

Johnny Mahlangu: Guten Tag. Mein Name ist Johnny Mahlangu. Ich bin Hämatologe am Charlotte Maxeke Johannesburg Universitätskrankenhaus. Willkommen bei diesem Webinar. Wir sprechen heute über Gentherapie bei Hämophilie, speziell über den adeno-assoziierten Virusvektor-Transfer, und werden einige aktuelle Daten zur Gentherapie, besprechen.

Die Zeiten sind spannend, und Sie können natürlich die Frage stellen: Warum ist Gentherapie so wichtig? Sie ist aus vielen Gründen wichtig. Zuerst einmal haben die meisten von uns in der Ära des Standard-Halbwertszeit-Gerinnungsfaktoren begonnen. Diese ist durch Tal- und Spitzenspiegel charakterisiert sowie natürlich auch durch eine Pharmakokinetik, die keine angemessene Prophylaxe erlaubt.

Dieser Phase folgten Produkte mit verlängerter Halbwertszeit, die uns ermöglichten, die Talspiegel zu erhöhen und so Durchbruchblutungen zu vermeiden. Und dies reduzierte auch die Blutungsbehandlungen und den Teil der Behandlung, der für die Prophylaxe vorgesehen ist. Das nächste war die Nicht-Faktor-Therapie. Ihre Wirkung wird nicht mittels Faktorspiegel gemessen, ...

...sondern mittels einer Wiederherstellung des Gleichgewichts der Hämostase, wodurch Patienten einen Schutz gegen Blutungen erreichen können. Und die letzte Errungenschaft ist natürlich die Gentherapie. Mit Gentherapie erwarten wir einen stabilen Faktorspiegel, der beinahe dem einer normalen Person entspricht. Aufregend bei Gentherapie ist, dass wir versuchen, die Produktion des Gerinnungsfaktors zu normalisieren ...

...und damit Spiegel wie bei normalen Personen zu erreichen. Ich gebe Ihnen einen Überblick über die Wissenschaft der Gentherapie. Wir alle kennen den Gerinnungsfaktor sehr gut. Bei der Gentherapie sind die Gene, die bei den Gerinnungsfaktoren eine Rolle spielen, von Bedeutung. Die DNA der verschiedenen Gene werden in den Vektor eingefügt.

Der am häufigsten verwendete Vektor ist der adeno-assoziierte Virusvektor. Wir erwarten, dass mit der Zeit andere Vektoren verfügbar werden, wie beispielsweise der Lentivirus-Vektor. Sobald das Transgen mit dem Vektor zusammengesetzt ist, wird es in eine periphere Vene des Patienten, der eine Gentherapie benötigt, infundiert.

Das Gen wird dann im Blut transportiert. Diese besonderen Vektoren wurden so modifiziert, dass sie hepatotrop wurden. Das Gen gelangt also in die Leberzellen, befindet sich dort jedoch episomal, d.h. ist nicht integriert. Wenn es sich also in der episomalen Umgebung in der Leberzelle befindet, ...

...wird es beginnen, einen Faktor zu produzieren, wie man bei einer Person erwarten würde, wenn das richtige Gen verabreicht wird. Das ist die

Wissenschaft der Gentherapie. Diese noch nie dagewesene Evolution der Gentherapie ist sehr aufregend. In den letzten Jahren haben wir viele dieser Programme gesehen. Sieben dieser Programme werden jetzt in wichtigen klinischen Studien durchgeführt.

Die meisten werden dazu neigen, das adeno-assoziierte Virus als Vektor zu verwenden. Ich habe keine Zweifel, dass wir auch andere Vektoren wie beispielsweise Lentivirus sehen werden, das bereits in einem dieser Programme benutzt wird. Die erste Anwendung war zur Hämophilie-B-Gentherapie. Wir sehen jetzt eine Zunahme der Gentherapie bei Hämophilie A.

