Gentherapie der Hämophilie A

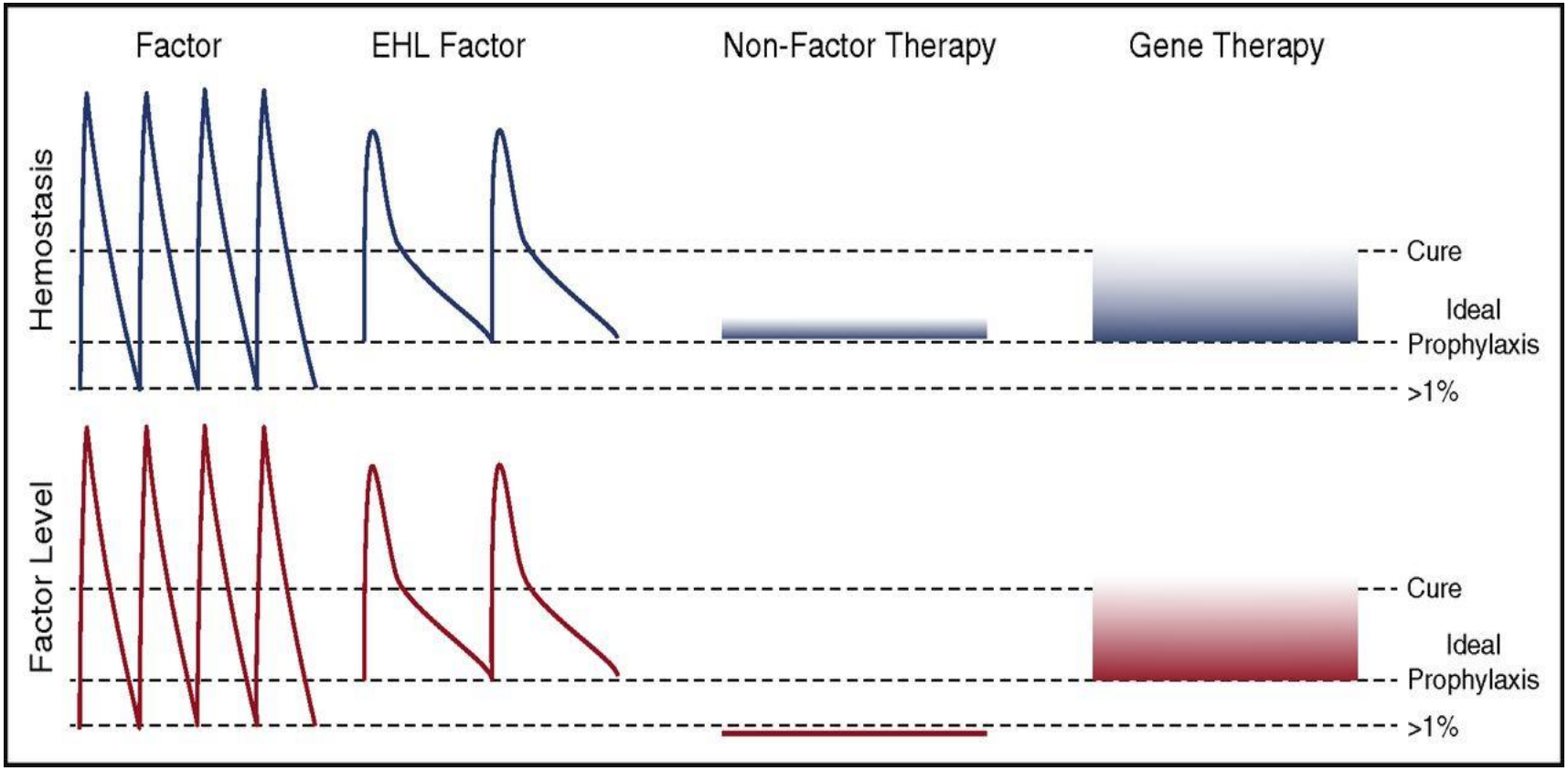
Klinische Ergebnisse

HCCC Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar

Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin

UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes



Arruda VR et al. Blood 2017

Was bedeutet Gentherapie?

