'ünde tedavi gerektiren kanama görülmemiştir
- Eklem kanamalarında da benzer bir iyileşme görülmüştür. FVIII tedavisi gerektiren eklem kanaması sayısı valoctocogene roxaparvovec tedavisinden önce yılda ortalama 3 civarında iken, tedaviden sonra yılda birden aza düşmüştür. Her 10 katılımcıdan yaklaşık 9'unda, valoctocogene roxaparvovec ile tedaviden sonra 2 yıl boyunca tedavi gerektiren **eklem kanaması** görülmemiştir

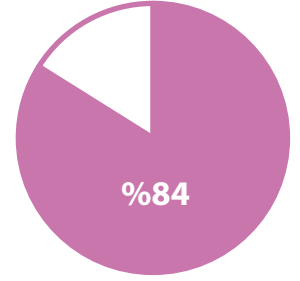
Hiç tedavi edilmiş kanama yaşamayan katılımcılar



Tedaviden önce

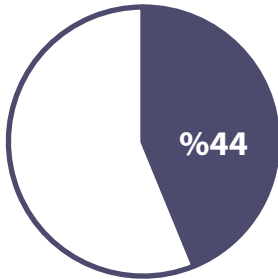


Tedaviden sonraki 1. yıl

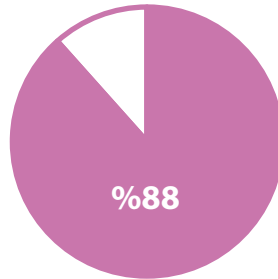


Tedaviden sonraki 2. yıl

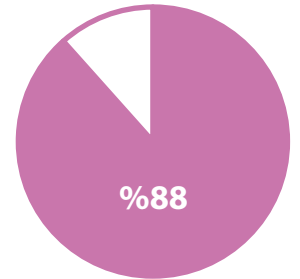
Hiç tedavi edilmiş eklem kanaması yaşamayan katılımcılar



Tedaviden önce



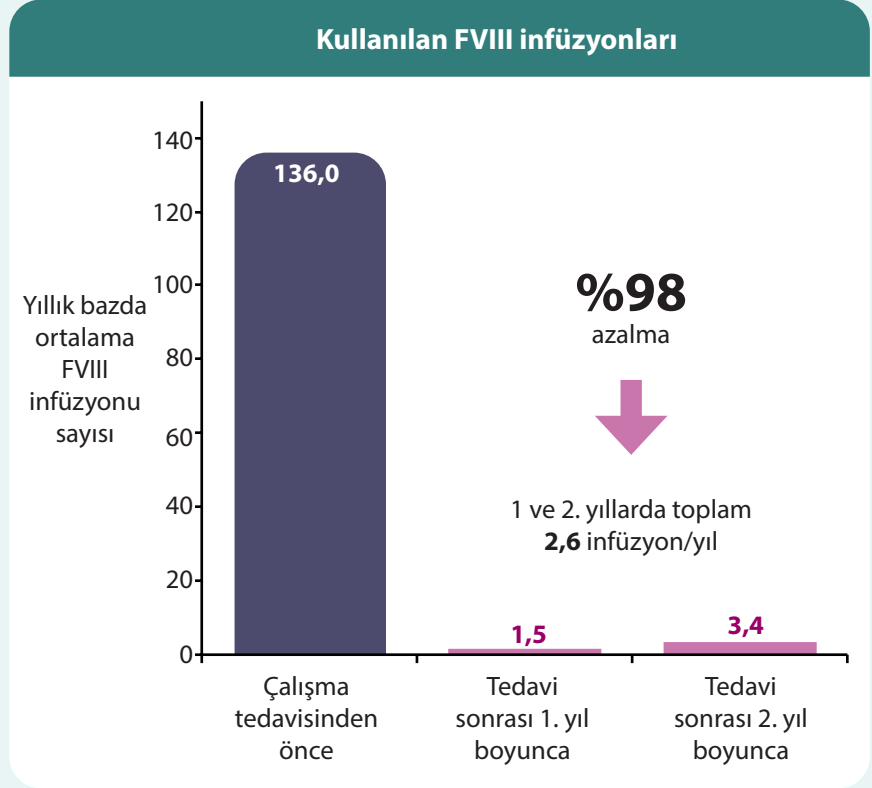
Tedaviden sonraki 1. yıl



Tedaviden sonraki 2. yıl

2 Valoctocogene roxaparvec faktör replasman tedavisine duyulan ihtiyacı azalttı mı?

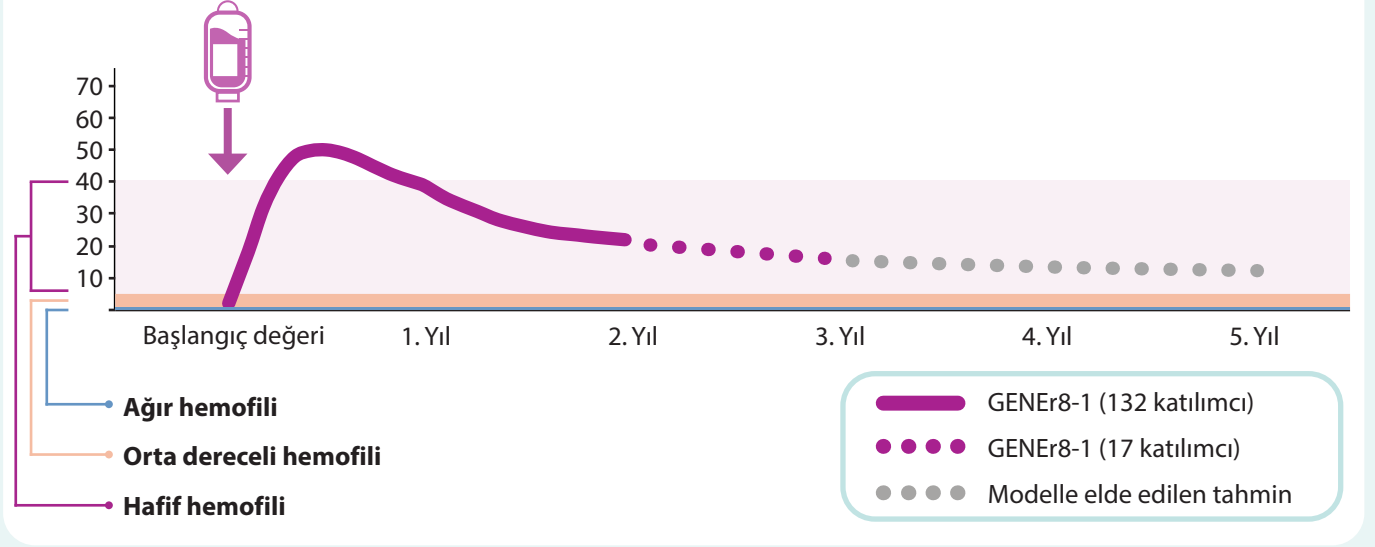
- Çalışma katılımcıları, valoctocogene roxaparvec tedavisinden bir yıl önce ortalama 136 infüzyon FVIII replasman tedavisi kullanmıştır. Bu rakam tedaviden sonra yılda ortalama 2-3 infüzyona düşmüştür. Buna, düzenli FVIII profilaksisi infüzyonlarına devam eden 6 katılımcı da (%5) dâhildir
- Enjeksiyonların vücut üzerinde oluşturduğu genel yük göz önüne alındığında, valoctocogene roxaparvec ile tedavi edilen bireylerin tedaviden sonraki en az ilk 6 ay boyunca karaciğer enzimlerinin ve FVIII aktivite seviyelerinin izlenmesi için haftalık kan testlerine ihtiyaç duyacaklarını unutmamakta fayda vardır. Birçok vakada ilk 6 aydan sonra izleme sıklığının azalması beklenir ise de bu durum önceki test sonuçlarına ve devam eden klinik duruma bağlı olacaktır



