

# ***Genová terapie***

## ***Praktický průvodce***

září 2022

*Odmítnutí odpovědnosti: EHC vydává tuto publikaci především jako vzdělávací nástroj pro své NMO. Informace v ní obsažené a názory v ní vyjádřené jsou kolektivním příspěvkem řídicího výboru EHC (EHC Steering Committee), lékařské poradní skupiny (Medical Advisory Group) a mezinárodních odborníků v oblasti hemofilie. EHC se nezabývá lékařskou praxí a v žádném případě nedoporučuje konkrétní léčbu pro konkrétní osoby. EHC se v této publikaci výslovně ani implicitně nezastává žádného léčebného přípravku nebo způsobu léčby. EHC důrazně doporučuje, aby čtenáři spolu s touto publikací vyhledávali rady a informace u dalších odborníků a jiných zdrojů. EHC nepodporuje žádný konkrétní léčebný přípravek ani výrobce; jakýkoli odkaz na léčivo, léčebný přípravek nebo způsob léčby neznamena podporu ze strany EHC.*



## Jak používat tento dokument

Tato příručka byla sestavena EHC s cílem pomoci národním patientským organizacím (NMO) při zavádění genové terapie jako možnosti léčby v jejich státech.

Příručka obsahuje důležité informace, otázky a nové oblasti k zamyšlení a zvážení. Uvádí také zdroje dalších informací, stávající osvědčené postupy, šablony a doporučená opatření.

EHC doufá, že díky tomu poskytne svým NMO informace, které potřebují k tomu, aby mohly:

- provést patientskou komunitu a jednotlivé pacienty, kteří zvažují genovou terapii, skrze zásadní otázky a problémy, a
- zapojit na národní úrovni všechny zúčastněné strany, včetně lékařů, zdravotnických institucí, pojišťoven a hemofilických center, do širšího rámce, který je potřeba implementovat pro zajištění optimálních výsledků

Tato příručka byla původně vydána v anglickém jazyce a je také dostupná jako pdf dokument na [www.ehc.eu](http://www.ehc.eu). Byla přeložena se souhlasem Evropského hemofilického konsorcia (EHC) a EHC neodpovídá za správnost překladu a věcné změny od originálu odlišné.

Poděkování:

Překlad: Mgr. Vojtěch Horník

Odborná redakce textu: MUDr. Jan Máchal

Sazba a zlom: Ondřej Robek

Vydává Český svaz hemofiliků, z.s., 2023

U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2

### Zkratky

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| AAV     | Adenoasociované viry                                                                 |
| ALT     | Alaninaminotransferáza                                                               |
| AST     | Aspartátaminotransferáza                                                             |
| CAR-T   | Chimérické T-buňky s antigenním receptorem                                           |
| CSA     | Test aktivity chromogenního faktoru                                                  |
| EAHAD   | Evropská asociace pro hemofilii a příbuzná onemocnění                                |
| EHC     | Evropské hemofilické konsorcium (European Haemophilia Consortium)                    |
| EMA     | Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Medicines Agency)                   |
| EUHANET | Evropská síť pro hemofilii (European Haemophilia Network)                            |
| EUHASS  | Evropský dohled nad bezpečností hemofilie (European Haemophilia Safety Surveillance) |
| FDA     | Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)                    |
| FVIII   | Faktor VIII                                                                          |
| FIX     | Faktor IX                                                                            |
| GCP     | Správná klinická praxe                                                               |
| GT      | Genová terapie                                                                       |
| GTR     | Registr genové terapie                                                               |
| HCP     | Poskytovatel zdravotní péče                                                          |
| HTA     | Hodnocení zdravotnických technologií                                                 |
| IU      | Mezinárodní jednotky                                                                 |
| ml      | mililitry                                                                            |
| N       | Počet                                                                                |
| NHF     | National Hemophilia Foundation                                                       |
| MDT     | Multidisciplinární tým                                                               |
| NMO     | Národní patientská organizace                                                        |
| OSA     | Jednostupňový koagulační test                                                        |
| REMS    | Hodnocení rizik a strategie jejich zmírňování                                        |
| RMP     | Plán řízení rizik                                                                    |
| SDM     | Sdílené rozhodování                                                                  |
| sH      | Těžká hemofilie                                                                      |
| SmPC    | Souhrn údajů o přípravku (někdy také „SPC“)                                          |
| WFH     | Světová hemofilická federace                                                         |

## Obsah

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Úvod .....                                                                                                       | 5  |
| Jsmo připraveni zahrnout genovou terapii do národní strategie pro hemofilii? .....                               | 7  |
| Jaká je potřeba genové terapie? .....                                                                            | 8  |
| Je genová terapie účinná? A pokud ano, na jak dlouho? .....                                                      | 10 |
| Jak se mají pacienti rozhodnout, zda podstoupit genovou terapii? .....                                           | 18 |
| Měli by pacienti podstoupit genovou terapii nyní, nebo počkat na „novou generaci“? .....                         | 23 |
| Jak se mají pacienti vyrovnat s nejistotou? .....                                                                | 25 |
| Jaké laboratorní testy jsou vhodné pro měření hladiny faktorů v souvislosti<br>s genovou terapií? .....          | 31 |
| Vyplatí se (ekonomicky) investovat do genové terapie, když jsou k dispozici jiné<br>terapeutické možnosti? ..... | 33 |
| Jak zaplatíme genovou terapii? .....                                                                             | 36 |
| Závěry a doporučená opatření .....                                                                               | 38 |

## Úvod

Hemofilická komunita čeká na genovou terapii již mnoho let a očekává od ní «vyléčení». V posledních několika letech jsme se začali setkávat se slibnými výsledky pozdních fází klinických studií u genové terapie pro hemofilii A a B.

Dozvěděli jsme se, že realita genové terapie se bude lišit od původních nadějí a očekávání; že genová terapie je slibnou novou možností, ale záleží na tom, pro koho a kdy.

*Dozvěděli jsme se také, že nás společně čeká ještě hodně práce, než se bude GT moci zařadit mezi standardní možnosti léčby, z nichž má pacient možnost vybírat.*

### Proces schvalování a jeho stav

V případě hemofilie A vydal Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) v červnu 2022 kladné stanovisko k podmíněné registraci (CMA) pro přípravek Roctavian® (Valoctocogene Roxaparvovec, experimentální genová terapie hemofilie A) společnosti BioMarin<sup>1</sup>. Oznámení o tom, že Evropská komise rozhodla o souhlasu s tímto stanoviskem, následovalo ze strany EMA dne 24. srpna 2022<sup>2</sup>. Konečné zveřejnění registrace se očekává v září 2022.

Pokud jde o hemofilii B, po příznivých výsledcích fáze III studie HOPE-B pro přípravek Etrana-cogene Dezaparvovec společnosti CSL Behring (experimentální genová terapie pro hemofilii B) tato společnost oznámila, že EMA přijala žádost o registraci (MAA) v rámci zrychleného procesu posuzování<sup>3</sup>. V nadcházejících měsících můžeme očekávat další kladné stanovisko EMA k registraci.

### Co očekávat dál

Tyto zprávy mohou vyvolat mnoho otázek: o způsobu fungování, bezpečnosti, účinnosti, délce účinku, toxicitě nebo vhodnosti těchto genových terapií pro různé pacienty.

Takové otázky mohou pocházet od pacientů, ale rovněž od lékařů nebo administrátorů.

*Musíme zvážit, jakou roli by měly v nadcházejících měsících hrát národní patientské organizace, aby pomohly svým členům i ostatním v hemofilické komunitě se v této situaci orientovat.*

V porovnání s jinými vzácnými onemocněními má hemofilie mnoho terapeutických možností, z nichž mnohé mají dlouho prokázanou bezpečnost a účinnost. Proto se zdá být přirozené klást otázky jako např.:

- Jsme připraveni začlenit genovou terapii do národních strategií léčby hemofilie?
- Jaká je potřeba genové terapie?
- Je genová terapie účinná? A pokud ano, na jak dlouho?
- Na základě jakých informací by se měli pacienti rozhodnout, zda ji podstoupit?
- Jak se mají pacienti vyrovnat s nejistotou, která je spojena s podstoupením takového nové léčby?
- Měli by pacienti podstoupit genovou terapii nyní, nebo počkat na její „novou generaci“?
- Jak začlenit genovou terapii do současného modelu léčby hemofilie?
- Jaké laboratorní testy jsou vhodné pro měření hladiny faktoru po podání?
- Vyplatí se (ekonomicky) podstoupit tuto léčbu, když jsou k dispozici jiné léčebné možnosti?
- Jak to celé zaplatíme?

### Evropská úroveň

Evropské hemofilické konsorcium (European Haemophilia Consortium, EHC) se v posledních pěti letech na evropské úrovni zabývá mnohými z těchto otázek.

Zveřejnili jsme několik textů na výše uvedené téma a pravidelně jsme zařazovali aktuální informace o klinických zkouškách genové terapie do našich newsletterů o nových produktech<sup>4</sup>.

Spolupracovali jsme se všemi zainteresovanými stranami a účastnili se veškerých relevantních diskusí o zavádění genové a buněčné terapie.

V uplynulých pěti letech jsme se snažili zapojit naše národní pacientské organizace (NMO) do tohoto tématu prostřednictvím cíleného vzdělávání, odborných školení a poskytování multimediálních informací.

Otázkami jsme se také zabývali na námi pořádaných workshopech o nových technologiích v péči o hemofiliky a o výběrových řízeních a veřejných zakázkách, na kulatých stolech našich partnerů a na výročních konferencích EHC.

Cílem bylo pomoci připravit naše NMO na aktivní účast při jednáních o genové terapii ve svých zemích.

### Národní úroveň

Očekáváme, že s nedávným udělením registrací pro prostředky genové terapie budou tato jednání naléhavější a posunou se z evropské úrovně právě na národní úroveň.

*EHC je přesvědčeno, že pacientské organizace musí být připraveny aktivně se zapojit do tohoto tématu, protože:*

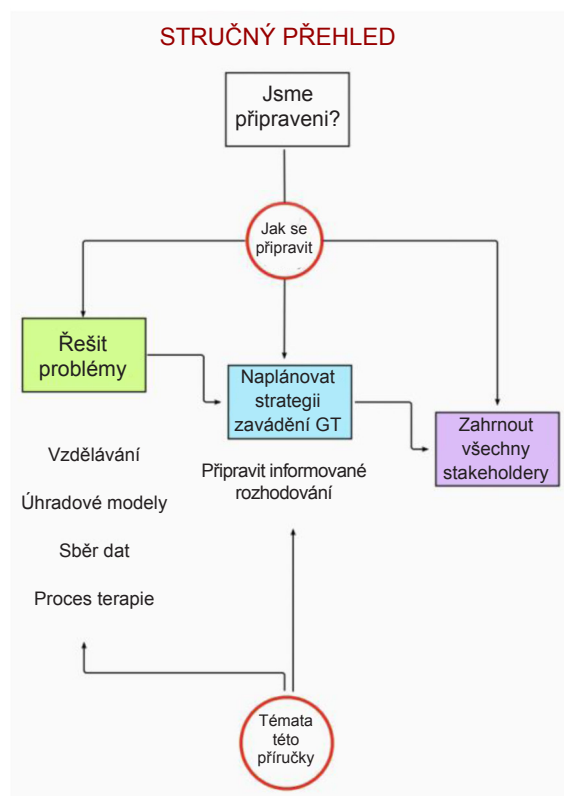
- *to ovlivní budoucnost péče o hemofiliky v jejich zemích.*
- *právě v tuto chvíli je třeba se plně zavázat ke společnému rozhodování.*
- *současné schválení EMA je podmíněné, což znamená, že hemofilická komunita hraje důležitou roli při ovlivňování budoucnosti této léčby.*

## Jsme připraveni zahrnout genovou terapii do národní strategie pro hemofilii?

V době psaní tohoto dokumentu je odpověď pro většinu evropských zemí pravděpodobně „ne“.

Po určité přípravě však může rychle zaznít „ano“.

*Tento dokument popisuje problémy, které je třeba řešit, plány, které je třeba vypracovat, a aktéry, které je třeba zapojit.*



Evropské zdravotnictví je rozmanité a roztržštěné. V některých zemích se o genové terapii mluví, v jiných zatím ne.

V této příručce nabízíme podněty k zamyšlení nad tím, co je třeba vzít v úvahu při rozhodování o genové terapii, a doporučení, co a s kým mohou NMO řešit.

Aby bylo možné učinit informovaná rozhodnutí o genové terapii na národní úrovni, budou se muset zainteresované strany zabývat všemi otázkami týkajícími se vzdělávání, úhradových modelů, sběru dat a poskytování péče. Pokud se tak nestane, riskujeme, že genová terapie bude přijata neinformovaně nebo nebude přijata vůbec.