- **In vivo**
  - Einfügen eines funktionstüchtigen Gens in eine Zielzelle - Gentransfer
  - Inaktivieren von Genen - siRNA

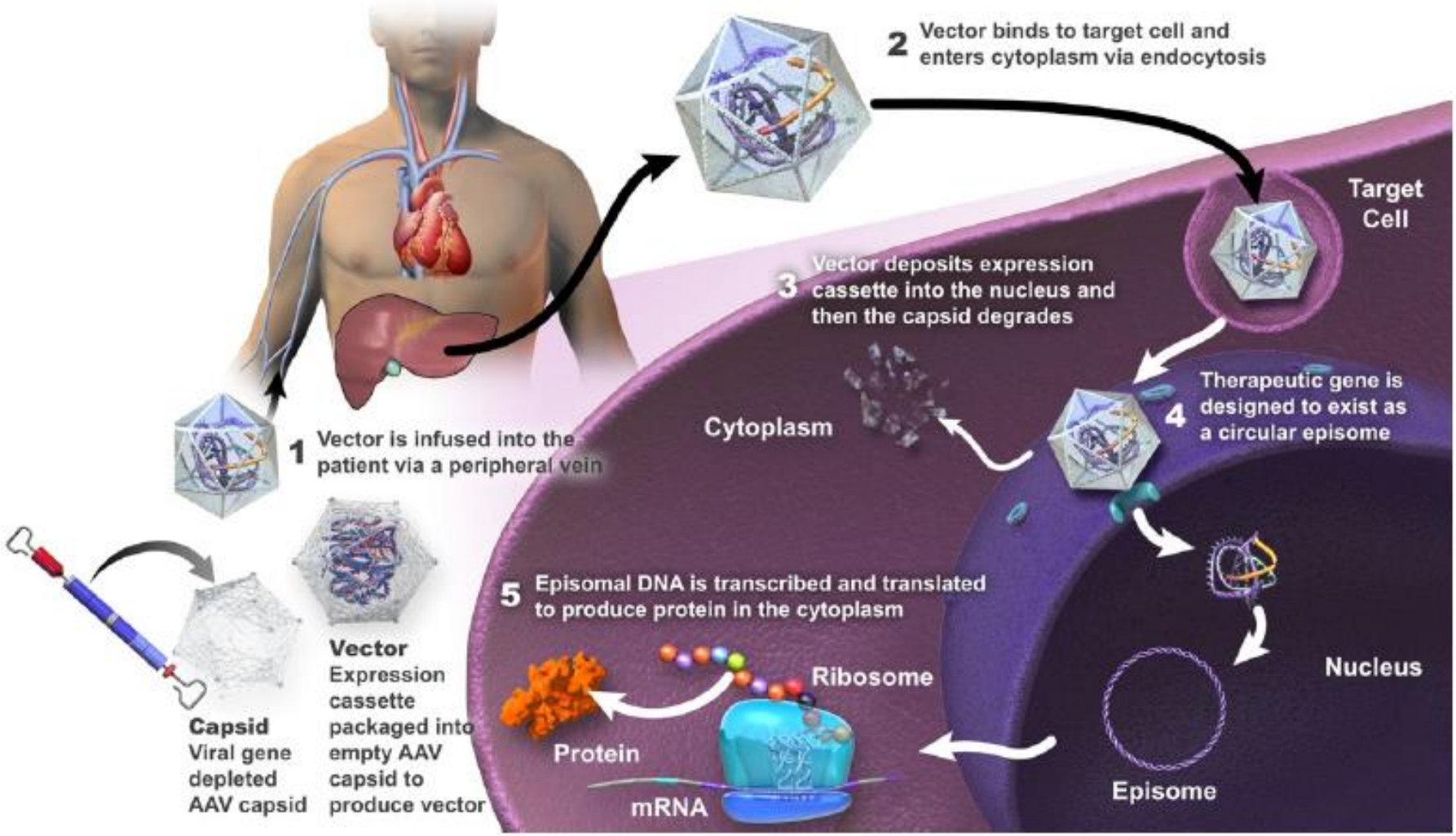
- **Ex vivo**
  - Editieren von Genen – z. B. CRISP cas9 (“Genschere”)

Was bedeutet Gentherapie?

