

Ontwikkelingen in de behandeling van ATTR- amyloïdose

Informatiedag 2019

Hans Nienhuis

Expertisecentrum Amyloïdose



Inhoud

- ✿ Amyloïd
- ✿ ATTR-amyloïdose
 - ✿ Ontstaanswijze
 - ✿ Erfelijke versus verworven (wild type) vorm
- ✿ Behandeling:
 - ✿ Huidige behandelopties
 - ✿ Middelen in onderzoeksfase

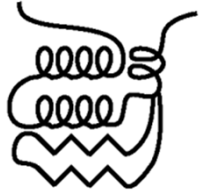
Inhoud

- ✿ Amyloïd
- ✿ ATTR-amyloïdose
 - ✿ Ontstaanswijze
 - ✿ Erfelijke versus verworven (wild type) vorm
- ✿ Behandeling:
 - ✿ Huidige behandelopties
 - ✿ Middelen in onderzoeksfase

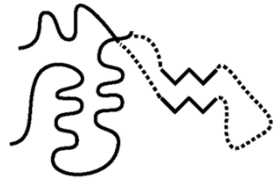
Amyloïd

Verkeerd gevouwen eiwit → vormt
vezeltjes → ophoping van vezeltjes
noemen we amyloïd.

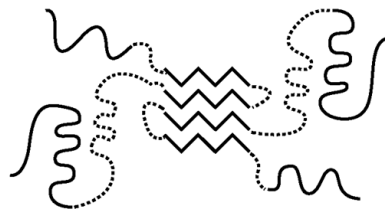
Normaal gevouwen eiwit



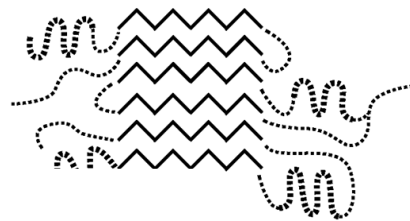
Verkeerd gevouwen eiwit



Verkeerd gevouwen eiwit
gaat aan zichzelf plakken



Meerdere verkeerd
gevouwen eiwitten gaan
aan zichzelf plakken



Vezels: amyloidfibrillen



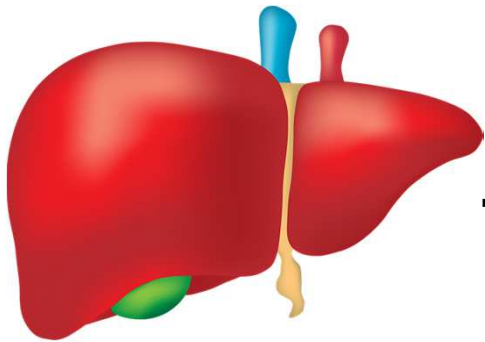
Inhoud

- ✿ Amyloïd
- ✿ ATTR-amyloïdose
 - ✿ Ontstaanswijze
 - ✿ Erfelijke versus verworven (wild type) vorm
- ✿ Behandeling:
 - ✿ Huidige behandelopties
 - ✿ Middelen in onderzoeksfase

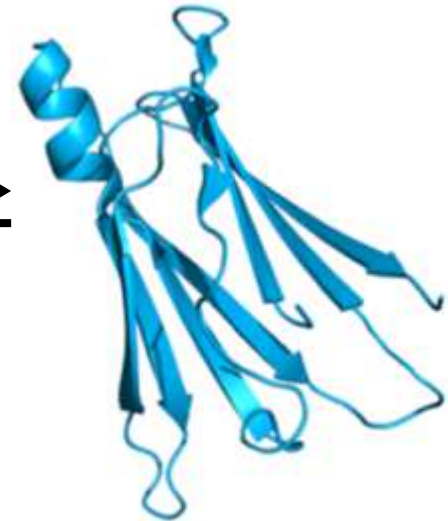
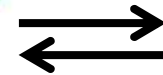
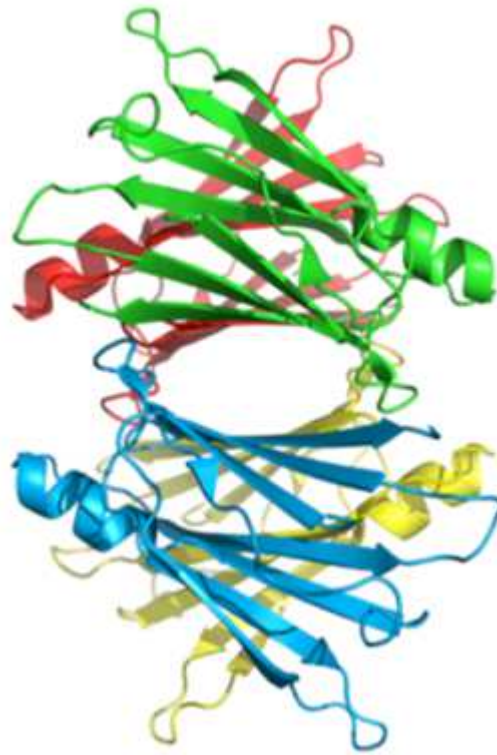
ATTR-amyloïdose

- Eiwit dat verkeerd vouwt en amyloid vormt: transthyretine
- Wordt geproduceerd in de lever
- Transporteiwit voor vitamine A en schildklierhormoon