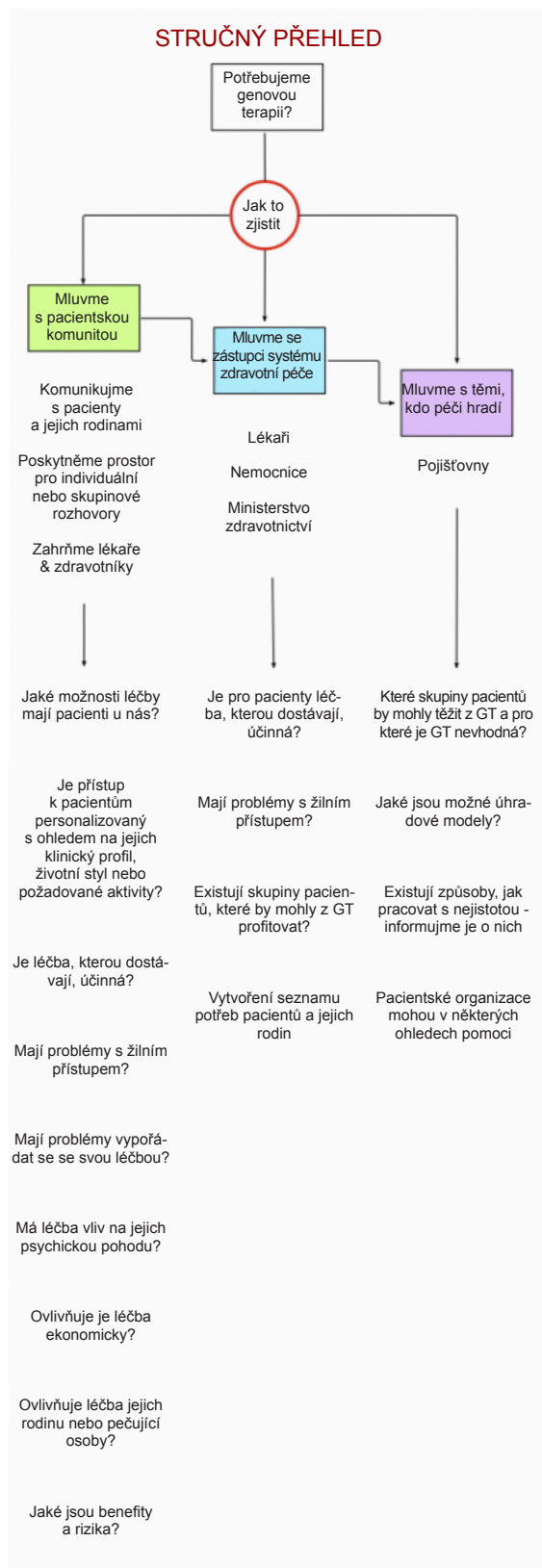
Na úrovni jednotlivých pacientů se budou muset pacientské organizace a další aktéři zabývat tím, jak zodpovídat jejich otázky, jak zajistit vzdělávací programy pro pacienty a jak umožnit, aby všem pacientům byly nabídnuty stejné možnosti a informace o všech aspektech potenciální cesty, kterou mohou chtít zahájit.

Mezinárodní podpora a odborné znalosti existují. EHC, WFH, EAHAD a ISTH pracují na podpoře zavádění rámců, které zpřístupní genovou terapii a umožní její co nejbezpečnější aplikaci pacientům.

Vyzýváme NMO, aby neváhaly a zúčastnily se seminářů EHC zejména o ekonomice zdravotnictví a o nových technologiích, aby více pronikly do témat, která jsou v tomto dokumentu řešena.

*Zásadní je, že bude na pacientských organizacích, aby jejich hlas byl slyšet a aby věnovaly náležitou péči své roli v zavádění genové terapie ve svých státech.*

## Jaká je potřeba genové terapie?



Hemofilie je ideální diagnózou pro genovou terapii, protože se jedná o poruchu jednoho genu, která vyžaduje náhradu pouze jednoho koagulačního faktoru. Navíc pacienti nemusí dosáhnout „normální“ hladiny faktoru, aby se u nich snížilo riziko krvácení<sup>5</sup>.

Od konce devadesátých let 20. století se genovou terapií pro pacienty s hemofilií zabývá celosvětový výzkum, stejně jako lékařské týmy a pacientské komunity<sup>6</sup>.

V posledních deseti letech proběhlo několik úspěšných (a několik neúspěšných) klinických studií fáze I-II genové terapie pro hemofilii<sup>7,8</sup>. Tyto studie prokázaly, že ade-noasociovaný virový vektor (AAV) může dopravit gen obsahující informaci o produkci chybějícího koagulačního faktoru do jater – orgánu, který produkuje koagulační faktory.

K dodání genu do jater stačí jediné podání. V době psaní tohoto článku však bohužel nelze toto podání opakovat.

Výzkum a vývoj genové terapie probíhal souběžně s vývojem celé řady dalších možností léčby hemofilie.

- Nejdříve se objevily koagulační faktory s prodlouženým poločasem účinku pro hemofilii A a hemofilii B.
- Následně přišly na trh bispecifické protilátky, které byly v případě hemofilie A registrovány nejprve pro pacienty s inhibítorem a poté také pro pacienty bez inhibítoru.
- Kromě toho dále probíhá vývoj dalších typů nesubstituční terapie pro hemofilii A i B<sup>9–11</sup>.

Proto je přirozenou otázkou, zda jsou pro osoby s hemofilií potřeba další možnosti léčby.

Zde proto uvádíme několik problémů, které dostupná léčba dosud neřeší:



- Současná substituční léčba vyžaduje časté nitrožilní infuze, což může být pro pacienta značnou zátěží v každodenním životě<sup>12</sup>. Omezujícím faktorem pro nitrožilní infuze je žilní přístup. Ten může být pro některé obtížný a při častém používání se stává ještě obtížnějším.
- Současná substituční léčba poskytuje ochranu, která s časem vyprchává, nikoli kontinuální ochranu<sup>13</sup>. Tato ochrana (oproti kontinuální ochraně) může u pacienta způsobit větší náchylnost k úrazovým, spontánním krvácením nebo subklinickým krvácením, což může v dlouhodobějším horizontu způsobit poškození kloubů. U hemofilie B by toto sice (vzhledem k většímu prodloužení poločasu účinku) mohlo být menším problémem, ale stále zde hraje roli aspekt dostupnosti substituční léčby a dodržování profylaktického režimu.
- Pokroky v nesubstituční léčbě hemofilie A výrazně zlepšily úroveň péče. Jediná v současnosti registrovaná nesubstituční léčba, bispecifická protilátka, navozuje ochranu odpovídající podle odhadů 12-20 IU/ml FVIII<sup>14</sup>. Tato léčba poskytuje významné zlepšení základní ochrany a díky subkutánním injekcím snižuje zátěž spojenou s podáváním. Neobsahuje však celý protein FVIII. Klinické studie také naznačují, že u malého procenta pacientů (přibližně 3-5 %) užívajících tuto léčbu se vyvinou protilátky proti tomuto léku (ADA)<sup>15,16</sup>. Někteří vědci navíc zmiňují otázku dlouhodobého vlivu na zdraví kostí v důsledku absence proteinu FVIII<sup>17</sup>. A konečně, někteří pacienti mohou vyžadovat vyšší úroveň ochrany, než tato léčba poskytuje, aby se mohli věnovat náročnějším fyzickým aktivitám<sup>18</sup>.
- Zátěž, kterou s sebou léčba chronických a celoživotních onemocnění nese, není zanedbatelná, a to ani pokud je skupina pacientů malá. Přestože disciplinovanost u léčby hemofilie je obecně vysoká, část pacientů má problém s jejím celoživotním udržením<sup>19-21</sup>. Na rozdíl od některých zatěžujících terapií u jiných diagnóz není u hemofilie možné uvažovat o přerušení léčby např. z psychologických důvodů (jako např. u HIV), protože u hemofilie má absence léčby za následek krvácení, a dlouhodobé poškození kloubů s možnými celoživotními následky<sup>22</sup>.

*Genová terapie s sebou však také nese jistou zátěž.*

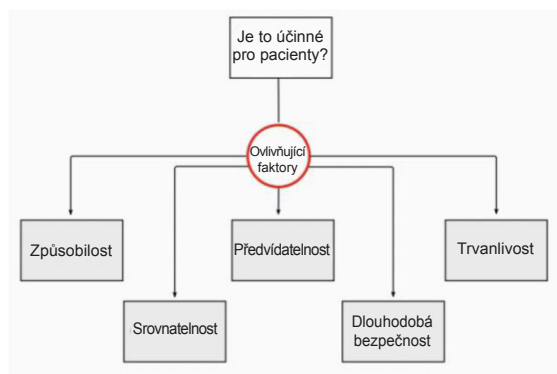
*Je nutné zdůraznit význam dlouhodobého sledování a v prvním roce také častých návštěv nemocnice.*

*Genová terapie však může pro některé pacienty být vhodnou alternativou léčby, jelikož z dlouhodobého hlediska nevyžaduje týdenní či měsíční léčebný režim.*

*Ačkoli i pro tyto pacienty může nutnost krátkodobého i dlouhodobého sledování souvisejícího s genovou terapií představovat obtíže, mohli by ve výsledku z tohoto terapeutického přístupu vytěžit nejvíce.*

## Je genová terapie účinná? A pokud ano, na jak dlouho?

Výsledky se mezi jednotlivými klinickými studiemi i v rámci nich značně liší.

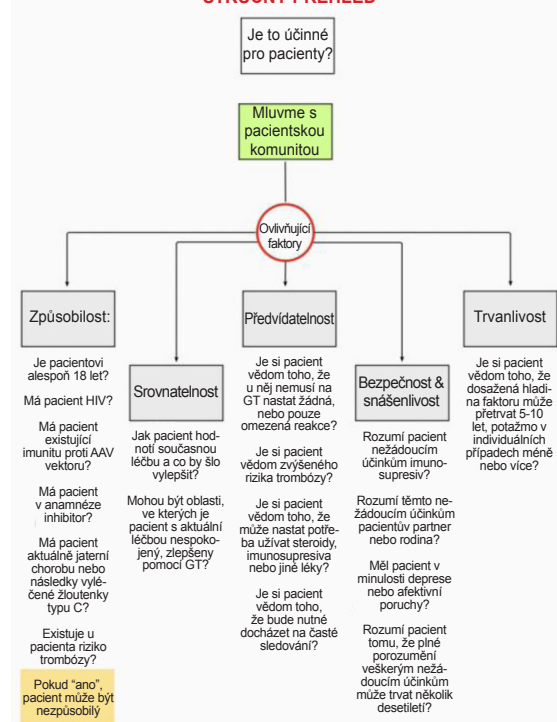


Pro účinnost genové terapie existují kritéria, z nichž některá jsou lépe charakterizována než jiná.

Rozdělili jsme je do pěti kategorií:

|                 |                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Způsobilost     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Kdo může podstoupit genovou terapii?</li> </ul>                                                                                                                               |
| Předvídatelnost | <ul style="list-style-type: none"> <li>U jaké části pacientů bude po genové terapii dosaženo přiměřené hladiny faktoru?</li> <li>Jak definujeme "přiměřené"?</li> </ul>                                              |
| Trvanlivost     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Jak dlouho bude dosažená hladina faktoru trvat?</li> <li>Bezpečnost a snášenlivost</li> <li>Jak bezpečná je genová terapie z krátkodobého i dlouhodobého hlediska?</li> </ul> |
| Srovnatelnost   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Jak si genová terapie vede v porovnání s dostupnou léčbou?</li> </ul>                                                                                                         |

### STRUČNÝ PŘEHLED



### Způsobilost

Jedná se o dobře definované kritérium.

Na základě klinických studií lze očekávat, že genová terapie hemofilie bude registrována pro dospělé (od 18 let)<sup>23,24</sup>. Osoby do 18 let (děti, dospívající) nejsou způsobilé pro podstoupení genové terapie. V tuto chvíli se čeká na konečné znění registrace, aby bylo jasné, zda v tomto bodě může existovat omezení týkající se pohlaví.

Vylučujícím kritériem pravděpodobně nebude HIV, ale před nástupem na terapii může být vyžadována kontrola. Zároveň může být nutné zhodnotit další aspekty, jako je souběžné užívání některých léků<sup>25</sup>.

V případě hemofilie A je způsobilá dospělá populace omezena na těžkou formu (< 1 IU/ml). V případě hemofilie B je způsobilá dospělá populace omezena na těžkou nebo středně těžkou formu (< 2 IU/ml).

Mezi vylučující kritéria patří pacient s inhibitory v anamnéze, s již existujícím onemocněním jater a s již existující imunitou vůči vektoru AAV (s výjimkou léku Etranacogene Dezaparavovec společnosti CSL Behring pro

FIX, který v klinických studiích tyto pacienty nevylučuje)<sup>26,27</sup>.

Studie ukázaly, že 30 až 60 % populace hemofiliků (v závislosti na sérotypu AAV a geografii) má neutralizační protilátky proti AAV<sup>28,29</sup>.

Tato již existující imunita proti AAV představuje problém, protože zcela vylučuje pacienty z konkrétní genové terapie nebo potenciálně i z jakékoli genové terapie kvůli zkřížené reakci, která může omezovat účinky GT a zvýšit potřebu dalších léků, např. kortikosteroidů.

Ve studii Etranacogene Dezaparvovec pro hemofilii B byli i pacienti s protilátkami proti AAV způsobilí pro terapii a pravděpodobně budou způsobilí i po vydání registrace s potenciální horní hranicí neutralizačních protilátek<sup>30</sup>.

Mezi další vylučující faktory může patřit predispozice pacienta k trombóze nebo jeho rizikový profil vzhledem k ní (např. rodinná anamnéza, prodělané srdeční příhody, věk).

*Národní patientské organizace hrají zásadní roli v informování svých členů o kritériích pro jejich způsobilost ke genové terapii a v jejich případné podpoře, pokud v této fázi způsobilí nejsou.*

Než začnou pacienti uvažovat o genové terapii, měli by si ověřit, zda ji jejich zdravotní stav vůbec umožňuje.

Pokud by tak učinili všichni pacienti, bylo by snazší identifikovat způsobilou populaci a zpočátku zaměřit vzdělávací a informační úsilí právě na ni.

*Patientské organizace musí úzce spolupracovat s lékaři a nemocnicemi, aby byl umožněn přístup k laboratorním vyšetřením na protilátky proti AAV.*

*Je vhodné, aby pacienti rozhodovali o skutečných, nikoli potenciálních možnostech, a aby patientské organizace měly zpočátku jasné definováno, koho mají podporovat.*

### **Předvídatelnost**

Výsledky klinických studií ukazují, že většina (> 80 %) osob léčených genovou terapií dosáhne v rámci počáteční reakce na hladiny faktoru v cílovém terapeutickém rozmezí, které poskytuje ochranu před krvácením a možnému dlouhodobému poškození kloubů<sup>31,32</sup>.

V rámci tohoto rozmezí však výsledky prokázaly značnou variabilitu mezi individuálně dosaženými hladinami faktorů, zejména u hemofilie A.

Pokud jde o terapeutické rozmezí pro hemofilii, uvažujeme o něm takto:

- hladina 3-5 IU/ml FVIII může snížit pravděpodobnost spontánního krvácení, pokud nejsou klouby silně poškozeny předchozími opakovanými krváceními<sup>33</sup>,
- hladina  $\geq 12$  IU/ml FVIII může snížit krvácení po úrazech<sup>18,34</sup>, a
- hladina  $\geq 30$  IU/ml FVIII může zmírnit chronickou synovitidu, která výrazně přispívá k rozvoji bolesti kloubů a ztrátě hybnosti<sup>35</sup>.

