



Update klinische trials

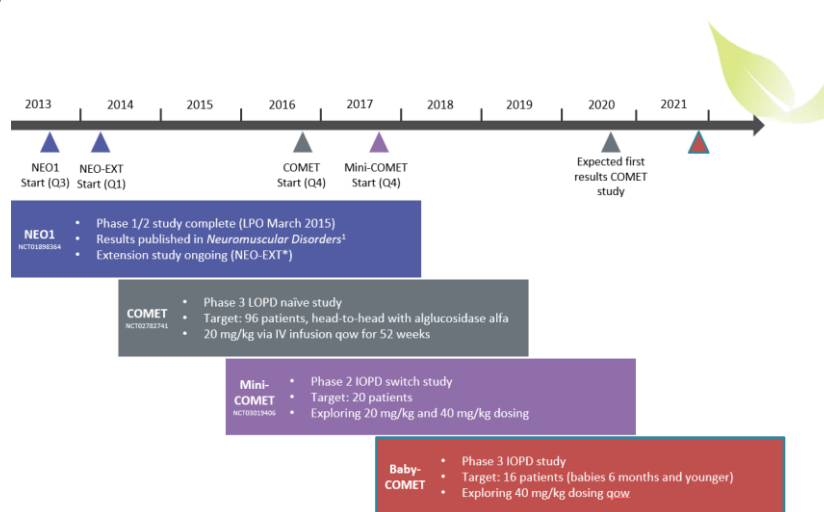
Verslag van presentatie door prof. dr. A.T. van der Ploeg, Centrum voor Lysosomale en Metabolische Ziekten, Erasmus MC
Auteur: Liesbeth Mentink

Prof. dr. Ans van der Ploeg neemt ons mee in het land van de klinische trials. Ze legt uit dat de trials worden gedaan met de industrie. Deze data worden anoniem verwerkt, gaan in een database en worden 'gelocked' aan het einde van de trial. De industrie doet daar een analyse op en bepaalt wanneer ze worden vrijgegeven. Als data te vroeg worden vrijgegeven, kan er niet over gepubliceerd worden in tijdschriften of heb je problemen met de dossiers met FDA. Dat maakt het lastig: wat kan nu al wel met ons gedeeld worden en wat niet? Veel analyses zijn ook nog niet gedaan.

De invalshoek van deze update: waar staan we met de enzymtherapie en hoe staat het met de gentherapie?

1 Sanofi Genzyme

Als je kijkt naar de enzymtherapie van Sanofi dan is er een heuglijke mededeling: de FDA heeft inmiddels op 6 augustus de Avalglucosidase alfa uit de COMET-studie goedgekeurd. Het gaat Nexviazyme heten en is nog niet door de EMA goedgekeurd. De ingestuurde dossiers zullen wellicht aan het einde van het jaar beoordeeld worden. De eerste trial met dit nieuwe next generation alfa-glucosidase, de NeoGAA-trial, is al gestart in 2013, waarbij de veiligheid en de benodigde dosis werd getest. Zo zie je hoelang het duurt voordat een nieuw geneesmiddel geregistreerd wordt.



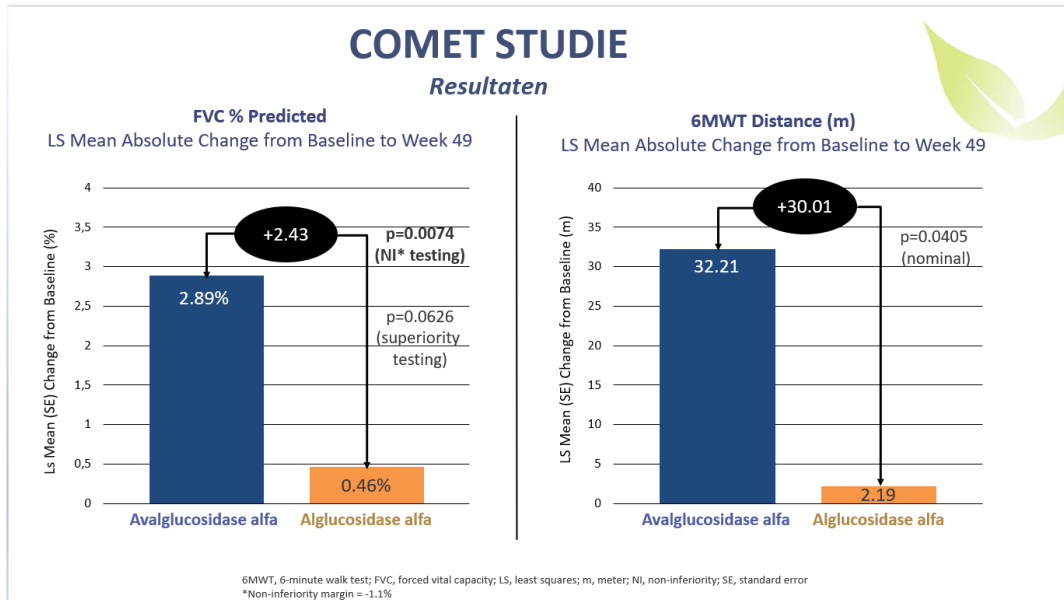
Dit nieuwe medicijn is het oude Alglucosidase Alfa, het Myozyme, maar met extra mannose-6-fosfaatgroepen eraan. Deze groepen helpen om het enzym beter de spieren in te krijgen. Bij muizen ging dat ontzettend goed, maar de vraag is altijd: hoe gaat dat bij de mens?

