

Gentherapie voor hemofilie

Karina Meijer

Hemofilie Behandel Centrum Groningen

27 oktober 2016



umcg

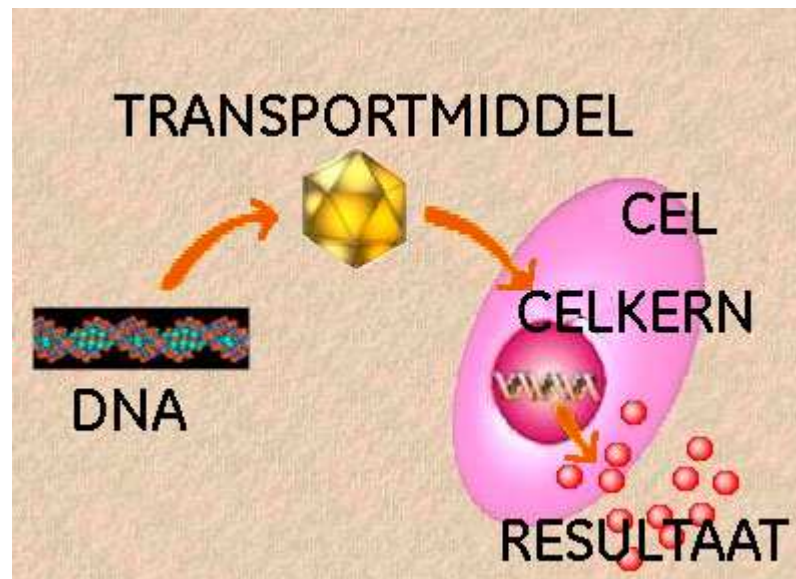
Waarom zijn we niet tevreden met de huidige behandeling?

- Geen genezing
- Vaak prikken, in ader
- Remmers
- (problemen met virus infecties)
- (problemen met beschikbaarheid)
- (prijs)



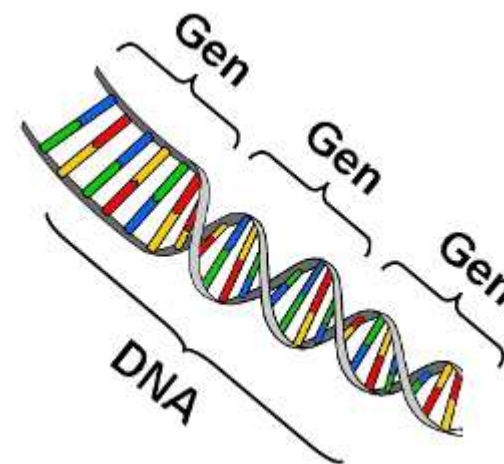
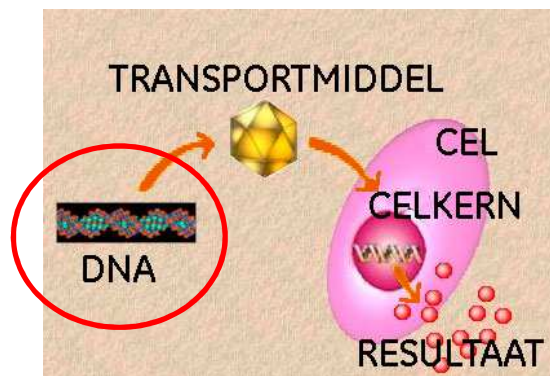
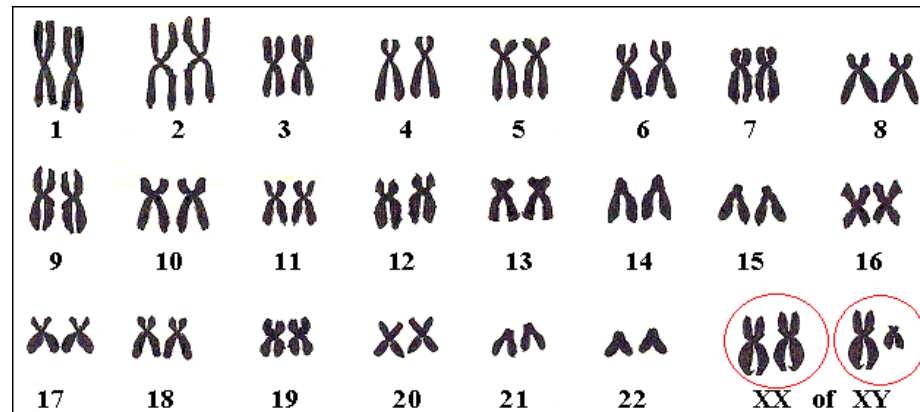
Wat is gentherapie?

- Je 'knutselt' een stukje gezond erfelijk materiaal in de cellen van de patient



Wat is gentherapie?