Pacienti v klinických studiích genové terapie, u nichž nenásledovala žádná nebo pouze částečná reakce, mohou nadále potřebovat substituční léčbu koncentrátem faktoru nebo nesubstituční léčbu, a to buď profylakticky, nebo on-demand.

U hemofilie A reagovala malá skupina účastníků jedné klinické studie zvýšením hladiny FVIII nad normální (50-150 IU/ml FVIII) rozmezí (>150 IU/ml FVIII)<sup>31</sup>.

U takovýchto pacientů může být po určitou (zatím neznámou) dobu nutné monitorování kvůli zvýšenému riziku trombózy

Ačkoli v klinických studiích přípravku Valoctogene Roxaparvovec nebyly použity antikoagulační léky, může být vhodné, aby pacienti, kteří dosáhnou nadnormálního rozmezí hladin FVIII, byli těmito léky léčeni.

Lze také očekávat, že antikoagulační léčba bude zahrnuta do klinických postupů u budoucích studií genové terapie pro hemofilii.

Dosud se všichni účastníci studií genové terapie pro hemofilii A „přirozeně“ dostali zpět do normálního rozmezí FVIII.

U hemofilie B nepřinesl lék Etranacogene Dezaparvovec, hlavní kandidát na budoucí schválení, výsledky přesahující 150 IU/ml FIX<sup>32</sup>.

Studie genové terapie FLT180a od společnosti Freeline přinesla ve fázi klinického hodnocení I/II (kdy dochází k postupnému zvyšování dávek léku) jeden případ dosažení vysoké hladiny FIX<sup>36,37</sup>.

Výsledkem je, že v tomto případě se dávka, která se ve studii fáze III použije pro budoucí účastníky, sníží.

Tento typ odpovědi může být potenciálně problematictější u genové terapie FIX než u genové terapie FVIII, protože zde hladiny faktoru mohou zůstat vyšší po delší dobu.

*Rozsah možných počátečních reakcí se mezi jednotlivci značně liší. Pacienti, lékaři a pojišťovny si při plánování přístupu ke genové terapii musí být tohoto problému vědomi.*

*Pacientské organizace musí spolupracovat se všemi zúčastněnými stranami a zavést plány, které zajistí, že genová terapie dosáhne svého potenciálu.*

*Pokud pacient na léčbu nereaguje nebo u něj naopak faktor dosahuje nadnormálních hladin, je třeba zavést postupy, které pacientům takové situace pomohou řešit.*

### **Trvanlivost**

Dlouhodobá trvanlivost se u genových terapií hemofilie A a hemofilie B liší.

U hemofilie A klinické studie prokázaly, že hladiny faktoru v průběhu času klesají<sup>31</sup>.

Valoctogene Roxaparvovec vykázal průměrný meziroční pokles hladiny FVIII o 14-27 %, ačkoli individuální hodnoty se značně lišily.

Na kongresu Evropské asociace pro hemofilii a příbuzná onemocnění (EAHAD) v roce 2022 výzkumníci prezentovali data za dva roky, které uvádí<sup>38</sup> :

- Dvacet (15 %) pacientů dosáhlo hladiny faktoru > 40 IU/ml (normální rozmezí), nedošlo k žádnému krvácení a žádný pacient nebyl na profylaxi.
- Třicet pět (26 %) pacientů dosáhlo hladiny faktoru v rozmezí 15-40 IU/ml, což by mělo zajistit kontinuální ochranu vyšší než jakákoli v současnosti dostupná léčba. 97 % pacientů v této skupině nemělo žádné krvácení a žádný pacient se nevrátil k profylaxi.
- Čtyřicet šest (35 %) pacientů dosáhlo hladiny faktoru mezi 5-15 IU/ml. Toto rozmezí je potenciálně nižší než rozmezí poskytované bispecifickými protilátkami, ale není zde zátěž pravidelných infuzí (jak je diskutováno výše). Z těchto 46 pacientů bylo 85 % bez krvácení a jeden pacient znovu zahájil profylaxi.
- Třináct (10 %) pacientů dosáhlo hladiny faktoru mezi 3-5 IU/ml. V této skupině bylo 77 % pacientů bez kr-

vácení a jeden pacient znovu zahájil profylaxi.

- Osmnáct (14 %) pacientů dosáhlo hladiny faktoru v rozmezí 0-3 IU/ml. Z nich 28 % bylo bez krvácení a čtyři pacienti znovu zahájili profylaxi. Nejnižší hladina FVIII při použití testu, který ve výsledcích své studie použila společnost BioMarin, jsou však 3 IU/ml FVIII. Není tedy jasné, jaká mohla být skutečná hladina faktoru v této skupině.

*Na základě tohoto výsledku lze očekávat, že většina pacientů, která by podstoupila genovou terapii hemofilie A první generace, bude mít do druhého roku po absolvování léčby hladiny faktoru vyšší nebo stejné ve srovnání s použitím v současnosti dostupných léčebných možností. Vzhledem k výše uvedenému meziročnímu poklesu hladiny FVIII se však nezdá pravděpodobné, že by tyto terapeutické hladiny vydržely déle než osm let. K doložení tohoto tvrzení však bude zapotřebí dlouhodobé sledování těchto pacientů.*

U hemofilie B původní údaje z klinických studií prokázaly udržení hladiny faktoru po dobu nejméně deseti let<sup>39</sup>.

Během konference EAHAD 2022 byla k dispozici data o období 18 měsíců po infuzi, která ukazují na stabilní hladinu s průměrně 3% ročním poklesem hladiny faktoru IX<sup>30</sup>.

V době psaní tohoto dokumentu však není jasné, zda opravdu dochází ke snižování hladiny FIX nebo zda jde o chybné závěry v důsledku malého počtu vzorků v analýze. Očekávají se další data, která budou odrážet stav 2 roky po infuzi.

*Na základě dosud publikovaných údajů lze očekávat, že průměrně dosažená hladina FIX bude spadat do normálu (40-100 IU/ml)*

*nebo mírné (5-40 IU/ml) hemofilie B a bude trvat až 10 let nebo déle. K potvrzení těchto hypotéz ale bude zapotřebí dlouhodobé sledování pacientů.*

Je nutné poznamenat, že jako podmínku pro registraci požaduje EMA patnáctileté sledování pacientů, kterým byla podána genová terapie pro hemofilii<sup>40</sup>. Jedná se o podobný postoj tohoto úřadu jako u jiných typů genové terapie<sup>41</sup>.

### **Bezpečnost / snášenlivost**

V této sekci se zabýváme dvěma tématy v rámci bezpečnosti a snášenlivosti. První se týká zdraví jater a druhé diskutuje dlouhodobou bezpečnost.

### **Zánět jater**

Údaje z klinických studií ukazují, že v krátkodobém horizontu (do 1 roku) se u některých účastníků genové terapie hemofilie objevil zánět jater.

Úroveň zánětu se měří pomocí dvou biomarkerů: aspartate aminotransferázy (AST) alanine aminotransferázy (ALT). Na zánět jater ukazuje zvýšení jednoho nebo obou biomarkerů v krevních vzorcích.

V klinických studiích hemofilie A jsme zaznamenali zvýšení ALT u 85,5 % účastníků studie, zatímco v klinických studiích hemofilie B došlo ke zvýšení ALT pouze u 17 % účastníků<sup>31,42</sup>.

Zvýšení ALT může být doprovázeno snížením hladiny faktorů. Aby k tomuto nedocházelo, byli pacienti, u nichž došlo ke zvýšení jaterních biomarkerů, léčeni kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy.

Délka léčby steroidy a imunosupresivy se mezi jednotlivými studiemi značně liší a pohybuje se od šesti týdnů do jednoho roku.



Ve studii léku Valoctocogene Roxaparvo-vec společnosti BioMarin bylo průměrné užívání těchto léků přibližně sedm měsíců<sup>38</sup>.

Bohužel zatím není možné předem určit, kteří pacienti by mohli tento lék po infuzi genové terapie potřebovat.

To je problém, protože dlouhodobé podávání steroidů a imunosupresiv může působit komplikace v každodenním životě pacientů a některé zdravotní komplikace.

Ve studii hemofilie A dostávalo celkem 110 ze 132 HIV-negativních účastníků (82 %) steroidy k léčbě zánětu jater.

Z nich 79 (71,8 %) hlásilo nežádoucí účinky způsobené léčbou steroidy, nikoliv genovou terapií.

Nejčastěji hlášenými příznaky byly akné, nespavost, Cushingův syndrom a přibývání na hmotnosti<sup>31</sup>.

U tří z nich se v důsledku léčby steroidy objevily závažné nežádoucí účinky.

Ve studii s hemofilii B souviselo 24 % hlášených nežádoucích účinků s užíváním steroidů a ne se samotnou genovou terapií<sup>42</sup>.

Přestože je vedlejší účinky kortikosteroidů a imunosupresiv možné řešit, je velmi důležité poskytnout pacientům zvažujícím genovou terapii i jejich rodinám informace o zánětu jater a jeho léčbě.

*Cestu genové terapie by pacient neměl podstupovat osamocen.*

*Klinické týmy a pacientské organizace by měly být odborně připraveny podpořit pacienty, kteří se rozhodnou pro genovou terapii.*

*V soukromí je důležité zapojit celou rodinu pacienta, zejména partnera nebo pečující osoby, a informovat je o možných vedlejších účincích.*

*Partneři si také musí být vědomi nutnosti používání bariérové antikoncepce a toho, že po určitou dobu je třeba se vyhnout těhotenství.*

*Dlouhodobá léčba steroidy a imunosupresivy může být náročná.*

Níže je uvedena řada citací ze studie Exigency, která se týká používání kortikosteroidů a imunosupresiv k léčbě zánětu jater v klinické studii genové terapie pro hemofilii<sup>43</sup>.

Účastník klinické studie užívající steroidy, který měl mírné vedlejší účinky:

*„Těžko se to vysvětluje, ale když jsem bral steroidy, zažil jsem asi nejlepší období svého života. Ano, měl jsem štěstí, že se neobjevily žádné vedlejší účinky. Ale pak, téměř ze dne na den, když jsem bral steroidy, moje bolest kotníku byla docela..., neřekl bych, že zmizela..., ale určitě se zmírnila.“*

Účastník klinické studie užívající steroidy, který měl závažnější vedlejší účinek:

*„Cítím se skutečně manicky. Chodím běhat ve tři hodiny ráno; a mám přecitlivělé ruce.“*

Rodinný příslušník účastníka studie:

*„Pořád se kvůli tomu rozčiloval a říkal 'Lituji toho. Proč jsem udělal tu hloupost?'  
- po celou dobu. Takže to bylo opravdu temné období.“*

### *Integrace (potenciální riziko rakoviny)*

Integrace znamená, že se systém pro přenos genové terapie, virový vektor, spojí s DNA příjemce genové terapie.

Tato integrace může představovat problém, zejména pokud se vektor integruje v blízkosti genů, které jsou náchylnější ke vzniku rakoviny (tj. onkogenů).

Původně se předpokládalo, že systém přenosu genové terapie hemofilie první generace, AAV, se nebude integrovat<sup>44</sup>.

Předběžné studie u psů a lidí však ukázaly, že ve skutečnosti k malému množství integrace do hostitelského genomu dochází<sup>45–47</sup>.

Problémem je, že zatím nevíme, zda integrace AAV do DNA v blízkosti onkogenů opravdu v delším horizontu rakovinu způsobí.

V době psaní tohoto dokumentu víme o čtyřech případech rakoviny v rámci mnoha studií genové terapie, které dohromady zahrnovaly více než 200 pacientů: šlo o jeden nádor krve, jeden v mandlích, jeden ve slinné žláze a jeden v játrech<sup>38,48,49,50</sup>.

Výzkumníci, kteří přezkoumávali údaje z klinických studií, však u všech čtyř případů vyhodnotili, že je nepravděpodobné, že by tyto nádory byly způsobeny genovou terapií podávanou v těchto studiích.

- Rakovina mandlí se objevila ve studii genové terapie pro hemofilii B, které se zúčastnilo 8 pacientů<sup>49</sup>. Výzkumníci provedli biopsii a nezaznamenali žádné známky integrace vektoru genové terapie do nádoru. Dospěli proto k závěru, že „neexistuje žádná příčinná souvislost s genovou terapií hemofilie B“. Studie byla od té doby ukončena z důvodu nedostatečného účinku genové terapie.
- Rakovina jater se objevila v klinické studii genové terapie pro

hemofilii B<sup>48</sup>. Vyšetřování ukázalo, že „jakákoli příčinná souvislost mezi genovou terapií a rakovinou je vysoce nepravděpodobná“, a poznamenalo, že vzhledem k anamnéze pacienta existovalo již dříve riziko vzniku rakoviny jater.

- Rakovina slinné žlázy se objevila ve fázi II studie genové terapie pro hemofilii A s 13 pacienty<sup>38</sup>. Šetření uvedlo, že „nedošlo k integraci vektoru genové terapie hemofilie do částí genů, o nichž je známo, že způsobují tento typ rakoviny“. Výzkumníci dospěli k závěru, že rakovina pravděpodobně nesouvisí s genovou terapií pro hemofilii A. Ve fázi III této studie obsahující 134 pacientů se objevil druhý případ rakoviny krve<sup>50</sup>. V době psaní tohoto dokumentu vyšetřovatelé čekají na výsledky analýzy sekvenování celého genomu, ale společnost původně neuvedla žádný rozdíl mezi množstvím vektoru ve zdravých a rakovinných krevních buňkách.

