



Gentherapie der Hämophilie

Robert Klamroth
Vivantes-Klinikum im Friedrichshain
Berlin

Interessenkonflikt

Vortrag/ Vorsitz / Beratung / Forschungsgelder

Bayer, Biotest, Biomarin,, CSL Behring, Grifols,
NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche/Chugai,
Sanofi, SOBI, Takeda

Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es für Patienten mit Hämophilie?

Prophylaxe ist die Therapie der Wahl

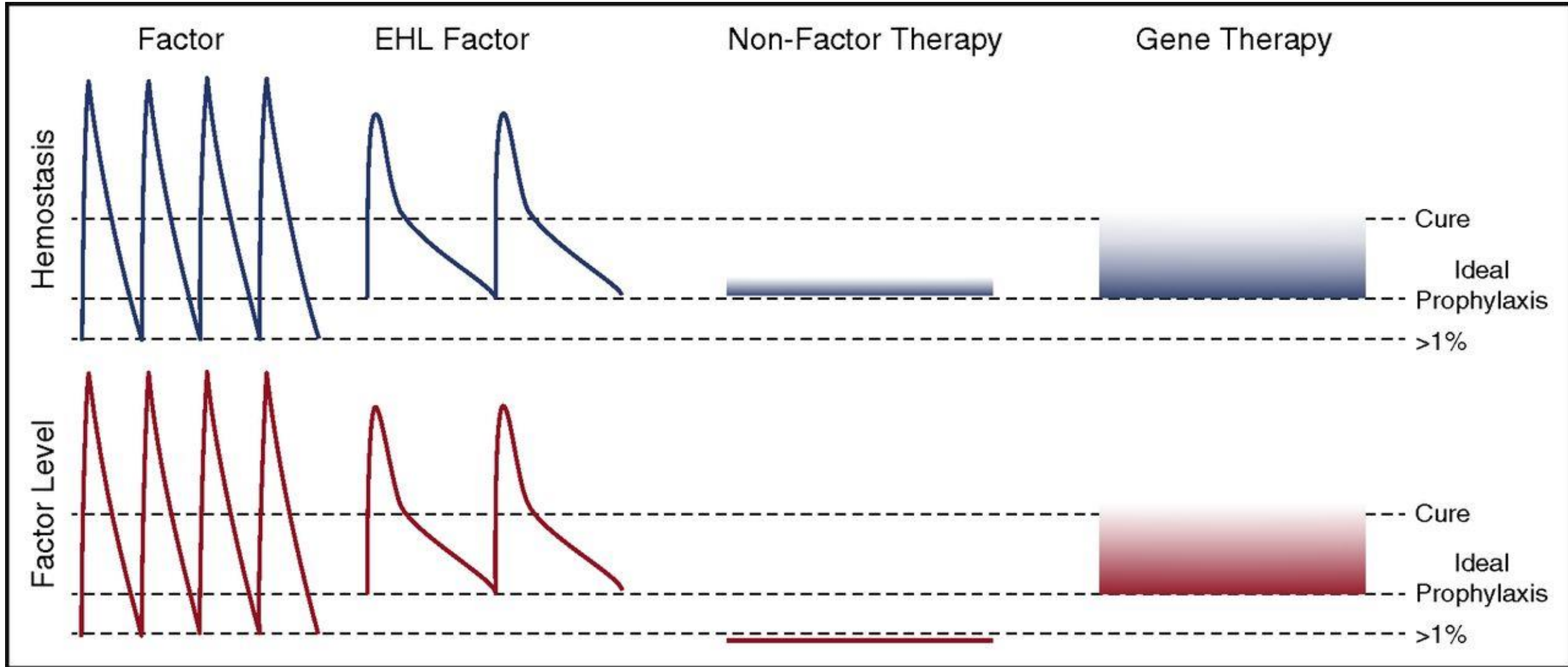
Die Vorteile einer Prophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie sind nachgewiesen.

Die Prophylaxe ist die Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Hämophilie (Rapid report, GBA Deutschland)

Die prophylaktische Therapie sollte an den Patienten angepasst werden.

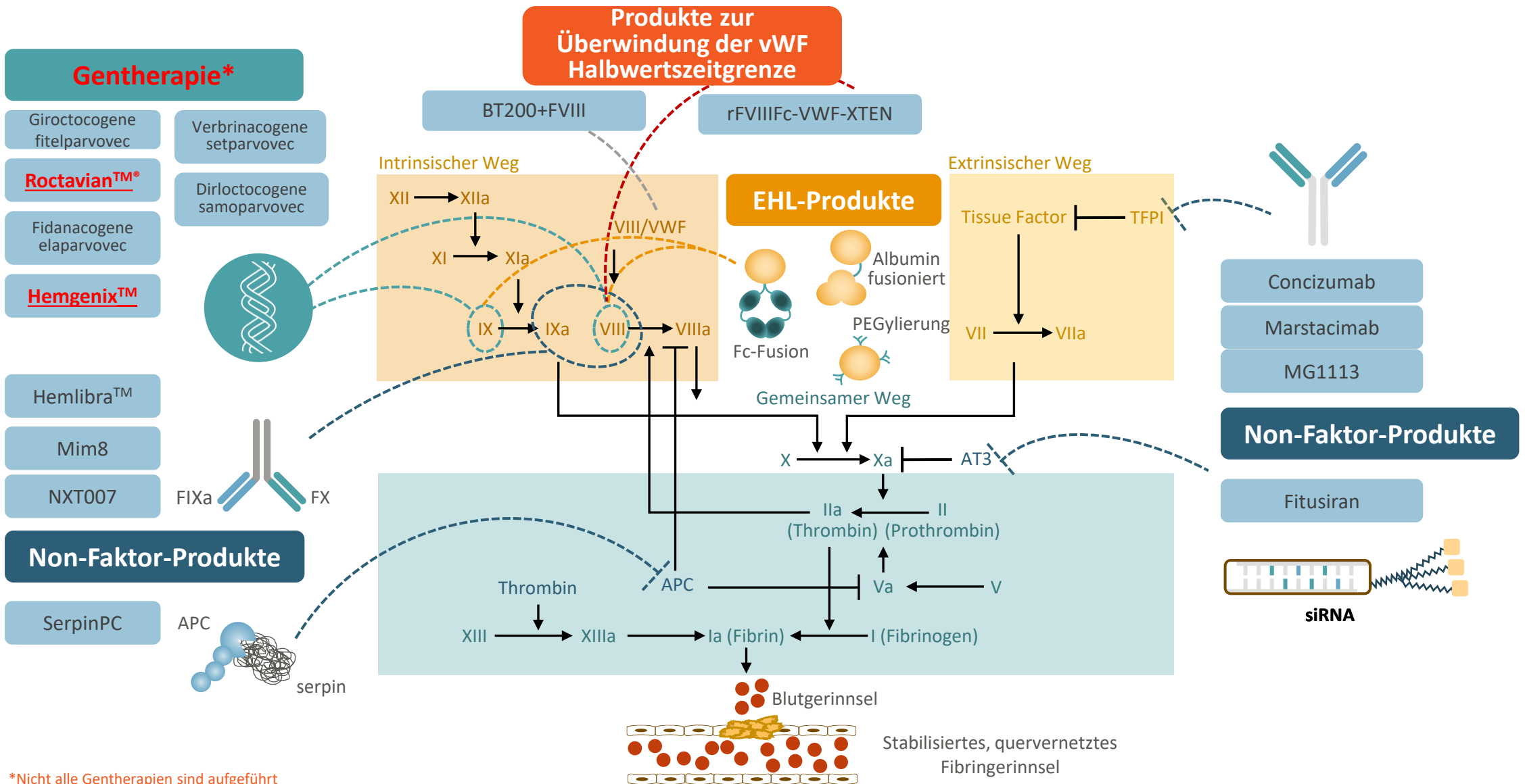
Für Patienten mit Hämophilie A werden zur Optimierung der Therapie eine PK-adaptierte Prophylaxe und Faktor VIII-Talspiegel von 3 -5% empfohlen.

Hämophilietherapie



Arruda VR, et al. *Blood*. 2017;130:2251-2256

Neue und zukünftige Hämophilie-Therapien¹⁻⁸



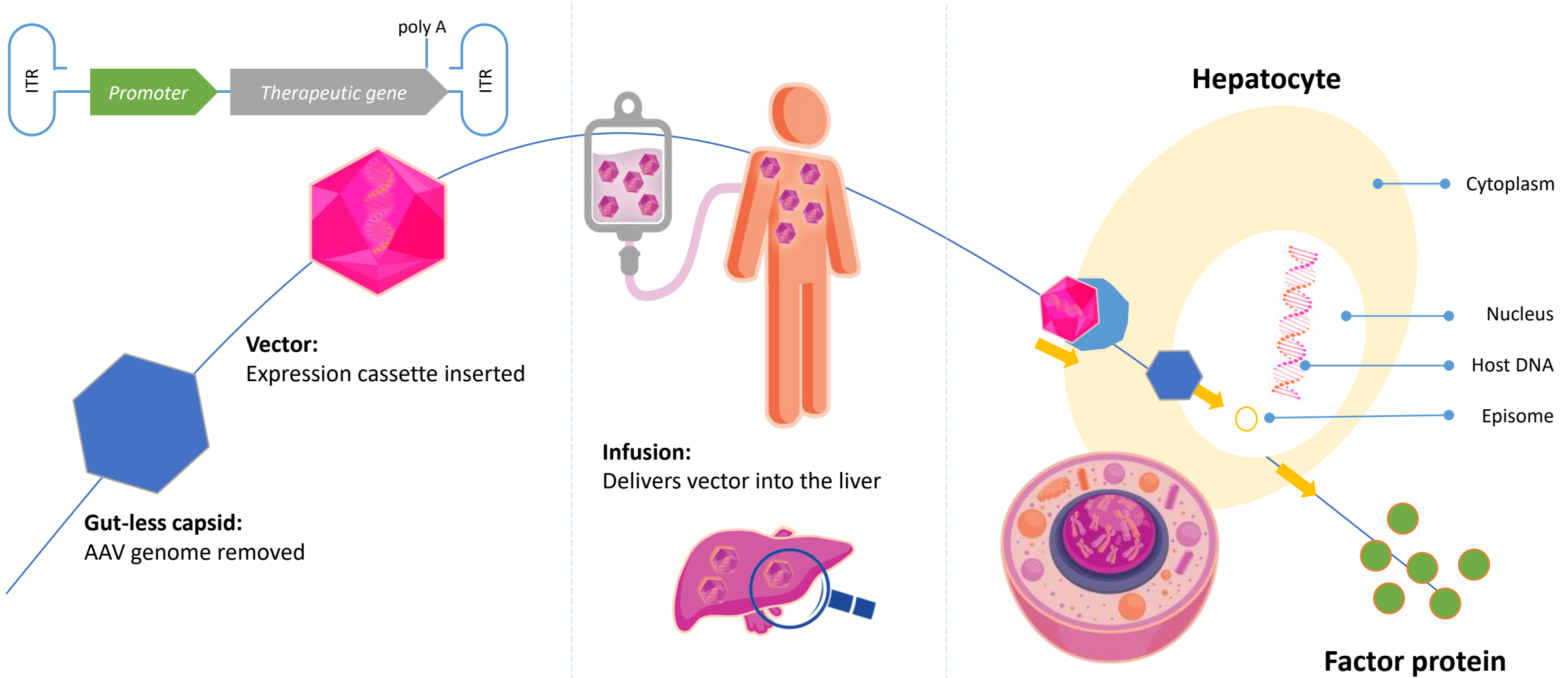
*Nicht alle Gentherapien sind aufgeführt