Die Hämophilie-A-Gentherapie befindet sich zurzeit in verschiedenen Stadien der Entwicklung. Mindestens ein Programm befindet sich bereits in Phase 3. Die Mehrzahl der Programme befindet sich noch in Phase 1 oder Phase 2. Das Hämophilie-B-Programm, das bei der Gentherapie der Hämophilie geführt wurde, macht ebenfalls Fortschritte mit einer großen Anzahl Patienten.

Es gibt eine Reihe von Programmen, die sich in Phase 3 befinden sowie auch Programme, die sich in Phase 1 oder 2 befinden. Gentherapie ist natürlich nicht vollständig neu für uns. Es wurden viele Artikel publiziert, vorwiegend vorklinische Studien. In letzter Zeit wurden die Ergebnisse von Phase 1- und Phase-2-Studien in renommierten Zeitschriften veröffentlicht.

In der jüngsten Vergangenheit wurden wir 3 Arbeiten über Hämophilie-B-Gentherapie und eine Arbeit über Hämophilie-A-Gentherapie publiziert. Ich möchte Ihnen einen Überblick über die Ergebnisse dieser Publikationen im Bezug auf die Gentherapie präsentieren.

Wir berichten über Sicherheit, Wirksamkeit und andere Ergebnisse in diesem Programm.

Johnny Mahlangu: Ich beginne mit den Teilnehmern der Gentherapieprogramme. In allen vier Studien war die Mehrzahl der Teilnehmer mindestens 18 Jahre alt.

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten war zwischen 30 und 50 Jahre alt, bei 54% von ihnen handelte es sich um Erwachsene, die ihr Leben ändern wollten. Eine kleinere Anzahl Patienten, ca. 38% war zwischen 18 und 30 Jahren alt. Wir freuen uns, wenn wir mit zunehmenden Fortschritten in der Gentherapie in Zukunft auch Jugendliche aufnehmen werden können.

Wir hoffen natürlich auch, dass die Gentherapie sicher genug sein wird, um die pädiatrische Population damit zu behandeln. Eine sehr kleine Gruppe der Teilnehmer der publizierten Studien (etwa 10%) war über 50 Jahre alt.



Anhand der Baseline-Charakteristika kann man sehen, dass die Krankheit bei der Mehrzahl der Fälle mit Hämophilie A oder B schwer war.

Der Faktorspiegel lag unter 1%. Ein oder 2 aufgenommene Patienten hatten eine mäßig schwere Erkrankung. Die Erkrankung war mäßig schwer bei einem Patienten in der Nathwani-Studie, 4 Patienten in der George-Studie und einem Patienten in der Miesbach-Studie. Wichtig für uns ist es offensichtlich, zu verstehen, welchen Einfluss die Gentherapie auf unsere Patienten mit Hämophilie aller Schweregrade hat.

Wenn man die früheren Therapien betrachtet, sieht man, dass, wie erwartet, die Mehrzahl der Patienten eine Prophylaxe und eine kleine Anzahl Patienten eine episodische Behandlung erhalten hatte. Und der Genotyp? Die Mehrzahl der Fälle hatte, wie erwartet die häufigen Genotypen, Missense-Mutationen und Deletionen ...

...Inversionen wurden bei einigen Patienten beobachtet und ein Patient hatte eine Spleiß-Mutation. Der Genotyp ist also typisch für unsere Patientenpopulation. Worin bestanden also die Ergebnisse dieser bereits publizierten Programme? Ich versuche hier auf hohem Niveau zusammenzufassen. Wir können eindeutig sehen, dass fast alle Patienten von der Gentherapie profitierten.

Der niedrigste Faktorspiegel war in allen Programmen bei den meisten Patienten über der Baseline (unter 1%). Der höchste Spiegel variierte natürlich in Abhängigkeit vom Programm. In der Nathwani-Studie zum Beispiel stieg der Faktor-IX-Spiegel bis zu 10%, in der George-Studie bis zu 60%

In der Miesbach-Studie stieg der Spiegel bis zu 10%. Der höchste Spiegel wurde mit Faktor-VIII-Gentherapie erreicht und betrug 23% in der Rangarajan-Studie. Bitte beachten Sie, dass ich nicht von Spitzen- und Talspiegeln spreche. Ich spreche allgemein über die Spiegel des Faktors, die im Programm gesehen wurden. Die Blutungsraten bei Patienten nach Gentherapie ...