3 Valoctocogene roxaparvec kandaki FVIII seviyelerini artırdı mı?

- Ağır hemofili A hastalarında valoctocogene roxaparvec ile yapılan tek bir tedavi vücuttaki FVIII'i hafif hemofili aralığındaki seviyelere yükseltmiştir
- Başka bir sağlık sorunu olmayan ağır hemofili A hastalarında FVIII aktivite seviyesi **1 IU/dl**'den azdır. Bu çalışmada bu değer valoctocogene roxaparvec sonrası 1. yılda ortalama 43 IU/dl'ye ve 2. yıldan sonra 23 IU/dl'ye yükselmiştir
- En uzun takip süresine sahip 17 katılımcıda valoctocogene roxaparvec tedavisinden 3 yıl sonra ortalama FVIII seviyesinin 17 IU/dl olduğu görülmüştür
- FVIII seviyelerinde 1. yıldan sonra bir düşüş olmasına rağmen, katılımcılar düzenli FVIII replasman tedavisi infüzyonlarına ihtiyaç duymadan hafif hemofili aralığında kalmışlardır

Valoctocogene roxaparvovec tedavisinden sonra ortalama FVIII aktivite seviyeleri



4

Gen terapisinin etkilerinin ne kadar sürmesi beklenir?

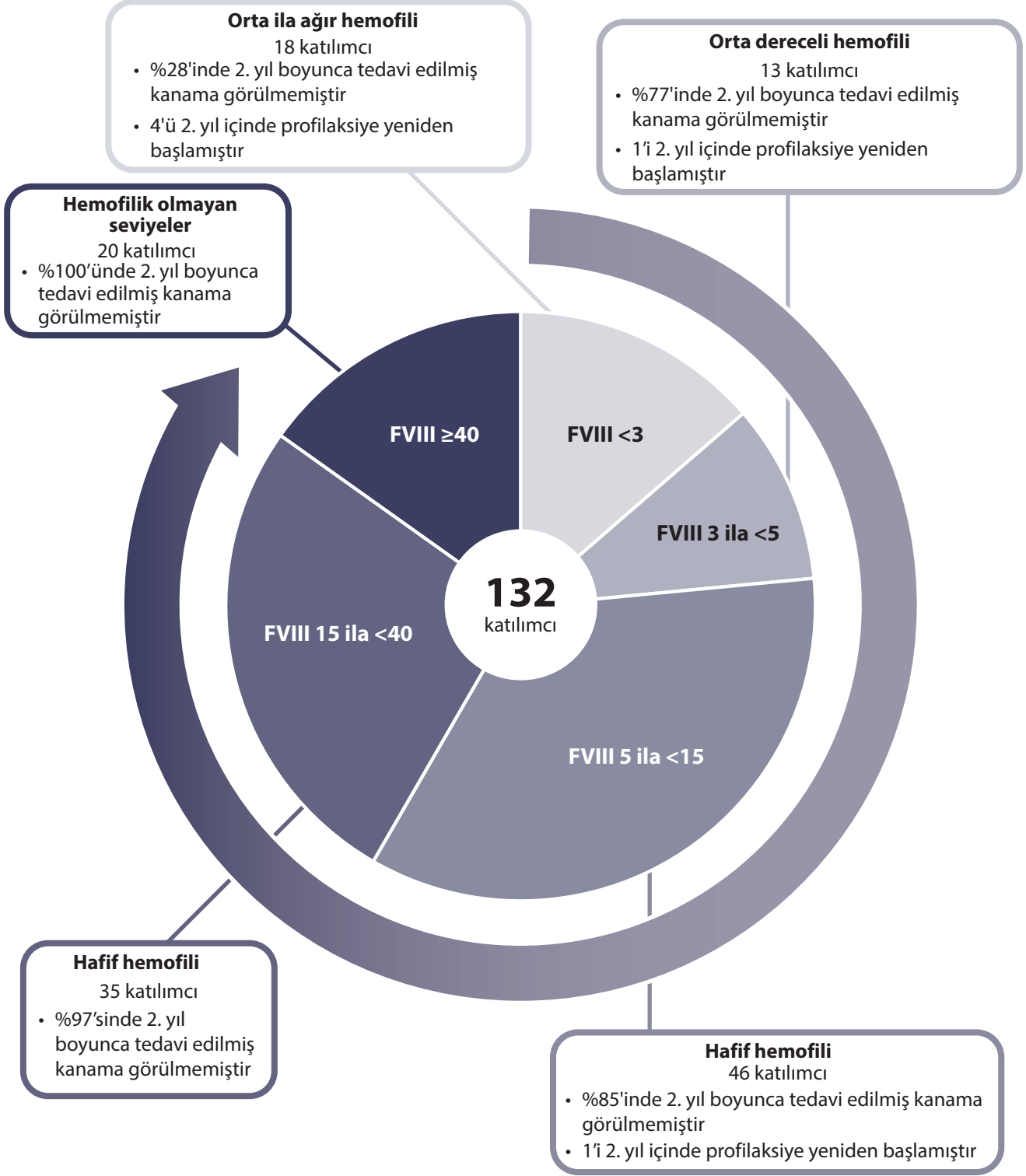
- GENEr8-1 çalışmasında valoctocogene roxaparvovec alan katılımcılar tedaviden sonra 15 yıla kadar izlenmeye devam edecektir. Şu ana kadar tüm katılımcılar en az 2 yılı tamamlamıştır ve bu makalede rapor edilen sonuçlar da bu döneme aittir
- Araştırmacılar, vücuttaki valoctocogene roxaparvovec seviyelerinin zaman içinde nasıl değiştiğini gösteren verilerden yola çıkarak şimdiye kadar elde edilen sonuçların uzun bir süre devam etmesinin beklenip beklenemeyeceğini tahmin edebilen bir matematiksel model oluşturdular
- Bu modele göre, gelecekteki tek bir tedaviden sonra FVIII aktivitesinin en az 5 yıl boyunca hafif hemofili hastalarında görülen aralıkta kalacağı hesaplandı
- Bu sonuçlar, valoctocogene roxaparvovec alan hemofili A hastalarının uzun süreli FVIII aktivite seviyelerine sahip olmasının beklenebileceğini ve tedaviyi takiben en az 5 yıl boyunca düzenli FVIII replasmanına ihtiyaç duymayabileceklerini göstermektedir
- Valoctocogene roxaparvovec tek seferlik bir tedavidir. Valoctocogene roxaparvovec ile tedavi edilmiş bir kişi, halihazırda vücudunun bağışıklık sistemi gen tedavisinde kullanılan virüs kılıfına karşı antikor üretmekte olduğundan, aynı tedaviden ikinci bir doz alamaz veya hemofili için başka bir gen tedavisi ile tedavi edilemez