Alle Marken Dritter sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber. APC: Aktiviertes Protein C; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AT3: Antithrombin 3; EHL: verlängerte Halbwertszeit; PT: Prothrombinzeit; siRNA: *Small interfering RNA*; TFPI: *Tissue Factor Pathway Inhibitor*; vWF: von Willebrand Faktor

1. Modifiziert nach Peters R & Harris T. Nat Rev Drug Discov 2018. 2. Stavenuiter F et al., Hematol Educ 2013. 3. Polderdijk SIG et al., Curr Opin Hematol 2017. 4. Croteau SE et al., Am J Hematol 2021. 5. Yamaguchi K et al., ASH 2020 Abstract 1772. 6. Lewandowska M et al., Haemophilia 2022. 8. Ay C, ISTH 2021

Wie funktioniert die Gentherapie?

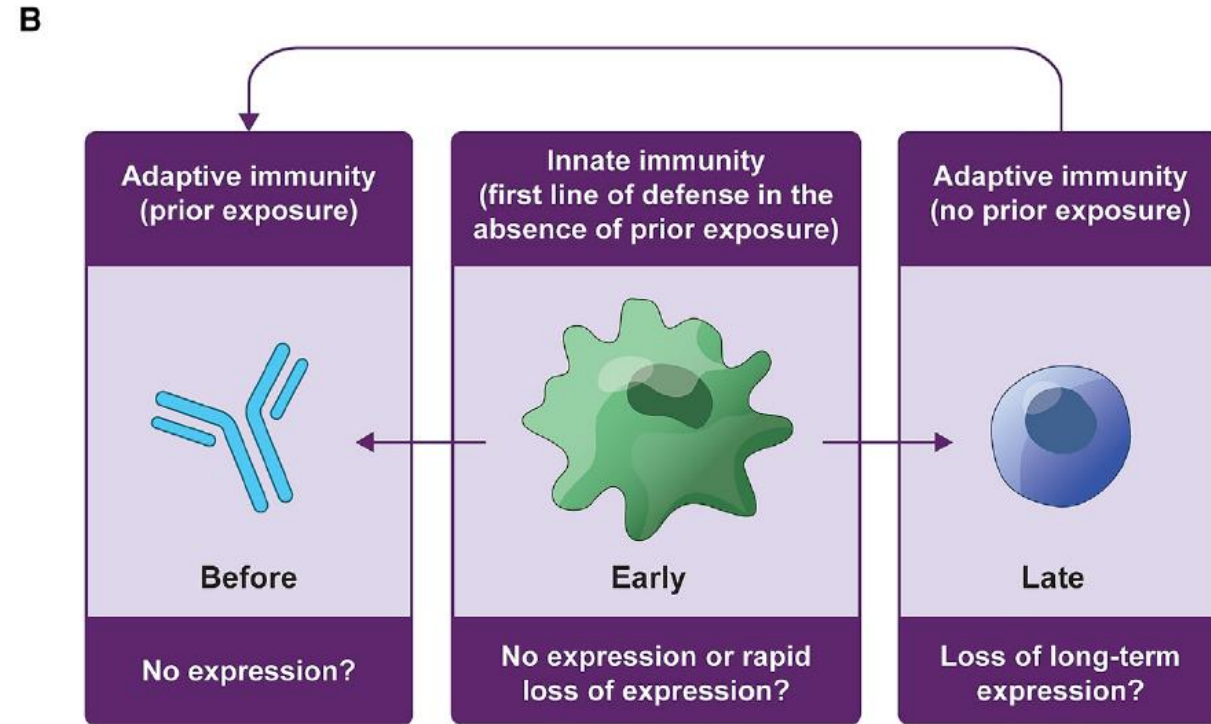
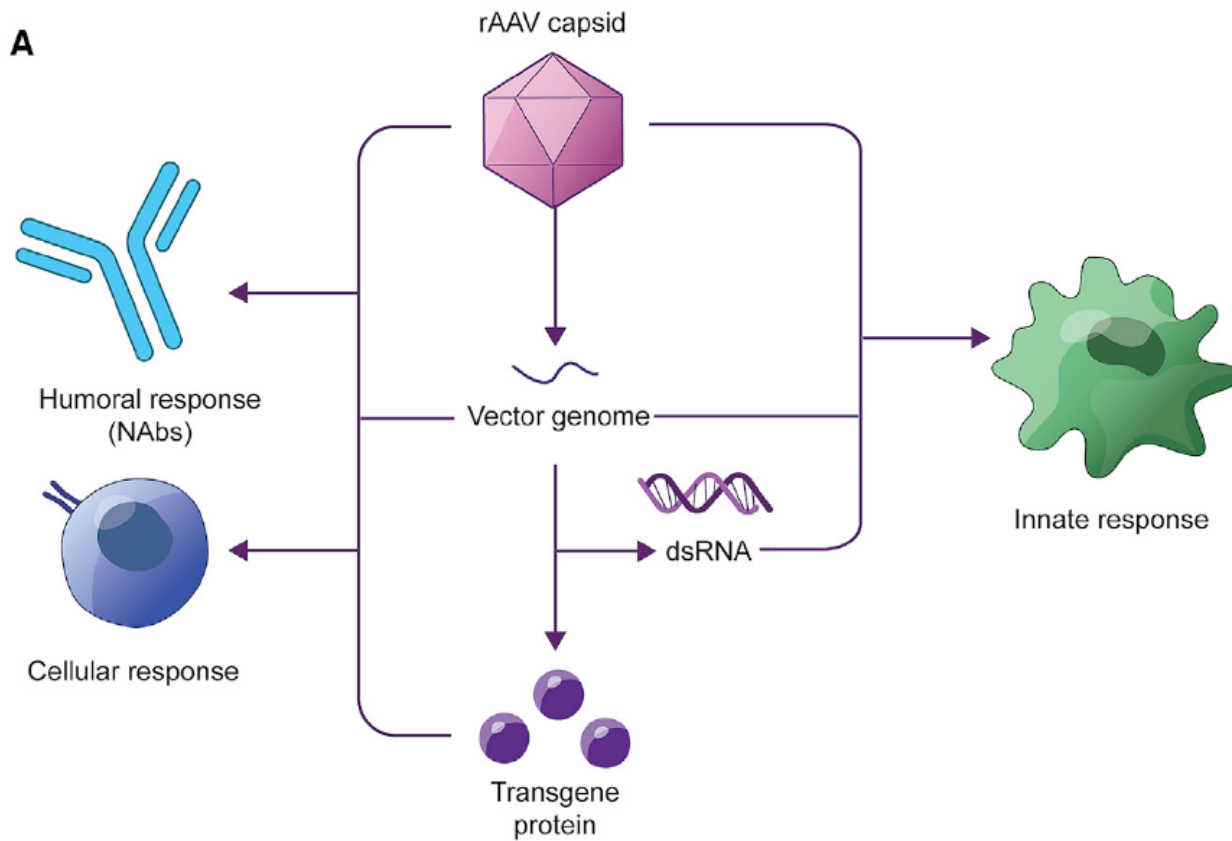
How it's done: AAV gene transfer



AAV: Adeno-associated virus; ITR: Inverted terminal repeat.

1. Evens et al. Haemophilia 2018;24(Suppl6):50-9; 2. Ohmori et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2015;13(Suppl1):S133-42.

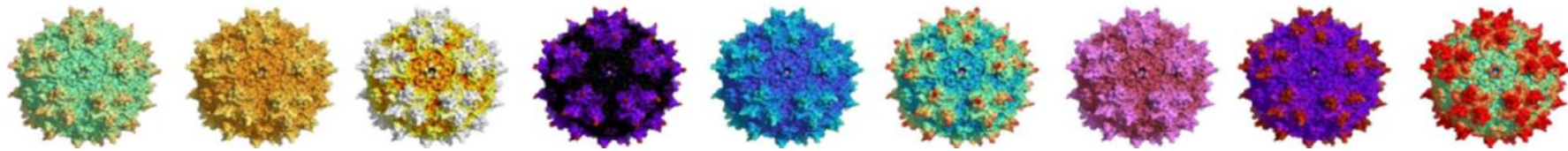
Reaktionen des Immunsystems auf rAAV



Ist jeder Patient für eine Gentherapie geeignet?

AAV-Serotypes

- AAV choice depends on packaging capacity, tissue tropism and immunogenicity¹
 - These characteristics are defined by size and serotype



Tropism ^{2,3}	AAV1	AAV2	AAV3	AAV4	AAV5	AAV6	AAV7	AAV8	AAV9
Liver	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Heart	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓
Muscle	✓	✓				✓	✓	✓	✓
Lung				✓					✓
Brain								✓	✓
Expression ^{2,3}	Medium	Low	Low	Low	Medium	Medium	High	High	High

Tropism shown in mice.

AAV: Adeno-associated virus; NAb: Neutralising antibody.

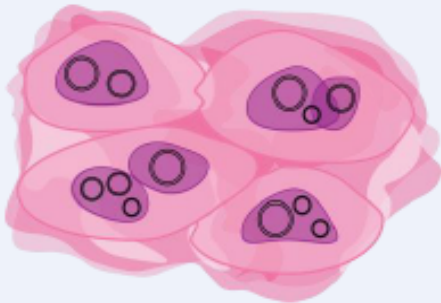
1. Pipe et al. Mol Ther 2019;15:170-8; 2. Carter 2014; 3. Miyake et al. J Nippon Med Sch 2012;79(6):394-402; 4. Dunbar et al. Science. 2018;359(6372).