...waren sehr viel geringer im Vergleich zur Baseline der annualisierten mittleren Blutungsrate vor Gentherapie. Wenn man die gesamte Reduzierung der Blutungsrate betrachtet, betrug diese zwischen 70% in der Miesbach-Studie mit Faktor-IX und 96% in der George-Studie., was eindeutig die Wirkung der Gentherapie auf die Blutungsrate bei dieser Patientenpopulation zeigt.

Wenn Sie die Faktortherapie nach Gentherapie betrachten, spiegelt sie beinahe die Reduktion der Blutungsraten wider. Wir sprechen über eine beinahe 90%ige Reduktion der Anwendung des Faktors in allen



Programmen, die wir bis heute gesehen haben. Ich möchte Ihnen jetzt die einzelnen Studien zeigen, weniger die Details, als die Trends, die wir sehen.

Zuerst möchte ich Ihnen die Spark-001-Studie zeigen, in der die Patienten 5×10^{11} Vektorgenom pro Kilogramm erhielten. Sie können sehen, dass die Variabilität des Faktorspiegels der verschiedenen Patientengruppen hoch war. Der Niedrigste in der Kohorte war 14%, am höchsten 81% mit verschiedenen Faktorspiegeln dazwischen.

Beachtenswert ist, dass alle Patienten dieselbe Dosis, 5×10^{11} , erhielten, obwohl der Faktorspiegel eine große Variabilität zeigte. Ferner ist zu bemerken, dass die Expression anhaltend zu sein schien, zumindest in der Zeitperiode, die wir hier betrachten, die bei manchen Patienten bis zu einem Jahr betrug.

Die Expression scheint anzuhalten und dauerhaft zu sein. In einer anderen Studie wurde den Patienten eine Dosis des BMN 270 6×10^{13} Vektor-Genoms verabreicht. In dieser Studie sehen wir dieselbe Variabilität der Faktor-VIII-Expression. Aber wir sehen auch, dass die Expression bei manchen Patienten sehr hoch war, und zwar 150%, höher als der normale Referenzbereich.

Bei manchen Patienten scheint der Spiegel zu sinken. Dieser Trend ist sehr beunruhigend. Wir hoffen, dass der Spiegel zumindest über dem hämostatischen Spiegel bestehen bleibt, um einen Schutz vor Blutungen zu bieten. Wie können wir die Ergebnisse dieser Studien zusammenfassen?

Die derzeit publizierten Daten weisen darauf hin, dass bei den meisten Patienten eine Expression des therapeutischen Faktors aufrechterhalten wird. Wir können auch sagen, dass die Blutungsraten im Vergleich zu der Zeit vor der Gentherapie-Ära abnahmen. Wir erwarten natürlich auch, dass die Patienten weniger exogenen Ersatzfaktor benutzen werden, wenn sie weniger bluten, ...

...was in dieser Zusammenfassung ersichtlich wird. Natürlich ist der wichtigste Aspekt der Gentherapie die Sicherheit. Welche Sicherheitscharakteristika gibt es bei den Gentherapie-Programmen? Ich gebe Ihnen hier eine kurze Zusammenfassung. Wir haben keine schweren unerwünschten Ereignisse im Rahmen der Gentherapie gesehen. In anderen Worten, keine Patienten sind gestorben oder mussten als Folge der Gentherapie hospitalisiert werden.

Sobald eine Expression des Faktorspiegels begann, entwickelte keiner der Patienten Inhibitoren. Das ist ein gutes Ergebnis. Wie wir wissen, ist die Behandlung von Inhibitoren sehr kompliziert und teuer. In den derzeitigen



Gentherapie-Programmen gab es bis jetzt keine Todesfälle. Wenn wir die unerwünschten Ereignisse aller Programme zusammenfassen, ...