Transthyretine



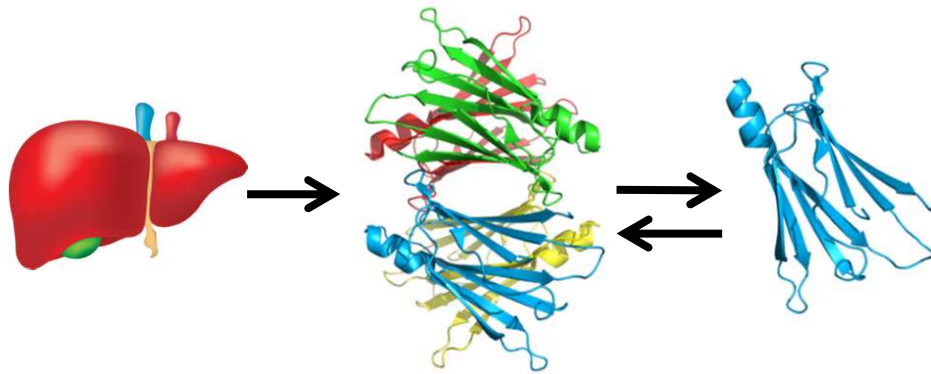
Gezonde situatie



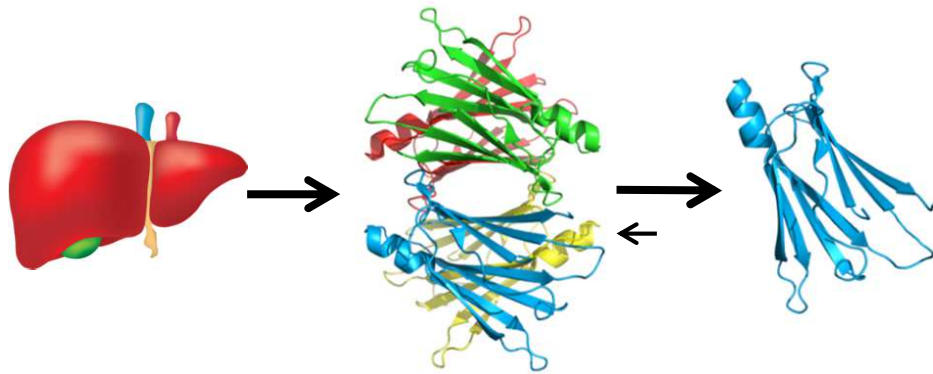
Als het fout gaat: ATTR-amyloïdose



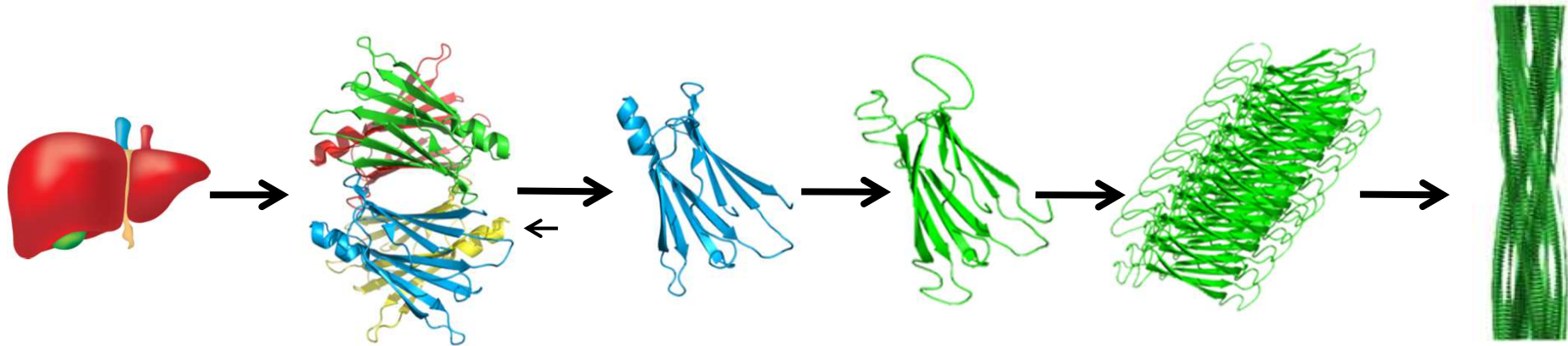
Gezonde situatie - transthyretine



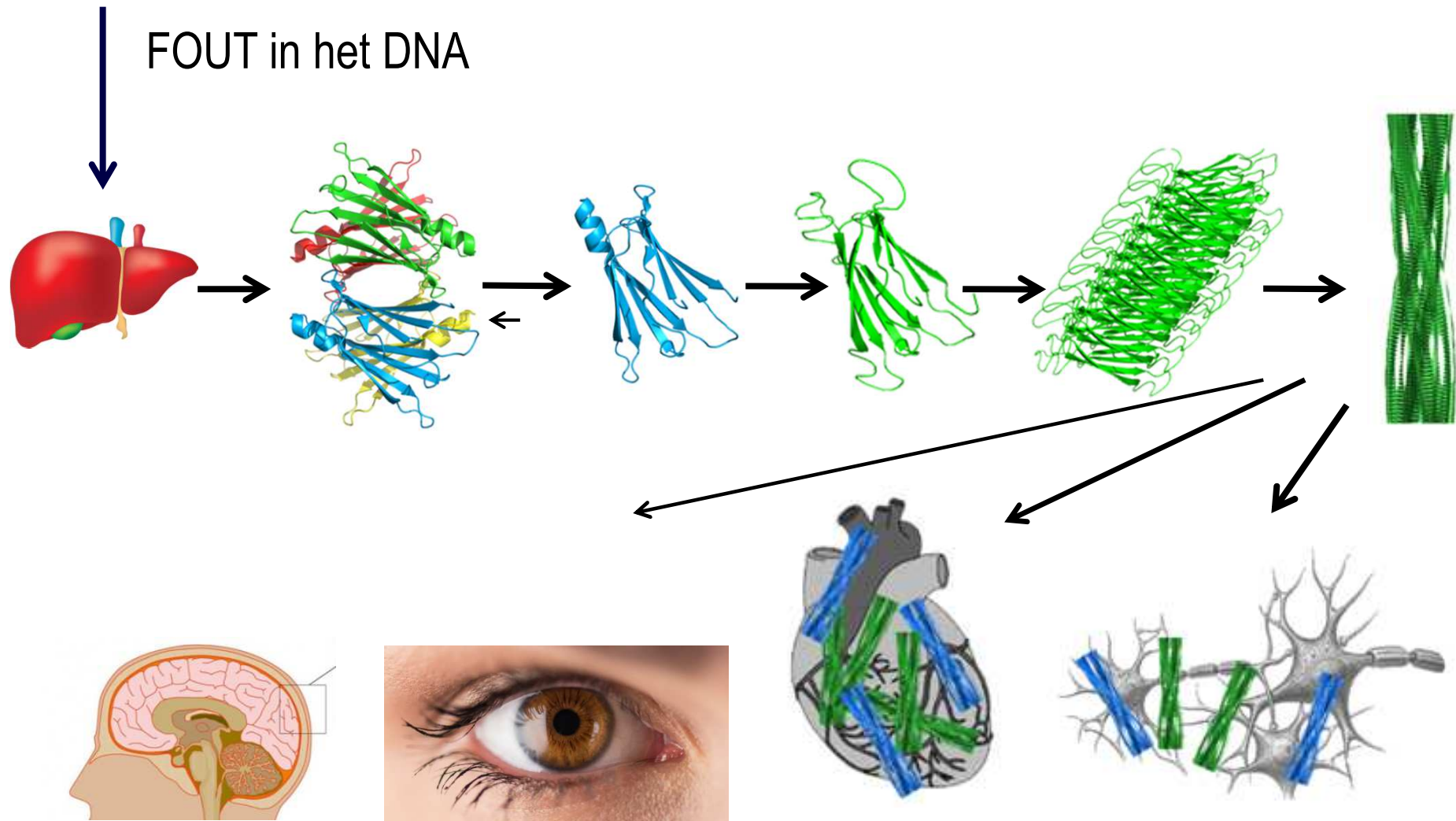
Als het fout gaat met transthyretine