*V současné době neexistuje dostatek důkazů, které by naznačovaly krátkodobé riziko vzniku rakoviny v souvislosti s genovou terapií.*

*Potenciální dlouhodobé riziko vzniku rakoviny spojené s integračními událostmi vektorů zůstává neznámé. K posouzení rizika rakoviny při genové terapii ve srovnání s mírou rizika rakoviny v hemofilické a všeobecné populaci bude zapotřebí údajů o mnoha pacientech po mnoho let.*

*Jak bylo uvedeno výše, regulační orgány vyžadují, aby společnosti shromažďovaly data o dlouhodobém sledování (15 let) osob, které podstupují genovou terapii. Je třeba zůstat ostražití a tato data sledovat.*

### **Srovnatelnost**

Mnoho genových terapií je vyvíjeno pro jiná onemocnění, která výrazně snižují kvalitu života a rovněž snižují jeho očekávanou délku<sup>51</sup>.

Ve většině případů je u těchto diagnóz k dispozici jen málo alternativních možností léčby, nebo dokonce žádné.

Naproti tomu v oblasti hemofilie došlo k významnému vývoji léčby, kdy je k dispozici několik bezpečných a účinných přípravků pro léčbu v režimu profylaxe nebo on-demand<sup>10</sup>.

Tyto přípravky snižují úmrtnost a nemocnost a zlepšují kvalitu života pacientů na úroveň běžné populace.

Genová terapie je doplněk k těmto možnostem.

Regulační orgány v Evropě udělily podmíněné schválení k uvedení na trh první genové terapie (pro hemofilii A, viz výše)<sup>52</sup>.

To znamená, že poměr přínosů a rizik tohoto terapeutického přístupu je u dané populace pacientů vnímán pozitivně<sup>53</sup>.

Registrace se nejdříve uděluje na jeden rok a data se pravidelně reportují regulačním orgánům v rámci snahy o minimalizaci rizik.

Poté bude posouzeno, zda bude registrace prodloužena, nebo odebrána.

EMA zveřejňuje plány minimalizace rizik pro konkrétní výrobek, které lze nalézt na stránce daného výrobku na internetových stránkách EMA.

Tento přístup se používá u všech genových terapií jakéhokoli onemocnění, stejně jako u mnoha dalších léků, aby bylo možné pochopit benefity a sledovat případné problémy, které se objeví při reálném použití.

Hlavní rozdíl mezi genovou terapií a jinými léčivými přípravky spočívá v tom, že genová terapie je jednorázová léčba, a to bez ohledu na její efekt.

Pacienti proto musí dostávat konzistentní a strukturované informace, které jim umožní zvážit výhody a nevýhody tohoto přístupu na základě jejich vlastního života a zkušeností<sup>54,55</sup>.

V praxi to znamená, že populace pacientů, pro které by genová terapie byla vhodná, bude téměř jistě větší než množství těch, kteří se opravdu rozhodnou léčbu podstoupit.

Na různých místech jsou vyvíjeny přístupy k zajištění společného rozhodovacího procesu pro ty, kteří genovou terapii zvažují<sup>56–59</sup>.

Kandidáti na genovou terapii by se měli rozhodnout s plným vědomím možné nedostatečné počáteční odpovědi, možné nutnosti nastoupit steroidovou nebo imunosupresivní léčbu, možných krátkodobých i dlouhodobých vedlejších účinků a snižování hladiny faktoru v průběhu času.

Zajištění objektivní informovanosti pacientů o celém spektru důsledků (pozitivních i negativních) může být náročné, ale NMO by měly vyvinout veškeré úsilí, aby podpořily každého pacienta v plném zvážení všech aspektů a tím mu pomohly učinit co nejlépe informované rozhodnutí.

NMO by také měly úzce spolupracovat s hemofilickými centry, aby bylo možné řešit jakékoli problémy, včetně případných výčítek svědomí a ztráty identity.

Zájemci o genovou terapii si musí být vědomi toho, že žádné rozhodnutí není definitivní, dokud není genová terapie aplikována.



*Přes všechny možné vedlejší účinky a další neznámé, pacienti v klinických studiích genové terapie obecně uvádějí měřitelné zlepšení kvality života<sup>60,10</sup>.*

*Definice úspěšné genové terapie je pro každého potenciálního pacienta jiná a každý, kdo uvažuje o této léčbě, by si měl vytvořit jasnou představu o tom, jak by pro něj úspěch měl vypadat.*

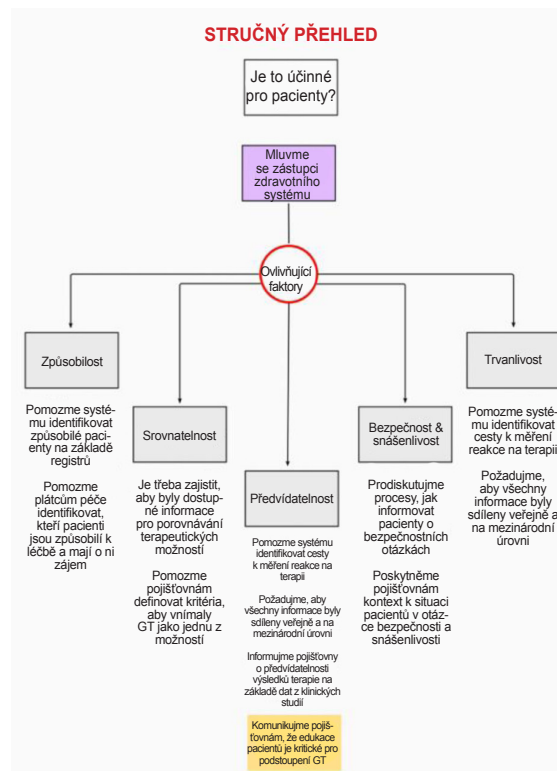
Z tohoto důvodu je na zdravotnickém systému, zdravotnických pracovnících a patientských organizacích, aby zajistili, že každý zájemce o genovou terapii bude mít čas a prostor na diskusi o všech dostupných možnostech včetně jejich výhod a nevýhod.

Kandidáti na genovou terapii se nesmí cítit pod tlakem k absolvování jakékoli léčby, aniž by plně porozuměli jejím důsledkům.

Tito lidé budou potřebovat pomoc a informace, aby si mohli vybrat to nejlepší, co odpovídá jejich profilu a životnímu stylu.

*Kandidáti na genovou terapii, kteří se rozhodnou pro léčbu, by měli tuto podporu dostávat i po podání a v dalším průběhu léčby tak, aby se mohli průběžně vyrovnávat se svými očekáváními.*

*Pacientské organizace musí spolupracovat se všemi zúčastněnými stranami, aby zajistily naplnění těchto potřeb a tím byly nápomocny v tomto procesu.*



## Jak se mají pacienti rozhodnout, zda podstoupit genovou terapii?

Stále více se uznává, že sdílené rozhodování (SDM) je cestou vpřed při výběru léčby a zdravotní péče<sup>62–65</sup>.

SDM je metodika řešení lékařských otázek založená na medicínských důkazech a preferencích a zkušenostech pacienta. Jedná se o přístup založený na spolupráci mezi lékaři a pacienty, který staví lidi do centra rozhodování o své léčbě a péči.

Cílem SDM je:

- Explicitně říci, že je třeba přijmout rozhodnutí a proč, a představit varianty.
  - Vést pacienta k pochopení dostupných možností léčby nebo péče a její prioritizaci, a to na základě důkazů, a zároveň osobních preferencí, přesvědčení a zkušeností.
- Představit přínosy a rizika na základě toho, co je pro pacienta důležité a čemu přikládá váhu.
- Vzít v úvahu míru (ne)jistoty ohledně pacientových preferencí.
- Vysvětlit jednotlivé kroky rozhodovacího procesu a fáze toho, jak komunikovat s dalšími zainteresovanými stranami (lékaři, rodinou, příbuznými), za účelem pomoci při zkoumání osobních preferencí pacienta a jeho následném rozhodnutí.

SDM není jen nástroj/metodika používaná v klinickém prostředí. Spočívá také v podpoře lidí, aby si osvojili znalosti, dovednosti a sebedůvěru, které potřebují k informovanému rozhodování o svém zdraví a způsobu péče tak, aby bylo dosaženo autonomie pacienta<sup>66</sup>.

SDM lze použít u vzácných onemocnění, jako je hemofilie, kde existuje dostatek údajů k porovnání jednotlivých možností léčby<sup>67</sup>.

*Bez ohledu na zvolenou terapii může sdílené rozhodování (SDM) změnit charakter vztahu mezi pacientem a lékařem a proměnit jej v partnerství, namísto jednosměrného toku nařizování nebo předepisování.*

*Když se pacienti a lékaři rozhodují společně, oba mohou pochopit, co je pro toho druhého důležité.*

*Pacienti by se měli cítit způsobilí k provedení informované volby a jejich léčba a péče by měly zohledňovat jejich pohled na věc.*

*Zdravotníci a jiní odborníci mohou přizpůsobit péči nebo léčbu potřebám a preferencím jednotlivce, a zajistit tak lepší výsledky.*

## Význam mechanismů sdíleného rozhodování v genové terapii

**U osob s hemofilií**, které uvažují o genové terapii, by měl proces SDM:

- Respektovat právo pacienta podílet se na diskuzích a rozhodování o vlastní léčbě a péči společně se zdravotnickými pracovníky.
- Zahrnout péči a podporu s ohledem na potřeby a preference pacienta.
- Usilovat o to, aby se pacient cítil dostatečně sebevědomě pro vyjasnění veškerých otázek týkajících se léčby a péče společně se zdravotnickými pracovníky.
- Být kontinuální, protože potřeby a preference pacienta se budou vyvíjet.
  - o Proto by měla být veškerá rozhodnutí o léčbě a péči průběžně přehodnocována.
  - o Pacient a lékař by měli společně rozhodnout o budoucích postupech.
- V případě potřeby zapojit partnery nebo další blízké osoby, zejména ve vztahu k bariérové antikoncepci nebo pokud by byla potřeba léky, které by se týkaly pacientovy rodiny.
  - o Zapojení rodiny zvýší podporu pacienta během léčby.
- Respektovat právo pacienta kdykoli před podáním změnit názor nebo genovou terapii odmítnout a podpořit ho v uplatnění tohoto práva, pokud se tak rozhodne.
  - o Ačkoli se to zdá být samozřejmé, vnější tlaky by mohly způsobit, že se pacient během procesu SDM bude cítit nepříjemně.
  - o V konečném důsledku se jedná o rozhodnutí, které může změnit život pacienta a zůstane s ním po zbytek jeho života i života jeho rodiny.
  - o Pro konečné rozhodnutí může být užitečné vyjádření souhlasu ve formě podepsaného memoranda o porozumění ze strany pacienta. V závislosti na právních předpisech konkrétního státu může být toto memorandum nezávazné, ale může pacientovi pomoci při konečném rozhodování.

**Lékařům**, kteří zvažují podání genové terapie, by měl proces SDM pomoci:

- Zvládnout odpovědnost za doporučení správné terapie pro pacienta ve „správném“ období jeho života.
- Prezentovat dostupná data tak objektivně, jak je možné.
- Provést pacienta, který má potíže s krvácením, špatným farmakokinetickým profilem, žilním přístupem, fyzickou aktivitou, zatěžující léčbou atd.,:
  - o rozhodováním o léčbě na základě rovnováhy mezi potřebami a očekáváními. (Například to, co je vhodné pro staršího člověka, nemusí být nutně vhodné pro mladšího, aktivnějšího člověka.)
  - o diskusí ohledně způsobilosti k léčbě, obav z možných vedlejších účinků, obav z rizik a přínosů a uvědoměním si celého spektra možných výsledků terapie
- Přesunout se od izolovaného klinického hodnocení reakce na léčbu směrem k zohlednění perspektivy relevantní pro pacienta. Tento holističtější přístup umožňuje:
  - o aby primárním cílem byla kvalita života pacienta
  - o porozumění potenciálním krátkodobým i dlouhodobým rizikům a benefitům
- Najít způsob, jak vést komplexní a srozumitelné rozhovory přizpůsobené počáteční úrovni znalostí, zájmu a vzdělání pacienta o těchto možnostech léčby. (Například pomocí metody „zpětného učení“, která umožní posoudit míru porozumění předávaným informacím).

V kontextu genové terapie je tento přístup zásadní.

Kandidáti na genovou terapii by měli dohlížet příležitosti k tomu, aby se zapojili do

diskusí, byli informováni o genové terapii a ověřili si, zda jí rozumějí.

Zároveň by měli mít možnost setkávat se s těmi, kdo touto terapií prošli, nebo o ní uvažují - a to buď individuálně, nebo ve skupině.

*Pacientské organizace by měly spolupracovat s hemofilickými centry, aby zajistily optimalizaci rozhodovacího procesu pro všechny osoby s hemofilií, které zvažují genovou terapii. Rozhodovací proces se může lišit v závislosti na úrovni znalostí, vzdělání nebo předchozího zapojení jednotlivců.*

*Pacientské organizace a hemofilická centra by měly v rámci rozhodovacího procesu spolupracovat s psychologem a/nebo využívat genového poradenství, aby bylo zajištěno, že se zásadní témata budou řešit v různých fázích procesu SDM.*

Důležité je zdůraznit, že proces SDM není ukončen po podání genové terapie.

Měl by pokračovat i po infuzi, aby pomohl jednotlivcům řešit jejich novou novou stav.

Většina lidí zde pravděpodobně nezaznamenaná problémy, ale existují případy ztráty identity, lítosti nad ztracenou příležitostí, obav ze ztráty hladiny faktoru a ztráty spojení se systémem zdravotní péče.

Tyto obavy se často dají snadno řešit, ale jejich neřešení může vést k problémům. Pro pacientskou organizaci a léčebné centrum je zásadní, aby v takovýchto případech poskytly systém podpory.