- **In vivo**
  - Einfügen eines funktionstüchtigen Gens in eine Zielzelle - Gentransfer
  - Inaktivieren von Genen - siRNA

- **Ex vivo**
  - Editieren von Genen – z. B. CRISP cas9 (“Genschere”)

Gentransfer



Castaman G, et al. Int J Mol Sci. 2022

Gene Therapy	Adenovirus Serotype	Clinical Stage (Trial Name; ClinicalTrials.gov Identifier)	Starting Year/Status on ClinicalTrials.gov	Company
Valoctocogene roxaparvovec (AAV5-hFVIII-SQ; BMN 270)	AAV5	Phase 3 (GENEr8-1; NCT03370913; NCT03392974) [63] Phase ½ (NCT02576795) [64,65,69]	2017, active, not recruiting; 2018, active, not recruiting 2015, active, not recruiting	BioMarin
Dirloctocogene samoparvovec (SPK 8011)	AAV3	Phase ½ (NCT03003533; NCT03432520) [58]	2016, recruiting; 2018, enrolling by invitation	Spark Therapeutics; Roche
SPK-8016	AAV	Phase ½ (NCT03734588) [70]	2018, recruiting	Spark Therapeutics; Roche
Giroctocogene fitelparvovec (SB-525; PF-07055480)	rAAV6	Phase 3 (AFFINE; NCT04370054) [57] [on hold] Phase ½ (NCT03061201) [60,71]	2020, active, not recruiting 2017, active, not recruiting	Pfizer (Sangamo)
TAK-754 (previously SHP654 and BAX 888)	AAV8	Phase ½ (NCT03370172) [56]	2017, active, not recruiting	Takeda-Shire
BAY 2599023	AAVhu37	Phase ½ (NCT03588299) [67]	2018, recruiting	Bayer-Ultragenix Pharmaceutics
AAV8-HLP-hFVIII-V3	AAV8	Phase ½ (GO-8; NCT03001830) [61]	2016, recruiting	University College, London

Castaman G, et al. Int J Mol Sci. 2022

Gene Therapy	Adenovirus Serotype	Clinical Stage (Trial Name; ClinicalTrials.gov Identifier)	Starting Year/Status on ClinicalTrials.gov	Company
Valoctocogene roxaparvovec (AAV5-hFVIII-SQ; BMN 270)	AAV5	Phase 3 (GENEr8-1; NCT03370913; NCT03392974) [63] Phase ½ (NCT02576795) [64,65,69]	2017, active, not recruiting; 2018, active, not recruiting 2015, active, not recruiting	BioMarin
Dirloctocogene samoparvovec (SPK 8011)	AAV3	Phase ½ (NCT03003533; NCT03432520) [58]	2016, recruiting; 2018, enrolling by invitation	Spark Therapeutics; Roche
SPK-8016	AAV	Phase ½ (NCT03734588) [70]	2018, recruiting	Spark Therapeutics; Roche
Giroctocogene fitelparvovec (SB-525; PF-07055480)	rAAV6	Phase 3 (AFFINE; NCT04370054) [57] [on hold] Phase ½ (NCT03061201) [60,71]	2020, active, not recruiting 2017, active, not recruiting	Pfizer (Sangamo)
TAK-754 (previously SHP654 and BAX 888)	AAV8	Phase ½ (NCT03370172) [56]	2017, active, not recruiting	Takeda-Shire
BAY 2599023	AAVhu37	Phase ½ (NCT03588299) [67]	2018, recruiting	Bayer-Ultragenix Pharmaceutics
AAV8-HLP-hFVIII-V3	AAV8	Phase ½ (GO-8; NCT03001830) [61]	2016, recruiting	University College, London

Castaman G, et al. Int J Mol Sci. 2022

Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A

Phase 3-Studie GENEr8-1:

- 48 Studienzentren in 13 Ländern, Rekrutierung von 12/2017 – 11/2019
- 134 Patienten mit schwerer Hämophilie A unter FVIII-Prophylaxe
- Einmalige Infusion von $6x10^{13}$ Vektorgenomen / kg KG
- Primärer Endpunkt: Änderung der Faktor VIII-Aktivität 1 Jahr nach Infusion