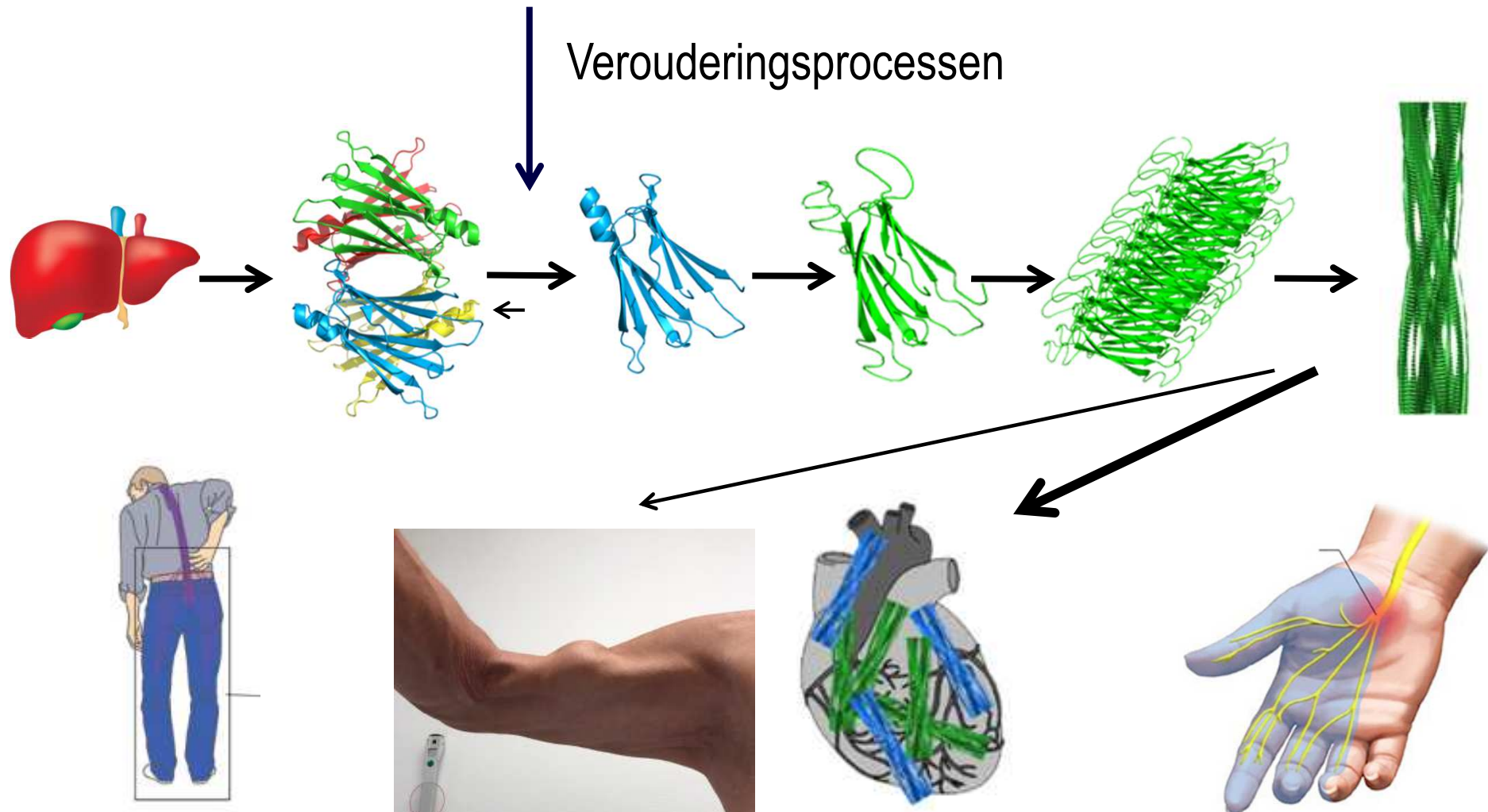
Als het fout gaat met transthyretine



Erfelijke ATTR-amyloïdose



Wild type ATTR-amyloïdose

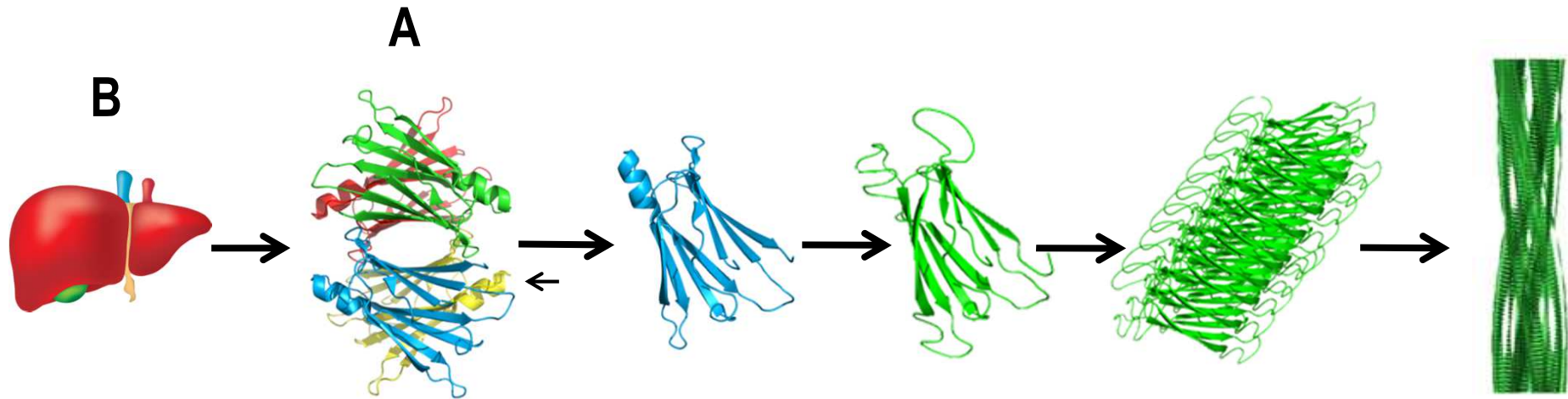


- Amyloïd en amyloïdose
- ATTR amyloïdose
 - Ontstaanswijze
 - Erfelijke versus verworven (wild type) vorm