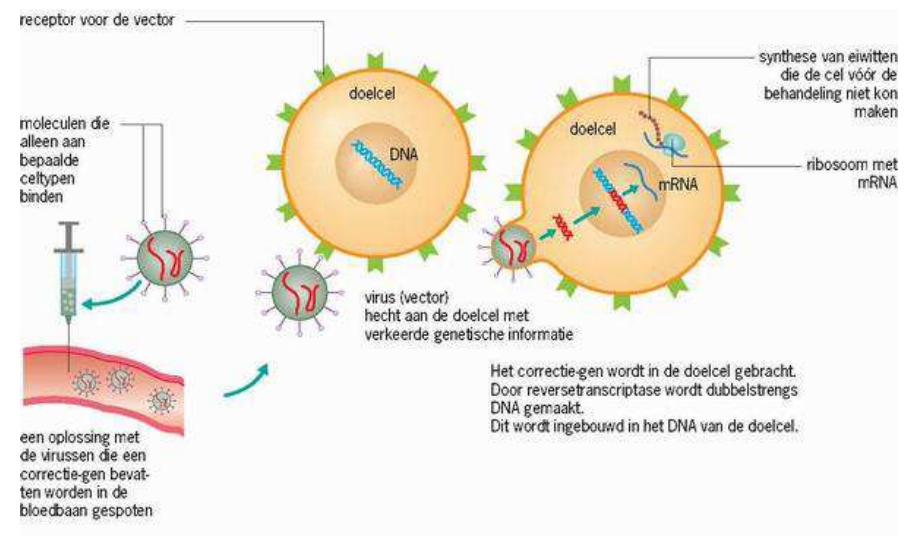
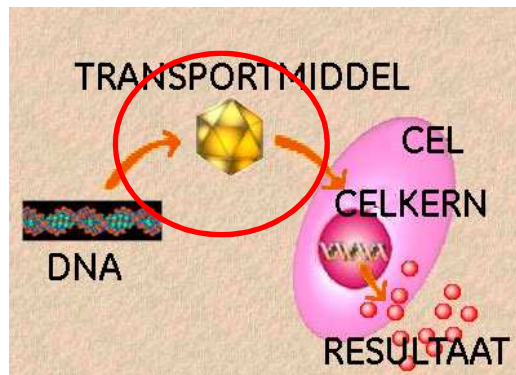
- DNA = gen voor factor VIII (8) of IX (9)



Wat is gentherapie?

- Transportmiddel = een virus

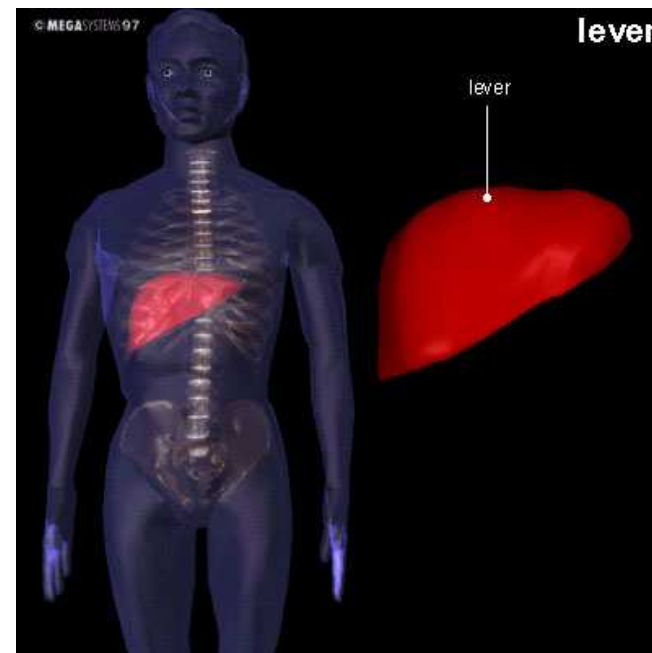
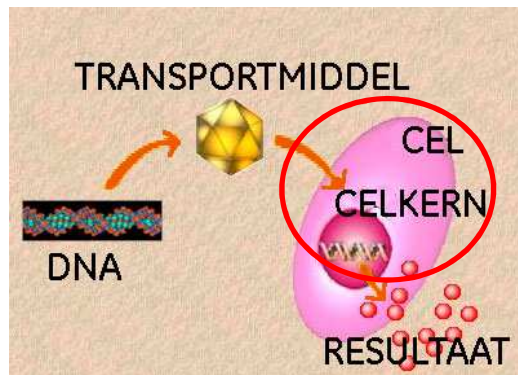
→ Virus waar je niet ziek van wordt, en dat naar de juiste cel gaat



Wat is gentherapie?