...scheint es so zu sein, dass zumindest bei einigen Patienten eine Infektion das häufigste unerwünschte Ereignis war. Zu einer Infektion kam es bei 6 Patienten in der Nathwani-Studie und 9 Patienten in der George-Studie. 3 Patienten hatten Fieber. Genau gesagt, Fieber bedeutet nicht Infektion, man kann aber annehmen, dass das Fieber durch eine Infektion zustande kam, die nicht identifiziert werden konnte.

Am wichtigsten ist vielleicht die Frage: wie schwer waren die unerwünschten Ereignisse? Zusammenfassend kann man sagen, dass es sich bei der Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse um Grad-1- oder -2-Ereignisse handelte und nur einige Patienten betroffen waren. Bei einem Patienten trat ein Grad-4 unerwünschtes Ereignis auf (alle Programme mit einbegriffen), was auch zeigt, dass das Sicherheitsprofil dieses publizierten Gentherapie-Programms ...

...akzeptabel zu sein scheint, worüber wir uns natürlich sehr freuen. Was wir erwarteten, als wir mit der Gentherapie begannen, ist die Entwicklung einer Entzündung der Leber, einer Transaminitis. Hier ist eine Zusammenfassung der Transaminitis, die wir im Verlauf der publizierten Studien sahen. Ich nehme vorweg, dass die Transaminitis mit Steroiden behandelbar ist.

Steroidtherapie wurde in allen Programmen zur Behandlung einer Transaminitis verwendet. Die Anzahl der Fälle in den verschiedenen Programmen variierte sehr. In der George-Studie waren nur 2 Patienten betroffen, im Faktor-VIII-Programm, der Rangarajan-Studie, waren 7 Patienten betroffen. Wenn man die Anzahl der Patienten, die keine Steroide erhielten, betrachtet, ...

...werden Sie sehen, dass dies die Mehrzahl der Fälle war, zumindest bei der Kohorte der publizierten Studien. Bei einer Zusammenfassung der Daten würde man sehen, dass zwischen der Entwicklung einer Transaminitis und dem endogenen Faktor-Spiegel nur eine geringe Korrelation bzw. eine Widersprüchlichkeit bestand. In anderen Worten, bei diesen Patienten scheint keine Korrelation zwischen einem Verlust der Expression und der Entwicklung einer Transaminitis zu bestehen.

Eine wichtige Frage erhebt sich nun, da wir mit der Gentherapie begonnen haben: Was erwarten die Patienten von der Gentherapie und wie nehmen sie sie wahr? Offensichtlich hängt es davon ab, wo sie wohnen und ob Sie Zugang zur derzeitigen Therapie haben. Ich glaube, dass die Gentherapie vielversprechend für unsere Patienten ist.



Manche Patienten sehen die Therapie als einmaliges Ereignis. In anderen Worten, es wird ein einziges Mal verabreicht und kann dann vergessen werden. Die Therapie verspricht eine Rebalanzierung der Hämostase und diese in einen stabilen Zustand zu bringen. Manche Patienten erwarten eine Heilung durch die Gentherapie, obwohl wir nicht von einer Heilung sprechen. Sie erwarten normale oder fast normale Faktor-Spiegel.

Natürlich würden wir eine jährliche Kostenersparnis durch die Gentherapie erwarten, wobei die Kosten im Vorhinein bezahlt würden. Die meisten Patienten glauben, dass sie nach einer Gentherapie ihre Hämophilie-Behandlungszentren vergessen können, die sie lebenslang besuchen müssen, um behandelt zu werden und eine Faktorthherapie zu erhalten.

Das sind einige der Erwartungen der Patienten. Aber worin besteht die Realität? Wir erwarten natürlich, dass die Gentherapie lange anhält. Wir haben eigentlich noch keine Daten, um sagen zu können, wie lange. Wir bedauern, dass sich die am meisten betroffene Altersgruppe, nämlich Kinder, noch nicht für derzeitige Gentherapie-Programme in Frage kommen.