• **Behandeling:**

- Huidige behandelopties
- Middelen in onderzoeksfase

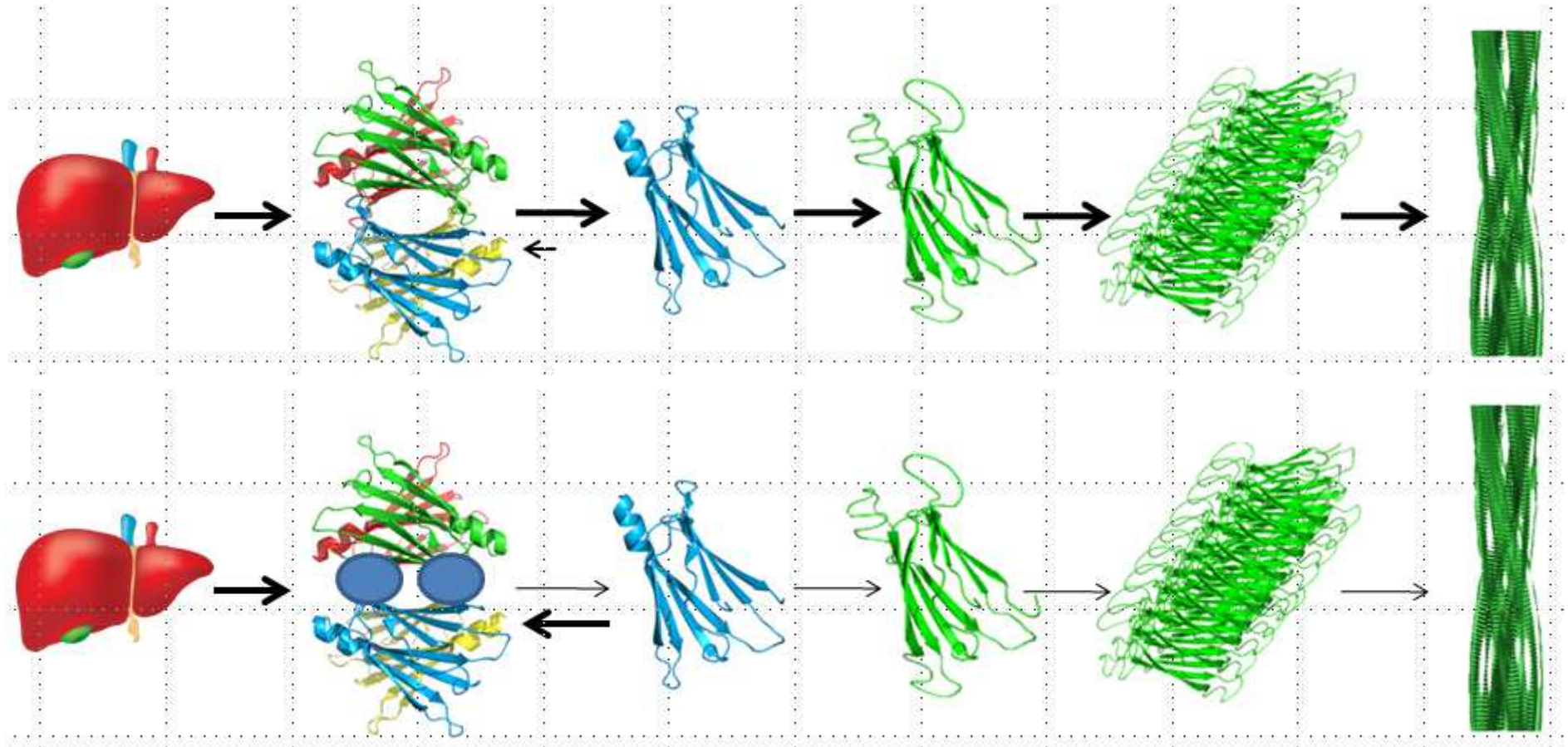
Huidige behandelopties



A. Transthyretine stabiliseren

B. Productie van (verkeerde) transthyretine verminderen: gene silencing

A. Transthyretine stabiliseren

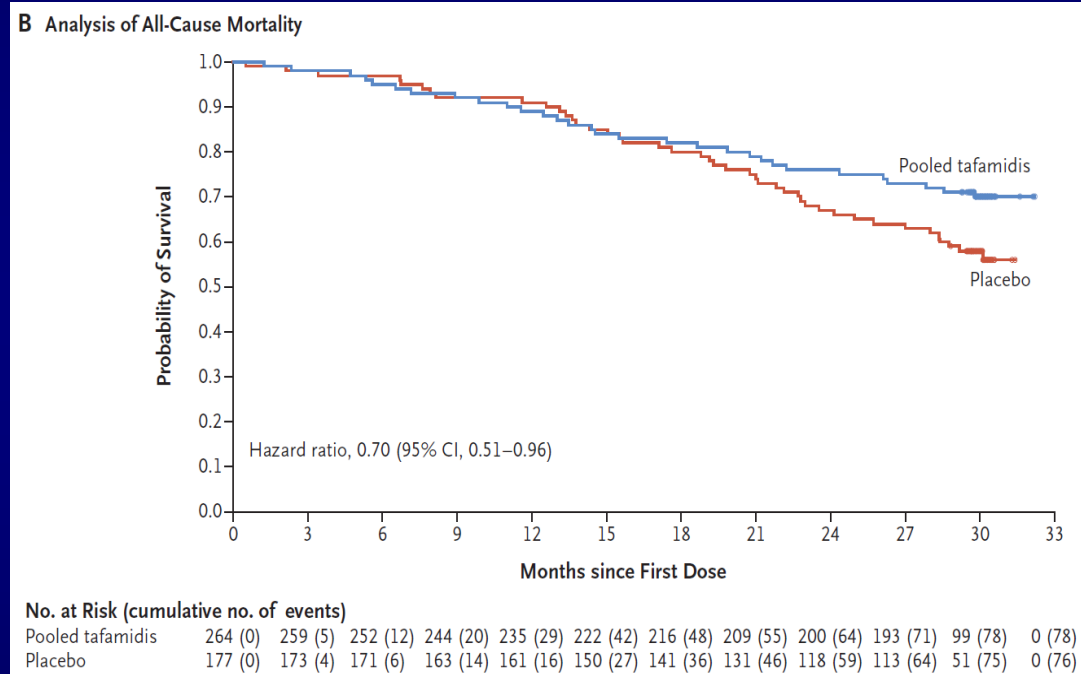
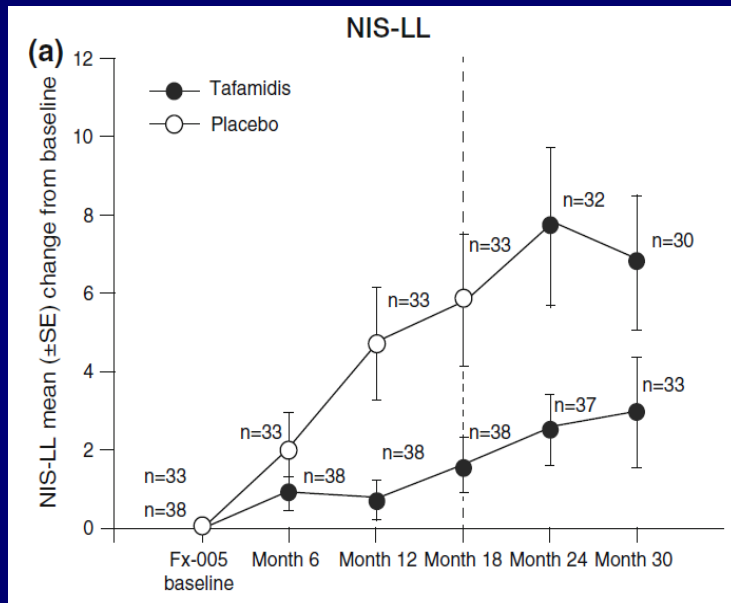


