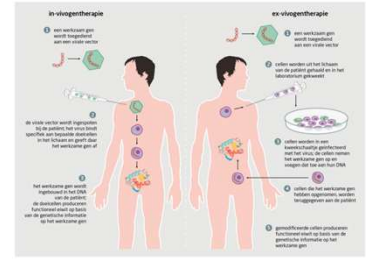




Gentherapie voor hemofilie

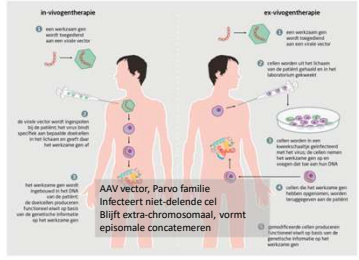
Karina Meijer
Hemofilie Behandel Centrum Groningen

1



Lalieu, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2020

2



Lalieu, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2020

3

Clinical need?

- Factor spuiten is belastend
- Met factor houd je lage dalspiegels
- Factor is niet overal beschikbaar
- Deel van mensen die met factor wordt behandeld krijgt remmers
- Belangrijke overweging in begintijd gentherapie: virale infecties



4

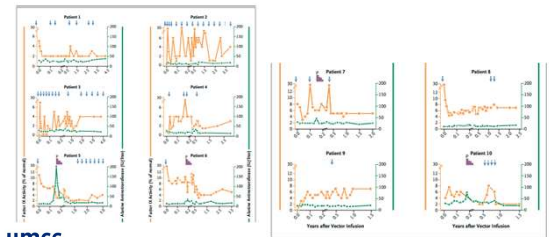
Waarom hemofilie?

- Genetisch eenvoudige ziekte
- Spiegel komt niet zo precies
- Uitkomst gemakkelijk te meten
- Verschillende cellen kunnen stollingsfactor maken
- Diermodellen beschikbaar



5

Resultaten van studies – de eerste

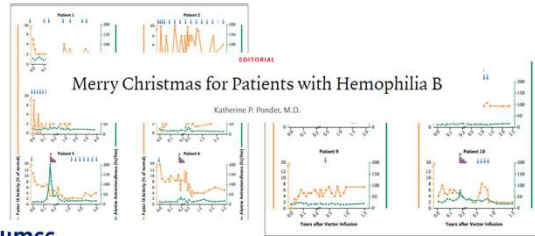


Nathwani, New Engl J Med 2014



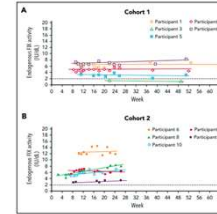
6

Resultaten van studies – de eerste



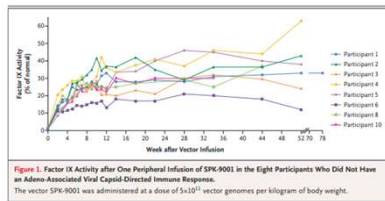
Nathwani, New Engl J Med 2014

Resultaten van studies – 1^e NL



Miesbach, Meijer, Coppens, ..., Schutgens, ... Leebeek, Blood 2018

Geoptimaliseerd factor IX - Spark



George, New England J Med 2017

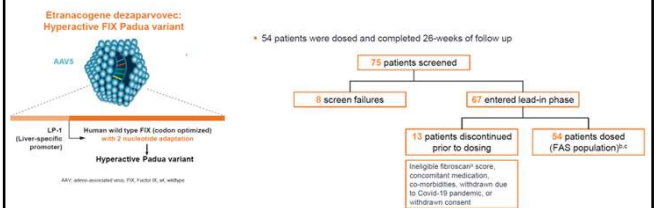
ORIGINAL ARTICLE

Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B

S.W. Pipe, F.W.G. Leebeek, M. Recht, N.S. Key, G. Castaman, W. Miesbach, S. Lattimore, K. Peerlinck, P. Van der Valk, M. Coppens, P. Kampmann, K. Meijer, N. O'Connell, K.J. Pasi, D.P. Hart, R. Kazmi, J. Astermark, C.R.J.R. Hermans, R. Klaroth, R. Lemons, N. Viveshwar, A. von Drygalski, G. Young, S.E. Gray, M. Escobar, E. Gomez, R. Kruse-Jarres, D.V. Quon, E. Symington, M. Wang, A.P. Wheeler, R. Gut, Y.P. Liu, R.E. Dolmetsch, D.L. Cooper, Y. Li, B. Goldstein, and P.E. Monahan

