

# Avenços en teràpia gènica per a l'hemofília B

Xavier Anguela, PhD

# Spark Therapeutics, Inc

Spark sorgeix de dues dècades de recerca i desenvolupament al Children's Hospital of Philadelphia, on s'han portat a terme diversos assajos de teràpia gènica

# Índex de la xerrada

Introducció sobre teràpia gènica

Resultats dels dos assajos publicats a dia d'avui

Proper assaig a Philadelphia

# Hemofília B: Tractament Actual

## Infusions de Factor IX:

- Derivat de plasma
- Recombinant

## Modalitats de tractament:

- Profilaxi
  - Es redueix el risc d'hemorràgies i dany articular
  - Injeccions freqüents
- Demanda
  - Menys injeccions
  - Risc més alt d'episodis hemorràgics

# Hemofília B: Tractament Actual

## **La teràpia de substitució és inadequada:**

- “Engorrosa” i cara
- No està disponible arreu del món
- Nivells inadequats de factor poden portar a malaltia articular, etc.
- *Risc d'infeccions derivades de l'ús d'hemoderivats*

# Com seria un tractament ideal?

- **Número mínim d'injeccions**
- **Durador a llarg termini**
- **Segur**

# Com seria un tractament ideal?

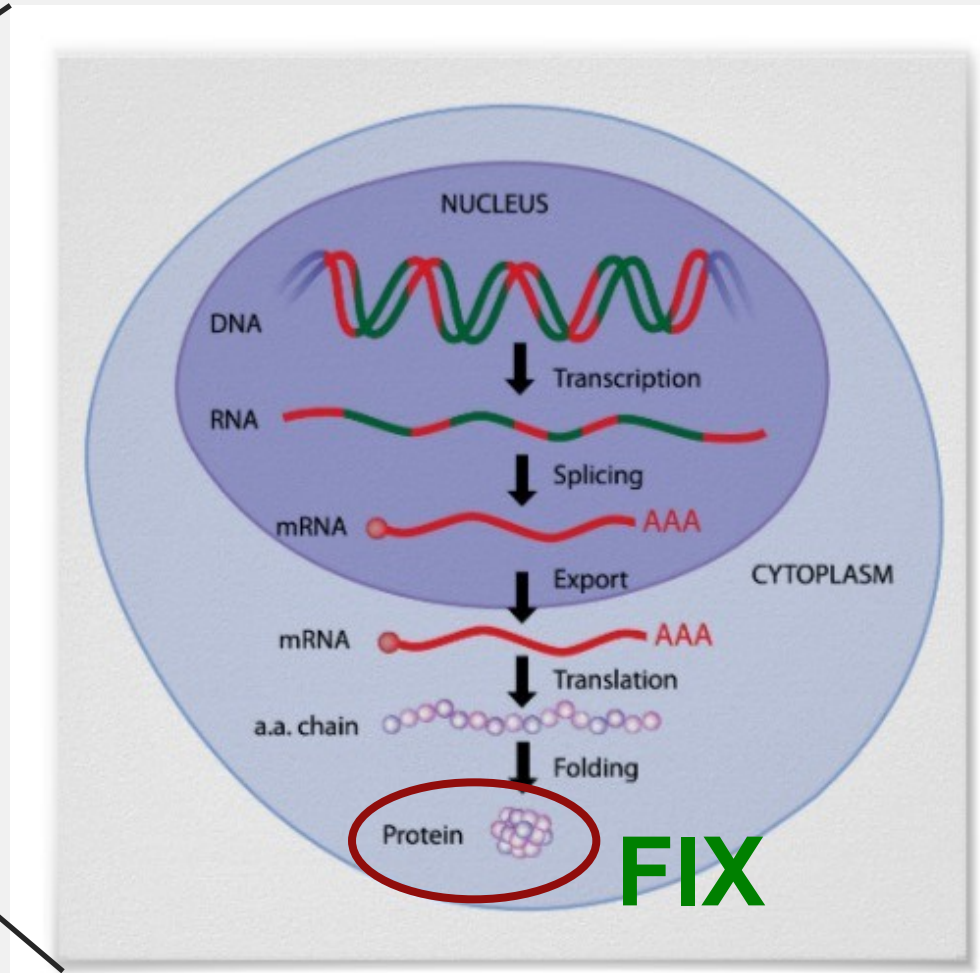
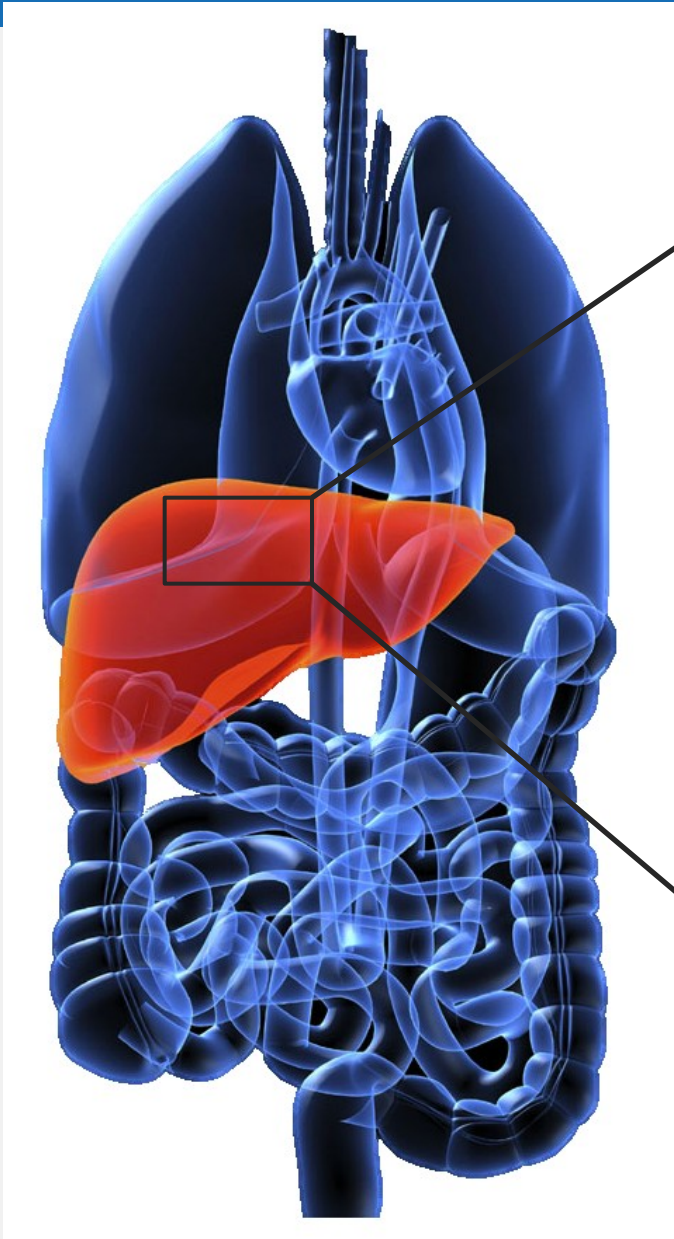
## Teràpia Gènica

- **Número mínim d'injeccions**
  - Una sola injecció
- **Durader a llarg termini**
  - Dècades
- **Segur**
  - Risc mínim d'infecció