Ozelo MC, et al. NEJM 2022

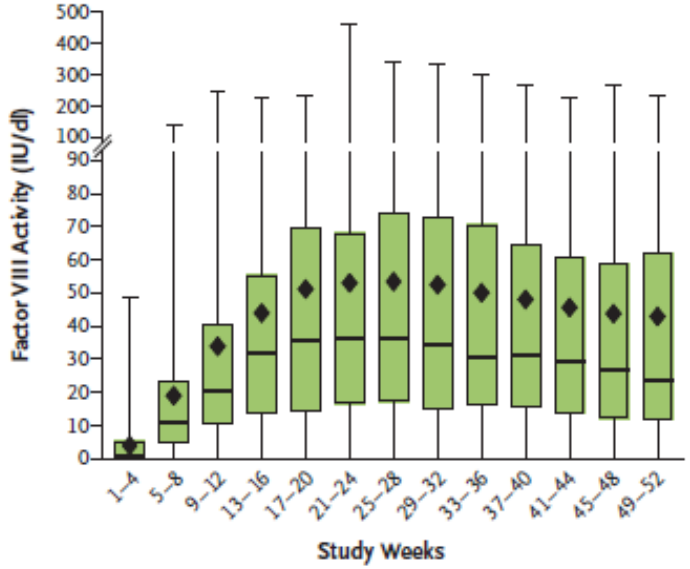
Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A

- **Wichtige Einschlusskriterien (Auswahl):**
  - Nur erwachsene Patienten ab 18. LJ
  - keine FVIII-Hemmkörper (aktuell oder historisch)
  - keine Antikörper gegen AAV5
  - keine HIV-Infektion (potentiell lebertoxische Medikamente)
  - keine relevante Lebererkrankung (Dysfunktion, relevante Fibrose oder Zirrhose)
- **Weitere Voraussetzungen für Studienteilnahme (Auswahl):**
  - keinerlei Alkoholkonsum während der Studie
  - sichere Empfängnisverhütung

Ozelo MC, et al. NEJM 2022

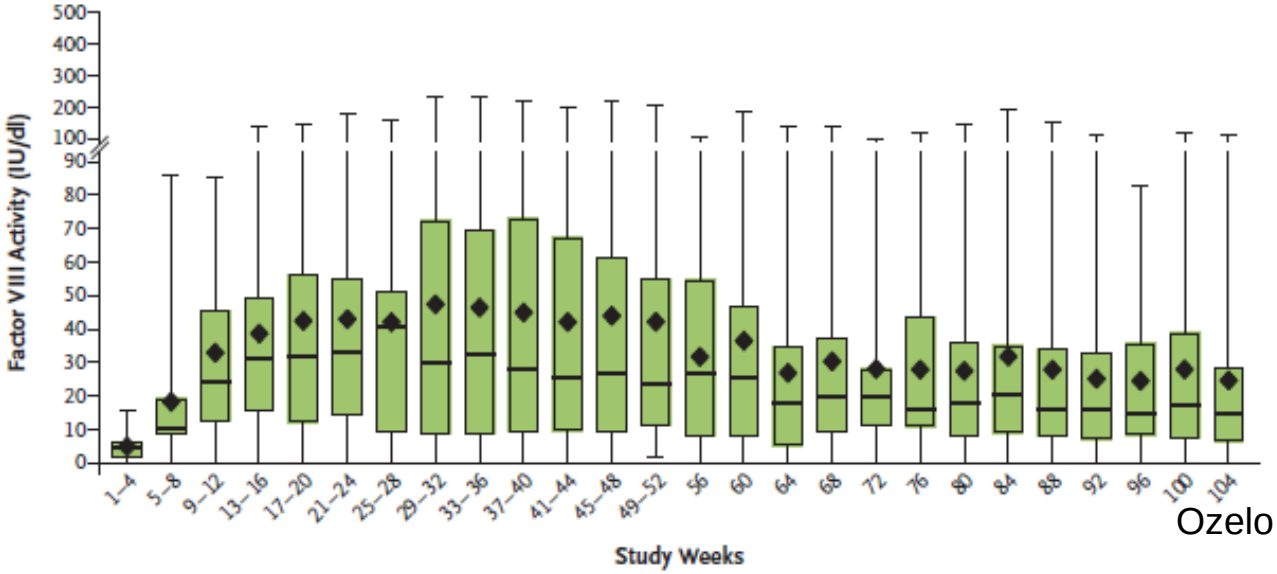
Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A

A Modified Intention-to-Treat Population (N=132)