De belangrijkste studie was de COMET-studie – een fase-III-studie - die in 2016/2017 is gestart. Van deze COMET-studie zijn net de 97-weeken-data bekend, maar die data zijn nog niet vrijgegeven. Wel kan Ans van der Ploeg ons de data van een jaar tonen. Van de 100 patiënten deden er 5 patiënten vanuit het Erasmus MC mee. Alle patiënten moesten ouder zijn dan 3 jaar en nog niet eerder behandeld zijn, meer dan 40 meter kunnen lopen en hun longfunctie moest zo goed zijn dat ze zittend niet de beademingsapparatuur nodig hadden (longfunctie 40-85%). De helft kreeg in deze studie Alglucosidase Alfa (Myozyme) en de andere helft het nieuwe Avalglucosidase Alfa (Nexviazyme).

De resultaten van het eerste jaar zijn geanalyseerd om te zien dat Avalglucosidase alfa niet inferieur is, dus of het ten minste net zo goed is als Myozyme. En als tweede punt wil je natuurlijk ook dat het significant beter is.

Probleem is echter: je verwacht bij beide een effect, maar kun je een effect ook goed aantonen bij een relatief kleine groep patiënten?

Hieronder kun je zien dat wat betreft het primaire eindpunt, de longfunctie, deze bij patiënten die het nieuwe middel kregen 2.43% beter was in week 49 dan de patiënten die Myozyme kregen. Het is alleen net niet een significant verschil. Voor de looptest liepen de patiënten 30 meter meer en dat is net wel significant.