5

Kanama kontrolü FVIII düzeyleri ile ilişkili midir?

- Tek bir valoctocogene roxaparvovec tedavisinden 2 yıl sonra, katılımcıların yaklaşık üçte ikisinde FVIII aktivitesinin hafif hemofili A vakalarında görülen aralıkta ve kanama kontrolünün de bu seviyede bir FVIII aktivitesi için tipik düzeyde olduğu görülmüştür
- Her 10 katılımcıdan yaklaşık 2'sinin tedaviden 2 yıl sonra orta ile ağır hemofili aralığında bir FVIII aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu katılımcılar, orta ile ağır hemofili hastası olan diğer kişiler hakkında yayınlanan bilgilerle karşılaştırıldığında beklenenden daha iyi kanama kontrolüne sahipti
- Bu sonuçlar, valoctocogene roxaparvovec tedavisinden elde edilen stabil FVIII seviyelerinin, FVIII seviyelerinin değişebildiği faktör replasman tedavisinden daha iyi kanama koruması sağlayabileceğini göstermektedir

Valoctocogene roxaparvec tedavisinden sonra 2. yıl sonunda FVIII aktivitesi



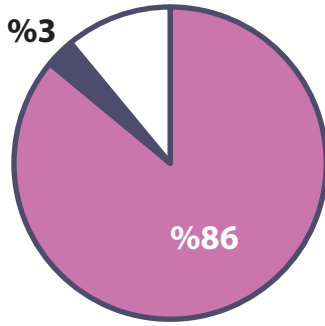
Çalışmadan ne gibi güvenlik bulguları elde edildi?

Araştırmacılar, valoctocogene roxaparvovec ile tedavi edilen 134 katılımcıdan her birinde tedaviden sonraki 2 yıl boyunca meydana gelen tüm **yan etkileri** kaydetmiştir.

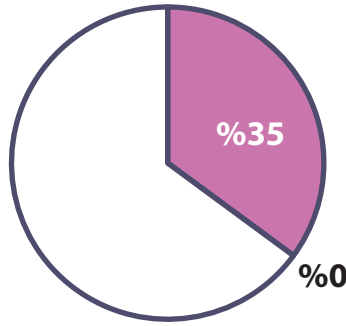
En yaygın yan etkiler nelerdi?

- Tüm katılımcılar en az bir yan etki yaşamıştır. Yan etkilerin çoğu hafiftir veya herhangi bir semptom göstermemiştir ve bunların çoğu tedaviden sonraki ilk yıl içinde meydana gelmiştir. İkinci yıl boyunca ise yeni bir güvenlik endişesi yaşanmamıştır
- Çalışma katılımcılarının üçte biri veya daha fazlası için bildirilen yan etkiler panelde gösterilmektedir

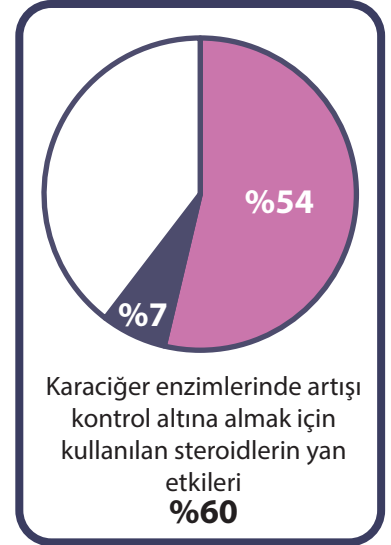
En yaygın yan etkilere sahip katılımcılar (134 kişiden)



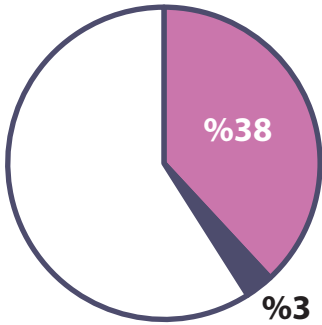
Karaciğer enzimlerinde artış (ALT)
%89



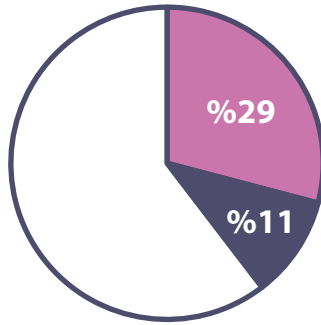
Karaciğer enzimlerinde artış (AST)
%35



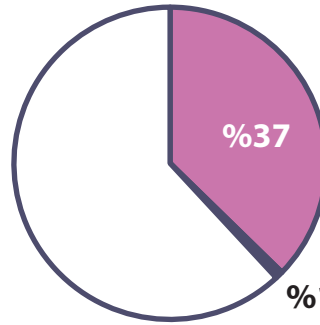
Karaciğer enzimlerinde artışı kontrol altına almak için kullanılan steroidlerin yan etkileri
%60



Baş ağrısı
%41



Artralji (eklem ağrısı)
%40



Mide bulantısı (hastalık hissi)
%38

- Birinci yılda yan etki yaşayan katılımcılar
- 2. yılda yan etki yaşayan ilave katılımcılar

- En yaygın görülen yan etkiler, tipik olarak karaciğer fonksiyonunu ölçmek için kullanılan kandaki karaciğer enzimlerinde (alanin transaminaz veya ALT ve aspartat transaminaz veya AST) artış ve bu karaciğer enzimi artışlarını kontrol altına almak için kullanılan steroidlerin (prednizon veya prednizolon) yan etkileri olmuştur
- Valoctocogene roxaparvec ile tedavi edilen her 10 katılımcıdan sekizi steroid tabletlerle tedaviye ihtiyaç duymuştur. Bu tabletler, karaciğer enzim seviyeleri normale dönene kadar ortalama 35 hafta boyunca her gün verilmiştir
- Steroid alan katılımcılarda, kullanımlarına bağlı olarak en sık görülen yan etkiler akne (katılımcıların %29'u), uykusuzluk (%20) ve kilo alma (%15) olmuştur

Karaciğer enzimlerinin yükselmesi neye işaret eder?