TTR Stabilisatoren

- Tafamidis
- Diflunisal

- AG10 (Eidos) (fase 3 studie, start 2019)
- *Tolcapone*
- *Mds84*

Tetrameer stabilisatie: tafamidis en diflunisal



J Neurol (2013) 260:2802–2814

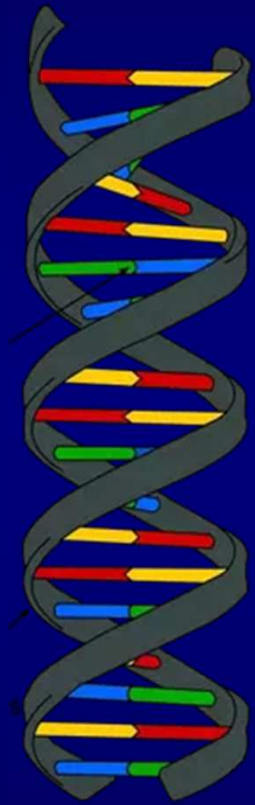
N Engl J Med 2018;379:1007-16.

JAMA. 2013 December 25; 310(24): 2658–2667.

Gene-silencing: gen uitzetten

- Het transthyretine gen bevat de code voor het maken van het transthyretine eiwit (DNA)
- Het gen wordt niet rechtstreeks gebruikt om het eiwit te maken er wordt eerst een proefdruk gemaakt (mRNA)
- Deze proefdruk wordt gebruikt om het eiwit te maken.
- Gene-silencing: manier om proefdruk te vernietigen waardoor er geen eiwit meer kan worden gemaakt