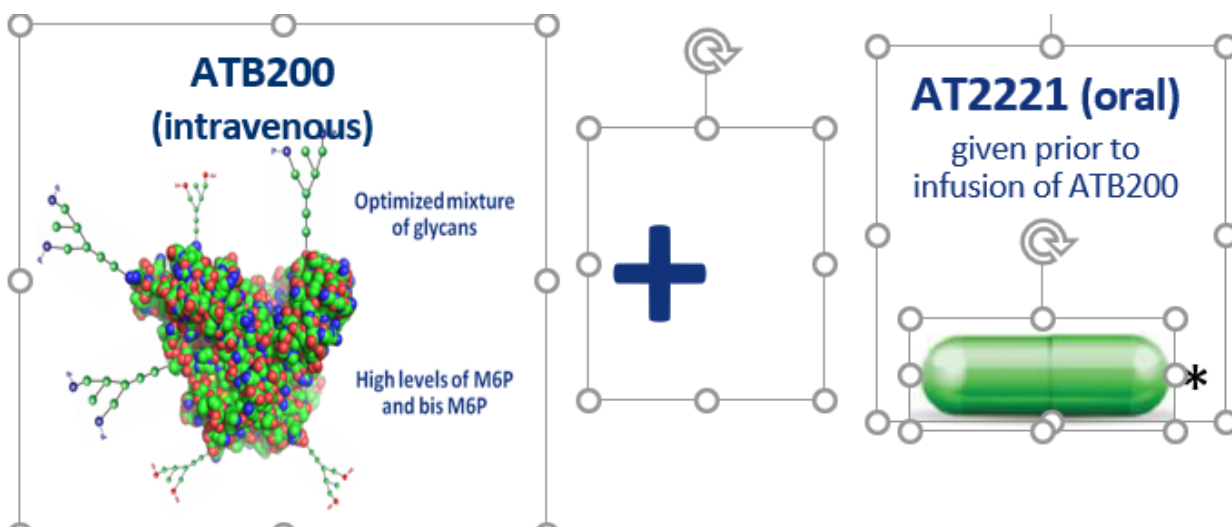


Prof. dr. Ans van der Ploeg vertelt dat bij de eerste 20 patiënten die na 49 weken geswitcht zijn, geconstateerd wordt dat ze min of meer stabiel blijven qua longfunctie en dat ze ruim 23 meter meer lopen bij de 6MWT. Het lijkt er dus op dat Avalglucosidase alfa het wel beter doet, maar Ans van der Ploeg benadrukt dat nog niet alle data zijn vrijgegeven en bestudeerd.

Als de EMA dit nieuwe middel ook heeft goedgekeurd, wil dat niet zeggen dat het direct beschikbaar is. Het moet eerst nog goedgekeurd worden door Zorginstituut Nederland ZIN. Dit traject wordt samen met SN aangevlogen, want wanneer de EMA een middel goedkeurt, betekent dit niet automatisch dat het ook in Nederland vergoed zal worden.

2 Amicus

Bij de studie van Amicus wordt enzymtherapie gecombineerd met een chaperonne.



Ook hier probeert men de enzymtherapie zo goed mogelijk in de spieren terecht te laten komen en geeft men daar een chaperonne bij om te zorgen dat het product stabiel blijft. Dit bindt aan de actieve site, waarmee glycogeen afgebroken wordt, en laat los op het moment dat het enzym in de cel komt.

Ook hier zijn er verschillende studies:

1) **ATB-200-02 (fase I/II-studie)**

Deze trial liep sinds 2016 en in het Erasmus MC deden twee volwassenen mee. In deze trial werd met vier verschillende groepen gewerkt:

Groep 1: leeftijd tussen 18-75 jaar, 2-6 jaar Myozyme, in staat om >200-500 m te lopen bij 6MWT en longfunctie 30-80% van voorspeld
Groep 2: meer dan 2 jaar Myozyme, rolstoelgebonden
Groep 3: onbehandeld, in staat om >200-500 m te lopen bij 6MWT en longfunctie 30-80% van voorspeld
Groep 4: meer dan 7 jaar Myozyme, in staat om >200-500 m te lopen bij 6MWT en longfunctie 30-80% van voorspeld.

Na afloop zag men dat patiënten in groep 1, 2 en 3 een verbetering in 6MWT en longfunctie lieten zien en een afname van vermoeidheid. In groep 4, waar men de beste conditie had, was er bij de meeste patiënten een verbetering in motorfunctie (6MWT), spierkracht en longfunctie.