- Kandaki karaciğer enzimlerinde (alanin transaminaz veya ALT ve aspartat transaminaz veya AST olarak adlandırılır) artış, gen tedavisi vektörlerinin vücudun kendi FVIII proteinini üretmesine yardımcı olduğu karaciğer hücrelerinde bir iltihaplanma olabileceğine işaret eder. Karaciğer hücrelerinin hasar görmesi, enzimlerin hücrelerden dışarı sızmasına ve kanda normalden daha yüksek seviyelerde tespit edilmesine neden olabilir. Bu, AAV gen tedavilerinin bilinen ve yönetilebilir bir etkisidir
- Çoğu hasta için ALT artışları geçici ve hafiftir ve karaciğer fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, ALT'deki artışlarla birlikte FVIII aktivitesinde de bir azalma görülebilir ve bu da steroid tedavisine başlanması gerektiği anlamına gelebilir. Çalışmada, ALT seviyeleri yükselen katılımcılara, karaciğer enzim seviyeleri normale dönene kadar bir kür steroid tablet (prednizon veya prednizolon) verilmiştir. Bu **immünosupresif tedavi**, karaciğer iltihabını azaltmayı ve valoctocogene roxaparvec tedavisinden ötürü FVIII üretiminde düşüşü önlemeyi amaçlamaktadır
- Steroid tabletlerin kabul edilemez yan etkilere neden olması veya etkisiz olması durumunda diğer immünosupresif tabletler veya enjeksiyonlar verilebilmiştir
- Çalışmada, karaciğer enzimlerinde artışa bağlı yan etkilerin çoğu, bunlara eşlik eden herhangi bir semptom veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olmaksızın hafif düzeyde görülmüştür. Burada "semptom göstermeyen" ifadesi, katılımcıların karaciğer enzimlerinin yüksek olduğunun farkına dahi varmadıkları anlamına gelmektedir. Uygulamada, tedavi edilen bireyler ALT ve FVIII aktivite seviyelerinin izlenmesi için, en azından ilk 6 ay boyunca haftada bir ve daha sonra da daha seyrek olmak üzere düzenli kan testlerine tabi tutulacaktır. Olası her tür yükseliş değerlendirilecek ve gerekirse steroid tedavisine başlanacaktır

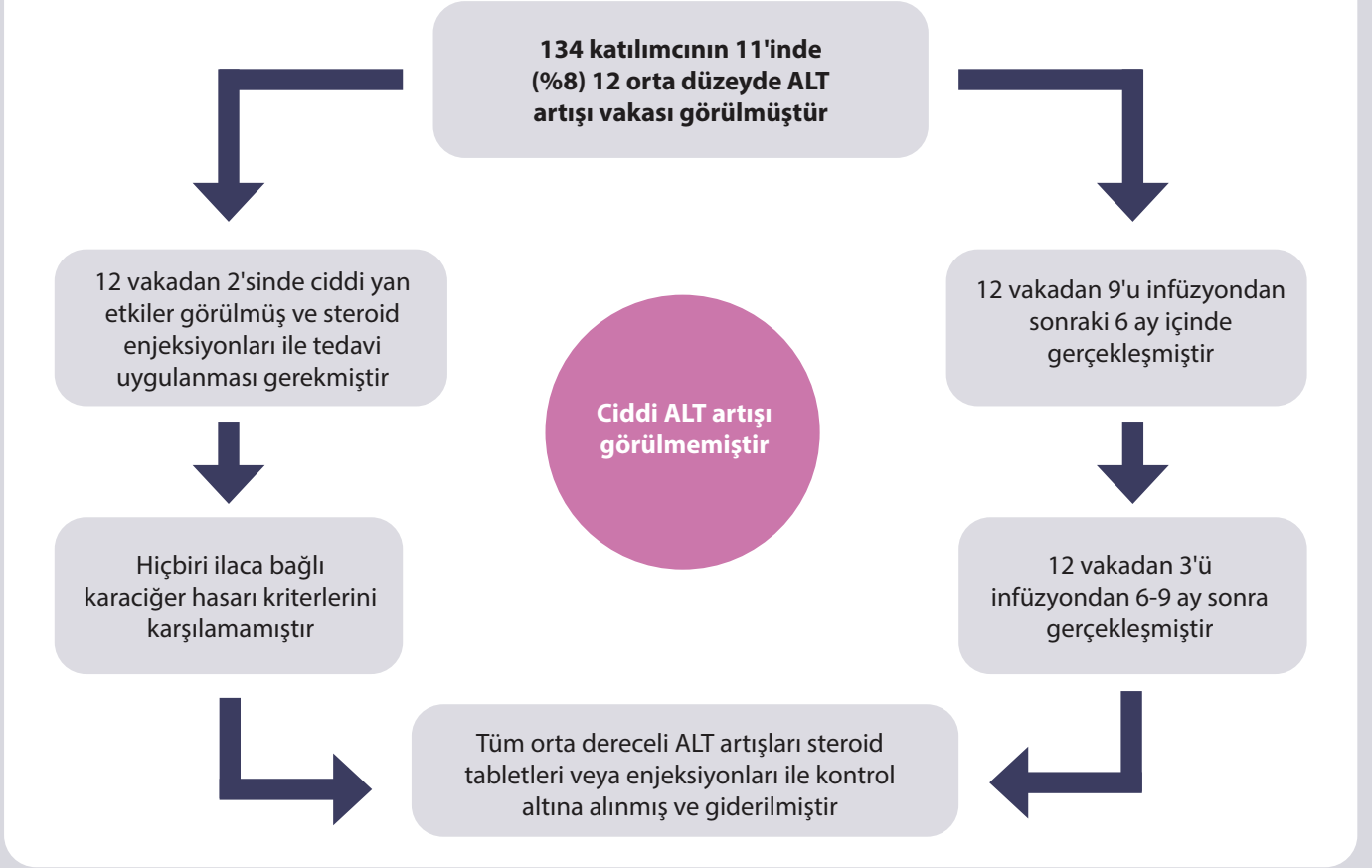
Steroid tedavisi için güvenlik önlemleri

Karaciğer enzimlerinde artış, bağışıklık sisteminin gen tedavisinde kullanılan virüs kılıfına karşı verdiği normal bir tepkidir ve bu durumu düzeltmeye yönelik steroid tedavisinin karaciğer enzim seviyeleri normale dönene kadar birkaç ay devam etmesi gerekebilir.