Wir bedauern auch, dass Patienten mit einer vorbestehenden Immunität gegenüber dem adeno-assoziierten Virus sich derzeit nicht für laufende Gentherapie-Programme eignen. Dies wird sich aber natürlich mit der Zeit ändern. Es besteht Unsicherheit betreffend Dauerhaftigkeit und Unsicherheit darüber, ob Patienten erneut behandelt werden können, wenn die Expression abnimmt. Wir erwarten dass die Gentherapie zu Beginn mit hohen Kosten verbunden sein wird.

Es gibt natürlich viel Bekanntes und viel Unbekanntes. Unbekannt sind immunologische Vorgänge, zellulärer Stress und natürlich auch, ob wir im Laufe der Zeit eine Integration des Vektors in das Genom sehen werden. Wir haben dies bis heute bei Patienten noch nicht gesehen. Es gibt aber auch viel Bekanntes. Was wir wissen ist, dass wir mit der derzeitigen Gentherapie ...

...therapeutische Faktorspiegel ziemlich dosisabhängig erzielen können. Wir wissen auch, dass wir die Ersatztherapie mit exogenen Gerinnungsfaktoren reduzieren oder beenden können. Wir können auch Patienten mit einer Transaminitis mit Steroiden behandeln. Bis heute haben wir noch keine Patienten gesehen, die nach erfolgreicher Expression des Faktors Inhibitoren bilden. Es gibt noch viele mehr Unbekannte.

Wir wissen nicht, ob eine Gentherapie Patienten verabreicht werden kann, die eine aktive Infektion wie HIV, Hepatitis B oder Hepatitis C haben. Wie schon gesagt, wissen wir auch nicht, ob eine Gentherapie wiederholt Patienten verabreicht werden kann. Wir haben ein Ausbleiben der Expression gesehen. Wir müssen noch untersuchen, ob die Gentherapie bei



pädiatrischen Patienten sicher ist. Und natürlich haben wir die Insertionsmutagenese im Sinne, aber viel wissen wir nicht darüber.

Zu den Unbekannten gehören auch die Dauerhaftigkeit der Expression und natürlich, vielleicht am wichtigsten, die Faktoren, die die unterschiedliche Expression des Vektors beeinflussen, wenn dieselbe Dosis verabreicht wird. Zusammenfassend hoffe ich also, dass ich Ihnen gezeigt habe, dass derzeit einige Studien laufen.

In einigen konnte das Konzept bewiesen werden. Einige haben erste Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten produziert. Und einige sind in Studie 3-Studien übergegangen. Was die Sicherheit betrifft, möchten wir annehmen, dass diese bei der Gentherapie immer am wichtigsten angesehen wird. Die meisten von uns achten sehr genau auf die Sicherheit.

Es gibt keine Sicherheitsprofile, die besonders beunruhigend sind. Die Wirkung scheint vielversprechend zu sein. Es gibt jetzt Patienten, bei denen die Expression dauerhaft ist, zumindest in der Zeit, in der wir sie beobachteten. Einige konnten die Ersatztherapie vollständig absetzen. Es gibt Einiges, das wir nicht verstehen. Und offensichtlich müssen wir die Immunantwort, die bei manchen Patienten auftritt, verstehen.

Untersuchungen werden durchgeführt, und hoffentlich werden wir einmal verstehen, warum es bei manchen Patienten zu einer Transaminitis kommt und bei anderen Patienten nicht. Natürlich müssen wir auch immer die Risiko-Nutzen-Balance im Auge behalten. Wir wissen, dass wir einige Aspekte in der Gentherapie gut verstehen, andere aber leider nicht. Und wir hoffen, dass wir mit der Gentherapie ...

... durch weiteres Verständnis des schon Bekannten das Leben der Patienten verbessern können. Es kann natürlich eine Weile dauern, bevor Patienten, insbesondere Kinder und Jugendliche sowie Patienten mit vorbestehender Immunität einen Vorteil von dieser erstaunlichen Therapie für die Hämophilie haben. Danke für Ihre Aufmerksamkeit.