# Com funciona?



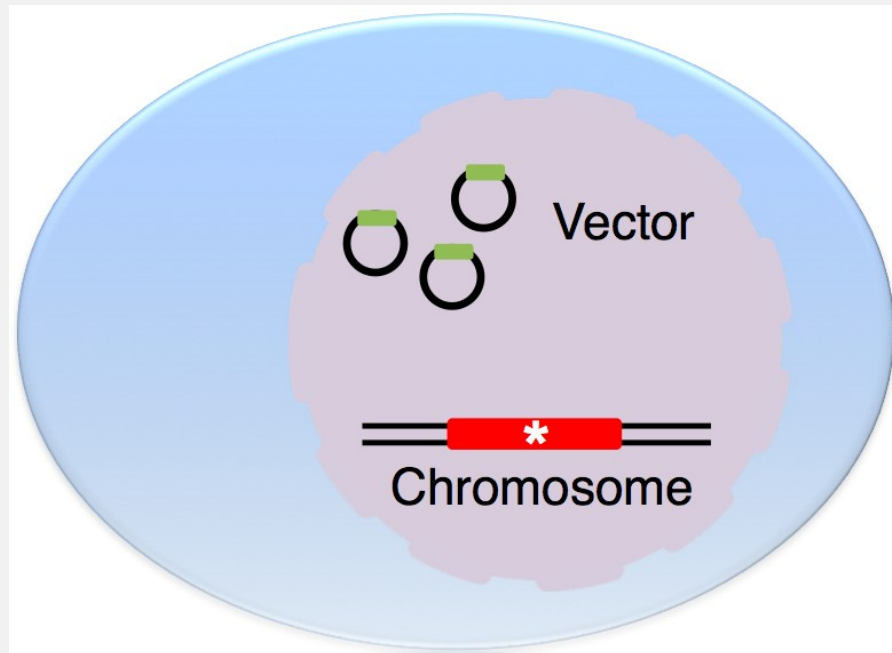
# Com funciona?



# Teràpia Gènica

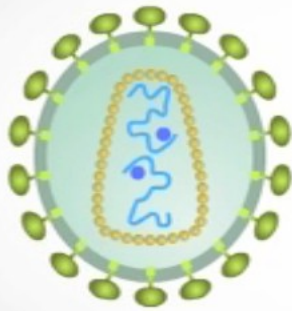
**Substitueix** un gen defectiu, responsable de la malaltia, per una còpia correcta

**Potencial** de curar amb una sola injecció

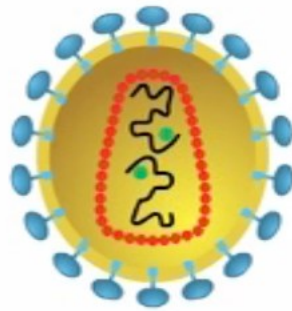


# Teràpia Gènica

## Diferents vectors per a diferents aplicacions



**RV**  
Retroviral  
Vectors



**LV**  
Lentiviral  
Vectors



**AdV**  
Adenoviral  
Vectors

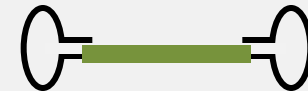
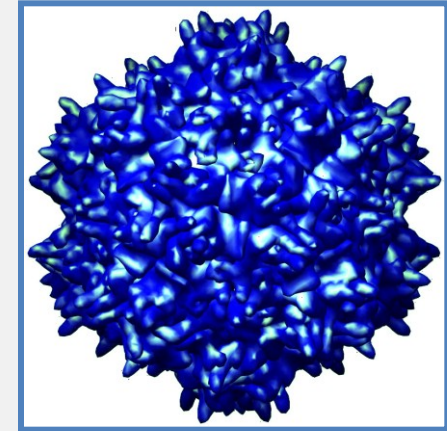


**AAV**  
Adeno-Associated  
Vectors

# Intro: Vectors Adeno-associats

## Vectors AAV

- Derivats de virus adeno-associats
- No causen cap malaltia coneguda
- No es poden replicar
- No s'integren en el genoma cel·lular
- Expressen el transgèn a llarg termini

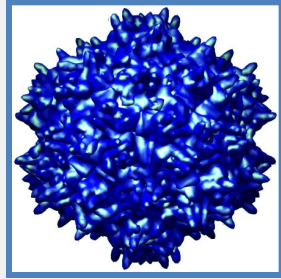


## Ideals pel tractament de l'hemofília

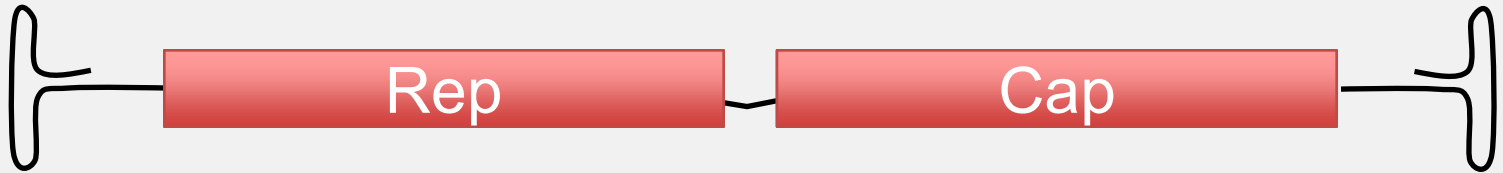
- L'hemofília és una malaltia monogènica
- Increments moderats en els nivells de factor FIX poden millorar significativament els símptomes de la malaltia