Uzun süre steroid kullanan bireyler şu önemli tedbirleri bilmelidir:

- Doktor tarafından reçete edilen günlük doz programına kesinlikle uyulmalıdır
- Steroidler bağışıklık sisteminizi baskıladığından, enfeksiyonlara yakalanma riskiniz daha fazla olabilir. Daha önce kızamık, su çiçeği veya zona gibi ciddi enfeksiyonlar geçirmediyse, bu tür hastalıklar taşıyan kişilerden uzak durun
- Yüksek tansiyon ve kan şekerinde artış meydana gelebilir; bu nedenle doktorunuz bunları düzenli olarak ölçecektir
- Ruh hâli değişiklikleri veya mide sorunları gibi olası yan etkilerin bilincinde olmalı ve kendinizi iyi hissetmezseniz derhal doktorunuza görünmelisiniz
- Kol ve bacaklarda güçsüzlük veya yüzde şişkinlik gibi bazı yan etkiler ancak birkaç hafta veya ay sonra kendini gösterir
- Doktorunuzun yönlendirmesi dışında steroid tedavisini bırakmayın. Steroid tedavisi bırakılacağı zaman; birkaç hafta boyunca günlük doz, kademeli olarak azaltılarak bırakılmalıdır. Steroid tedavisinin aniden kesilmesi ciddi sağlık sorunlarına ve yoksunluk belirtilerine neden olabilir

Karaciğer enzimlerindeki artışın yan etkilerinin çoğu hafiftir ve herhangi bir semptom göstermez



Gen tedavisi infüzyonuna karşı herhangi bir reaksiyon oldu mu?

- **İnfüzyon reaksiyonları**, vücut kana enjekte edilen gen tedavisi vektörü gibi bilinmeyen bir maddeye tepki verdiğinde ortaya çıkabilir. Valoctocogene roxaparvovec infüzyonu sırasında veya infüzyondan 48 saat sonrasına kadar bildirilen yan etkiler sık görülmekle birlikte büyük ölçüde hafif ila orta şiddetteydi ve hepsi de yönetilebilir düzeydeydi. Her 10 katılımcıdan 1'inden azında bundan daha ciddi bir reaksiyon gözlenmiştir

İnfüzyona karşı reaksiyonlar	Katılımcılar (134 kişi üzerinden)
İnfüzyon sırasında veya infüzyondan sonraki 6 saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlar	12 (%9)
İnfüzyondan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkan yan etkiler	50 (%37)
Vücutta yaygın alerjik reaksiyon (ör. nefes darlığı, deri döküntüleri ve tansiyon düşmesi, sistemik aşırı duyarlılık olarak bilinir)	7 (%5)
Ani, şiddetli alerjik reaksiyon (anafilaktik reaksiyon olarak bilinir)	3 (%2)

- Tüm infüzyon reaksiyonları destekleyici bakım ile çözülmüştür
- Tüm katılımcılar valoctogene roxaparvec infüzyonunu tamamlayabilmiştir. Dört katılımcı, infüzyona ara verdikten sonra infüzyonu tamamlamıştır

Kaç katılımcıda ciddi yan etkiler görüldü?

- Klinik araştırmalarda; hayatı tehdit eden, hastane bakımı gerektiren veya kalıcı sorunlara neden olan yan etkiler "ciddi" yan etki olarak sınıflandırılır. 134 katılımcıdan beşinde (%4) valoctogene roxaparvec tedavisi ile ilişkili **ciddi yan etkiler** görülmüştür. Bunların hepsi tedaviden sonraki ilk yıl içinde meydana gelmiştir
 - Üç katılımcı (%2) infüzyon sırasında veya verildikten kısa bir süre sonra infüzyona karşı ciddi reaksiyonlar göstermiştir. Biri baygınlık hissi ve ciltte kabarma ve şişliklerin eşlik ettiği döküntüler yaşadığını; biri anafilaktik reaksiyon gösterdiğini ve bir diğeri de aşırı duyarlılık reaksiyonu gösterdiğini bildirmiştir
 - İki katılımcıda (%1,5) intravenöz steroid ile tedavi gerektiren ALT karaciğer enzim artışları gibi ciddi yan etkiler görülmüştür
- Karaciğer enzim artışı nedeniyle tedavi gören 110 katılımcıdan üçünde (%3) steroid tedavisinin neden olduğu ciddi yan etkiler görülmüştür
 - Birinde rektal kanama, birinde zatürre ve influenza A virüs testi pozitif ve bir diğerinde de diabetes mellitus, steroid diyabeti ve yüksek tansiyon ortaya çıkmıştır
- Bir katılımcıda, steroid olmayan bir immünosupresif tedaviye bağlı ciddi bir yan etki görülmüştür. Bu vaka, sağlıklı bireylerde nadiren hastalığa neden olan ancak hastalık veya bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi nedeniyle bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen sitomegalovirüs olarak bilinen bir virüsün neden olduğu bir zatürre vakasıydı
- 2. yılda valoctogene roxaparvec veya immünosupresif tedaviyle ilişkili yeni bir ciddi yan etki görülmemiştir

Başka ne gibi yan etkiler beklenebilirdi?

- FVIII seviyelerinin aşırı yükselmesi potansiyel olarak ciddi bir risk teşkil eden kan damarlarında pıhtı oluşumuna (tromboz veya tromboembolizm) yol açabiliyor olsa da hiçbir katılımcı böyle bir sorun yaşamamıştır
- Hiçbir katılımcıda, gelecekte FVIII ile tedaviyi engelleyebilecek, bozabilecek veya etkisini azaltabilecek FVIII **inhibitörleri** ortaya çıkmamıştır
- Hiçbir katılımcıda ilaca bağlı ciddi karaciğer hasarı görülmemiştir

Bu çalışmanın sonuçları ne anlama geliyor?

Ağır hemofili A hastası 134 erkek üzerinde devam eden bu klinik çalışmanın 2 yıllık sonuçları, tek doz valoctogene roxaparvec'in düzenli FVIII replasman tedavisi infüzyonlarına kıyasla daha iyi kanama kontrolü sağladığını göstermektedir. Yeni tedavi yöntemi, gen aktarımından sonra en az 2 yıl boyunca her 10 katılımcıdan 8'inden fazlasının tedavi edilen kanamalardan rutin profilaksi gerekmeksizin kurtulmasını sağlamıştır.