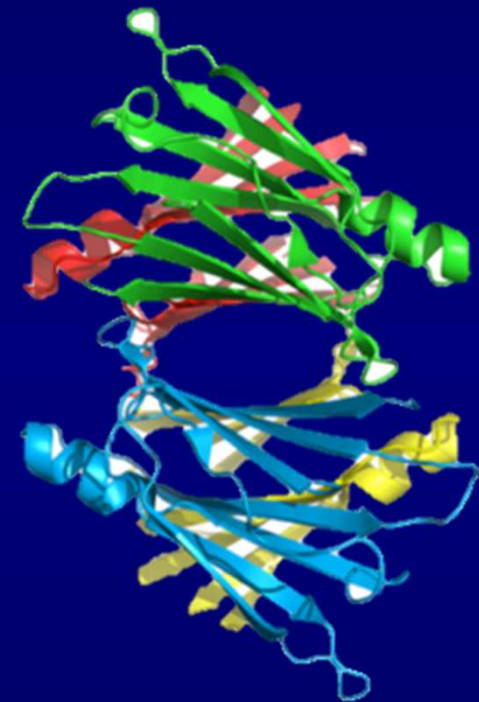
Eiwit productie



DNA

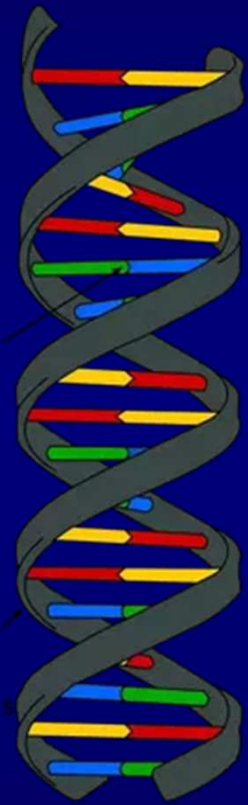


mRNA

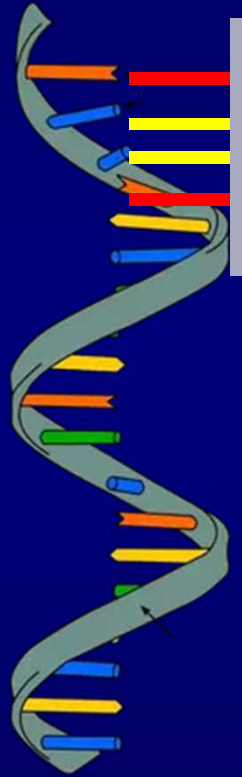


transthyretine

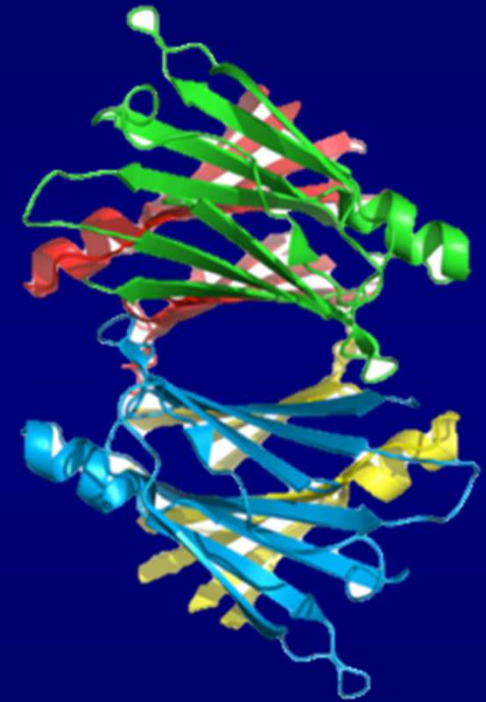
Gen-silencing: siRNA/antisense



DNA

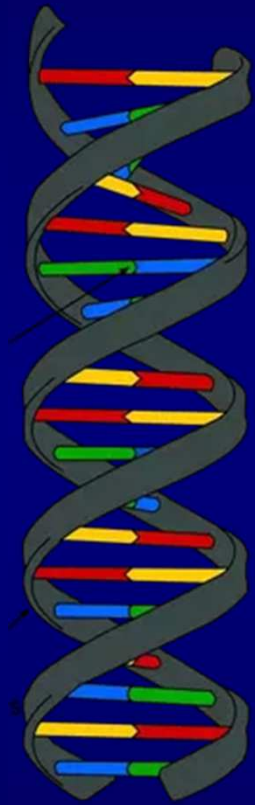


mRNA

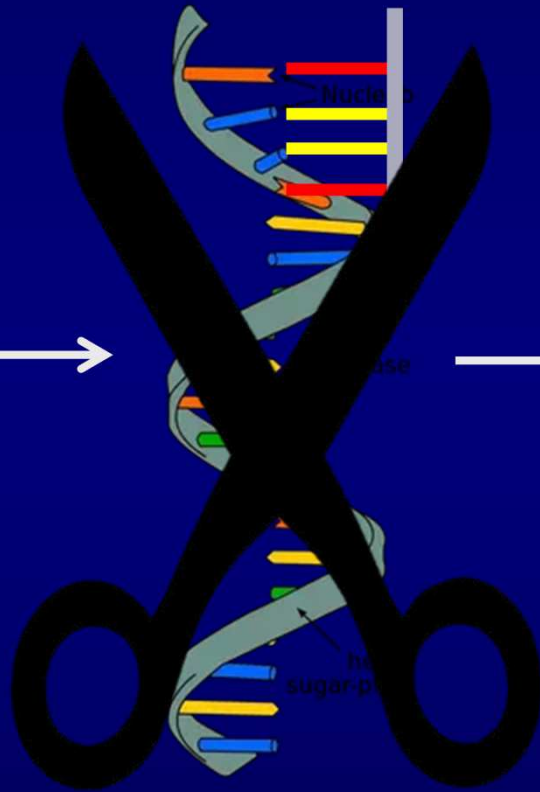