Neutralisierende Antikörper gegen AAV

Absence of anti-AAV-neutralizing antibodies



Successful transduction

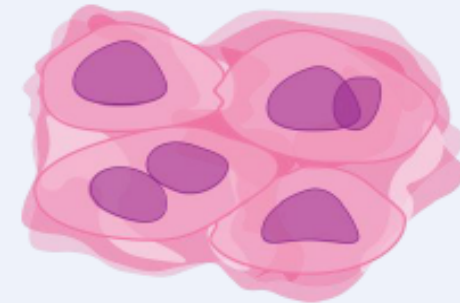


Transgene product produced

Presence of anti-AAV-neutralizing antibodies

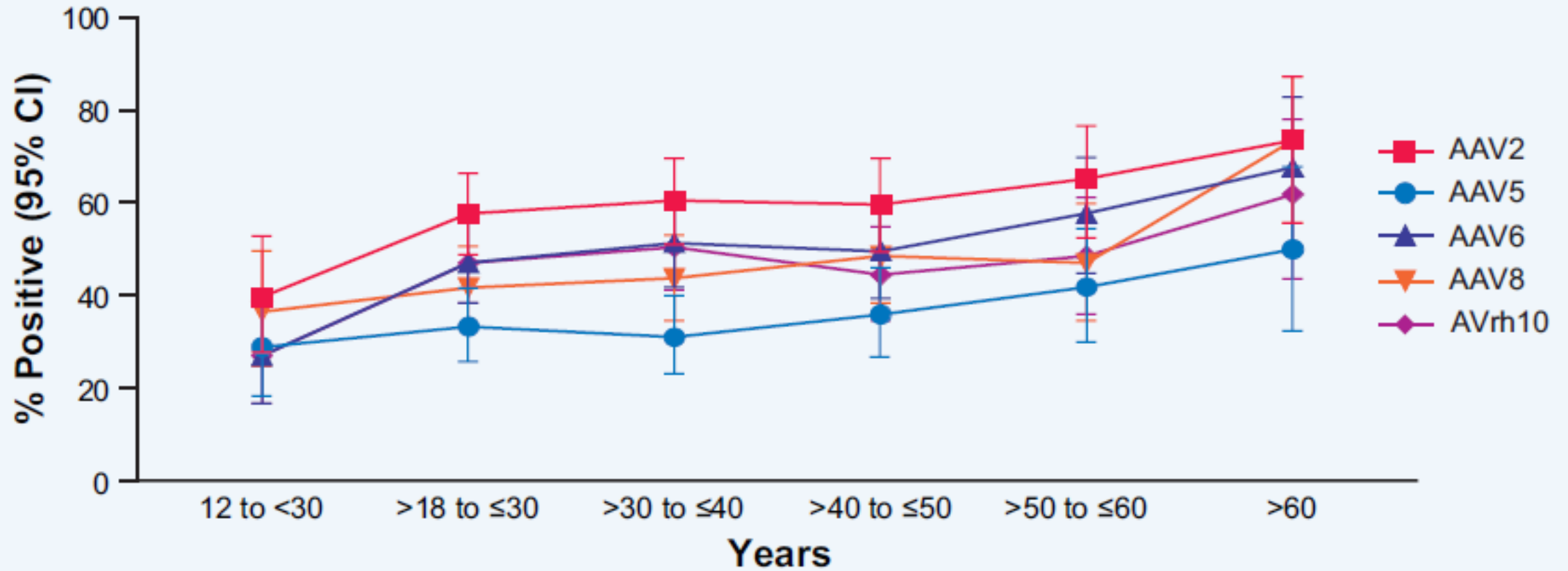


Inefficient/poor transduction



Little to no transgene product produced

Neutralisierende Antikörper gegen AAV: Seroprävalenz



Data are for the global population on day 1.
AAV, adeno-associated virus; CI, confidence interval.

Patientenauswahl für die Gentherapie

Schwere Hämophilie und > 18 Jahre

- Motivation!!!
- Lebergesundheit (Vorstellung Hepatologie)
- Keine Infektion (HIV, chronische Hepatitis)
- Kein Inhibitor
- Keine neutralisierenden Antikörper gegen AAV
 - (Ausnahme AAV5 bei Hämophilie B)
- Persönliche Voraussetzungen/Lebensplanung
 - Alkohol?
 - Familienplanung
- Welcher Patient profitiert am meisten?

WFH Shared decision making tool

SDM
WFH SHARED DECISION
MAKING TOOL

Welcome

Introduction

Reflection

Education

Summary

Welcome to the World Federation of Hemophilia Shared Decision Making Tool

When patients and clinicians make decisions together

Shared decision-making (SDM) is a process where you and your healthcare team work together to make a decision about your hemophilia care and treatment. Your decision should be made through thoughtful consideration and discussion around the following:

- Your life goals and how they are affected by your hemophilia
- The therapies that are available to you
- The available information for each therapy

WFH

Let's start >

Welchen Faktorspiegel erreicht man nach einer
Gentherapie?

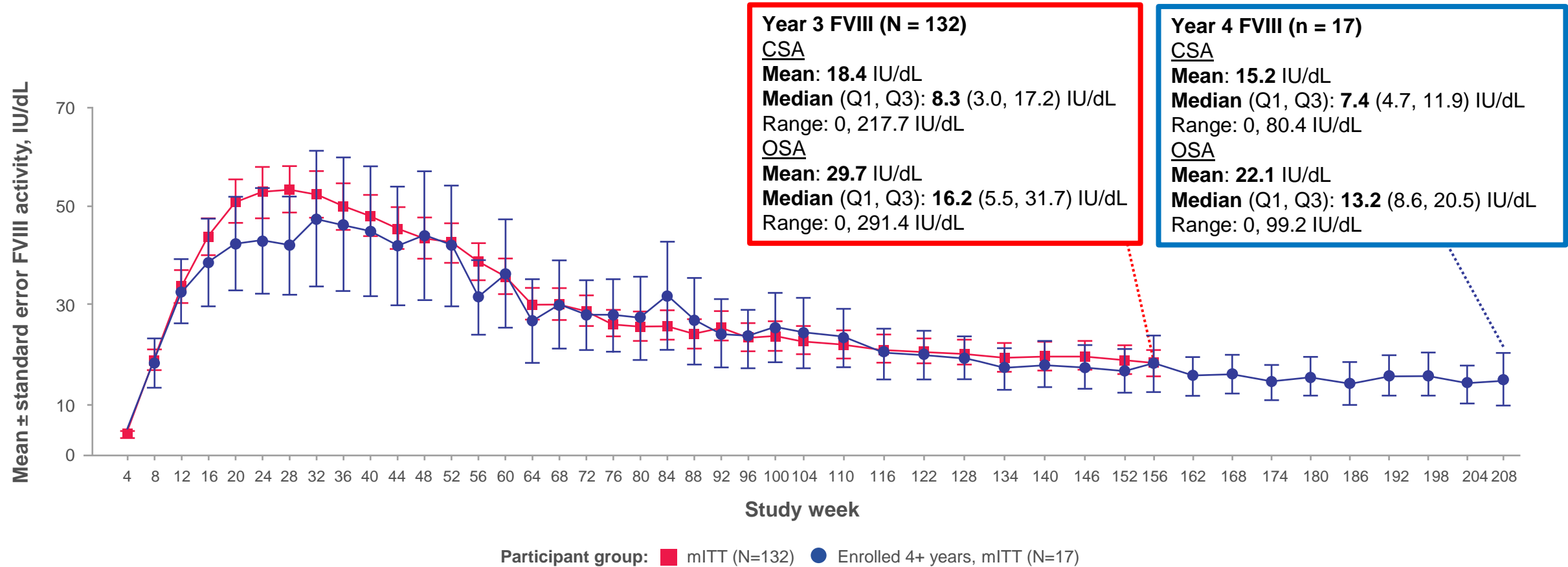
GENEr8-1 mITT Population

- 132 HIV-negative Patienten mit schwerer Hämophilie A (mITT Population)
 - Keine Hemmkörper
 - Keine Antikörper gegen AAV5
- Infusion mit 6x10¹³ vg/kg Valoctocogene roxaparvovec
- Endpunkte
 - Annualisierte Blutungsrate (primär)
 - FVIII Aktivität (sekundär)
 - FVIII Verbrauch (sekundär)
 - Lebensqualität (sekundär and tertiär)

Baseline Characteristics	mITT (N = 132)
Age at enrollment, years (mean ± SD)	31.4 ± 10.1
Male sex	132 (100)
Ethnicity^a	
White	94 (71.2)
Asian	19 (14.4)
Black or African American	15 (11.4)
Hawaiian or Pacific Islander	1 (0.8)
Not provided ^b	3 (2.3)
Hispanic or Latino ethnicity	7 (5.3)
Number of problem joints at study initiation^c	
0	95 (72.0)
1	17 (12.9)
2	9 (6.8)
3	8 (6.1)
>3	3 (2.3)
BMI, kg/m², (mean ± SD)^d	25.3 ± 4.6