Vektör genomlarının vücutta nasıl işlendiğine dair bilinenler ışığında, ortalama FVIII aktivite seviyelerinin, tek bir valoctogene roxaparvec infüzyonundan sonra en az 5 yıl boyunca hafif hemofili aralığında kalacağı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, gen tedavisine bireysel yanıtlar değişiklik göstermektedir; nitekim bu çalışmada 2 yıl sonra, 20 katılımcıdan 1'i düzenli FVIII veya faktörsüz tedaviye yeniden başlamıştır ki bu da valoctogene roxaparvec'in etkilerinin azalması durumunda hastaların profilaktik tedaviye geri dönebileceğini göstermektedir.

İnfüzyon reaksiyonları şu yollarla azaltılmıştır:

- İnfüzyon hızının yavaşlatılması; gerektiğinde duraklatılması
- Antihistaminikler, analjezikler veya steroidler ile destekleyici bakım ve ilaç sağlanması
- İnfüzyon sonrası gözlemin uzatılması

Bu sonuçlara dayanarak, valoctocogene roxaparvovec Ağustos 2022'de Avrupa'da şartlı pazarlama onayı almış ve Haziran 2023'te de Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından AAV tip 5'e karşı antikorları olmayan ağır hemofili A'lı yetişkinlerde kullanım için onaylanmıştır.

Kronik veya aktif hepatit B veya C'li erkeklerde veya FVIII inhibitörleri olanlarda valoctocogene roxaparvovec kullanımına ilişkin bir çalışma yrtlmemiştir. Çalışmaya dâhil edilen HIV pozitif bireylerin sayısı, bu popülasyonda valoctocogene roxaparvovec'in güvenliliğini ve etkililiğini belirlemek için yeterli değildir.

Gelecekte başka çalışmalar da yapılması planlanıyor mu?

Valoctocogene roxaparvovec aldıktan 2 yıl sonra, 134 katılımcının 132'si hâlâ çalışma kapsamında takip edilmektedir. Bir katılımcı 96. haftada çalışma tedavisiyle ilgisi olmayan sebeplerle vefat etmiş ve bir katılımcı da 66. haftadan sonra çalışma değerlendirmelerine katılmayı bırakmıştır. şimdiye kadarki sonuçlar valoctocogene roxaparvovec'in tedavi edilen bireylerin çoğunda kanamaları önlemede etkili olduğunu ve tolere edilebilir yan etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Ancak gen tedavisinin uzun vadeli etkileri hâlâ bilinmemektedir.

Valoctocogene roxaparvovec karaciğere yönelik bir AAV gen tedavisidir ve karaciğer hücresi DNA'sına yerleştirilebilir. Bu nedenle, teorik olarak karaciğer hücrelerinde kanser gelişme riski söz konusudur. Ayrıca, diğer vücut hücrelerinin DNA'sına girerek başka kanser risklerine katkıda bulunma olasılığı da vardır. Klinik çalışmalarda valoctocogene roxaparvovec tedavisi ile ilişkili herhangi bir kanser vakası bildirilmemiştir.

Araştırmacılar, valoctocogene roxaparvovec'in istenen etkiyi ne ölçüde sürdürdüğünü ve olası yeni kanser vakalarının izlenmesi de dâhil olmak üzere tedavinin uzun vadeli güvenliliğini anlamak için tedavinin uygulandığı bireylerdeki etkilerini gözlemlemeye devam edeceklerdir. Çalışma katılımcılarının ve valoctocogene roxaparvovec ile tedavi edilen bireylerin gen tedavisini aldıktan sonra 15 yıla kadar klinik uygulamada izlenmesi amaçlanmaktadır:

- GENEr8-1 çalışmasında daha uzun süreli takip devam etmektedir
- Diğer valoctocogene roxaparvovec klinik çalışmalarındaki katılımcılar da genişletilmiş bir takip çalışmasına kaydolmaya davet edilecektir:

Daha nceki bir BioMarin klinik çalışmasında, insan faktörü VIII'in adeno ilişkili virüs vektörü aracılı bir gen transferi olan BMN 270 (valoctocogene roxaparvovec) alan ağır hemofili A hastalarında uzun süreli bir takip çalışması: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05768386>

- Klinik uygulamada valoctocogene roxaparvovec ile tedavi edilen bireylere, tedavi sonrası takip amaçlı test sonuçları ve deneyimleri ile ilgili bilgilerin toplanıp değerlendirileceği 15 yıllık bir çalışma kütüğüne kaydolmaları önerilecektir

GENEr8-1 alışması ve valoctocogene roxaparvovec için mevcut ürün onayları, ağır hemofilisi olan ve vücudu FVIII inhibitörlerine veya AAV tip 5'e karşı antikor üretmeyen kişilere yöneliktir. Valoctocogene roxaparvovec'e ilişkin iki Faz 1/2 klinik çalışmada, FVIII inhibitörleri olan (veya geçmişte olan) ve gen tedavisi virüs kılıfına karşı antikor testi pozitif çıkan hemofili A'lı bireyler ayrı ayrı katılımcı olarak çalışma kapsamına alınmaktadır:

- Halihazırda veya geçmişte aktif inhibitörleri olan hemofili A vakalarında valoctocogene roxaparvovec'in güvenlilik, tolere edilebilirlik ve etkililik çalışması: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684940>
- AAV5'e karşı antikorları olan ağır hemofili A hastalarında gen tedavisi çalışması: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03520712>

Okuyucular bu çalışma hakkında daha fazla bilgiyi nerede bulabilirler?

Yayınlar

New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanan "Hemofili A için Valoctocogene Roxaparvovec Tedavisinin İki Yıllık Sonuçları" ("Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A") başlıklı makalenin tamamını <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2211075> adresinden ücretsiz olarak okuyabilirsiniz.

Yine *New England Journal of Medicine* dergisinde "Hemofili A için Valoctocogene Roxaparvovec Gen Tedavisi" ("Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A") başlığı altında yayınlanan ilk yıl sonuçlarını okuyarak da bu çalışma hakkında daha fazla bilgi edinebilirsiniz: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2113708>

Araştırma kayıt sitesi

GENEr8-1 çalışması hakkında daha fazla bilgiye aşağıdaki araştırma kayıt web sitesinden ulaşılabilir: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913>

Eğitim kaynakları

Viral vektörler kullanan gen aktarım tedavilerinin nasıl tasarlandığı hakkında daha fazla bilgi için: <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/vectors-101>

Hemofili gen tedavisi hakkında daha fazla bilgi edinmek için: <https://patienteducation.asgct.org/disease-treatments/hemophilia>

Bu çalışmanın sponsoru kimdir?

BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, ABD.
ROCTAVIAN™ BioMarin Pharmaceutical Inc. şirketinin ticari markasıdır.

Sözlük

Adeno ilişkili virüs (AAV): Terapötik genetik materyali vücuttaki hücrelere iletmek için kullanılabilen bir virüsdür. İnsanlarda hastalığa neden olduğu yönünde bir bilgi yoktur.