2) **ATB-200-03 (Fase 3 PROPEL; gerandomiseerd)**

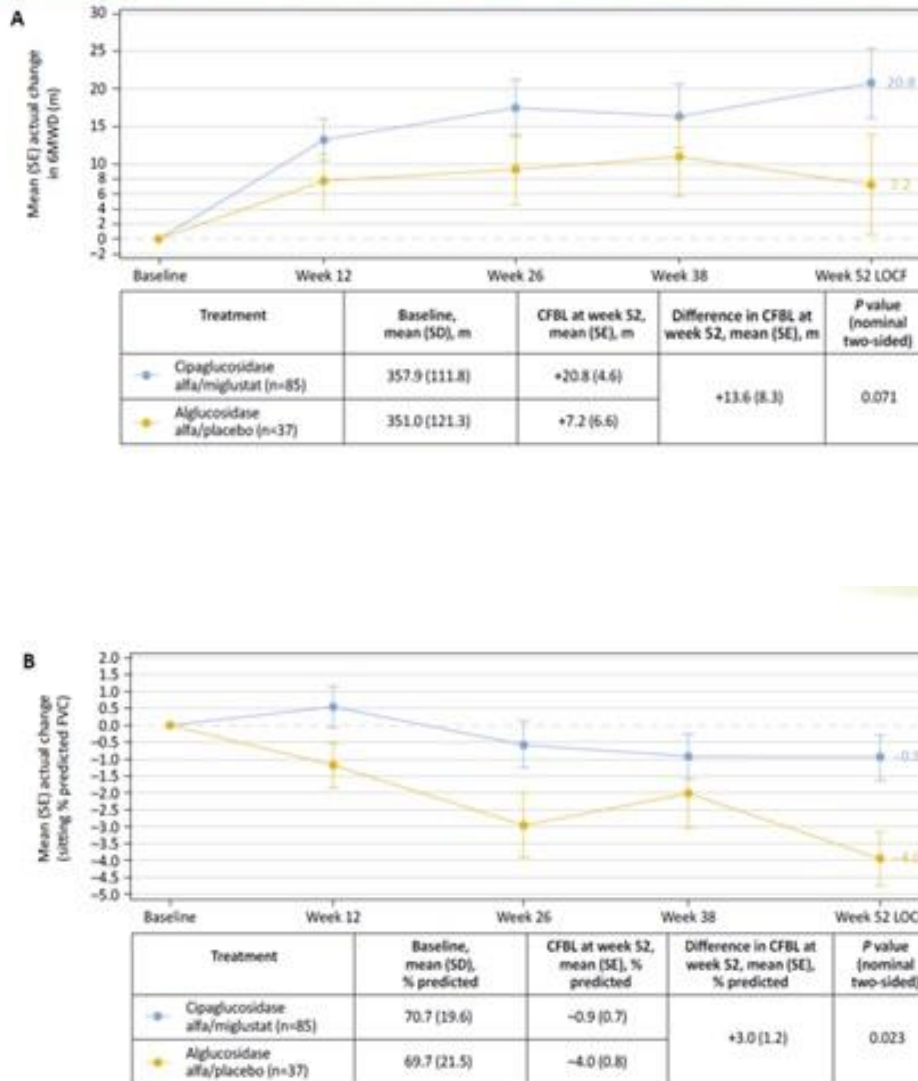
Dit is de belangrijkste studie waar bij volwassenen Myozyme vergeleken wordt met ATB200/ AT2221 (cipaglucosidase). Er deden wereldwijd over 73 locaties uiteindelijk 123 patiënten mee. De studie startte op 4 december 2018 en op 15 januari 2021 waren alle patiënten een jaar behandeld. Na dit eerste jaar werden alle patiënten behandeld met ATB200/AT2221.

Patiënten waren verdeeld in twee groepen: 1) wel eerder behandeld met tenminste 2 jaar Myozyme [n=85], en 2) niet eerder behandeld met Myozyme [n=37]. Alle patiënten moesten een longfunctie hebben van >30% en meer dan 75 meter kunnen lopen. De resultaten zijn net getoond op de WMS (World Muscle Society). De 6MWT was de primaire uitkomstmaat.

Over het algemeen laten de patiënten die behandeld werden met ATB200/AT2221 een verbetering zien in de 6MWT. Ze liepen 13.6 meter meer ten opzichte van patiënten behandeld met Myozyme; dit verschil was echter niet significant. Bij de longfunctie, het tweede eindpunt, zie je dat patiënten die het middel van Amicus kregen stabiel bleven in de tijd, terwijl er bij de patiënten die Myozyme kregen een afname was. Aan het einde van de trial is er een verschil van 3% en dat is significant.

Dit dossier is eind september ingediend bij de FDA.

Figure 2. Change from baseline in (A) 6MWD and (B) FVC in the overall population (n=122)



Gentherapie

Er zijn momenteel een aantal studies met AAV-gentherapie. Dit is een eenmalige behandeling die meestal gericht is op de lever. Daarbij is het de bedoeling dat de lever het enzym gaat produceren, als een soort continue enzymtherapiefabriek met een lagere dosis van het enzym. Het spannende is of het geproduceerde enzym dan ook werkelijk in de spieren komt. Nadelen bij deze vorm van gentherapie zijn dat het enzym niet in de hersenen komt en dat de patiënt nooit een infectie mag hebben doorgemaakt met het AAV-virus, een soort verkoudheidsvirus.

Er zijn verschillende studies. De allereerste studie is van de universiteit van Florida met een AAV1-virus (je hebt ook nog subtypes van het virus) die liep van 2010 tot december 2015. Het bijzondere van deze trial was dat men het virus gericht had op het diafragma – het middenrif – bij 9 jonge kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar, allen met beademing. Met een soort spuitje injecteerden ze heel zorgvuldig het middenrif. De ademhaling ging misschien wel wat beter, maar patiënten konden niet voor lange tijd los van de beademing. Er is geen vervolg op deze complexe trial geweest.