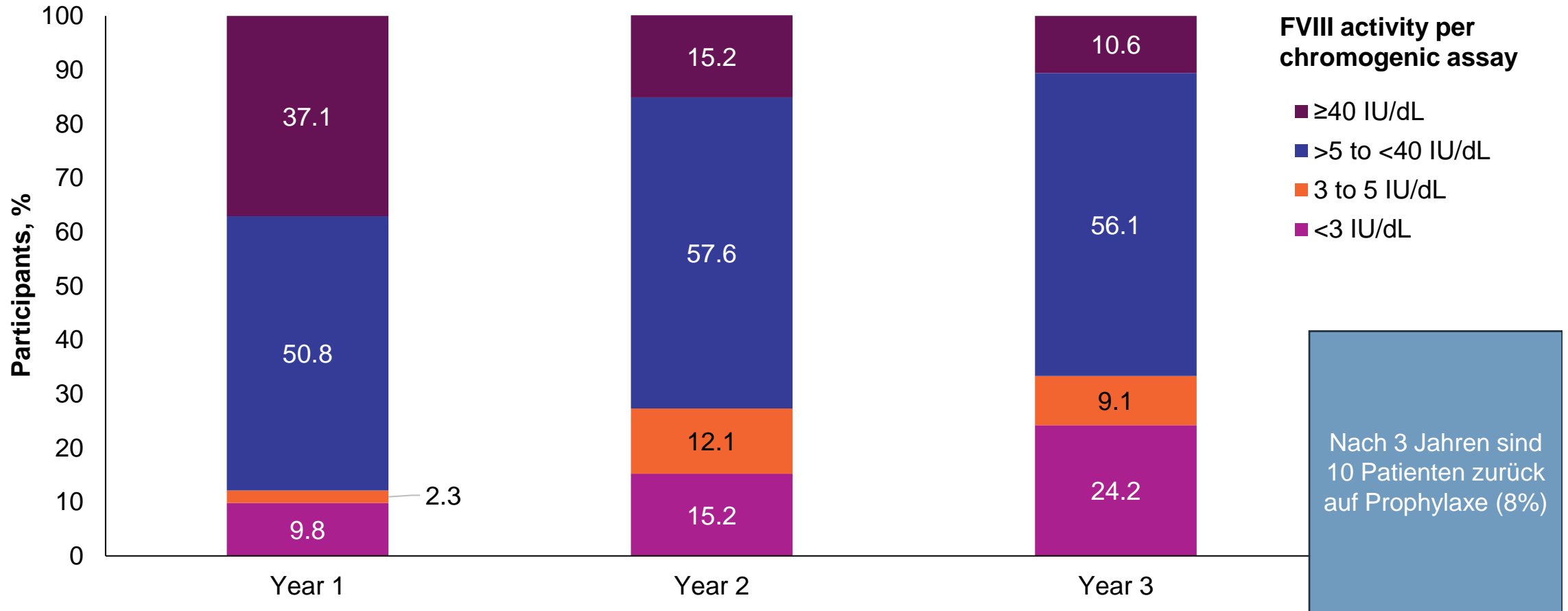
^aRace and ethnic group were reported by the participants. ^bDue to patient privacy laws. ^cProblem joints were identified by the investigators at baseline and were defined as joints with any of the following symptoms: chronic joint pain, chronic synovitis, hemophilic arthropathy, limited motion, or recurrent bleeding; ^dBMI is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Data are n (%) unless otherwise indicated. BMI, body mass index; HA, hemophilia A; HIV, human immunodeficiency virus; IV, intravenous; mITT, modified intent-to-treat; SD, standard deviation.

GENEr8-1: FVIII Aktivität über bis zu 4 Jahre



For participants who discontinued the study, missing FVIII values post-discontinuation were imputed to be 0 IU/dL through the data cutoff date for the analysis. CSA, chromogenic substrate assay; FVIII, factor VIII; mITT, modified intent-to-treat; OSA, one-stage assay; SE, standard error; Q, quartile.

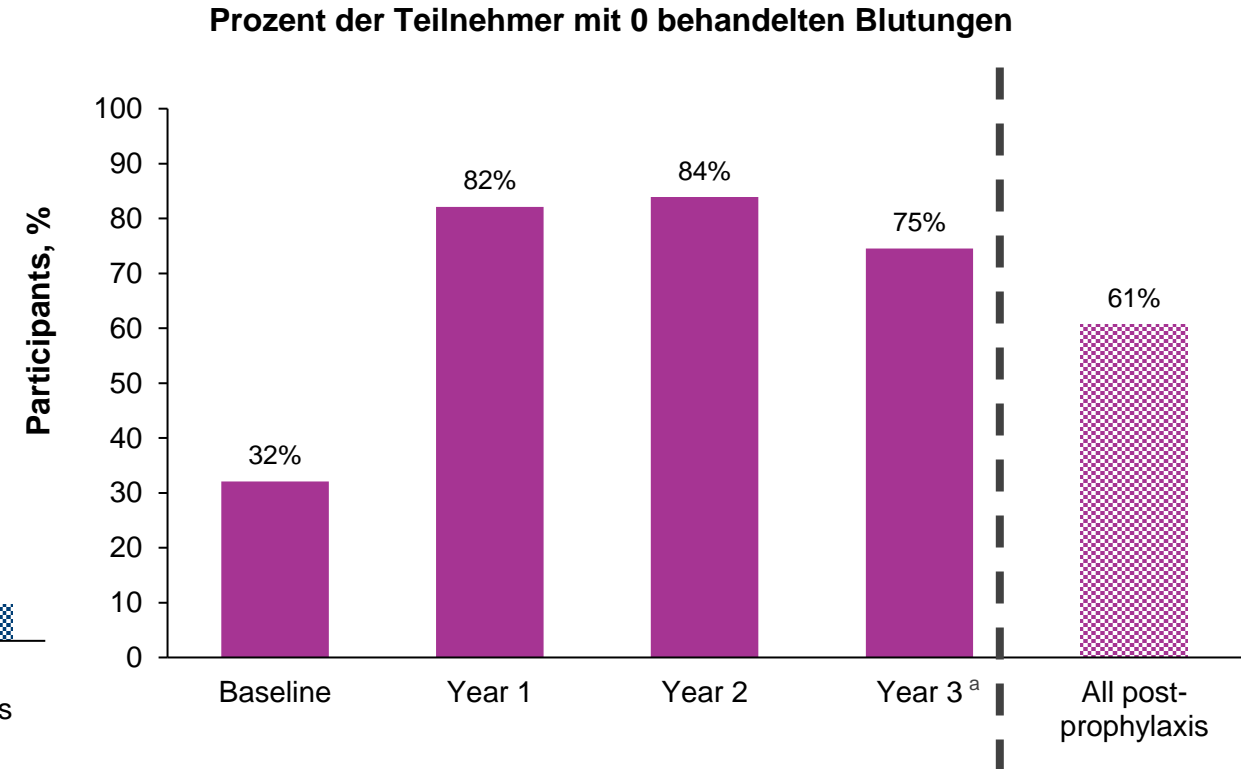
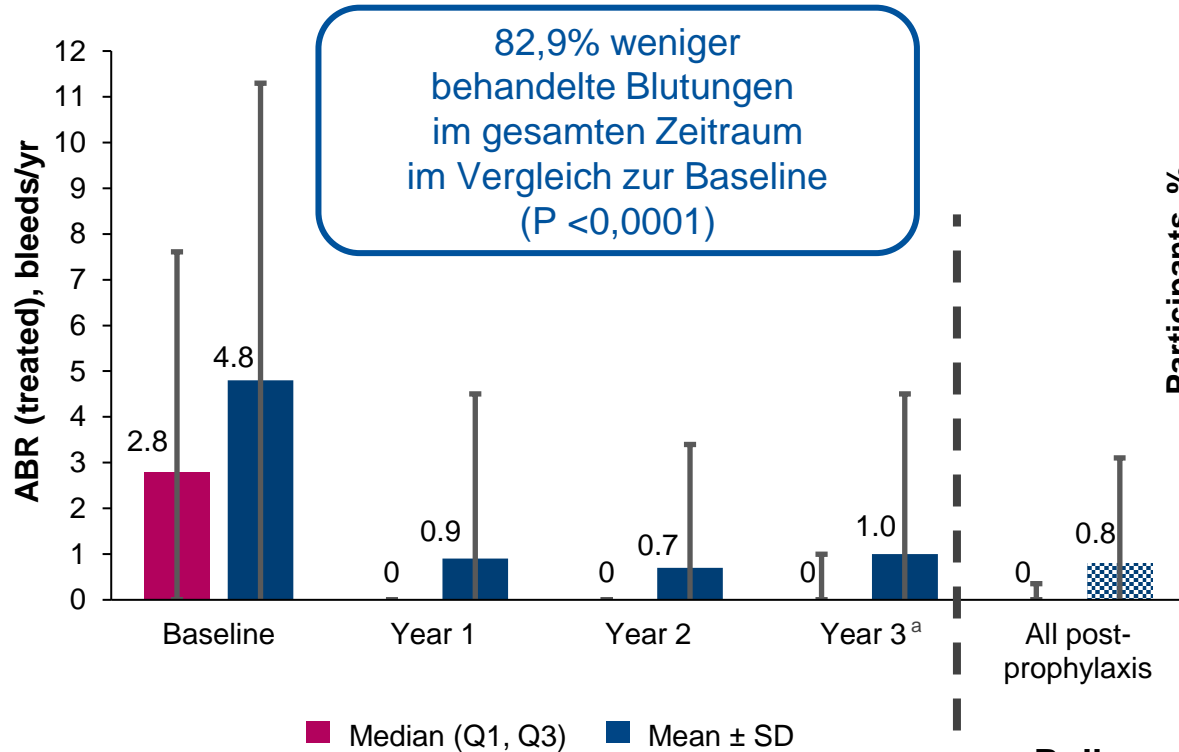
Verteilung der Faktor VIII Aktivität nach 1,2 und 3 Jahren



mlTT population (N = 132)

Values for participants who discontinued were imputed as 0.
FVIII, factor VIII; mlTT, modified intent-to-treat.

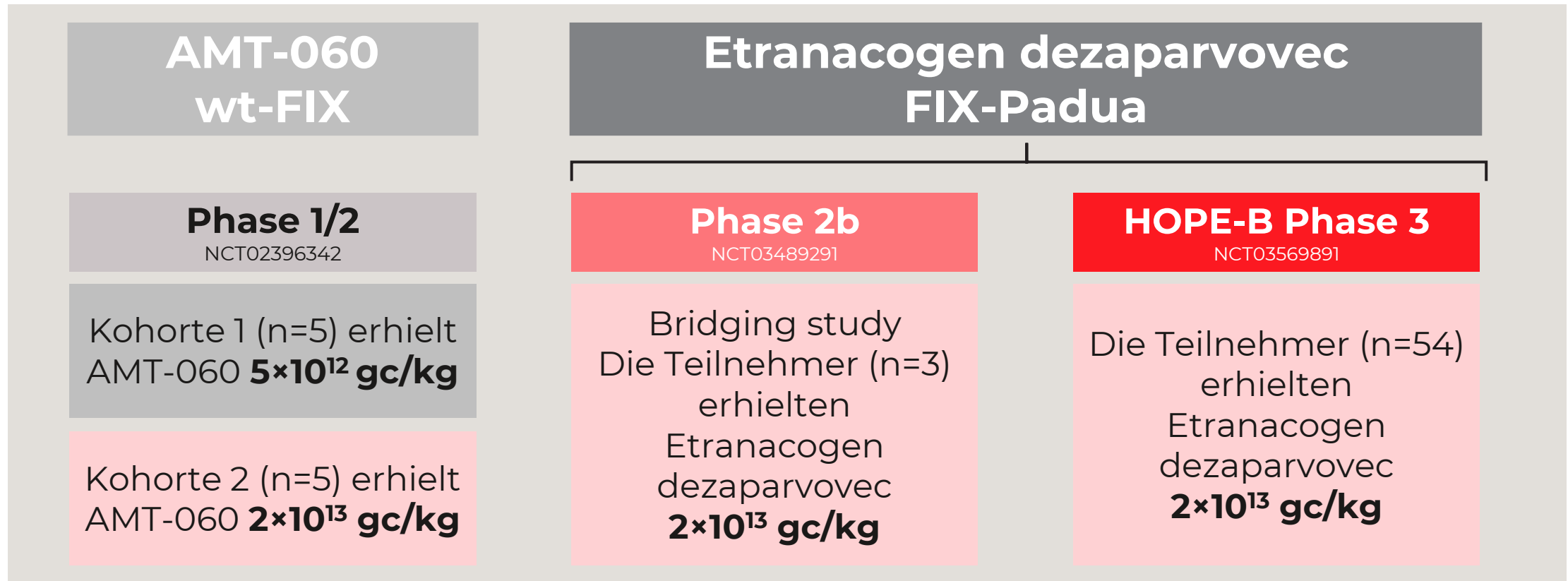
Rate behandelte Blutungen über 3 Jahre



Rollover population (N = 112)

Missing data were not imputed. ^aYear 3 data were based on N = 110 due to participants who discontinued from the study. ABR, annualized bleeding rate; SD, standard deviation; Q, quartile.