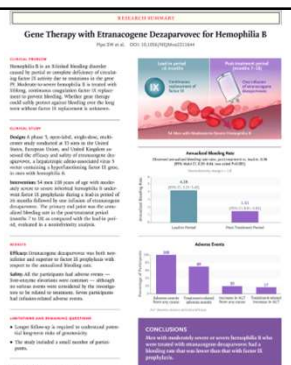
N Engl J Med 2023;388:706-18.
DOI: 10.1056/NEJMoa2211644

Populatie en interventie



Pipe, ..., Leebeek, ..., Van der Valk, ..., Coppens, ..., Meijer, ... ASH presentatie december 2020

Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B | NEJM



Behind the Scenes



Patiënten avond, op naam uitgenodigd:

- Volwassen
- Hemofilie B, factor IX 2% of lager
- N= minder dan tien
- Twee in fase 1 / 2 behandeld, één screen failure, aantal afgezien vanwege persoonlijke omstandigheden
- Uiteindelijk iedereen kunnen behandelen die voldeed aan inclusie: 3 mannen, ernstige hemofilie B, 22-24-34 jaar

13

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants (Safety Population).^a

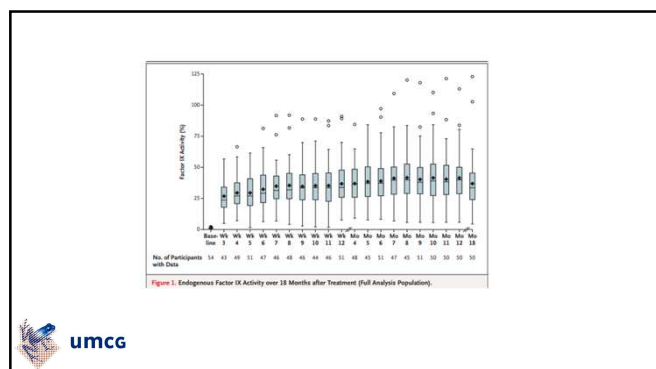
Characteristic	Value (N=54)
Age — yr ^b	
Mean	41.5±15.8
Range	19–75

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Value (N=54)
Detectable neutralizing antibodies to AAV5 at baseline — no. (%)	21 (39)
Maximum titer	3212.3
No bleeds in lead-in period — no. (%)	14 (26)
Unadjusted mean annualized exogenous factor IX consumption during lead-in period — IU/yr ^c	257.3 (96.148.013)
Adjusted annualized factor IX replacement therapy infusion rate during lead-in period — mL/kg/yr ^d	72.49

 **umcg**

14



15

Table 3. Annualized Bleeding Rates (Full Analysis Population).

Type of Episode	All Episodes		Factor IX-Treated Episodes	
	Lead-in Period (N=54) ^a	Months 7–18 (N=54) ^a	Lead-in Period (N=54) ^a	Months 7–18 (N=54) ^a
Bleeding episodes				
Participants with an episode — no. (%)	40 (74)	20 (37)	37 (69)	15 (28)
Cumulative no. of episodes	136	54	118	30
Annualized bleeding rate (95% CI) ^b	4.19 (3.22–5.45)	1.51 (0.81–2.82)	3.65 (2.82–4.74)	0.94 (0.41–1.79)
Spontaneous bleeding episodes				
Participants with an episode — no. (%)	24 (44)	9 (17)	22 (41)	6 (11)
Cumulative no. of episodes	50	14	44	11
Annualized bleeding rate (95% CI) ^b	1.52 (0.80–2.50)	0.44 (0.17–1.12)	1.34 (0.87–2.06)	0.40 (0.13–1.08)
Joint bleeding episodes				
Participants with an episode — no. (%)	32 (59)	11 (20)	31 (57)	9 (17)
Cumulative no. of episodes	77	19	70	26
Annualized bleeding rate (95% CI) ^b	2.35 (1.74–3.16)	0.51 (0.23–1.12)	2.13 (1.58–2.88)	0.44 (0.19–1.00)
Traumatic bleeding episodes				
Participants with an episode — no. (%)	29 (54)	11 (20)	26 (48)	9 (17)
Cumulative no. of episodes	70	30	38	15
Annualized bleeding rate (95% CI) ^b	2.09 (1.42–3.08)	0.62 (0.31–1.23)	1.74 (1.21–2.49)	0.22 (0.11–0.43)