# Intro: Virus Adeno-associats

**Càpside**

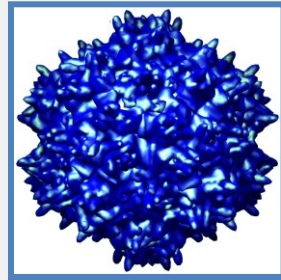


**Genoma Viral**



# Intro: Vectors Adeno-associats

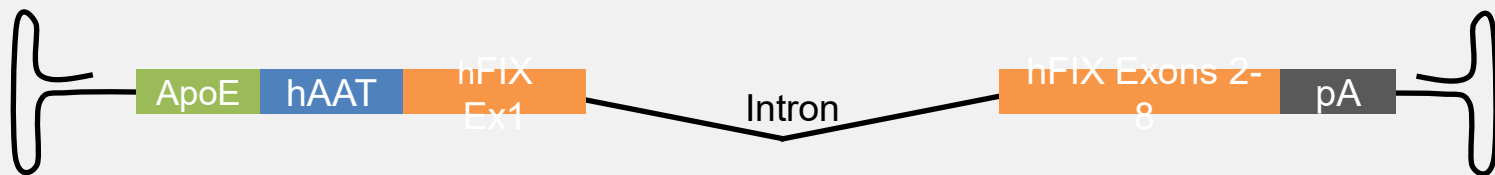
**Càpside**



**Genoma Viral**



**Genoma del Vector**

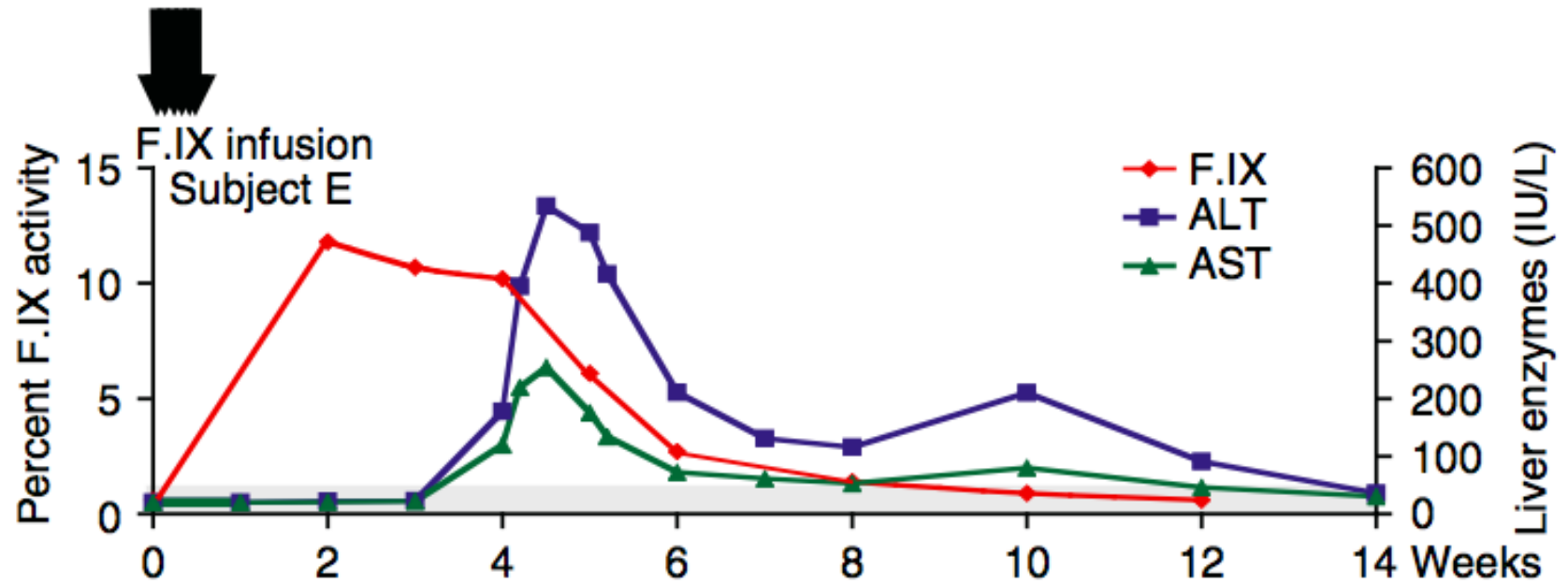


# El llarg camí de la teràpia gènica pel tractament de l'hemofília B

- **1982:** Aïllament i caracterització del gen del Factor IX humà