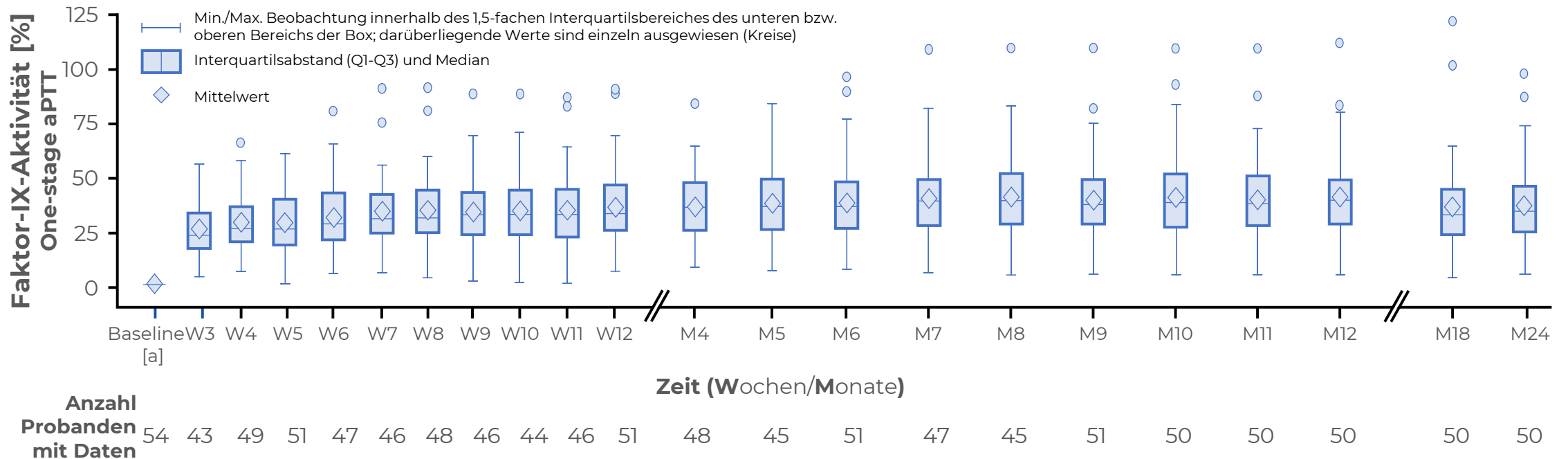
Gentherapie bei schwerer/ moderat-schwerer Hämophilie B



gc/kg, (vector) genome copies (Vektor-Genom-Kopien) je Kilogramm Körpergewicht.; HOPE-B, Health Outcomes with Padua gene; Evaluation in Hemophilia B (NCT03569891)
1. Miesbach W, et al. *Blood* 2018; 131:1022–1031. 2. von Drygalski A, et al. *Blood Adv* 2019; 3:3241–3247. 3. Pipe SW, et al. Vortrag auf der 62. ASH-Tagung, Dezember 2020

HOPE-B Studie: FIX-Aktivität¹

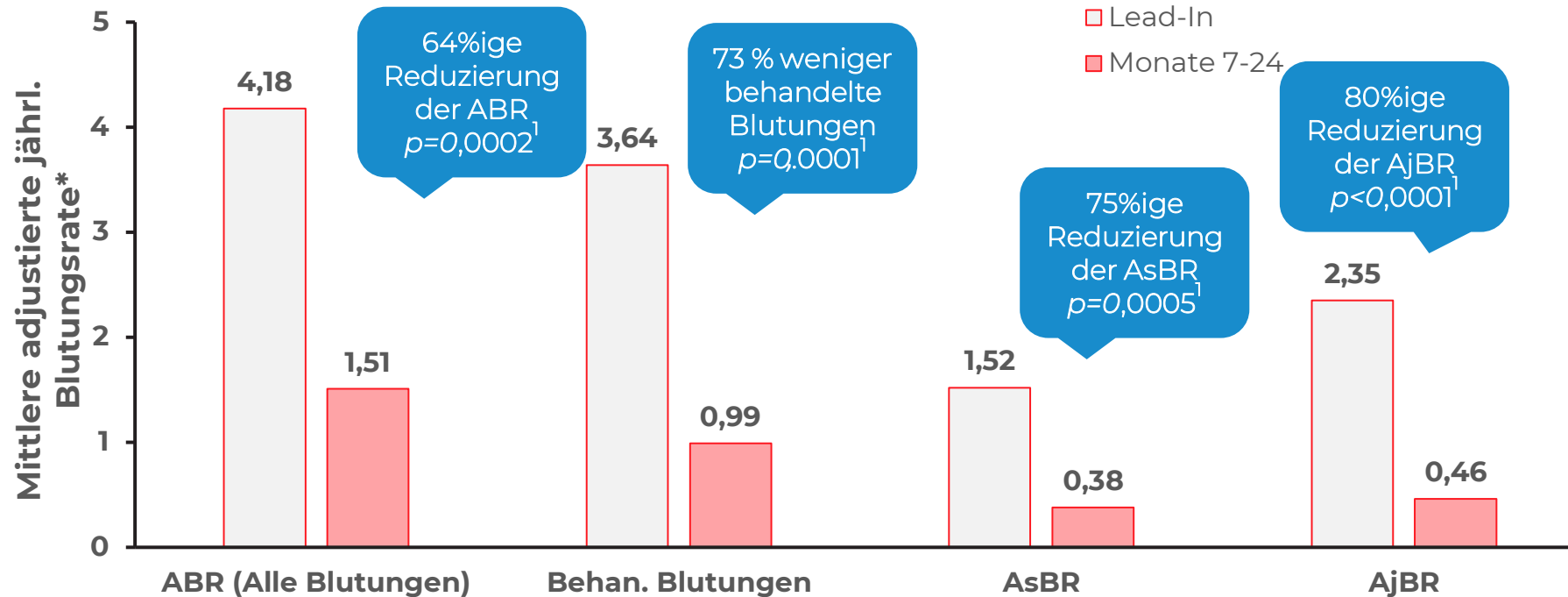
Mittlere FIX Aktivitätsspiegel nach **18 Monaten: 36,9 IU/dL** (SD ± 21,4; Range 4,5–122,9; Median 33,55 IU/dL)
 und **36,66 IU/dL** (SD ±19,0; Range 4,7-99,2; Median 33,85 IU/dL) im **Monat 24** (n=50)²



*Unverfälschte zentrale Labordaten (der Besuch fand nicht innerhalb der 5fachen Halbwertszeit statt). aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; CSR = klinischer Studienbericht; FAS = vollständiger Analysesatz; FIX Faktor IX; M = Monat; W= Woche. „Unverfälscht“ bedeutet, dass die Blutentnahme nicht innerhalb von 5 Halbwertszeiten der exogenen FIX-Einnahme erfolgte. Für die Analyse wurden die FIX-Werte ab der Woche 3 verwendet. Sowohl das Datum als auch die Uhrzeit der der exogenen FIX-Gabe (Beginn) als auch die Blutentnahme wurden bei der Bestimmung der Kontamination berücksichtigt. Bei Probanden, die nach dem AMT 061 keine unkontrollierten Werte im Zentrallabor aufwiesen, wurden die Werte nach der Basislinie gleich ihrem Ausgangswert gesetzt. Der untere und obere Rand des Kastens entsprechen dem Interquartilsbereich, dem 25. und 75. Perzentil. Die Linie in der Mitte des Kastens entspricht dem Median. Die Whisker (horizontale Linien, die mit vertikalen Linien) zeigen die niedrigste und die höchste Beobachtung innerhalb des 1,5-fachen Interquartilsbereiches des unteren bzw. oberen Bereichs der Box. Die Raute ist das arithmetische Mittel. Alle Punkte außerhalb der Whiskers liegen, sind einzeln aufgetragen. Der Ausgangswert der FIX wurde auf der Grundlage des Schweregrads der Hämophilie B, der auf dem Fallberichtsformular dokumentiert war, berechnet. Wenn der Proband einen dokumentierten schweren FIX-Mangel hatte (FIX-Plasmaspiegel < 1 %), wurde sein Wert der FIX-Aktivitätswert zu Beginn der Studie mit 1 % angesetzt. Bei einem dokumentierten mittelschweren FIX-Mangel (FIX-Plasmaspiegel ≥ 1 % und ≤ 2 %) wurde der Ausgangswert der FIX-Aktivität mit 2 % angesetzt. Der Standardfehler wurde bei Studienbeginn nicht angegeben.