transthyretine

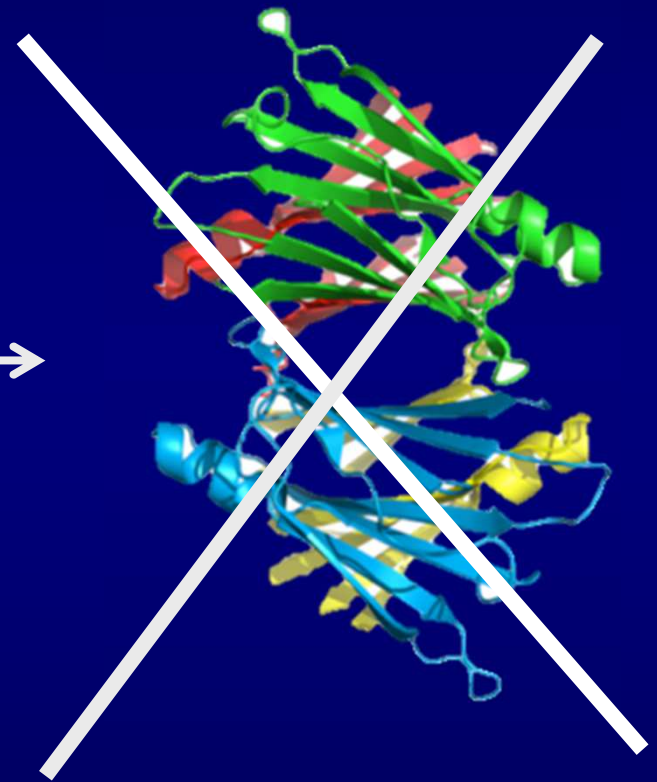
Gen-silencing: siRNA/antisense



DNA



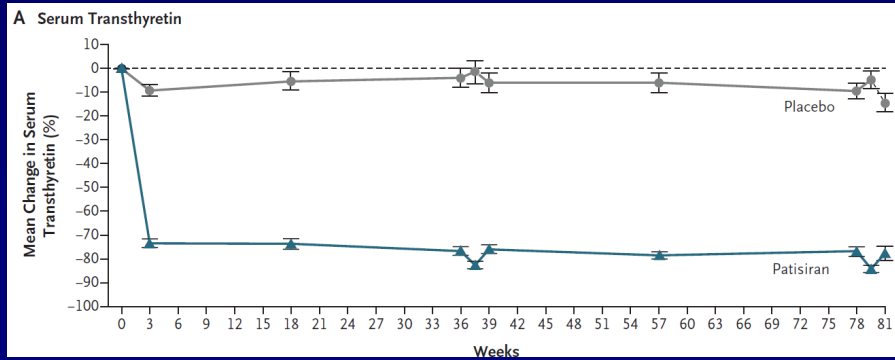
mRNA



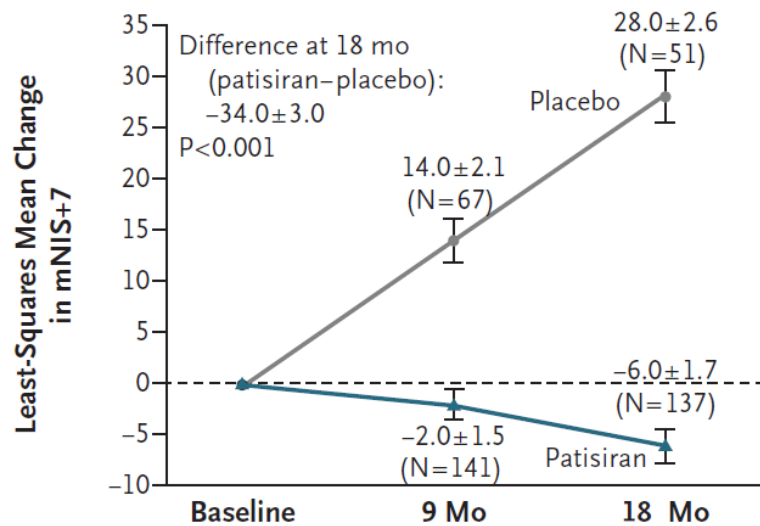
transthyretine

Gene silencing

Patisiran

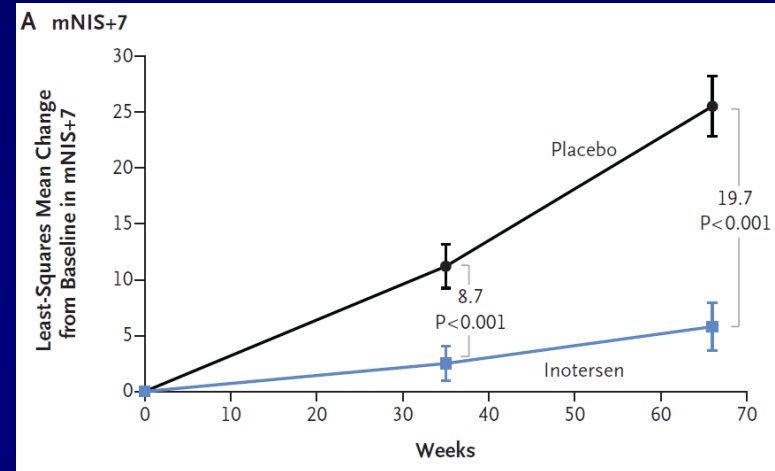


B mNIS+7

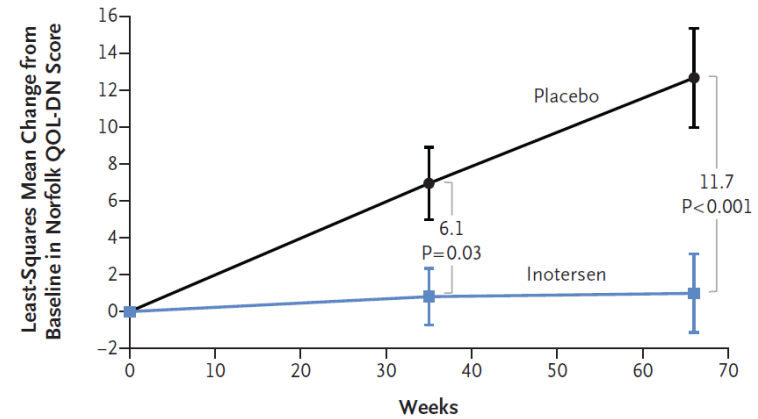