Antikorlar: Yabancı madde olarak algılanan virüs ve protein gibi maddelere karşı vücudun savunma sistemi tarafından üretilen koruyucu proteinlerdir. Kandaki antikorlar, bilinmeyen maddelere yapışarak bunların etkisini nötralize edebilir.

Kapsid: Gen tedavisinde vektör (veya taşıyıcı) olarak kullanılan bir virüsün dış protein "kılıfı"dır. Kapsid terapötik genetik materyali çevreler ve vücuda taşır.

Klinik araştırma: Yeni bir tedavinin güvenilirliğini ve **etkililiğini** test etmek amacıyla insanların (sağlıklı gönüllüler veya belirli bir rahatsızlığı olan kişiler) katılımıyla yürütülen bir araştırma çalışmasıdır. Yeni tedaviler, belirli bir rahatsızlığı yaşayan bireylerde daha fazla test edilmeleri için en güvenli dozun belirlenmesi (faz 1 ve 2) ve daha sonra da bu dozun daha büyük bir hasta grubunda ne kadar işe yaradığının incelenmesi (**faz 3**) için bir dizi klinik araştırmaya tabi tutulur.

Etkililik: Bir ilacın klinik bir araştırmada istenen etkiyi ne kadar iyi ürettiğinin ölçütüdür (mevcut araştırmada istenen etki faktör VIII aktivite seviyelerinin artırılması ve kanama ataklarının sıklığının azaltılmasıdır).

Emicizumab: Eksik faktör VIII'in işlevini taklit etmek ve onarmak için pıhtılaşma mekanizmasında belirli bir noktaya etki eden bir proteindir (antikor). Faktör VIII'den farklı bir yapıya sahiptir; bu nedenle faktör VIII inhibitörleri olan bireylerde kullanılabilir.

Faktör VIII (sekiz) veya FVIII: Kanda bulunan ve normal kan pıhtılaşması için gerekli olan bir proteindir. Vücuttaki FVIII aktivite seviyeleri **100 ml kan başına uluslararası birim (IU/dl)** veya "normal" değere göre **yüzdeler (%)** bir aktivite şeklinde ölçülür. %100, pıhtılaşma bozukluğu olmayan kişilerde normal aralık olan 50-150 IU/dl'nin orta noktası olan 100 IU/dl'ye karşılık gelir. 40 IU/dL veya %40'ın üzerindeki seviyeler normal pıhtılaşma için yeterlidir.

Gen: DNA'nın, vücudun protein (bu durumda FVIII) gibi belirli bir biyolojik materyali üretmek için ihtiyaç duyduğu talimatları içeren bir bölümdür. FVIII üretme talimatını veren gen, **F8 geni olarak adlandırılır.**

Genetik materyal: Gen tedavisi ile verilen bu materyal, ilgili geni ve vücudun tedavi amaçlı bir protein üretmek için ihtiyaç duyduğu ek bileşenleri içerir.

İmmünsüpresif tedavi: Bağışıklık sisteminin aktivitesini azaltan bir ilaçtır. Bu çalışmada, karaciğerde iltihaplanmayı azaltmak ve valoctocogene roxaparvovec tedavisinden ötürü FVIII üretiminin azalmasını önlemek amacıyla gen terapisine karşı bağışıklık tepkilerini azaltmak için immünosüpresif tedavi kullanılmaktadır.

İnhibitörler: FVIII inhibitörleri, vücutta FVIII proteinine bağlanan ve pıhtılaşma faktörü olarak işlev görmesini engelleyen antikorlardır.

Intravenöz infüzyon: Damara bir iğne yerleştirilerek çalışma ilacının yavaşça damara verilmesi anlamına gelir.

Eklem kanamaları: Kendiliğinden veya travmatik iç kanama sonucu ortaya çıkabilir ve şişme, ağrı ve nihayetinde eklem hasarına ve hareketliliğin sınırlanmasına yol açabilir.

Açık etiketli çalışma: Hem sağlık hizmeti sağlayıcılarının hem de çalışma katılımcılarının verilen ilacı veya tedaviyi bildiği bir klinik araştırma türüdür.

Gözlemsel çalışma: Belirli bir rahatsızlıkla yaşayan bireylerin olağan tıbbi bakımlarında herhangi bir değişiklik yapılmaksızın sağlık bilgilerinin toplanmasıdır.

Katılımcılar: Çalışmada yer alan kişilerdir.

Faz 3 çalışması: Çalışma tedavisinin olası faydalarının olası risklerden daha ağır basıp basmadığı ve şu anda mevcut olan tedavilerden daha iyi olup olmadığı sorularını yanıtlamayı amaçlayan bir klinik çalışmadır.

Promotör: Vektör genomunun belirli proteinlere bağlanan ve tedavi edici genin vücutta amaçlanan hedef doğrultusuna işlev göstermesini sağlayan parçasıdır. Örneğin hemofili gen tedavilerinde, karaciğer seçici bir promotör, gen tedavisinin pıhtılaşma faktörlerinin üretildiği karaciğerde çalışmasına yardımcı olur.

Profilaktik tedavi veya profilaksi: Halihazırda gerçekleşmiş bir olayı (bu çalışma bağlamında, bir kanama atağını) tedavi etmek yerine o olayın (kanamanın) ortaya çıkmadan önlenmesi amacıyla uygulanan bir tedavidir. Örneğin, ağır hemofili A hastalarında kanamaların önlenmesi için her 2 günde bir standart FVIII'in intravenöz infüzyonları (veya daha uzun etkili FVIII ürünleriyle haftada bir ila iki kez) ile profilaktik tedavi uygulanması gerekir.

Düzenleyici kurum: Gen tedavileri de dâhil olmak üzere ilaç gibi alanlarda kamu sağlığını denetleyen ve koruyan bağımsız bir devlet kurumudur. Buna örnek olarak Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) sayılabilir.

Güvenlilik: Bir tedavinin istenmeyen etkilerinin dikkate alınmasıdır.

Yan etki: Hastaya bir ilaç veya tedavi uygulandığında ortaya çıkan ve fakat amaçlanan etkinin dışında olan (beklenen veya beklenmedik) bir durumdur. Bir klinik çalışmada bildirilen bir yan etki tedaviyle ilişkili olarak değerlendirilebilir; ancak birçok durumda yan etkilerin tedaviyle alakası yoktur. Hayati tehdit eden, hastane bakımı gerektiren veya kalıcı sorunlara neden olan yan etkiler "ciddi" yan etki olarak değerlendirilir.

Kendiliğinden kanama: Görünür bir dış yaralanma veya bilinen bir nedeni olmadan meydana gelen kanamadır.