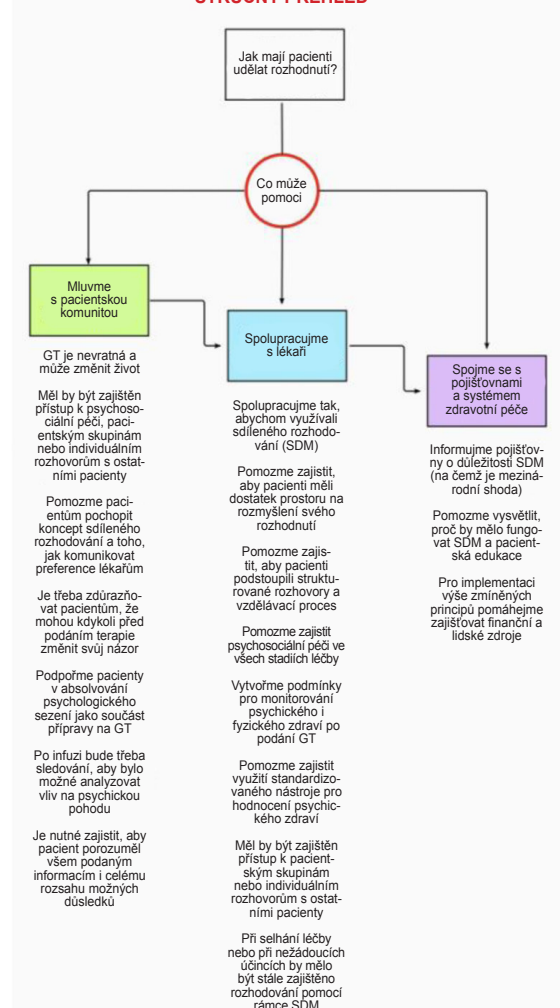
V některých terapeutických oblastech navrhuji regulační orgány specifické vzdělávací programy vedoucí k tomu, aby pacient stvrdil své porozumění podpisem informovaného souhlasu.

Například v Portugalsku je při změně způsobu léčby pacienta zákonem vyžadována diskuse a následné podepsání dohody. V jiných zemích takovýto zákonný požadavek neexistuje, ale přesto se v praxi zajišťuje, že informace jsou v rámci procesu SDM poskytnuty a projednány oběma stranami.

*Pacientské organizace by na národní úrovni měly ve spolupráci s lékaři vypracovat vzdělávací modely a postupy týkající se SDM pro všechny způsoby léčby, zejména však pro genovou terapii.*

*Tyto postupy by měly být prováděny v nemocnici a podporovány mimo ni, aby pomohly zajistit, že rozhodnutí pacienta je plně informované.*

#### STRUČNÝ PŘEHLED



## Jak se mají pacienti vyrovnat s nejistotou?

Genová terapie je nevratná jednorázová léčba, která může přinést mnoha pacientům významné výhody.

Přesto by v každé zemi – a nakonec i u každého pacienta zvažujícího genovou terapii – měla proběhnout racionální debata zvažující benefity, rizika a skutečnosti, které jsou neznámé nebo nejisté.

To, že máme první registrovanou genovou terapii a že jsou k dispozici údaje, které prokazují dosažení významných hladin faktoru u většiny účastníků klinických studií, je významným milníkem v léčbě hemofilie. U pacientů s genovou terapií můžeme očekávat významné zlepšení zdravotního stavu na několik let.

Přesto s touto léčbou souvisí značná nejistota, která je konec konců diskutována na různých místech tohoto dokumentu, a této nejistoty si stejně jako u dalších potenciálních genových terapií pro hemofilii musíme být vědomi.

Lidé s hemofilií, lékaři, patientské organizace a pojišťovny se budou muset s touto nejistotou vypořádat a zohlednit ji ve svém rozhodování.

Pacienti budou muset získat dostatečnou míru znalostí o benefitech, rizicích a nejistotách léčby spolu s dostatečným sebeuvědoměním, aby dokázali identifikovat vlastní očekávání a pohnutky, na základě kterých se rozhodují. Budou se muset předem připravit na spektrum možných výsledků, aby mohli učinit plně informované rozhodnutí.

Lékaři budou muset zajistit, aby každý pacient, který je způsobilý pro genovou terapii a má o ni zájem, dostal všechny potřebné informace, aby si byl nejistot vědom a tím pádem mohl učinit plně informované rozhodnutí.

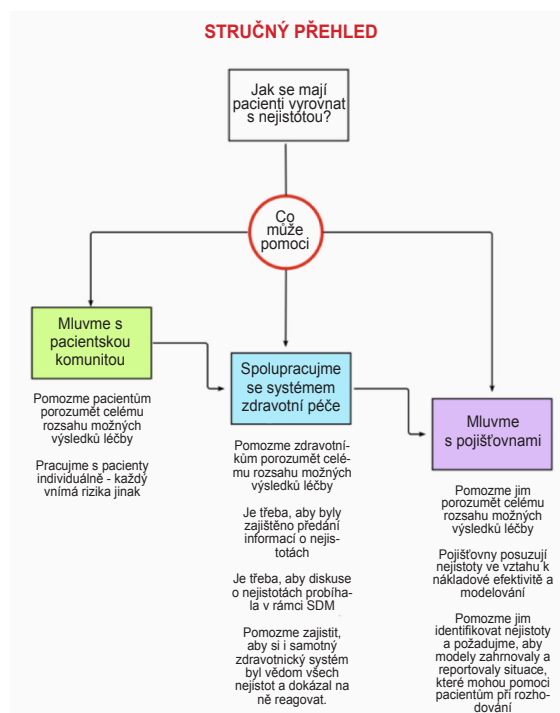
Pojišťovny se budou snažit nejistotě vyhnout. Kritéria pro přístup k léčbě a úhradové modely se možná budou muset přizpůsobit tak, aby zajistily určitý prvek sdílení rizika mezi výrobcem genové terapie a plátcem.

Dopad na rozpočet může být velmi významný a může omezit přístup například skrze stanovení limitu pro počet pacientů v dané zemi.

Plátcí navíc nebudou chtít hradit plnou cenu za terapii, která u některých lidí nemusí fungovat vůbec nebo přestane fungovat po nějakém čase.

Úhradový model založený na výsledcích léčby podle definovaných kritérií (jako je např. dosažená hladina faktoru, použití další léčby nebo potřeba návratu k profylaxi) na pevné nebo flexibilní období by mohl být způsobem, jak se vypořádat s mnoha takovými ekonomickými nejistotami.

Státy mohou tvrdit, že v současné době nemají mechanismy, jak takového modelu dosáhnout, ale právě nyní je správný čas začít takovéto změny diskutovat.





*Pacientské organizace hrají důležitou roli u všech zainteresovaných aktérů.*

*Co se týká pacientů, důležitou roli hrají při vzdělávání osob s hemofilií, při poskytování informací o všech aspektech terapie, při testování porozumění a pochopení prostřednictvím seminářů nebo jiných vhodných interakcí a při úzké spolupráci s lékaři a hemofilickými centry, aby bylo zajištěno, že pacienti vstupují do tohoto závažného osobního rozhodnutí dobře připraveni, se znalostmi, pochopením benefitů, rizik a nejistot a s jasným porozuměním a odhodláním k následnému sledování a monitorování.*

*Ve vztahu s lékaři je jejich rolí spolupráce při definování postupů pro poskytování genové terapie a zajištění toho, aby SDM bylo klíčovou součástí celého procesu.*

*A konečně u pojišťoven by měly pomoci řešit obavy z ekonomických důsledků a asistovat při vývoji takového úhradového modelu, který by odpovídal potřebám pojišťoven, řešil by medicínské nejistoty a nekomplikoval by celý proces pacientům.*



## Měli by pacienti podstoupit genovou terapii nyní, nebo počkat na „novou generaci“?

Jak vyplývá z celého tohoto dokumentu, žijeme v době intenzivního a rychle postupujícího vědeckého pokroku.

Od chvíle, kdy byla poprvé představena vidina genové terapie, čekala hemofilická komunita na možnost „vyléčení“.

Nedávné pokroky a blížící se registrace genové terapie AAV pro léčbu hemofilie jsou důvodem k oslavě. Jsou příslibem de facto vyléčení, nebo alespoň prodloužení života bez hemofilie pro mnohé, ale ne pro všechny.

Pro koho je GT správná, a kdo by ji měl podstoupit, je dílem vědecké a dílem osobní rozhodnutí.

Mezi genovou terapií hemofilie A a hemofilie B existují významné rozdíly.

Ačkoli obě terapie nabízejí naději na snížení zátěže spojené s léčbou a na zlepšení kvality života, dosavadní výsledky klinických studií naznačují, že lidé s hemofilií B jsou blíže k dosažení trvalého funkčního vyléčení – tedy léčby, která je může zbavit potřeby trvalé profylaxe – než lidé s hemofilií A.

O tom, zda podstoupit genovou terapii první generace nyní, nebo počkat na další generaci, je třeba vést pečlivě informovanou a promyšlenou diskusi.

Ačkoli není jisté, že jakákoli z klinických studií povede k reálnému uvedení léku na trh, dalších možností genové terapie hemofilie A a B druhé generace se zřejmě dočkáme v průběhu následující dekády.

Nevíme, jak tyto budoucí přípravky dopadnou v porovnání s prvními schválenými terapiemi.

Je stále hodně toho, co o genové terapii nevíme. Je zapotřebí dalšího výzkumu v mnoha oblastech týkajících se bezpečnosti, variability a délky účinnosti. Zároveň můžeme s jistotou tvrdit, že nyní neznáme ani všechny otázky, na které bychom potřebovali dostat odpovědi.

Vzhledem k této nejistotě je zásadní vzdělávání, informovaná diskuse a společné rozhodování zahrnující osobu s hemofilií, její rodinu a poskytovatele zdravotní péče.

K dosažení rozhodnutí můžeme dojít postupnými kroky.

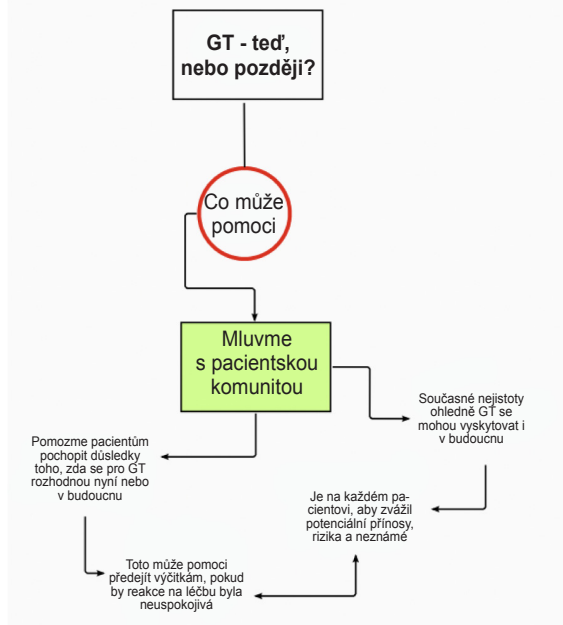
I když se člověk může rozhodnout počkat na budoucí generaci genové terapie s očekáváním větší jistoty výsledku, neznamená to, že neexistují důvody pro uvažování o genové terapii nebo jiných možnostech zlepšení léčby a kvality života již dnes.

Každý člověk musí pečlivě zvážit to, co od své léčby očekává, to, jak život s hemofilií ovlivňuje jeho současný život, a to, zda nemoc nebrání dosažení jeho životních cílů. Každý z nás bude mít jinou toleranci k riziku a nejistotě.

*Pacientské organizace se budou muset těmito otázkami zabývat a neexistuje na ně jednoduchá odpověď. Bude to vyžadovat čas a spolupráci s pacienty a lékaři, aby se tyto otázky a obavy vyřešily.*

*Pacientské organizace by měly tyto otázky pečlivě probrat s pacienty tak, že budou nápomocny ve zvažování možností a osobních preferencí. V tomto procesu by měl být zahrnut multidisciplinární tým odborníků věnující se genové terapii.*

## STRUČNÝ PŘEHLED



## Jak integrujeme genovou terapii do současného národního modelu léčby hemofilie?

V této části se zabýváme sedmi aspekty, které na národní úrovni vyžadují pozornost všech zainteresovaných stran.

### Přístup „hub-and-spoke“

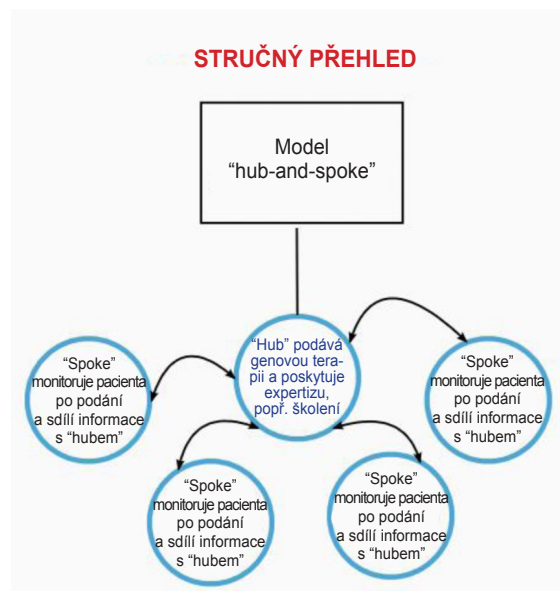
Zavedení genové terapie, jakmile bude registrována, se bude lišit od zavedení jakéhokoli jiného léčebného přípravku, který komunita hemofiliků doposud viděla.

Protože se jedná o značně odlišnou a velmi komplexní novou terapii, musí být představena, používána a sledována optimálním způsobem.

Společné doporučení organizací evropských pacientů s hemofilií (EHC) a poskytovatelů zdravotní péče (EAHAD) pro počáteční zavedení této léčby je obsaženo ve dvou stanoviscích EHC-EAHAD a jedné publikaci<sup>68,69</sup>. V nich se uvádí, že:

- Genovou terapii by měla předepisovat a provádět výhradně hemofilická centra komplexní péče (CCC, v ČR aktuálně centra v Praze a v Brně, = „hub“).
- Pacienti, kteří dostávají genovou terapii, by měli být následně sledováni centry pro léčbu hemofilie (HTC, = „spoke“) v úzké spolupráci a komunikaci s primárními odbornými centry komplexní péče o hemofilii.
- Tato hemofilická centra komplexní péče by měla mít v ideálním případě předchozí zkušenosti s klinickými zkouškami genové terapie a zaměstnávat odborníky, kteří mohou okamžitě poskytnout znalosti v oblasti výzkumu genové terapie, vzdělávání a následného sledování, včetně laboratorního monitorování, aby se maximalizoval dlouhodobý přínos genové terapie pro pacienty.