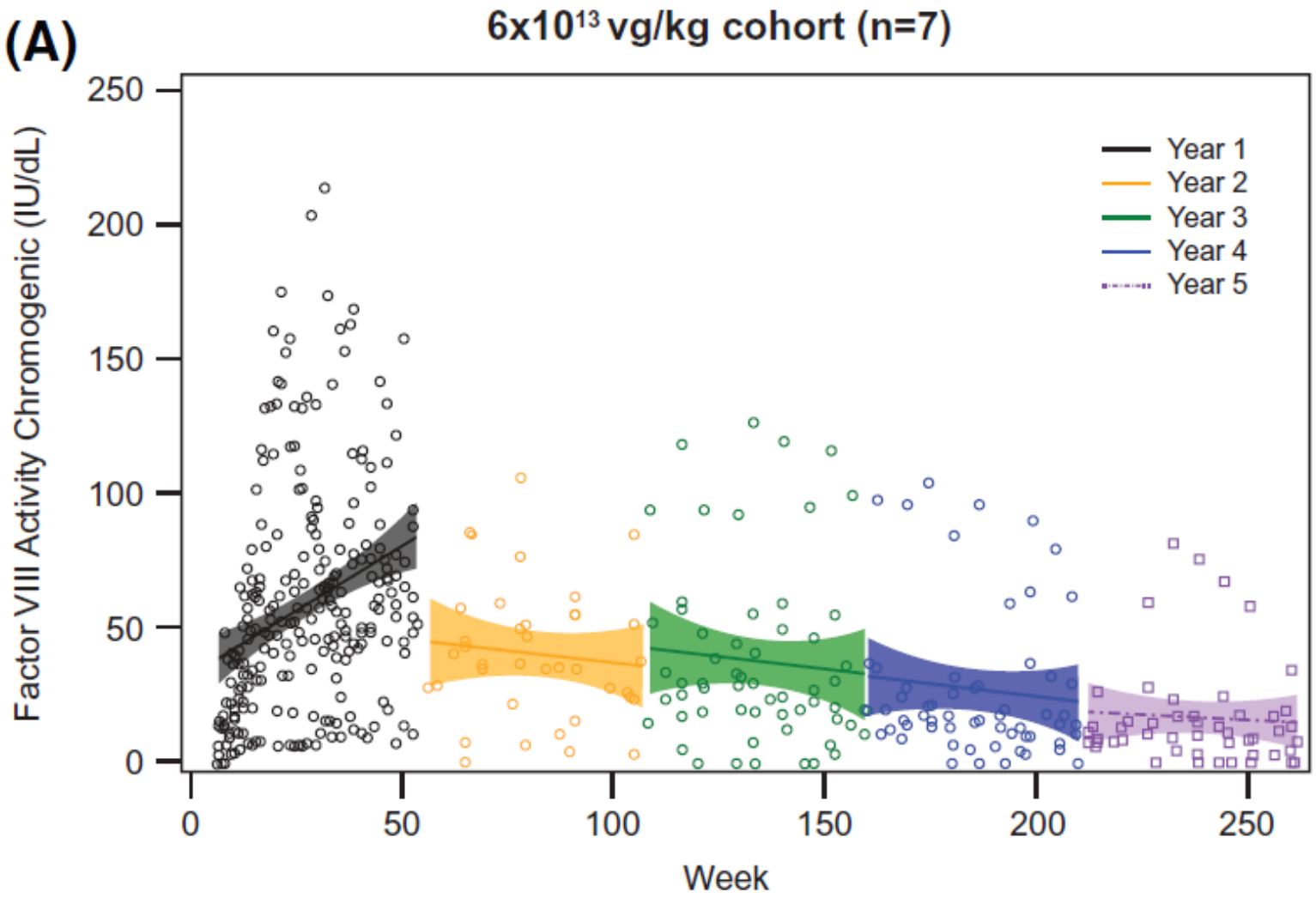
FVIII-Aktivität (mean/SD): 42,9 ± 45,5 %

B Modified Intention-to-Treat Population, Subgroup with Infusion ≥2 Yr before Data Cutoff (N=17)