Een tweede trial die is gedaan, ook in Florida, is met AAV9. Deze is gestart op 17 oktober 2017. Hier gebruiken ze een promotor, een soort stuur, die ervoor zorgt dat het in speciale cellen beter tot expressie komt. Om het goed tot expressie te brengen in spiercellen is een desminepromotor gebruikt die aan het AAV-gen is meegegeven. Daarbij waren er toch wat problemen, ook met het hart, waardoor niet 9 maar uiteindelijk slechts 2 patiënten hebben deelgenomen. Dit speelt nog.

Bij de Duke University in New Carolina USA zijn ze sinds 1 november 2018 bezig met een trial met AAV2-gentherapie waar een leverspecifieke promotor aan is gezet. Er doen 8 patiënten mee, allen ouder dan 18 jaar en met minimaal 24 maanden ERT. Ze moeten ten minste 100 meter kunnen lopen en hebben een longfunctie van 30-90%. Het doel is om een lage dosis enzymtherapie te krijgen zodat er geen antilichamen gevormd worden; een soort immunomodulatie dus. De trial loopt tot 2022, met verwachte resultaten in 2023.

AAV-GENTHERAPIE IS EEN EENMALIGE BEHANDELING, MEESTAL GERICHT OP DE LEVER

Audentes Estellas is ook bezig met een AAV8-gentherapie. Dit is een kleine studie met 8 patiënten, gestart op 28 oktober 2020. Een dosis-escalatiestudie, waarbij men met een beperkte dosis 3 x 10¹³ eenheden AAV Vector start en dan als het veilig is ophoogt naar een dubbele hoeveelheid om zo veel mogelijk effectiviteit te creëren.

Inclusiecriteria: ouder dan 18 jaar en met minimaal 2 jaar ERT, wel of niet kunnen lopen, een longfunctie >30%. Het plan is dat de volledige inclusie van de 8 patiënten in december 2022 zal zijn. Afronding van de studie zal eind januari 2027 zijn om de patiënten langer te kunnen volgen. Dit onderzoek vindt plaats op 3 locaties in Amerika en 1 in het VK. Onbekend is hoeveel patiënten al toegelaten zijn.

Met de voorstudie van Spark Therapeutics hebben 38 patiënten meegedaan, onder wie een 9-tal mensen vanuit het Erasmus. Daar heeft men in eerste instantie gekeken of patiënten eventueel geschikt zijn om mee te doen aan de echte klinische trial. Patiënten konden meedoen als ze 18 jaar of ouder waren, ERT kregen, nog kunnen lopen en een longfunctie kunnen blazen. Er is onder meer gekeken naar een fibroscan om te beoordelen of de lever goed geschikt was – niet vervet – om gentherapie te ondergaan. Het lastige is dat mensen met de ziekte van Pompe spierschade hebben en spierenzymen in hun bloed produceren, ASAT en ALAT en Creatine Kinase (CK). Dit wordt altijd gemeten. Maar ASAT en ALAT wordt ook geproduceerd als de lever schade heeft.

Wat je goed wilt monitoren als je AAV-gentherapie doet, is hoe het gaat met dat ASAT/ALAT. Je wilt niet dat deze waarden stijgen (een soort ontsteking van de lever). Het is ook belangrijk om te weten of men geen antilichamen maakt tegen het AAV-gen, het AAV-virus of tegen Alglucosidase alfa.

Deze voorstudie is op 18 locaties wereldwijd uitgevoerd, onder andere in de VS, Frankrijk, Italië en Nederland. Hierna is Spark Therapeutics begonnen met de voorbereiding van een AAV-gentherapie waarbij de lever zorgt voor de enzymproductie. De trial is begonnen op 1 oktober 2020. Ook hier zijn de deelnemers 18 jaar of ouder, krijgen ze ten minste 24 maanden ERT en moeten ze kunnen lopen. In Amerika zijn er al patiënten toegelaten; de andere locaties zullen waarschijnlijk dezelfde zijn als eerst. Het Erasmus zal voor Nederland ook weer meedoen. Er zullen 20 patiënten toegelaten worden. Er is al veel voorbereiding gedaan; zo is het onderzoek al goedgekeurd door de veiligheidsautoriteiten en is het protocol goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie. Waarschijnlijk gaat de studie hier binnenkort gestart worden. Mensen kunnen zich aanmelden. Er is ongeveer plek voor 5 patiënten vanuit het Erasmus MC. Vragen over deze studie kunnen besproken worden met de behandelend arts.