- Centra komplexní péče (CCC) i centra pro léčbu hemofilie (HTC) by měla být schopna reagovat na nežádoucí účinky, poskytovat včasnou a moderní léčbu s cílem maximalizovat dlouhodobý přínos.
- Všechny nežádoucí příhody by měly být zaznamenávány do centralizovaného systému.
- U zemí, které mají odborná centra komplexní péče o hemofiliky, ale neprováděly klinické studie, je třeba zvážit vzdělávací programy a předávání znalostí z míst, která mají s klinickými studiemi zkušenosti.



Země jako Francie, Irsko, Švédsko a Velká Británie již mají zavedeny „hub-and-spoke“ struktury pro hemofilii, které se týkají např. ortopedické péče nebo léčby pacientů s inhibitory, a zároveň referenční centra pro von Willebrandovu chorobu (VWD), vzdálené pacienty nebo pro vzácná krvácivá onemocnění.

Doporučený přístup EHC-EAHAD pro genovou terapii by byl rozšířením těchto již existujících modelů s větším důrazem na komunikaci mezi jednotlivými centry ve fázi před podáním a ve fázi následného sledování.

V Nizozemsku a Německu se již připravují národní plány na vytvoření takového modelu.

Další informace lze nalézt v následujících zdrojích:

- společné stanovisko EHC-EAHAD k podpoře modelu „hub-and spoke“ pro léčbu hemofilie a vzácných krvácivých poruch pomocí genových terapií z roku 2020<sup>68</sup>.
- společná publikace EAHAD-EHC o „poskytování genové terapie založené na AAV prostřednictvím hemofilických center – potřeba přehodnotit infrastrukturu a komplexní péči“ z roku 2021<sup>69</sup>; a
- společná publikace EAHAD-EHC o „genové terapii pro hemofilii: „hub-and-spoke“ by měla být hemofilická centra“ z roku 2022<sup>70</sup>.

*Pacientské organizace musí spolupracovat při vytváření systémové struktury pro poskytování genové terapie v rámci systému zdravotní péče.*

*To bude zahrnovat diskuse o tom, jak budou centra vzájemně koordinovat své činnosti, aby bylo zajištěno naplnění potřeb pacientů a aby byli informováni o procesu léčby.*

Na pomoc při diskusích je v tomto dokumentu uveden seznam možných bodů pro diskusi o kritériích pro centra CCC, HTC a jejich propojení potřebných k zajištění konzistentní péče (viz příloha 1). Tyto body nejsou vyčerpávající a budou se v jednotlivých zemích lišit.

#### *Národní zapojení*

V červenci 2022 podala pacientská organizace ve Spojených státech (NHF) petici na Úřad pro potraviny a léčiva (Food and Drug Administration, FDA) o očekávaném schválení dvou přípravků genové terapie<sup>71</sup>.

V dokumentu (viz příloha 2) NHF požaduje, aby FDA stanovila vytvoření strategie hodnocení a zmírňování rizik (REMS) jako podmínku pro schválení těchto genových terapií.

FDA byl rovněž požádána, aby byla na léčbách uvedena kritéria způsobilosti použitá v klinických studiích. Konkrétní požadavky NHF vůči FDA byly následující:

- Zajistit školení a vzdělávání lékařů a poskytovatelů zdravotní péče (HCP) v oblasti genové terapie a léčby osob s hemofilií, které podstupují genovou terapii.
- Zajistit školení a vzdělávání v oblasti SDM pro lékaře a HCP, kteří budou léčit a sledovat osoby s hemofilií, které jsou kandidáty na podstoupení genové terapie.
- Certifikovat zdravotnická zařízení, která budou podávat genové terapie.
- Nařídit, aby genová terapie byla podávána pouze ve federálně uznávaných centrech pro léčbu hemofilie, která mají znalosti a zkušenosti s celým procesem léčby osob s hemofilií, kterým byla podána genové terapie v rámci klinických testů.
- Nařídit, aby pacienti, kteří dostávají genovou terapii, byli zařazeni do registru, který by spolehlivě shromažďoval a uchovával data o jejich léčbě, včetně údajů o souvisejících nežádoucích účincích.

EHC vzhledem ke kontextu systému zdravotní péče v USA podpořila požadavek NHF na REMS. Žádost NHF je v souladu se zájmy pacientů.

V evropském kontextu je program REMS ekvivalentem Plánu řízení rizik (RMP), který je od roku 2010 povinný pro všechny přípravky centrálně registrované v EU.

Tyto informace jsou veřejně dostupné na webových stránkách EMA pro každý konkrétní přípravek spolu se souhrnem údajů o přípravku (SmPC), který popisuje požadavky na registraci.

Požadavek NHF na definovaná hemofilická centra odpovídá společným doporučením EAHAD-EHC ohledně modelu „hub-and-spoke“ popisovaného výše.

Rozdíl v tomto případě spočívá v tom, že žádost USA by byla požadavkem v rámci registrace léku a vyžadovala by diskusi mezi regulátorem a výrobcem léku za účelem stanovení kvalifikačních kritérií a jejich posouzení.

Tento přístup by mohla EMA využít, stejně jako v minulosti v případě jiných genových a buněčných terapií.

Stanovisko EHC je ale takové, že definice kritérií pro podávání terapie je v národní kompetenci, měla by být dosažena ve spolupráci s pacienty a lékaři a že by specifické podmínky neměly přicházet od výrobců léčiv.

*Pacientské organizace by se měly seznámit s žádostí NHF a přizpůsobit ji svému kontextu v oblasti struktury poskytování léčby a zároveň definovat soubor kritérií pro síť hemofilických center*

Následují další prvky, které jsou v Evropě zavedeny nebo by na národní úrovni zavedeny být měly:

#### **Bezpečnostní dohled**

V Evropě provozuje EMA systém dozoru po uvedení na trh EudraVigilance, který je obdobou systému hlášení nežádoucích účinků FDA (FAERS)<sup>72,73</sup>.

Tento systém shromažďuje informace z jednotlivých národních systémů pro dozor nad léčivy, do nichž mohou být hlášeny všechny nežádoucí účinky přímo od pacientů, u nichž se vyskytnou.

Kromě toho Evropský systém sledování hemofilie (EUHASS) shromažďuje případné údaje o nežádoucích příhodách u hemofilie a dalších vzácných krvácivých onemocnění.

Tento systém funguje od roku 2008<sup>74</sup>. EUHASS je součástí projektu Evropské sítě pro hemofilii (EUHANET), která provozuje systém rychlého varování umožňující zdravotnickým pracovníkům, kteří léčí pacienty s hemofilií nebo jinými vrozenými krvácivými poruchami, aby byli okamžitě informováni v případě neočekávaných nebo závažných nežádoucích účinků<sup>75</sup>.

Tento systém je nyní v procesu aktualizace tak, aby zohledňoval sběr údajů o nežádoucích účincích specifických pro genovou terapii.

*Pacientské organizace by měly spolupracovat s lékaři, aby bylo zajištěno, že nežádoucí účinky jsou do těchto systémů hlášeny řádně a včas. Právě díky tomu budou případné varovné signály včas identifikovány a mohou být řešeny v rámci registrace léků.*

#### **Komplexní přístup k poskytování genové terapie u hemofilie**

Model komplexní péče o osoby s hemofilií a dalšími vzácnými krvácivými poruchami je dobře zaveden. Je zakotven v Evropských zásadách péče o hemofilii<sup>76</sup>.

Tento koncept představuje multidisciplinární přístup, který má zajistit, aby se potřebami pacienta zabývali zdravotníci pracovníci s veškerým porozuměním problémům, které s sebou krvácivé poruchy přinášejí.



Obvykle je pacient sledován hematologem, který spolupracuje s dalšími zdravotnickými specialisty (mimo jiné s ortopedy, fyzioterapeuty a specializovanými zdravotními sestrami), aby bylo dosaženo optimálních výsledků léčby.

Jak bylo popsáno výše, pacienti, kteří uvažují o podstoupení genové terapie, budou potřebovat dostatečné informace a psychologickou podporu ze strany zdravotníků i dalších členů hemofilické komunity, aby se mohli rozhodnout, zda genovou terapii opravdu podstoupí.

Pacienti, kteří se pro ni rozhodnou, budou také potřebovat trvalou psychologickou podporu po infuzi, která jim může pomoci zvládnout případné potíže a která zdokumentuje jakýkoli dopad genové terapie na duševní zdraví. To může být užitečné při jakémkoli budoucím rozhodování.

*Psychologická podpora je jednou ze zdravotnických specializací, které by měly být k dispozici v modelu komplexní péče o pacienty s hemofilií - a je nezbytnou součástí rozhodovacího procesu pro kandidáty na genovou terapii.*

*Z pravidelných průzkumů<sup>76-78</sup> o zavádění zásad péče však vyplývá, že tato služba často chybí nebo je jen velmi obtížně dostupná.*

*Pacientské organizace by se měly ve spolupráci s lékaři ve svých zemích silně zasazovat o to, aby tato služba byla dostupná a dostatečně financovaná, tak aby pacienti podstupující genovou terapii mohly využívat její podporu.*

*Užitečným doplňkem měření výsledků v této oblasti může být nástroj pro hodnocení duševního zdraví, který je vyvíjen v rámci genové terapie<sup>79</sup>.*

V současné době mohou centra pro léčbu hemofilie žádat o certifikaci prostřednictvím projektu EUHANET<sup>75</sup>.

Proces certifikace je však dobrovolný a vychází z informací poskytnutých samotným hemofilickým centrem.

Na základě průzkumů EHC však tyto informace ne vždy odrážejí realitu pacientů, kteří hledají přístup k různým lékařským službám.

Probíhají jednání o tom, že by v centrech certifikovaných EUHANET byly provedeny audity nezávislými odborníky. Pokud k nim dojde, zvláštní pozornost by měla být věnována centrům, která aplikují genovou terapii nebo pečují o pacienty po podání genové terapie, aby byl zaručen přístup ke všem potřebným podpůrným službám pro takové pacienty – včetně psychologické podpory.

#### *Mezinárodní společný registr*

Světová federace hemofilie (WFH) ve spolupráci s Mezinárodní společností pro trombózu a hemostázu (ISTH), EHC, NHF, Americkou sítí pro trombózu a hemostázu (ATHN), partnery z řad průmyslu a regulačních orgánů vytvořila celosvětový registr genové terapie<sup>80</sup>.

Tento registr bude tvořit základní soubor údajů, a bude do něj přispívat řídicí výbor složený z mnoha zástupců. Specifika dat shromažďovaných v registru byla definována za pomoci FDA a EMA.

Cílem projektu registru genové terapie je poskytnout základní soubor dat integrovaný do robustního, vědecky ověřeného registru, který bude k dispozici všem lékařům, kteří léčí osoby s hemofilií pomocí genové terapie.

Statistiky získané z tohoto registru poskytnou spolehlivou kontrolu nad bezpečností a účinností genové terapie v krátkodobém i dlouhodobém horizontu.

Zapojení do tohoto registru by mělo být silně doporučeno pro všechny, kdo jsou zainteresováni v genové terapii, abychom mohli zodpovědět existující otázky a identifikovat nové.



*Pacientské organizace by měly spolupracovat se všemi stakeholdery a sladit se s registrem genové terapie WFH v zájmu celkového zlepšení péče a dlouhodobého sledování pacientů, kteří podstoupili genovou terapii.*

#### *Hlášení nežádoucích příhod*

Genová terapie a další nová léčiva budou vyžadovat konzistentnější postupy hlášení nežádoucích účinků, než jaké jsou v současné době zavedeny v rámci EudraVigilance a EUHASS, aby bylo možné identifikovat potenciální včasné varovné signály<sup>81</sup>.

Zdravotnický pracovník, který hlásí nežádoucí účinek, může dnes například uvést „nesouvisí s lékem X“ a požádat, aby ho úřady nekontaktovaly pro další informace.

K těmto údajům je následně obtížné získat podrobný přístup. To je významný problém při posuzování, zda událost indikuje bezpečnostní problém. Bude zapotřebí jasné, konzistentní, včasné a transparentní hlášení.

Nedávné zkušenosti s komunikací o nežádoucích příhodách v hemofilii a dalších oblastech ukázaly nejen potřebu koordinovaného hlášení nežádoucích účinků, ale především potřebu jejich jasného, transparentního a včasného sdělování přímo příslušným patientským organizacím.

Rychlost šíření informací prostřednictvím sociálních médií a občasná neschopnost adekvátně rozlišit mezi N=1, N=100 nebo N=1000 vede k dezinformacím a nesprávné interpretaci skutečných rizik a benefitů léčby, zejména v případě genových terapií.

*Pacientské organizace ve spolupráci se zdravotnickými pracovníky by měly poskytnout odpovídající školení a informace všem osobám, které aplikují genovou terapii a následně sledují pacienty, tak aby výsledkem byly jasně určené postupy při hlášení událostí souvisejících, podezřelých nebo nesouvisejících s genovou terapií.*

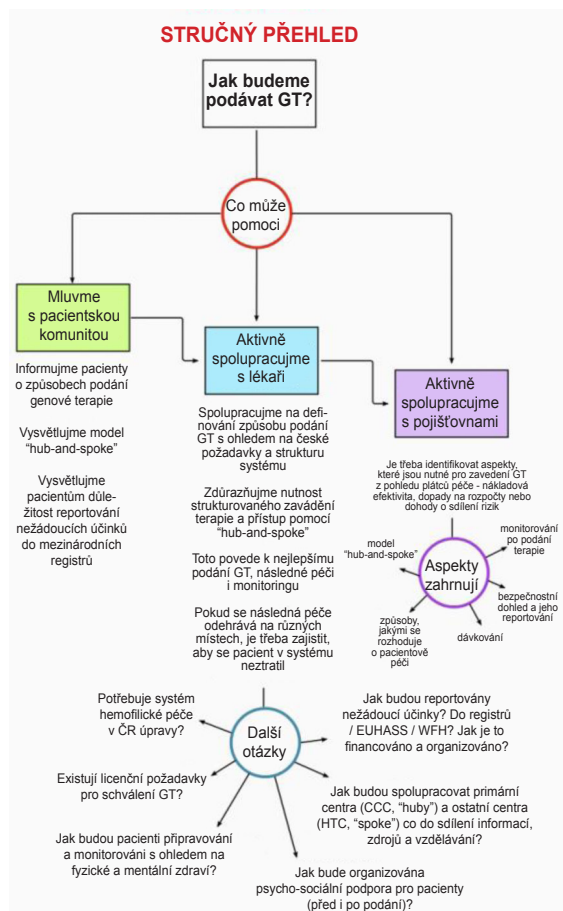
*Tím se maximalizuje informovanost o známých problémech a zajistí se včasná reakce na dosud neznámé problémy.*

#### *Hodnocení zdravotnických technologií a požadavky na úhradu*

Mnohé evropské orgány pro hodnocení zdravotnických technologií (HTA) a pojišťovny proplácející léčbu mohou stanovit přísná omezení týkající se toho, která centra mohou aplikovat vysoce nákladné léky, mezi něž genová terapie patří<sup>82</sup>.