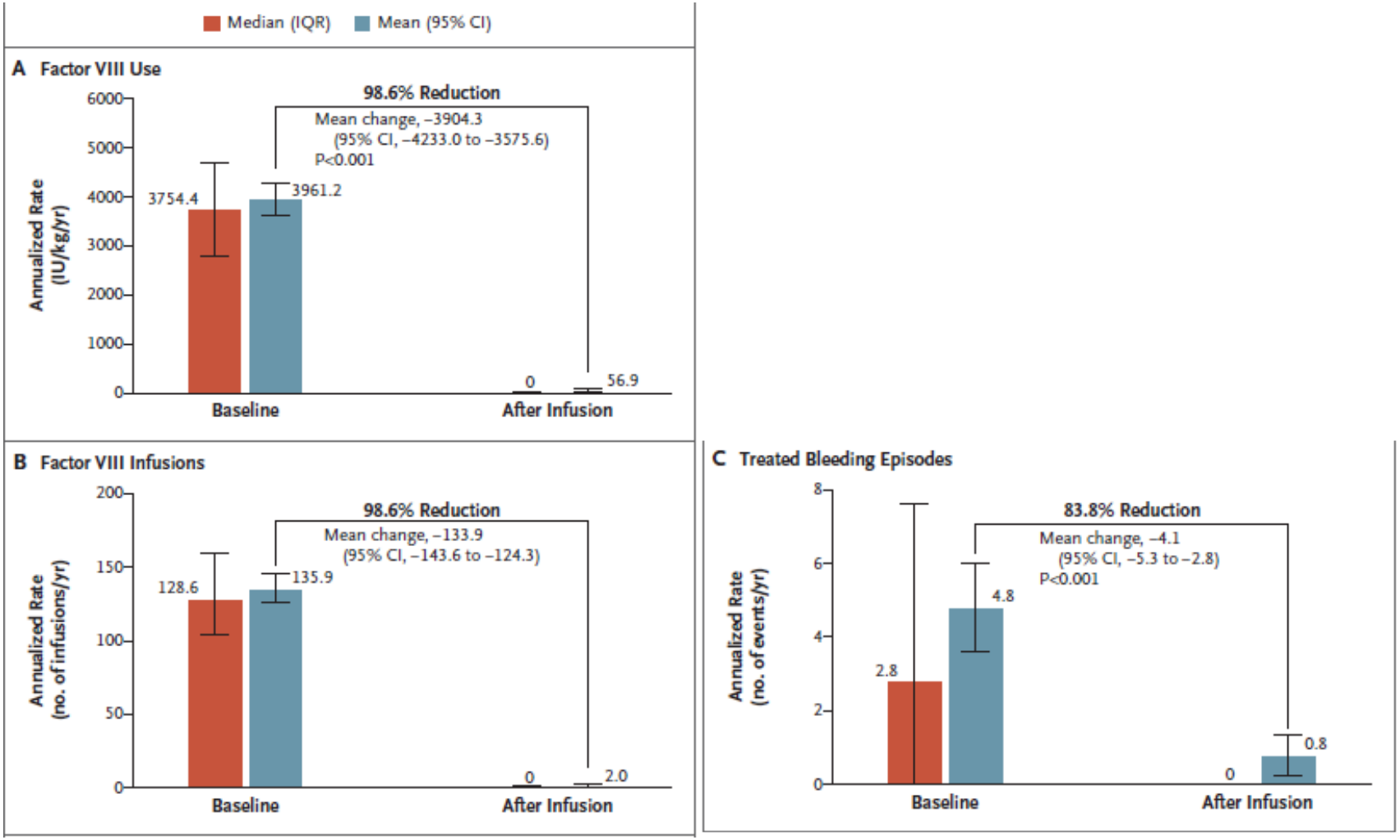
Ozelo MC, et al. NEJM 2022

Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A



Pasi KJ, et al. Haemophilia 2021

Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A



Ozelo MC, et al. NEJM 2022

Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit des klinischen Ansprechens und der Faktor-Aktivität?

Von 132 Patienten (100%):

- 50 (38%) FVIII >40% alle ohne Blutung - 0 Prophylaxe
- 66 (50%) FVIII 5-40% 97% ohne Blutung - 0 Prophylaxe
- 46 (35%) FVIII 5-<15% 85% ohne Blutung - 1 Prophylaxe
- 16 (12%) FVIII 3-<5% 77% ohne Blutung - 1 Prophylaxe
- 12 (9%) FVIII <3% 28% ohne Blutung - 4 Prophylaxe