1. Pipe SW et al, ASH 2022 <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper166135.html> 2. Fachinformation HEMGENIX®

HOPE-B: Rate der behandelten Blutungen

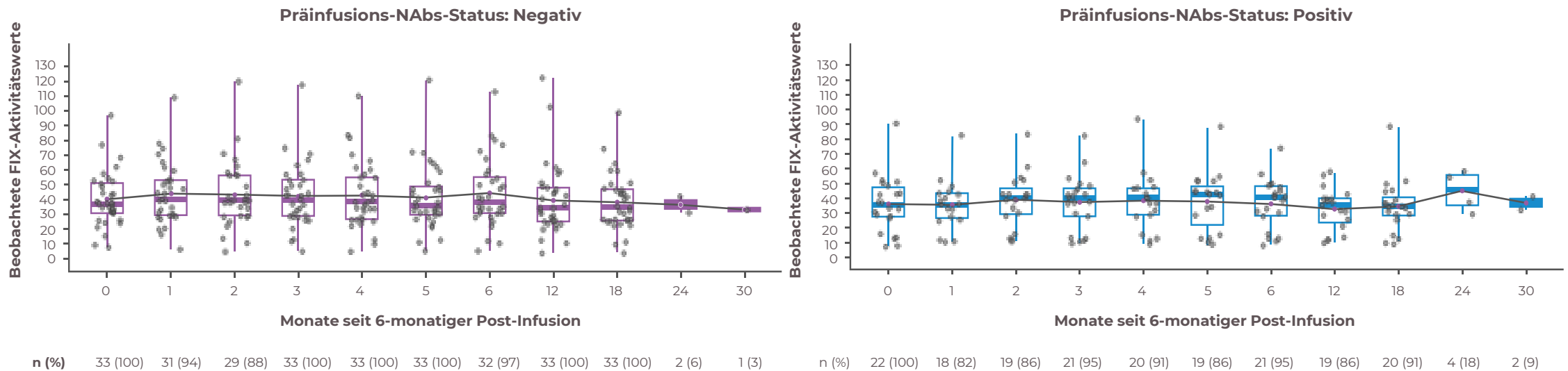


Die Blutungsraten waren 18 und 24 Monate nach Etranacogen dezaparovec gegenüber der vorherigen konsequenten Prophylaxe stabil reduziert

*Alle Blutungen werden unabhängig davon angegeben, ob der Prüfer sie als Nicht-Blutungen oder anhaltende Blutungen einstuft. Vollständiger Analysesatz. Inkl. † 2 Non-Responder: 1 mit sehr hohem AAV5-NAb-Titer (3212); 1, nur der ~10 % der geplanten Dosis erhielt; ABR, annualisierte Blutungsrate; AjBR, annualisierte gemeinsame Blutungsrate; AsBR, annualisierte Spontanblutungsrate; FIX, Faktor IX; PWHB, Menschen mit Hämophilie
1. Pipe S et al, ASH 2022 <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper166135.html> ; 2. Fachinformation HEMGENIX®

FIX-Aktivität *unabhängig* von vorbestehenden neutralisierenden Antikörpern

Verteilung der beobachteten Faktor-IX-Aktivitätswerte nach Vorbehandlung AAV5-NAbs-Status im Zeitverlauf¹



Kein klinisch relevanter Unterschied zwischen vor der Behandlung NAbs-positiven und NAbs-negativen Teilnehmern¹

(bisher bis zu einem Titer von 1:678 gezeigt; 1 Patient mit einem Titer von 1:3212 sprach nicht auf die Behandlung an²)

Die roten Punkte stellen den Mittelwert dar, die überlagerten Punkte auf jedem Boxplot zeigen einzelne Datenpunkte. Stabile und anhaltende Faktor-IX-Aktivitätswerte werden im Durchschnitt in beiden NAbs-Untergruppen der Analysepopulation beobachtet. Hinweis: Die meisten Teilnehmer hatten die 24- und 30-monatige Nachbeobachtung bis zur Sperrung der Datenbank noch nicht abgeschlossen (die Teilnehmer sind nicht verloren, sie wurden nur noch nicht beobachtet). AAV5, Adeno-assoziiertes Virus 5; FIX, Faktor IX; NAb, neutralisierender Antikörper.

1. Shah J, et al. *Curr Med Res Opin.* (2023) 39: 227-237. 2. Leebeek FWG, et al. Mündlicher Vortrag auf dem ISTH-Kongress, Juli 2021.

Wie lange ist die Gentherapie effektiv?

Was beeinflusst die langfristige Transgenexpression?

- Der Erfolg der Gentherapie hängt von der Dauerhaftigkeit der therapeutischen Wirkung ab, die durch die Expression von Transgenen hervorgerufen wird¹
- Mehrere immunologische und nicht-immunologische Faktoren und ihr Zusammenspiel können die Dauerhaftigkeit der durch AAV übertragenen Transgenexpression beeinflussen¹



Immunologisch

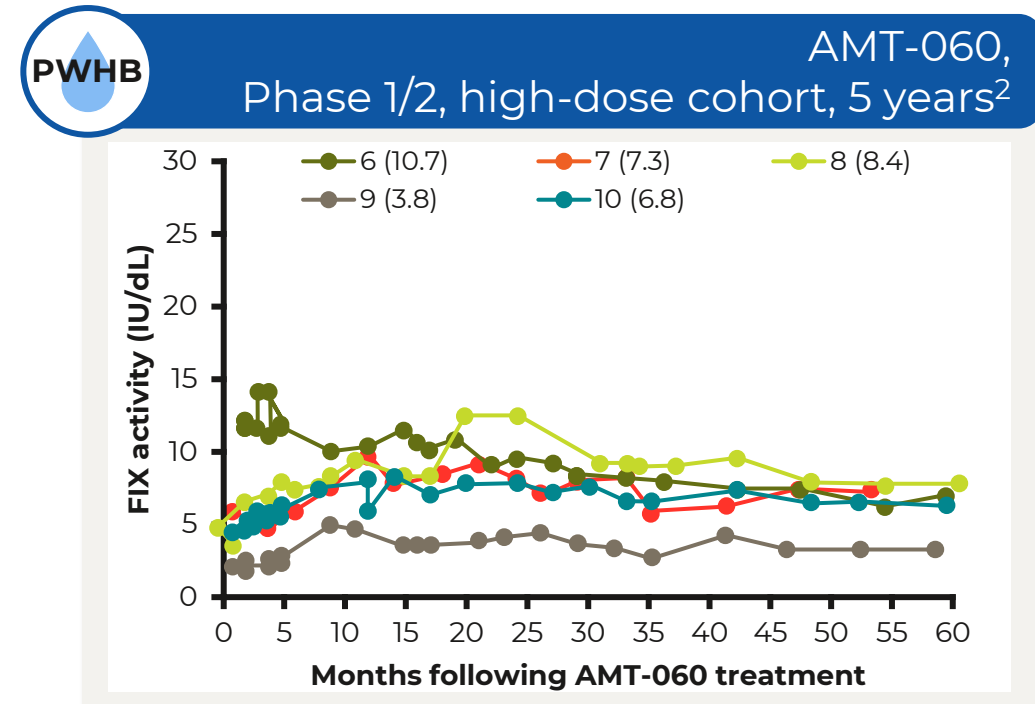
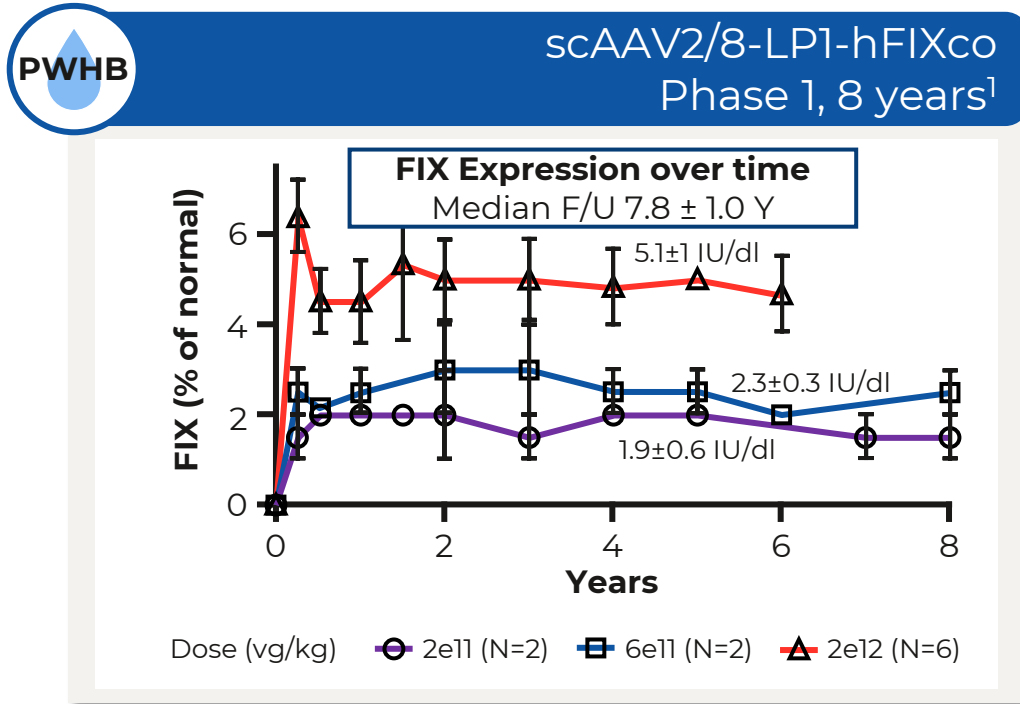
- Angeborene Immunreaktion gegen Kapsid und Genom
- Adaptive Immunreaktion auf Vektor und/oder Transgenprotein (zellulär und humoral)