Strukturované požadavky těchto institucí mohou pomoci při zavádění genové terapie na národní úrovni a body, které by mohly být těmito institucemi doporučeny, by se mohly podobat bodům uvedeným výše.

*Pacientské organizace by měly včas iniciovat dialog s orgány pro hodnocení zdravotnických technologií a s pojišťovnami, aby se zajistilo, že vhodný přístup k poskytování genové terapie bude uveden nejen v podmínkách registrace léku, ale také v dalších postupech na národní úrovni.*



- *Sledování a monitorování pacientů po genové terapii sekundárními centry tam, kde je to vhodné (například blíže k domovu pacientů), ale se současným zachováním úzké komunikace s primárními centry, která aplikovala léčbu.*

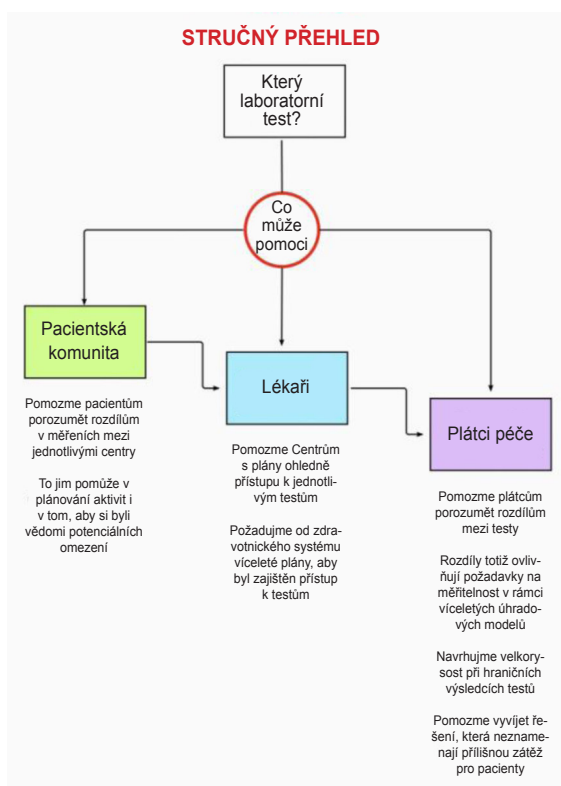
*Přestože se systémy zdravotní péče v USA a v Evropě liší, cíle pacientů zůstávají stejné.*

*Z tohoto důvodu musí jednotlivé NMO v Evropě usilovat o to, aby způsobem zohledňujícím národní nebo regionální specifika byly naplněny stejné cíle, a to:*

- *Bezpečné zavedení, používání a následné monitorování genové terapie první generace pro hemofilii*
- *Předepisování a vedení genové terapie pro hemofilii výhradně odbornými centry, která by měla být ustanovena ve všech evropských státech za aktivní účasti odborníků a s formálním zapojením pacientské organizace*

## Jaké laboratorní testy jsou vhodné pro měření hladiny faktorů v souvislosti s genovou terapií?

Na tuto otázku neexistuje jednoduchá odpověď. Je důležité si uvědomit, že interpretace dat z klinických studií genových terapií může být náročná jak pro pacienty, tak ale i pro lékaře a další zainteresované instituce.



Je to proto, že terapeutická odpověď na genovou terapii se hodnotí měřením hladin faktorů, přičemž mohou být použity dva testy – jednostupňový koagulační test nebo chromogenní substrátový test.

Základní rozdíl mezi těmito dvěma testy spočívá v tom, že jednostupňový test měří dobu srážení, zatímco chromogenní test kvantifikuje srážecí aktivitu.

Tím, že jsou testy postaveny na rozdílných principech, mají rozdílná omezení při stanovování srážlivosti.

To znamená, že obě tyto metody mohou koagulaci nadhodnocovat nebo podhodnocovat, pokud FVIII nebo FIX vytvořené genovou terapií nejsou totožné s faktory, které se obvykle v populaci vyskytují.

Ve studiích genové terapie hemofilie A ukazovaly jednostupňové testy konzistentně zhruba 1,6x vyšší hladiny FVIII, protože FVIII produkovaný genovou terapií má **odstraněnou beta-doménu (BDD)**, což urychluje časnou aktivaci faktoru X, ale nezvyšuje celkovou tvorbu trombinu<sup>8</sup>. Proto se chromogenní test jeví jako spolehlivější.

Ve studiích genové terapie hemofilie B byly zaznamenány výraznější rozdíly (zhruba dvojnásobné), které však zřejmě souvisejí se zrychlenou kinetikou FIX-Padua<sup>83</sup>.

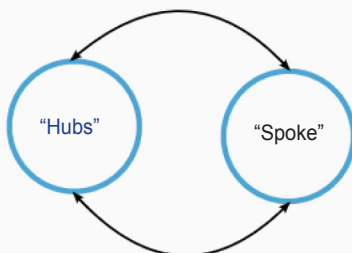
Testy byly optimalizovány pro měření standardního poločasu normálního FVIII a FIX a koncentrátů srážecích faktorů.

Za současného stavu vědomostí komplikují tyto nejistoty interpretaci výsledků studií a je třeba je mít na paměti především při informování pacientů o jejich reakci na genovou terapii, při vytváření klinických zpráv pro studie a další publikace a při stanovování potenciálních parametrů pro úhradu terapie.

*Pacientské organizace si musí být těchto problémů vědomy ze tří důvodů:*

- Aby zajistily, že centra podávající genové terapie mají přístup k oběma testům, že jsou zavedeny postupy zajišťující co nejmenší rozdíly mezi jednotlivými centry a že dochází ke konzistentnímu shromažďování dat.

Je nutné úzce spolupracovat s odbornými laboratorními pro určení hladin faktorů u pacientů



Toto může vyžadovat další vzdělávání a potřebu zdrojů

- *Při použití přístupu „hub-and-spoke“ může být pacient měřen jedním testem v „hub“ centru a jiným testem ve „spoke“ centru. Toto povědomí je třeba začlenit do rozhovorů s pacienty, aby bylo zamezeno zbytečnému zmatení nebo obavám. Může být důležité znát běžnou hladinu koagulačního faktoru pacienta podstupujícího genovou terapii, ale v případě operace nebo úrazu by bylo rozumnější založit klinická rozhodnutí na nižším odhadu hladiny. V dlouhodobém horizontu bude třeba tuto oblast ujasnit.*
- *Pokud jsou úhrady založeny na dosažených hladinách faktorů, aby mohly dlouhodobě pro konkrétní účinné látky zajistit jasná pravidla týkající se měření a reportování. Tím se předejde problémům například v oblasti budoucího poskytování slev na terapii.*

## Vyplatí se (ekonomicky) investovat do genové terapie, když jsou k dispozici jiné terapeutické možnosti?

Nyní, když byla genová terapie hemofilie udělena podmíněná registrace, se rychle rozšíří diskuse o ceně, hodnotě, nákladové efektivitě a dopadu na rozpočty.

Uváděná čistá cena první genové terapie hemofilie A činí 1,5 milionu EUR.

Přestože se nejedná o nejdražší genovou terapii na trhu, měli bychom si být vědomi toho, že veřejně deklarovaná cena nemusí odpovídat následné reálné ceně.

V případě genové terapie pro hemofilii bude rozhodování o úhradě méně závislé na ceně a naopak více na konkrétním způsobu řešení nejistoty pomocí smluvních dohod založených na výsledcích terapie.

*Tato část textu se zabývá patientskou populací a výpočtem inkrementálního poměru nákladové efektivity (ICER).*

Populace způsobilá pro genovou terapii hemofilie se může zdát poměrně dobře definovaná. Nezohledňuje však informace o:

- Neutralizačních protilátek proti AAV u pacientů, kteří se rozhodli pro genovou terapii,
- Základních onemocněních, která mohou pacienty vystavit vyššímu riziku,
- Úspěšnosti současných léčebných režimů, jak ji vnímají pacienti, a především,
- Osobním rozhodnutím požadovat genovou terapii.

Pacientské organizace a lékaři budou muset v nadcházejících letech absolvovat více diskusí v rámci komunity hemofiliků, aby bylo možné tyto faktory lépe kvantifikovat.

Pro orgány pro hodnocení zdravotnických technologií (HTA) a pojišťovny představuje

tato nejistota finanční riziko, přičemž náklady se mohou pohybovat mezi nulou (žádné využití GT) až 5-10násobkem současných ročních nákladů na pacienta za rok (v souladu s tím, že se očekává efekt trvající 5-10 let).

Pro přijetí tohoto typu nejistoty by pojišťovny zřejmě vyžadovaly, aby roční náklady zhruba odpovídaly ročním nákladům na současnou léčbu.

Například: pokud jsou současné roční náklady na koncentrát faktoru 200 000 EUR a ceníková cena genové terapie je 1 milion EUR, pak by pojišťovny hradily 200 000 EUR ročně po dobu pěti let.

Nebo pokud současné roční náklady činí 100 000 EUR, pak by pojišťovny mohly tuto částku zaplatit během deseti let.

Jedná se o snadné řešení, které z krátkodobého hlediska zachovává rozpočtovou neutralitu pro plátce a z dlouhodobého hlediska má potenciál úspory v nákladech. Kromě toho tím výrobce získá zpět náklady na svůj produkt.

Problémem tohoto modelu může být nemožnost některých zemí uzavírat takové dohody tak, aby odpovídaly zákonnému rámci.

V některých zemích, například ve Francii, už zákonodárci požadují takové právní změny, které by uzavírání takových dohod umožnily.

Jiné země mohou vyžadovat vytvoření účelových sdružení nebo jiné, dosud neaplikované mechanismy.

Dalším problémem tohoto modelu je doba trvání závazku. Nedávná zpráva o čistých nákladech ve výši 1,5 milionu EUR při využití dohod založených na výsledcích terapie je zajímavým východiskem<sup>2</sup>.

Vzhledem k tomu, že Německo bude pravděpodobně první zemí, kde se začne GT aplikovat, odpovídá tato suma přibližně pětinašobku ročních nákladů na profylaxi koncentrátem faktoru.



Při délce trvání dohody po dobu nanejvýš šesti až osmi let se tedy cena pohybuje v rozmezí, o kterém jsou nyní pojišťovny ochotny diskutovat

Co se však stane, pokud roční léčba hemofilie stojí 100 000 EUR?

Pokud je maximální doba trvání smlouvy osm let a současné roční náklady jsou v rovnici fixní proměnnou, je třeba vykomunikovat úhradu dalších 700 000 EUR.

Tato situace bude představovat problém, a to zejména při současném nedostatku údajů o účinnosti po dobu osmi let. Z této nejistoty pramení potenciál ještě většího finančního rizika pro systém zdravotní péče.

Vzhledem k současné úrovni poskytované profylaktické léčby by cena v daném státě měla být kombinací horní hranice trvání dohody a ročních nákladů na profylaktickou léčbu, jak je uvedeno níže:

Náklady na genovou terapii (GT) = (4-8 let) x (současné roční náklady na faktorovou nebo nesubstituční léčbu)

*Čím větší je rozdíl mezi čistou cenou genové terapie v konkrétním státě a násobkem ročních nákladů na profylaxi po 8 let, tím větší zpoždění v přístupu ke GT můžeme očekávat.*

*Genová terapie ale může potenciálně snížit roční výdaje na pacienty s těžkou hemofilií.*

*V krátkodobém horizontu jsou důkazy poměrně dobře známy, proto je zde nižší rozpočtové riziko. V dlouhodobém horizontu je potenciál pro úspory mnohem vyšší, ale vzhledem k omezené dostupnosti důkazů je zde rozpočtové riziko výrazně vyšší. Pojišťovny proto mohou usilovat o omezení zavádění genové terapie.*

Národní i mezinárodní skupiny se budou zabývat nákladovou efektivitou, aby poskytly informace pro zodpovězení této otázky.

Základním ukazatelem pro hodnocení nákladové efektivity je inkrementální poměr nákladové efektivity (ICER) níže:

$$ICER = \frac{Cost\ New\ Therapy - Cost\ Old\ Therapy}{Effect\ New\ Therapy - Effect\ Old\ Therapy}$$

### Účinky

Effekt dosazovaný do rovnice výše může být vyjádřen mnoha způsoby.

Čtyři z nich jsou: dosažená hladina faktoru, kloubní zdraví, frekvence infuzí a kvalita života zkoumaná pomocí dotazníků (specifických pro hemofilii, nebo všeobecných). Tato čtyři kritéria mohou pacientovi významně pomoci pochopit rozdíly mezi jednotlivými terapiemi a mohou mu pomoci učinit informované rozhodnutí.

Tyto efekty by měly být zahrnuty do modelu nákladové efektivity a orgány HTA by je měly uvádět ve svých zprávách jako informaci pro pacienty a lékaře.

U pacientů s genovou terapií existují měřitelné účinky, ale může být náročné určit úroveň spolehlivosti důkazů přijatelnou pro zahrnutí do nákladových modelů. Plátcí navíc často takovýmto výstupům nerozumějí odpovídajícím způsobem.

Při dostatečném množství důkazů (roční počty krvácení; kvalita života vyjádřená ukazatelem EQ-5D) mohou rozdíly v účincích původní a nové terapie být vcelku malé, zejména v kontextu rostoucích standardů péče. Zároveň je jistota kolem každého čísla se současnými důkazy problematická, jak ukazuje zpráva ICER o genové terapii pro hemofilii A<sup>84</sup>.