Ozelo MC, et al. NEJM 2022

Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A

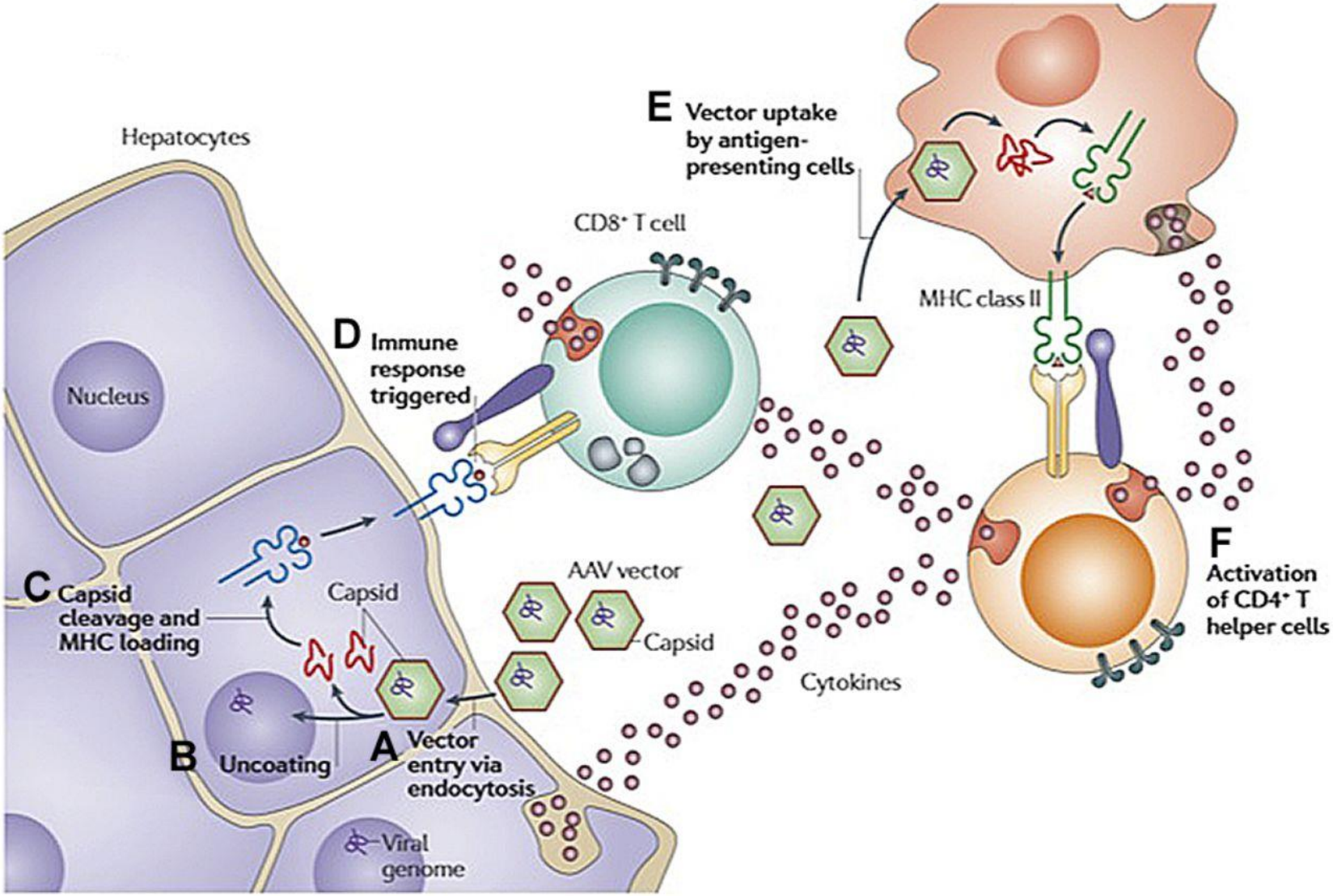
Welche Nebenwirkungen traten auf?

Von 132 Patienten (100%):

- 0% entwickelten Hemmkörper gegen Faktor VIII
- 100% entwickelten immune Antikörper gegen AAV5-Vektor
- Bislang kein Hinweis auf vermehrtes Auftreten von Malignomen
- 86% Erhöhung der Leberwerte (ALT) nach im Median 8 Wochen
- 79% Therapie mit Kortikosteroiden (im Durchschnitt über 33 Wochen)
- 72% entwickelten NW im Zusammenhang mit Kortikosteroid-Therapie

Ozelo MC, et al. NEJM 2022

Hypothesis explaining simultaneous rise in liver enzymes and decline in factor levels in AAV trials.



High KA. Blood 2012

1 Amb. Onkologie-Zentrum ←
1 Blutspende →
1 Hämostaseologie →
1 Hämophilie-Zentrum →
Barrierefreier Zugang →