- Cel = levercel, voor hemofilie B

→ want de lever maakt factor IX



umcg

Waarom is hemofilie ideaal voor gentherapie?

- Eén gen
- Hoeveelheid komt niet zo secuur:
 - Veel winst van 1-5% herstel van factorspiegel
 - Maar meer is ook niet erg
- Je kan goed meten wat er gebeurt, door factor spiegels te bepalen
- Diermodellen beschikbaar



Waarom hemofilie B?

- Klein gen, eiwit wordt gemaakt in de lever
- Wel jammer: hemofilie A komt 6x zoveel voor, meer problemen met remmers



Presentatie op WFH 2016

Updated results from a dose escalating study in adult patients with haemophilia B treated with AMT-060 (AAV5-hFIX) gene therapy

W. Miesbach¹, R. Klamroth², R. Schutgens³, M. Coppens⁴, P. Kampmann⁵, K. Meijer⁶, G. Castaman⁷, J. Schwaeble¹, H. Bonig¹, E. Seifried¹, F. Cattaneo⁸, M. Hendriks⁹, D. Corzo⁹, M. Tangelder⁹, F.W.G. Leebeek¹⁰, on behalf of the CT-AMT-060-01 Study Group

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Germany; ²Vivantes Klinikum, Berlin, Germany; ³University Medical Center, Utrecht, Netherlands; ⁴Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands; ⁵Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁶University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; ⁷Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Florence, Italy; ⁸Chiesi Farmaceutici S.P.A., Parma, Italy; ⁹uniQure B.V., Amsterdam, Netherlands; ¹⁰Erasmus Medical Center, Rotterdam, Netherlands



De patiënten

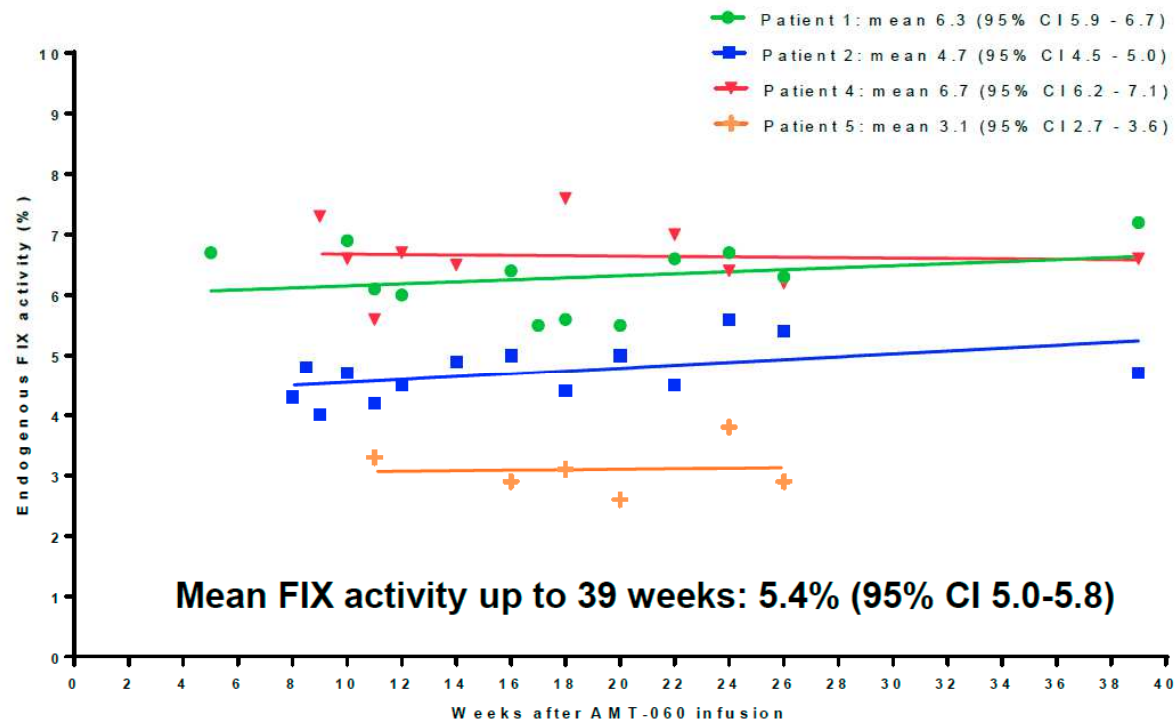
Demographics and Baseline Characteristics