## Náklady

Model nákladové efektivity vychází z konkrétního časového okamžiku, takže počáteční roční náklady na faktorovou nebo nefaktorovou léčbu jsou fixní a v průběhu času se snižují pomocí diskontování.

Roční náklady na dospělého pacienta se mohou pohybovat v širokém rozmezí. Sektáváme se s celým spektrem možností, od těžšího pacienta s krátkým poločasem účinku koncentráta až po lehčího pacienta s dlouhým poločasem účinku nebo pacienta, u něhož je omezena možnost profylaxe - napříč těmito jednotlivci se při současném standardu péče budou náklady relativně výrazně lišit.

Nákladová strana rovnice u genové terapie je snadno dostupná, protože jde jen o jednorázový fixní náklad.

Nezávisle na individuálním efektu genové terapie však musí rovnice zahrnovat i variantu, kdy léčba selže nebo neposkytuje dostatečnou účinnost.

Jak bylo popsáno výše, v současné době neexistuje způsob, jak předpovědět individuální reakce na genovou terapii.

Proto je třeba do modelu započítat potenciál každého jednotlivce (těžká nebo lehká forma, vyšší nebo nižší dávka, dobrý nebo špatný žilní přístup), což vede k vyšší míře nejistoty. Nikoliv kvůli účinnosti genové terapie, ale kvůli neznámému riziku nákladů v případě, že terapie nepřinese žádný, nebo jen částečný efekt.

Farmaceutické společnosti spolupracovaly s pojišťovnami na zavedení pravidel pro snížení nejistoty ohledně nákladů na nové terapie - např. genovou terapii - tak, aby tyto nejistoty byly v úhradovém modelu zohledněny.

Např. pro stanovení ceny buněčné terapie CAR-T bylo použito pravidlo „žádný efekt = žádná úhrada“.

Totéž by mohlo být uplatněno při genové terapii hemofilie. Pokud by terapie měla

jen částečný efekt, mohla by být uhrazena pouze částečně - například v případě malého nárůstu hladiny faktoru nebo při potřebě většího množství léčby.

*Genová terapie hemofilie může zlepšit úroveň péče a potenciálně přinést významné úspory pro celý zdravotní systém.*

*Nepochybně existuje vysoká míra nejistoty ohledně aspektů týkajících se populace způsobilých pacientů, účinnosti a nákladů.*

*Pacientské organizace však mohou díky včasnému dialogu, dobrému plánování rizik, spolupráci se všemi zainteresovanými stranami a fundovanému sběru dat tyto nejistoty snadno řešit v krátkodobém i dlouhodobém horizontu a zajistit, že osoby s těžkou hemofií mohou dosáhnout kvalitního života.*

## Jak zaplatíme genovou terapii?

Při řešení toho, aby genová terapie pro hemofilii byla dostupná, existuje několik výzev. Patří mezi ně finanční dostupnost a časování úhrad, riziko související s efektivitou léčby a pojistné riziko<sup>85</sup>.

Očekáváme, že tyto výzvy budou řešeny v různých oblastech zdravotnictví odlišně.



Pacienti po absolvování GT by si měli být vědomi toho, že pravidelná docházka na následné lékařské kontroly a absolvování případných vyšetření umožní budoucí využití GT i pro další pacienty.

Navrhovaná finanční řešení bychom měli přizpůsobit tak, abychom vytvořili přístup „přesného financování“.

Mezi potenciální finanční řešení patří jednorázové platby, předplatné, leasingové/záruční modely, roční platby nebo platby na základě efektu léčby. Každé z těchto řešení přináší různé výhody, pokud jde o snadnou administrativu, krátkodobý/dlouhodobý dopad na rozpočet, velikost patientské populace, požadavky na sdílení dat nebo sdílení rizika nejistoty.

Jednorázové platby mají značné výhody z hlediska snadné administrativy a minimálních požadavků na sdílení dat, ale mají značný dopad na rozpočet a nezohledňují

nejistotu ani neposkytují možnost sdílení rizik v případě suboptimálních výsledků terapie.

Zároveň model jednorázových úhrad omezuje přístup ke genové terapii, protože rozpočtová náročnost si zřejmě vyžádá léčeni pouze určitého počtu pacientů ročně.

Modely předplatného fungují velmi dobře, jak se ukázalo v oblasti hepatitidy C. Čím více lidí absolvuje léčbu, tím je léčba levnější.

V tomto modelu však hmatatelné výhody přináší velká populace pacientů a možnost/potřeba opakované léčby, což v současné době není případ hemofilie.

Model leasingu/záruky poskytuje rámec pro zakoupení genové terapie, a pokud by nezafungovala, výrobce by byl povinen poskytnout náhradní faktorovou nebo nefaktorovou léčbu za stejnou roční částku.

Hlavními nevýhodami v tomto případě jsou vyšší ceny za bezpečnost a ztráta volnosti při výběru náhradní terapie, případně neschopnost farmaceutické společnosti poskytnout lék adekvátní pro daného pacienta.

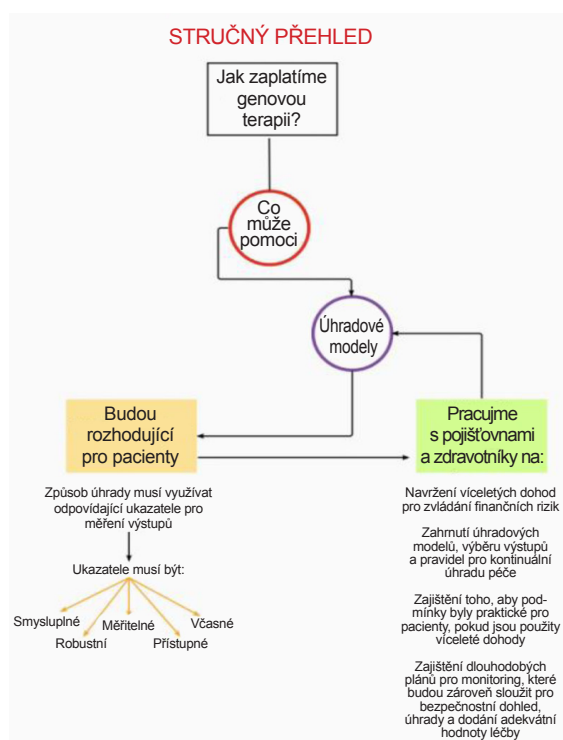
Platby založené na efektu terapie vyžadují intenzivní monitorování léčby a sdílení dat.

Dalším důležitým aspektem víceletých úhradových modelů je výběr vhodných ukazatelů pro měření výsledků terapie.

Ukazatele by měly být<sup>86</sup>:

- **Smysluplné:** Výsledky jsou pro pacienta relevantní nebo silně souvisejí s celkovou účinností léčby.
- **Měřitelné:** Výstupy jsou měřitelné a nabízejí jasné a jednoznačné výsledky.
- **Včasné:** Je velmi pravděpodobné, že výsledky budou dostupné v průběhu trvání smlouvy.

- **Robustní:** Výsledky by měly mít nízkou citlivost vůči potenciálním zdrojům zkreslení, jako je výběr pacientů, interpretace nebo dostupnost výsledků testů, a další.
- **Přístupné:** Výsledky by měly být přístupné oběma stranám s žádnými nebo jen nízkými náklady a výstup by měl být poskytnut ve strukturovaných datech, nikoli pouze jako volný text.



Pro genovou terapii hemofilie byl vypracován soubor základních měřitelných výstupů, včetně ročního snížení spotřeby faktorů, míry krvácení (ačkoli definice krvácení mají významnou subjektivní složku) a hladiny faktorů<sup>87</sup>.

Mezi jednotlivci existují rozdíly v riziku krvácení na základě množství a typu fyzické aktivity, fenotypu krvácení nebo individuální definice krvácení v kontextu existujícího poškození kloubů. Tyto rozdíly komplikují poskytnutí spolehlivých údajů na individuální úrovni, ale nikoliv na úrovni celé populace.

Důležitou možností, kterou lze využít pro hodnocení výsledků terapie, jsou úrovně aktivity faktorů v průběhu času. Během klinických studií se však ukázalo, že při

opakovaných měřeních na jednotlivcích se úrovně aktivity faktorů liší<sup>7,8</sup>.

Dalšími zásadními metrikami pro dlouhodobé měření jsou ukazatele kvality života a hodnocení kloubního zdraví (např. Hemophilia Joint Health Score, HJHS), ovšem pro dosažení dostatečné vypovídací schopnosti musí být zjišťovány jednotným způsobem<sup>88–90</sup>. U těchto ukazatelů může být začlenění do úhradových modelů v blízké budoucnosti obtížné vzhledem k dlouhé době potřebné pro shromáždění výstupů a získání výsledků<sup>91</sup>.

Při hodnocení účinnosti a trvanlivosti různých léčebných postupů genové terapie je třeba dbát na konzistenci a jednotnost.

Pokud mají být genové terapie prospěšné pro celý systém zdravotní péče, je třeba zajistit unifikovaná data o spolehlivosti, účinnosti, trvanlivosti a především bezpečnosti. Tato data by měla být začleněna do celosvětového registru shromažďujícího údaje o všech pacientech, kteří podstoupili GT, přičemž zdrojem konkrétních metrik může být například projekt CoreHEM.

V neposlední řadě existuje několik dalších okolností – mimo jiné úmrtí, selhání jater, nemožnost následného sledování, mobilita pacienta a užívání alkoholu –, které by mohly vyžadovat plán zmírnění rizik tak, aby šlo o předem vyjasněné situace pro všechny stakeholdery.

*Při volbě ukazatelů pro hodnocení výsledků musí pojišťovny zvážit další aspekty, například pokud je cílem použít dosaženou hladinu faktorů, pak je třeba vyjasnit na základě jakého testu ji měřit, a požadovat nezávislý doplňující plán v případě neshody.*

*Náležitosti těchto typů dohod by neměly být projednávány pouze s nemocnicemi nebo oficiálními institucemi. Do těchto rozhovorů je třeba zapojit lékaře a patientské organizace, aby zátěž spojená se sběrem dat zohledňovala praktické aspekty, a aby spolupráce pojišťoven, pacientů a zdravotnického systému byla výhodná pro všechny strany.*

## Závěry a doporučená opatření

Genová terapie coby jednorázová nevratná terapeutická možnost pro pacienty s hemofilií s sebou přináší nové výzvy.

V tomto dokumentu jsou popsány problémy, které je třeba řešit, plány, které je třeba vypracovat, a aktéry, které je třeba zapojit.

Pacientské organizace se budou muset otázkami představenými v tomto textu zabývat a neexistuje na ně žádná jednoduchá odpověď. Tento proces si vyžádá čas a zapojení všech, kteří jsou případným zavedením genové terapie jakkoli ovlivněni.

*Důrazně vyzýváme naše NMO, aby se připravily na to, aby v nadcházejících měsících mohly sehrát významnou roli v pomoci svým členům, komunitě a zdravotnickému systému v této situaci.*

Domníváme se, že NMO musí být v této oblasti aktivní, protože:

- Na komunitní úrovni - nikdo by neměl podstupovat cestu genové terapie osamoceně. Jednotliví pacienti - a jejich rodiny a pečovatelé - budou potřebovat pomoc, vedení a podporu ze strany svých pacientských organizací. NMO hrají významnou roli při vzdělávání lidí s hemofilií, při poskytování informací o všech aspektech terapie, při ověřování porozumění a pochopení prostřednictvím seminářů nebo jiných vhodných interakcí a při úzké spolupráci s lékaři a hemofilickými centry, aby pacienti vstupovali do těchto závažných osobních rozhodnutí dobře připraveni, se znalostmi a porozuměním benefitům, rizikům a nejistotám a s jasným odhodláním k potřebnému následnému sledování a monitorování.
- Na organizační úrovni - pokrokové terapie, jako je tato, budou určovat budoucnost péče o hemofiliky v jejich zemích. Pacientské organizace musí spolupracovat se všemi zainteresovanými stranami a zavést plány, které zajistí, že genová terapie dosáhne svého potenciálu.
- Na politické úrovni je nyní třeba zajistit plný závazek ke společnému rozhodování. Bez ohledu na zvolenou terapii může SDM změnit kulturu vztahu mezi pacientem a lékařem a proměnit jej v partnerství, nikoliv v jednosměrný tok nařizování nebo předepisování.
- Na úrovni spolupráce se všemi stakeholdery – současné schválení EMA je *podmíněné*, což znamená, že pacientská komunita hraje důležitou roli při ovlivňování budoucnosti této terapie.

*Zásadní je, že bude na pacientských organizacích, aby jejich hlas byl slyšet a aby věnovaly náležitou péči své roli v zavádění genové terapie ve svých státech.*

Ve srovnání s jinými světovými regiony má Evropa již několik důležitých výhod, které mohou pomoci při poskytování genové terapie pacientům s hemofilií:

- Rostoucí uznání a rozvoj modelů sdíleného rozhodování v rámci národních zdravotnických systémů,
- Silná evropská síť hemofilických center s dalším rozvojem modelu „hub-and-spoke“,
- Dobrá spolupráce mezi lékaři a patientskými organizacemi na národní i mezinárodní úrovni,
- Systémy EUHASS a EudraVigilance pro dohled,
- Registr genové terapie WFH s již identifikovanými základními ukazateli
- Úhradové modely uzpůsobené pro genovou terapii.

Evropské NMO mohou z tohoto základu vycházet, zúročit své desítky let trvajících zkušenosti s hájením zájmů své patientské komunity nebo podrobné znalosti vývoje v oblasti léčby hemofilie, aby dodaly svým doporučením a návrhům váhu.

*Je nezbytné, aby se patientské organizace v tomto období naší historie plně zapojily do řešení těchto otázek a zajistily, že se budoucí vývoj léčby hemofilie bude vyvíjet v souladu se zájmy pacientů a že hlas evropských pacientů bude mít vliv i v příštích desetiletích.*

*Vychází za podpory edukačního grantu společnosti CSL Behring a Takeda.*

**CSL Behring**  
Biotherapies for Life™