 **umcg**

16

Effect op noodzaak tot suppletie

- Zero-bleeds: 26% in lead-in, 63% mnd 7-12
- Factor IX gebruik: 249K/jaar afname
- Infusies: 72.5/jaar in lead-in, 2.5/jaar mnd 7-12
- Safety:

 **umcg**

17

AAV antistoffen

- Pre-existent: aantoonbaar in 38.9%
- Geen correlatie met factor IX op 18 maand tot titer van 678
 - Ofwel: 1 person met hoge titer en nauwelijks respons; FDA vereist vervolgstudie in patienten met hoge titer

 **umcg**

18

Safety

- 13% infusiereactie
 - Ernstige in een van de eerste, maar gedeeltelijk toegediend
- 20% verhoogd ALAT, 17% steroiden (2-3 mnd)
 - Komen gemiddeld lager uit, Factor IX rond 20%
- 1 HCC
 - Geen aanwijzingen voor vector integratie als oorzaak



19

Behind
the
Scenes

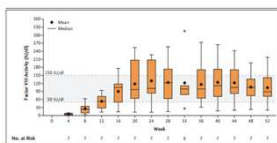


- Patient 1: geen immuunreactie, factor IX stabiel rond 30%, geen bloedingen. Inmiddels overgedragen aan HBC Chapel Hill, vanwege PhD positie in North Caroline
- Patient 2: geen immuunreactie, factor IX stabiel rond 30%, geen bloedingen. Oomzegger van patient met HCC. Reist en werkt als zzp vpk; overweegt emigratie
- Patient 3: geen immuunreactie, factor IX stabiel rond 50%, geen bloedingen. Minder pijn/gewrichtsklachten, terug in arbeidsproces.

20

Hemofilie A

- Bekende problemen zijn opgelost: groot gen, eiwit wordt niet in lever gemaakt
- Eerste resultaten waren FANTASTISCH

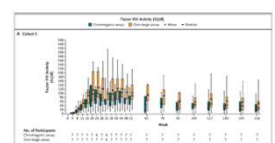
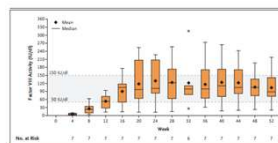


Rangarajan, New Engl J Med 2017; Pasi, New Engl J Med 2020

21

Hemofilie A, fase 1-2

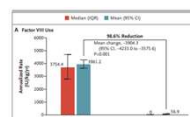
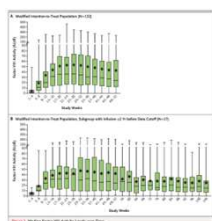
- Bekende problemen zijn opgelost: groot gen, eiwit wordt niet in lever gemaakt
- Eerste resultaten waren FANTASTISCH, maar helaas niet stabiel



Rangarajan, New Engl J Med 2017; Pasi, New Engl J Med 2020

22

Hemofilie A, fase 3



Ozelo, New Engl J Med 2022

23

Hemofilie A, veiligheid

- Leverproefstoornissen in 115/134 deelnemers
- Behandeld met steroiden, mediaan 230 dagen
- 39 deelnemers hadden andere of meer immuunsuppressie nodig



Ozelo, New Engl J Med 2022

24



25

Hemofilie A

- Firma Biomarin
- Middel is valoctocogene raxaparvovec
- Merksnaam Roctavian
- Positief advies EMA (Europees medicijnagentschap) in juli 2022
- Handelsvergunning EU in sept 2022
- Zorginstituut adviseert opname in sluis, nog geen vervolg



www.nvhp.nl
<https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>

26

Hemofilie B

- Firma CSL
- Middel is etranacogene dezaparvovec
- Merksnaam Hemgenix
- Positief advies EMA (Europees medicijnagentschap) in dec 2022
- Handelsvergunning EU in feb 2023
- 'in de sluis' geplaatst door minister van VWS, beoordeling door Zorginstituut ingezet



27

Toekomst

- Voorkómen van immuunreacties
- Interfereren met preexistente AAV antistoffen
- 'Gene editing', CRISPR-CAS
 - Allereerste toepassing is aangekondigd
- Andere vectoren (van HIV afgeleide lentivirussen)
 - Weinig natuurlijke antistoffen
 - Wordt wel ingebouwd
- Op bloedplaatjes gericht
 - Dan zou je remmers kunnen omzeilen



28