PARAMETER	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age	35	54	72	69	71
Phenotype (FIX activity)	Severe (1%)	Severe (<1%)	Severe (<1%)	Moderate-severe (1.5%)	Severe (<1%)
FIX prophylaxis (prescribed dose)	Once weekly 4,000 IU	Once weekly 2,000 IU	Once weekly 2,000 IU	Twice weekly 4,000 IU	Twice weekly 4,000 IU
Total bleedings 1 year prior to screening (spontaneous)	7 (2)	12 (9)	22 (16)	17 (7)	15 (15)
Arthropathy	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Prior Hepatitis C infection	No	Yes	Yes	Yes	Yes

- No screen failures due to pre-existing anti-AAV5 neutralizing antibodies
- Older population (4/5 patients >50 years)
- Frequent bleeding episodes before AMT-060 despite 1-2x/week FIX prophylaxis
- Advanced joint disease (4/5 with multiple target joints)

Resultaten - 1

Consistent, Stable FIX Activity Over Time



- Only values at least 10 days after last FIX administration are included
- Patient 3 remained on prophylaxis; FIX values not included

Resultaten - 2

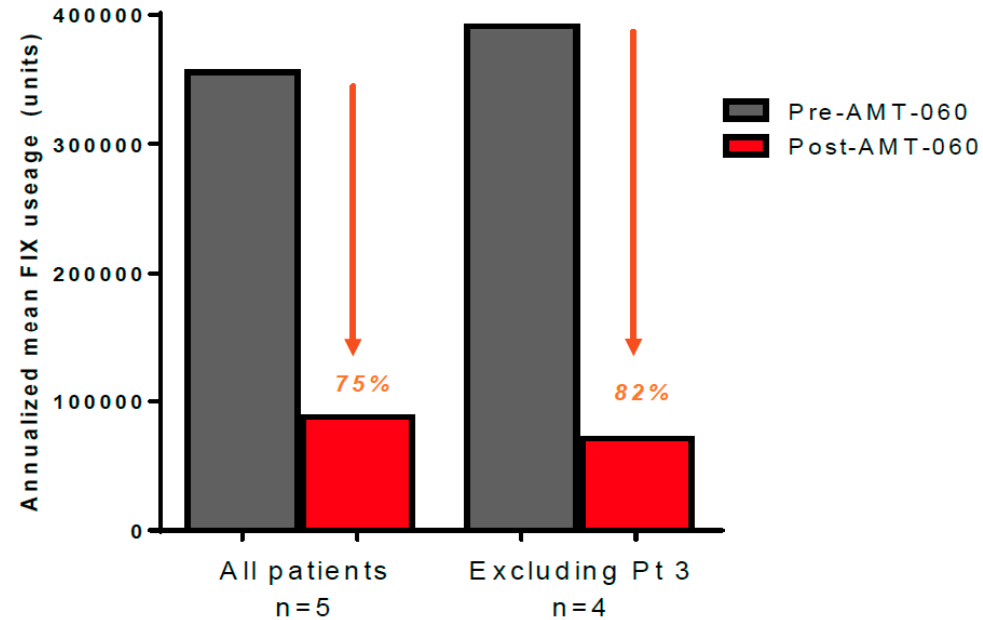
Summary of Efficacy

Patient	Prior to Treatment			Post-AMT-060	
	FIX activity	Hemophilia phenotype*	Prophylactic FIX?	Mean FIX activity ¹	Prophylactic FIX?
1	< 1%	Severe	Yes	6.3%	No
2	< 1%	Severe	Yes	4.7%	No
3	< 1%	Severe	Yes	< 2%	Yes
4	1.5%	Moderate-severe	Yes	6.7%	No
5	< 1%	Severe	Yes	3.1%	No

¹ Only values measured at least 10 days after last FIX administration included up to week 39

Resultaten - 3

Annualized Mean Total Usage of FIX Before vs After AMT-060 Up to 39 Weeks of Follow Up



Decrease in IUs used (mean) 267,351 319,809

- Before AMT-060, usage is calculated as prescribed prophylaxis + on demand FIX
- After AMT-060, usage is calculated from end of protocol-specified prophylaxis tapering period
- Based on patient reported outcomes up to the data cut-off (22 July 2016)

En de volgende 5 patiënten?

- Nog niet officieel gepubliceerd
- Wordt verwacht op ASH congres in december 2016

- (geen gekke dingen)



Ook op de WFH:

- AAV gemedieerd, met aangepaste fVIII
 - Biomarin: AAV5-B domain deleted FVIII
 - 9 patienten, 7 hoge dosis: 6/7 fVIII >50%!
- Spark: rAAV-Spark 100, met fIX Padua
 - Op EHA gepresenteerd, opnieuw op WFH
 - 4 patiënten, 21-42% factor IX!



Vragen?



umcg

Vragen?

- Waarom geen kinderen?
- Geef je de hemofilie dan ook niet meer door?
- Kun je met gentherapie ook milde hemofilie genezen?