- **Mitjans dels 90's:** primers estudis de teràpia gènica en ratolins i gossos
- **Principis dels 2000's:** primers assajos en humans
- **2011:** Primer assaig amb èxit
- **Avui:** on som i on anem?

# Primer assaig hepàtic

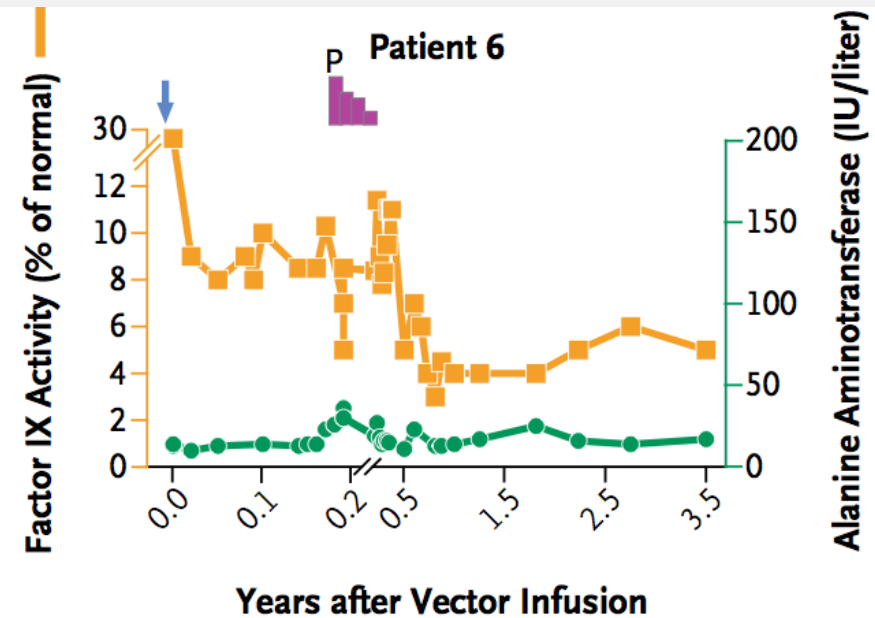
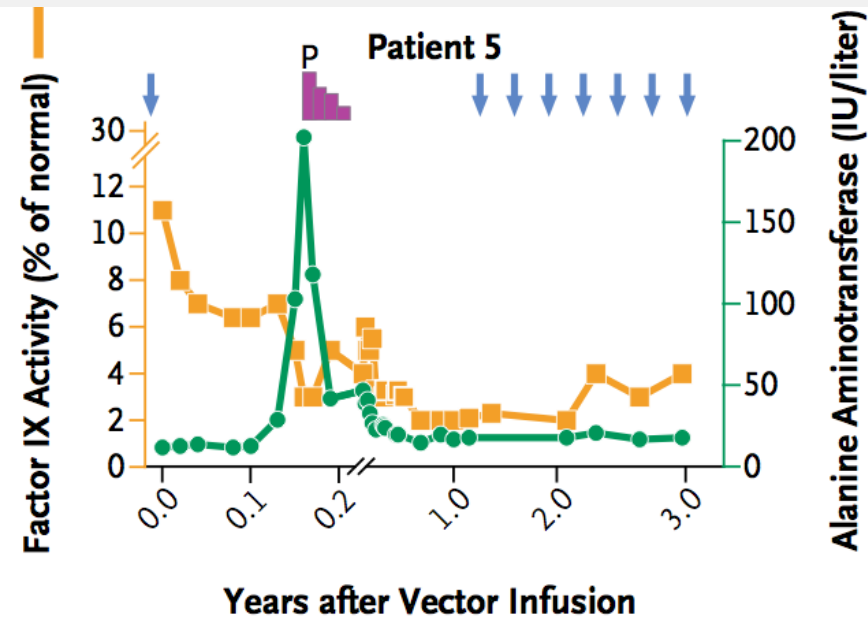
**b**