Nicht-immunologische

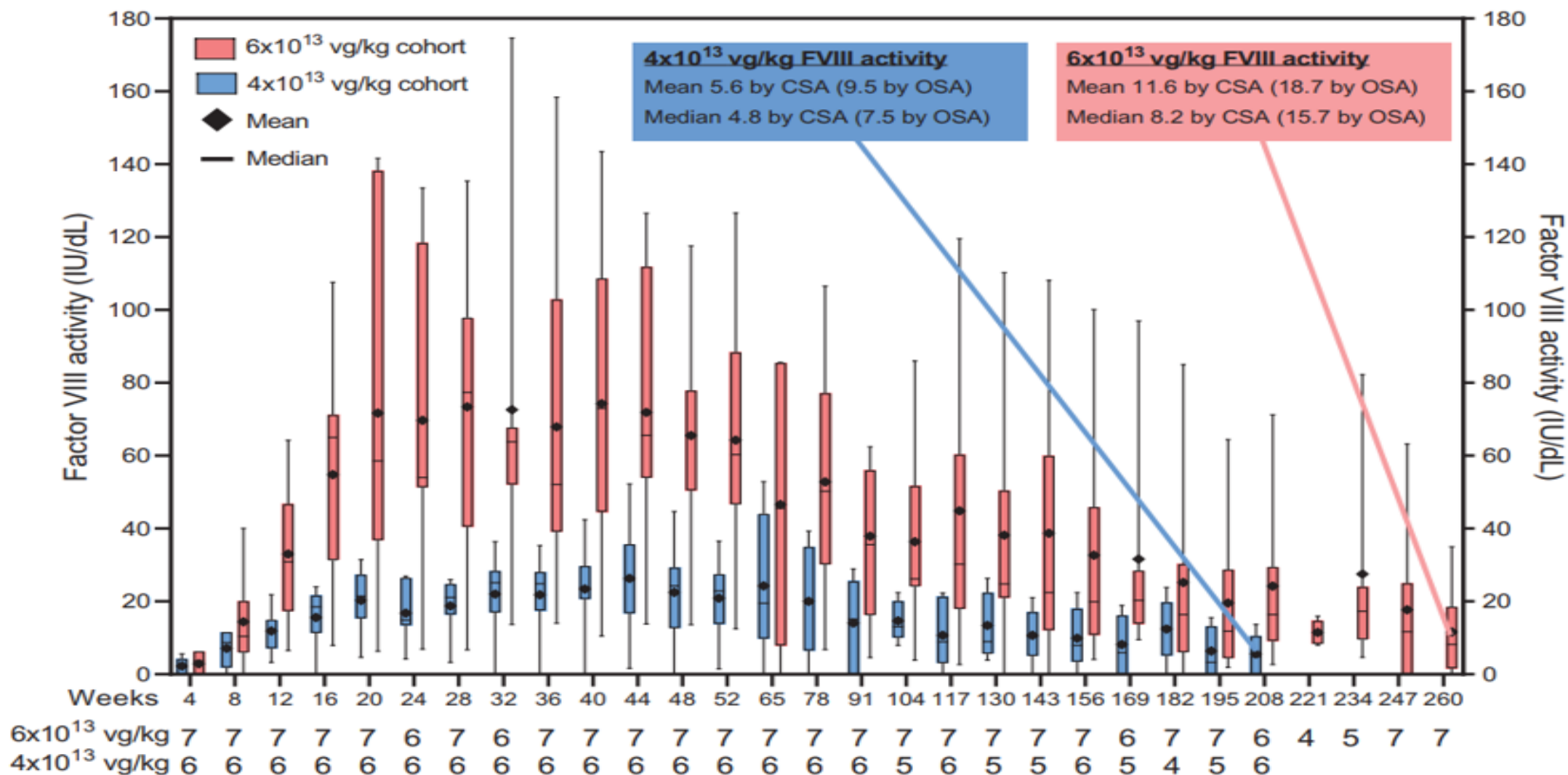
- Zielzellenumsatz
- Silencing von Transgenen (Abschaltung von Promotoren und epigenetische Prozesse)
- Zellulärer Stress

Gentherapie bei Hämophilie B: 5 bzw. 8 Jahre follow-up



1. Nathwani A. State-of-the-Art session 01.01 at ISTH congress, July 2020. 2. Miesbach W, et al. Oral presentation at ISTH congress, July 2021.

Valoctocogene Roxaparvovec: 5 Jahre follow-up



Welche Nebenwirkungen im Rahmen der Gentherapie können auftreten?

HOPE-B: Unerwünschte Ereignisse auf einen Blick

Behandlungsbedingte AEs^{1,2,4}

AE mit ≥5% (N=54; Sicherheitspopulation, nach Behandlung)	n (%)
Mindestens eine behandlungsbedingtes AE*	37 (69)
ALT therapiebedürftig erhöht	9 (17)
Kopfschmerzen	8 (15)
Grippeähnliche Symptome	7 (13)
AST erhöht	5 (9)
Ermüdung	4 (7)
Kreatinkinase (CK) erhöht	4 (7)
Übelkeit	4 (7)
Schwindel	4 (7)
Infusionsbedingte Reaktionen	7 (13)
Arthralgie	3 (6)

- Anstieg der ALT (mit oder ohne Anstieg der AST) bei 11 Teilnehmern (20,4%)³
 - Neun (16,7 %) erhielten eine unterstützende Behandlung mit **Kortikosteroiden** für im Mittel **79,8 Tage** (SD: 26,6; Bereich: 51-130 Tage)
- 1 von 5 Patienten braucht eine Immunsuppression

- 1 Patient mit multiplen unabhängigen Risikofaktoren erkrankte 12 Monate nach Therapie an einem hepatozellulären Karzinom (HCC). Die externe, Aufarbeitung inkl. Vektorintegrationsanalyse ergab *keinen ursächlichen Zusammenhang*
- 1 Patient mit kardialen Vorerkrankungen verstarb im Alter von 77 Jahren, 15 Monate nach der Therapie an einem kardiogenen Schock im Rahmen einer sept. Harnwegsinfektes. Dieses Ereignis wurde als *nicht therapiebedingt* beurteilt.

*Möglicherweise ursächlich oder ursächlich durch die Therapie AAV, Adeno-assoziiertes Virus; AE, unerwünschtes Ereignis; ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; FIX, Faktor IX; HOPE-B, Health Outcomes with Padua gene Evaluation in Hemophilia B; SD, Standardabweichung.
 1. Pipe SW et al, N Engl J Med (2023) 388:706-718

GENEr8-1: Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der Infusion (innerhalb von 48 Std.)

- Am häufigsten: Übelkeit (14,2%), Fatigue (7,5%), Kopfschmerzen (6%)
 - Meist leichte Ausprägung
- Selten: systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (5,2%)
 - z.B. Allergieartige Erscheinungen, Hautausschlag, Jucken, erschwerte Atmung
 - Wurden durch Verlangsamung oder Unterbrechung der Infusion oder mit unterstützenden Medikamenten gemildert
- Alle Patienten in den Studien konnten die Infusion erfolgreich beenden, 4 mit Unterbrechung
- Keine anhaltende gesundheitlichen Beeinträchtigungen durch Nebenwirkungen der Infusion beobachtet

GENEr8-1: Nebenwirkungen

Participants, n (%)		ITT population N = 134			
		Year 1	Year 2	Year 3	Overall
AEs		134 (100)	112 (83.6)	103 (76.9)	134 (100)
SAEs		21 (15.7)	5 (3.7)	11 (8.2)	32 (23.9)
Treatment-related AEs		123 (91.8)	28 (20.9)	16 (11.9)	123 (91.8)
Corticosteroid-related AEs		80 (59.7)	9 (6.7)	0	81 (60.4)
AEs of special interest	ALT elevation	114 (85.1)	39 (29.1)	34 (25.4)	121 (90.3)
	ALT elevation Grade ≥3	11 (8.2)	1 (0.7)	0	11 (8.2)
	Potential Hy's law case	0	0	0	0
	Infusion-related reactions ^a	12 (9.0)	0	0	12 (9.0)
	Systemic hypersensitivity	7 (5.2)	0	0	7 (5.2)
	Anaphylactic or anaphylactoid reactions	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
	Thromboembolic events	0	0	0	0
	Anti-FVIII neutralizing antibodies	0	0	0	0
	Malignancy (except non-melanoma skin cancer)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

^aInfusion-related reactions were defined as AEs occurring during valoctocogene roxaparvec infusion or within 6 hours post-infusion.

AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; FVIII, factor VIII; ITT, intent-to-treat; SAE, serious adverse event; ULN, upper limit of normal.

- Häufigste Nebenwirkung sind erhöhte Leberenzyme
- Um eine Abnahme des Faktor VIII-Spiegels zu vermeiden, wurden erhöhte ALT Werte mit Immunsuppression behandelt (hauptsächlich Kortikosteroide)
 - Nebenwirkungen durch Kortikosteroide, z.B.: Akne, Schlaflosigkeit, Gewichtszunahme, Cushing-Syndrom
- **4 von 5 Patienten brauchen eine Immunsuppression**

Ist die Gentherapie sicher?

Risiko eines Karzinoms?

AAV-Vektor : Gen bleibt episomal

Minimale Integration in Zell-DNA möglich

Tierexperimente (Hunde) zeigen eine Integration in die Leberzelle 10 Jahre nach Gentherapie aber kein Malignom

4 Berichte über Malignome nach Gentherapie bei Hämophilie
(1x HCC, 1x Speicheldrüsenkarzinom, 1x Tonsillenkarcinom, 1x ALL)

Phase-III-Studie (Hämophilie B, Etranacogene dezaparvovec)

Nachweis eines hepatozellulären Carcinoms (HCC)

Patient mit multiplen Risikofaktoren

Hepatitis-C-Infektion über 25 Jahre und Steatosis hepatis

Untersuchung des HCCs auf AAV Vektorintegration

Kein Hinweis auf klonale oder dominante Integration

Keinen Hinweis auf eine kausale Beteiligung der Gentherapie

Was ist zur Nachbeobachtung nach Gentherapie erforderlich?

Sicherung des Therapieerfolges durch initial engmaschiges Monitoring erforderlich