Gen tedavisi vektörü: Tedavi edici genin taşıyıcısıdır. Bu çalışmada gen tedavisi vektörü AAV türevi bir virüs "kılıfı" veya **kapsiddir.** Tedavi edici genin tek bir kopyasını içerir. **Vektör genomu,** vektörün içindeki genetik materyaldir.

Vektör genomu: Gen tedavisinde kullanılan birimlerin her birine verilen isimdir. Gen tedavisinin dozu, vektör genomlarının sayısına göre hesaplanır.

Teşekkür

Yazarlar ve sponsor, GENE8-1 çalışmasının katılımcılarına, aile üyelerine ve bakıcılarına ve çalışma araştırmacılarına ve personeline teşekkür eder.

Araştırma etiği beyanı

GENE8-1 çalışması İyi Klinik Uygulama kılavuzlarına ve yerel yönetmeliklere uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma merkezlerinden her birinde, protokol ve bilgilendirilmiş onam materyalleri bağımsız etik kurullar veya kurumsal inceleme kurulları tarafından onaylanmıştır. Katılımcılar çalışmaya kaydolmadan önce yazılı bilgilendirilmiş onam vermiştir. Merkezlerin her birinde, çalışma araştırmacısı katılımcıya çalışmanın niteliğini, ilaçların araştırma amaçlı kullanıldığını ve çalışmaya katılımla ilgili beklentileri açıklamış ve katılım için onayını alınmadan önce yazılı bilgi vermiştir. Katılımcıların güvenliği ve çalışmanın etik bir şekilde yürütülüp yürütülmediği bağımsız bir veri ve güvenlik izleme komitesi tarafından denetlenmiştir.

Mali beyan

Gillian Lowe'un bildirdikleri: BioMarin Pharmaceutical Inc. şirketinde klinik burs; Novartis, Leo, Alexion, Sobi, Takeda ve NovoNordisk'ten konuşmacı ücretleri. Simon Fletcher'in bildirdikleri: Roche ve CSL Behring'den danışmanlık ücretleri; uniQure ve Roche'dan araştırma başlıkları; Haemnet Ltd. için klinik çalışma araştırmacısı olarak katılım; Novo Nordisk, Bayer ve Roche'dan konuşmacı ücretleri; Bayer ve Novo Nordisk'ten seyahat desteği. Patrick James Lynch'in bildirdikleri: NHF, Sanofi ve Spark Therapeutics'ten konuşmacı ücretleri; NHF, WFH, Takeda, Sanofi, Spark Therapeutics ve CSL Behring'den seyahat desteği; BioMarin Pharmaceutical Inc., Bayer, Sanofi, Takeda, CSL Behring, Genentech ve Spark Therapeutics'ten diğer (pazarlama sözleşmeleri). Johnny Mahlangu'nun bildirdikleri: BioMarin Pharmaceutical Inc., Novo Nordisk, Roche, Takeda, Sanofi ve Spark'tan danışmanlık ücretleri; BioMarin Pharmaceutical Inc., Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark ve UniQure ile klinik çalışma araştırmacısı olarak katılım; ISTH, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda ve WFH'den konuşmacı ücretleri. Margaret C Ozelo'nun bildirdikleri: BioMarin Pharmaceutical Inc., Bayer, Novo Nordisk ve Takeda'dan danışmanlık ücretleri; BioMarin Pharmaceutical Inc., Pfizer, Roche ve Takeda'dan araştırma başlıkları; BioMarin Pharmaceutical Inc., Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Roche ve Takeda ile klinik çalışma araştırmacısı olarak katılım; BioMarin Pharmaceutical Inc., Novo Nordisk, Pfizer, Roche ve Takeda'dan konuşmacı ücretleri; Roche ve Takeda'dan seyahat desteği; Grifols'tan hibe inceleme ücretleri. Luke Pembroke'un bildirdikleri: Haemnet'te Toplumsal Katılım Direktörü; Haemnet hissedarı; The France Foundation, Takeda, Sobi, CSL Behring ve BioMarin Pharmaceutical Inc. şirketlerinden konuşmacı ücretleri; Roche ve Novo Nordisk'ten danışmanlık ve içerik oluşturma ücretleri; Freeline tarafından yürütülen B-AMAZE Çalışması'nda klinik araştırma katılımcısı. Steven W Pipe'un bildirdikleri: Apicintex, ASC Therapeutics, Bayer, BioMarin Pharmaceutical Inc., CSL Behring, GenVentiv, HEMA Biologics, Freeline, LFB, Novo Nordisk, Pfizer, Regeneron/Intellia, Roche/Genentech, Sanofi, Takeda, Spark Therapeutics ve uniQure'den danışmanlık ücretleri; BioMarin Pharmaceutical Inc, Bayer, uniQure, Freeline, Spark Therapeutics, ASC Therapeutics ve Regeneron/Intellia ile klinik çalışma araştırmacısı olarak katılım. Gabriela G Yamaguti-Hayakawa'nın bildirdikleri: BioMarin Pharmaceutical Inc. şirketinden danışmanlık ücretleri ve araştırma başlıkları; BioMarin Pharmaceutical Inc., Pfizer ve Sanofi ile klinik çalışma araştırmacısı olarak katılım; BioMarin Pharmaceutical Inc., Roche, Pfizer, Takeda ve Novo Nordisk'ten konuşmacı ücretleri; BioMarin Pharmaceutical Inc. ve Roche'tan seyahat desteği. Tara M Robinson, BioMarin Pharmaceutical Inc. şirketinin bir çalışanıdır. Hua Yu, BioMarin Pharmaceutical Inc. şirketinin bir çalışanıdır.

Bu makalede ifade edilen görüşler Ulusal Hemofili Vakfı (NHF) veya NHF Yönetim Kurulu'nun görüşlerini yansıtmak zorunda değildir. Yazarların, açıklananlar dışında, makalede ele alınan konu veya materyallerle ilgili mali çıkarı veya mali çatışması olan herhangi bir kurum veya kuruluşla bu konu bağlamında başkaca bir ilişkileri veya mali ilişkileri yoktur.

Çıkar çatışması beyanı

Yazarların, makalede ele alınan konu veya materyallerle ilgili herhangi bir kurum veya kuruluş ile rekabet eden çıkarları veya bu konu bağlamında bir bağlantıları yoktur. Buna istihdam, danışmanlık, huzur hakkı, hisse senedi sahipliği veya opsiyonlu işlem, bilirkışı tanıklığı, alınmış veya beklemede olan hibeler yahut patent veya telif ücretleri de dâhildir.

Yazınsal beyan

Bu özet ve grafik konseptler için tıbbi yazım ve editoryal destek, BioMarin Pharmaceutical Inc. tarafından finanse edilen FourWave™ Medical Communications'dan Joanne Fitz-Gerald, BPharm ve Jonathan A C Lee, PhD tarafından sağlanmıştır.