Manno et al, 2006



# Segon assaig: nivells sostinguts



# Menys episodis hemorràgics

**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline and after Gene Transfer, According to Vector Dose.\***

Variable	Low Dose		Intermediate Dose		High Dose					
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10
<b>Annual use of factor IX concentrate</b>										
Before gene transfer — IU/kg	3608§	4284 §	2486 §	1515 §	2678 §	2509 §	5719 ¶	3130 §	1367 ¶	1714¶
After gene transfer — IU/kg (% reduction)	683 (81)¶	3000 (30)¶	1835 (26)¶	143 (91)¶	2090 (22)¶	0 (100)¶	89 (98)¶	95 (97) ¶	50 (96) ¶	241 (86)¶
<b>Annual bleeding episodes</b>										
Before gene transfer — no.	3§	13§	12§	12§	15¶	3¶	22¶	20¶	36¶	29¶
After gene transfer — no. (% reduction)	1 (63)¶	7(46)¶	19 (158)¶	2 (87)¶	10 (34)¶	0 (100)¶	1 (95)¶	1 (95)¶	1 (98)¶	2 (93)¶

# Resum dels resultats clínics

## **Avantatges**

- Teràpia és segura
- Nivells de FIX mantinguts al llarg del temps

## **Cal millorar...**

- Intentar aconseguir nivells més elevats de FIX
- Incrementar el número de pacients que poden rebre tractament (actualment al voltant del 40-50%)

## **Col·laboració per a Hemofília B amb Pfizer**

Col·laboració a nivell mundial amb Pfizer Inc., pel desenvolupament i la potencial comercialització d'un programa de teràpia gènica pel tractament de l'hemofília B fent servir vectors adeno-associats

# Objectius per a l'assaig de Fase 1/2

## **Primari**

Evaluar la seguretat i la tolerabilitat d'una única injecció intravenosa perifèrica per administrar el producte de teràpia gènica en el marc d'un assaig d'escalada de dosi, en pacients hemofílics adults amb hemofília B severa

# Disseny de l'assaig

**Infusió intravenosa del vector (previ tractament amb FIX exogen)**

- Una estada de 24 hores a l'hospital**
- 21 visites concertades al llarg d'un any per fer seguiment**
  - Seguiment a llarg termini fins a 15 anys

# Disseny de l'assaig

## **Criteris d'inclusió**

- Deficiència de factor IX:  $\leq 2\%$
- Edat  $\geq 18$  anys
- Sense presència ni història d'inhibidors
- Com a mínim 20 dies d'exposició a concentrats de FIX
- Títol d'anticossos contra la càpside  $< 1:5$

## **Criteris d'exclusió**

- Malaltia hepàtica o hepatitis B/C actives
- Positiu per a VIH amb  $CD4 \leq 200/mm^3$
- Història d'inhibidors contra FIX
- Títol d'anticossos contra la càpside  $\geq 1:5$

**Per a més informació:**

**Sarah Hahn**

**(coordinadora assaig hemofília)**

**[hahnsj@email.chop.edu](mailto:hahnsj@email.chop.edu)**



**Per a més informació:**

**Sarah Hahn**

**(coordinadora assaig hemofília)**

**[hahnsj@email.chop.edu](mailto:hahnsj@email.chop.edu)**

# Potential risks

- Immune response against:
  - The capsid
  - The transgene (never observed)
- Clearance of FIX-expressing hepatocytes
- Insertional Mutagenesis