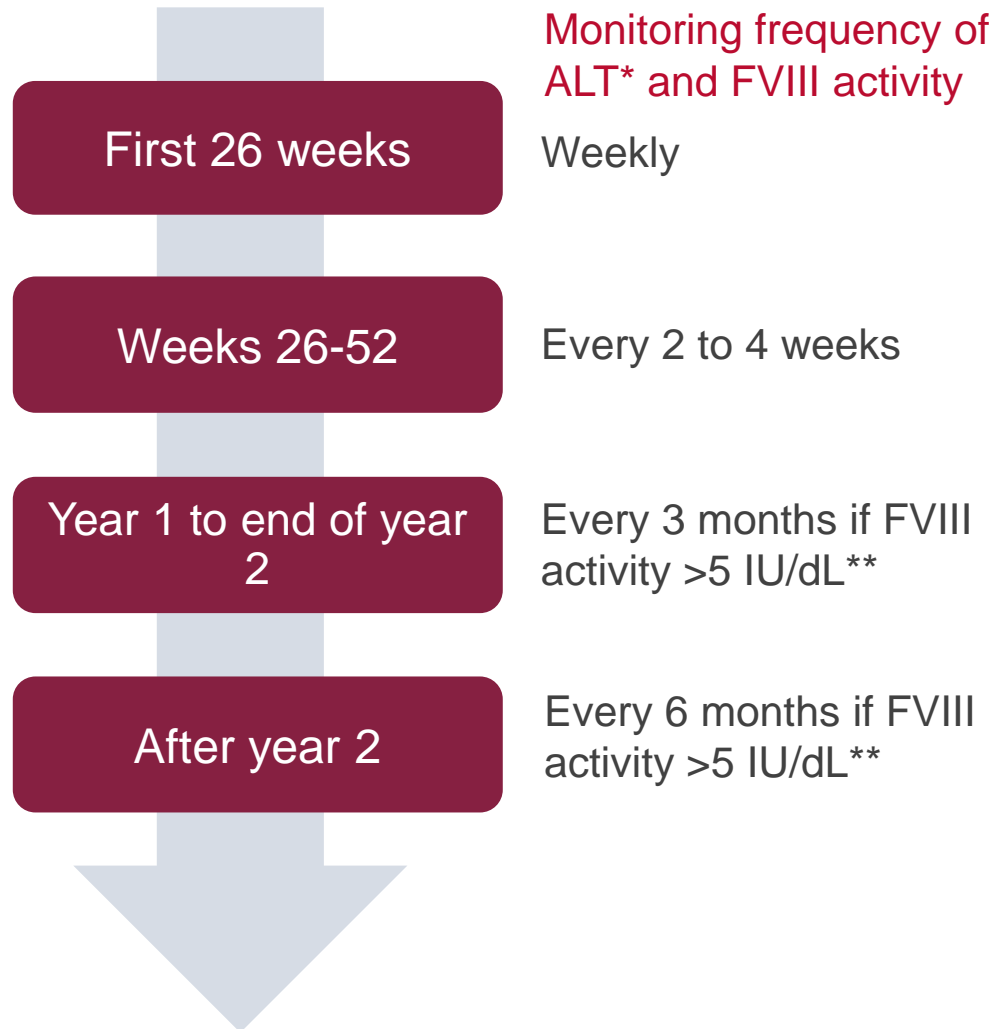
Zeit nach Gentherapie	Monat 1				Monat 2				Monat 3			
Monat 1 – 3	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Monat 4 – 6										●		
Monat 7 – 9										●		
Monat 10 – 12										●		
Monat 13 – 15												
Monat 16 – 18										●		
Monat 19 – 21												
Monat 22 – 24										●		
Danach:	Einmal alle 12 Monate ●											

} ~15 (Labor-) Untersuchungen im *ersten* Jahr



● = Nachuntersuchungstermin
Daneben langfristiges Monitoring der Lebergesundheit

Hepatic function and FVIII activity monitoring after dosing



- Purpose
 - **Year 1:** detect increases in ALT, which may be accompanied by decreased FVIII activity and indicate need to initiate corticosteroid treatment
 - **After year 1:** routinely assess liver health and bleeding risk
- Hepatic function should be evaluated through a multidisciplinary approach with **involvement of a hepatologist**
- It is recommended to use the **same laboratory** for hepatic testing at baseline and monitoring over time
- Patients should be monitored for **FVIII inhibitors** by clinical observations and laboratory tests

*Monitoring of ALT should be accompanied by monitoring of AST and creatine phosphokinase (CPK), to rule out alternative causes of ALT elevation

**Consider more frequent monitoring in patients with FVIII activity levels ≤ 5 IU/dL and consider the stability of FVIII levels and evidence of bleeding

Weekly monitoring is recommended during corticosteroid tapering. Adjustment of monitoring frequency may also be indicated depending on the individual situation
ROCTAVIAN® Summary of Product Characteristics

Recommendations for corticosteroid treatment

- If ALT rises above 1.5 x baseline or above ULN:
 - Evaluate alternative causes of ALT elevation*
 - Consider repeating ALT laboratory testing within 24-48 h
 - Consider performing additional tests to exclude alternative etiologies
- In the absence of an alternative cause for ALT elevation: **initiate corticosteroid treatment**
- The corticosteroid dose can be gradually tapered in a stepwise manner

Recommended corticosteroid regimen in response to ALT elevations

	Regimen (prednisone or equivalent dose of another corticosteroid)
Starting dose ^a	60 mg daily for 2 weeks
Tapering ^b	40 mg daily for 3 weeks 30 mg daily for 1 week 20 mg daily for 1 week 10 mg daily for 1 week

^aIf ALT continues to rise or has not improved after 2 weeks, increase the corticosteroid dose up to a maximum of 1.2 mg/kg, after ruling out alternative causes of ALT elevation

^bTapering of corticosteroid can start after 2 weeks if ALT levels remain stable and/or earlier when ALT levels start to decline. The taper may be individualized based on the course of hepatic function, taking into account the patient's medical condition, corticosteroid tolerance, and potential for withdrawal symptoms

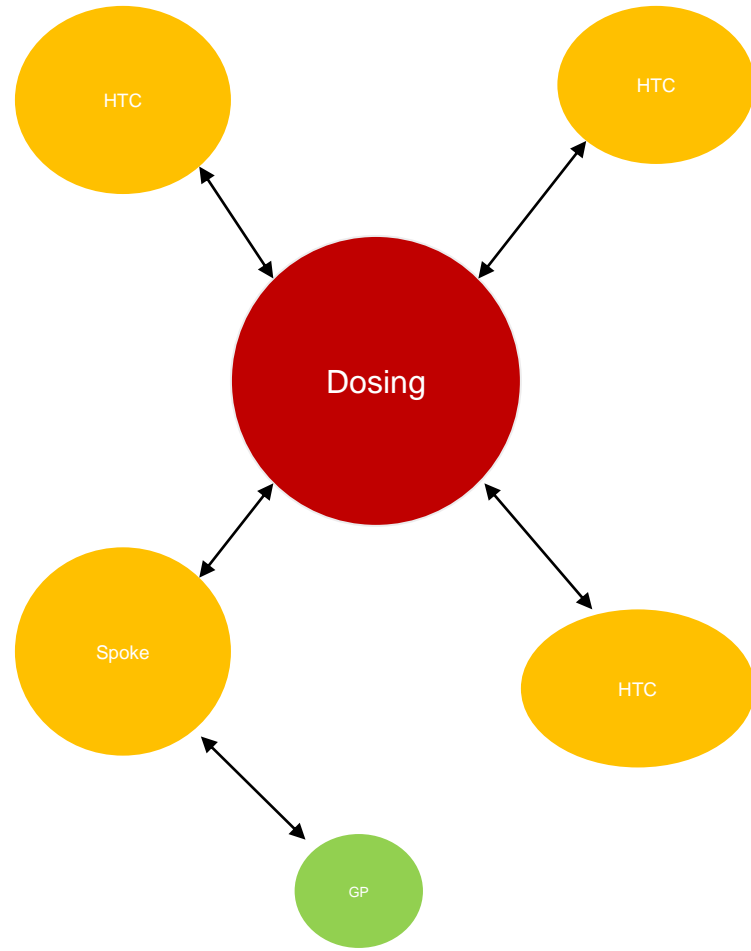
*Including potentially hepatotoxic medicinal products or agents, alcohol consumption, or strenuous exercise

ULN: upper limit of normal

ROCTAVIAN® Summary of Product Characteristics

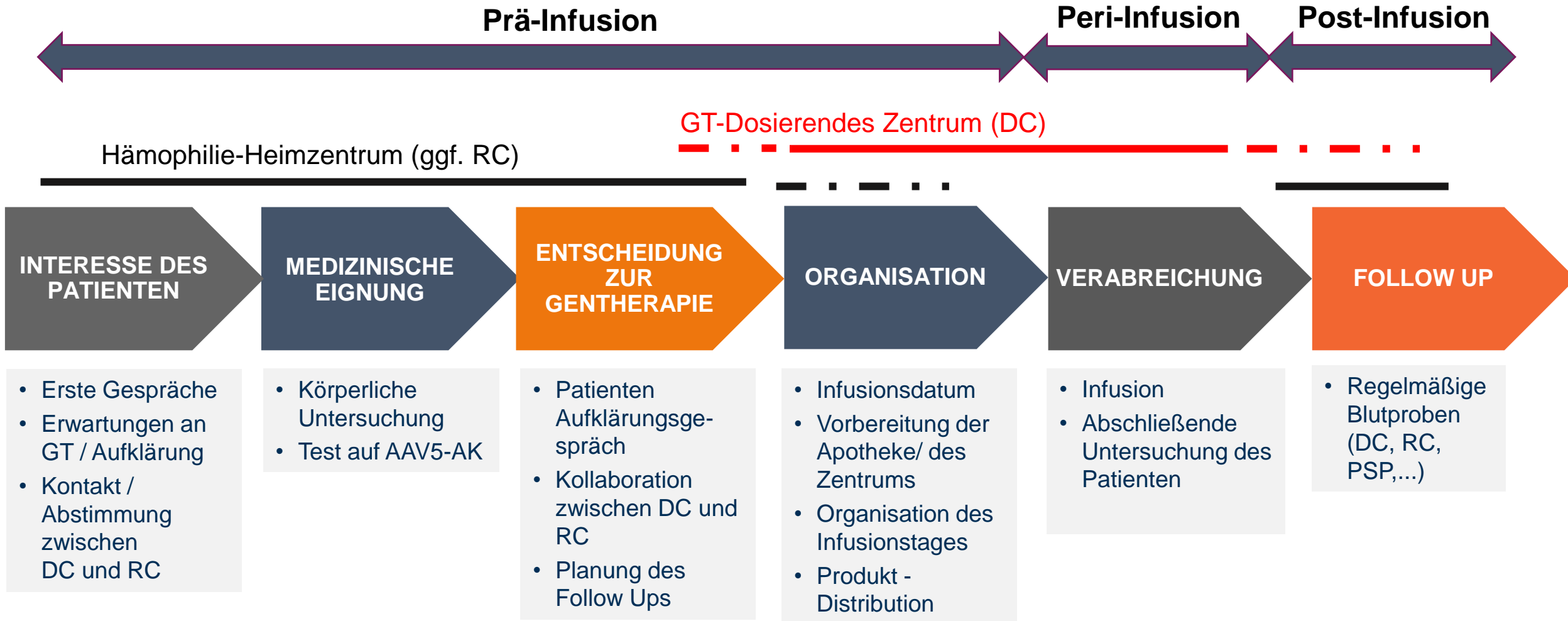
Wo und wie erfolgt die Gentherapie?

Praktische Umsetzung der Gentherapie



- Hub and Spoke Model
- Spezialisierte Infusionszentren
- Enge Kooperation zwischen den Zentren
- Verantwortlichkeiten für das Follow up festlegen
- Lokale Laborkontrollen
- Patient support service

Die Patientenreise



Die Gentherapie in der Hämophilie ist
in der Hämophilie angekommen

Eine vielversprechende Möglichkeit
neben anderen effektiven Therapien