N Engl J Med 2018;379:11-21.

Inotersen



B Norfolk QOL-DN Score

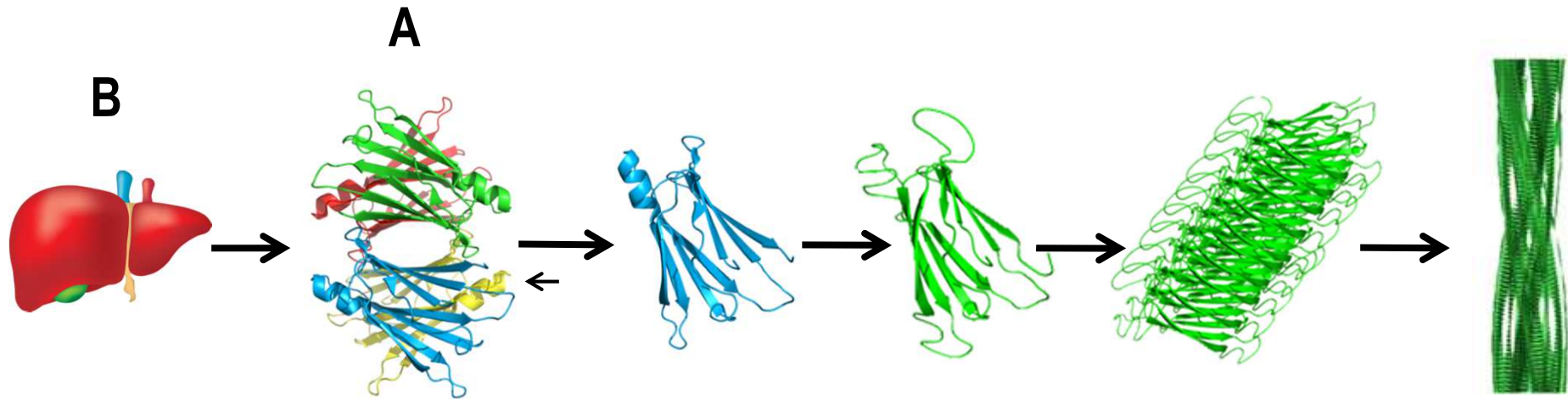


N Engl J Med 2018;379:22-31.

Aankomende studies: siRNA

- HELIOS-A: fase 3 studie: vutrisiran vs patisiran bij patiënten met erfelijke ATTR-amyloïdose (juni/juli)
- HELIOS-B: fase 3 studie: vutrisiran vs patisiran bij patiënten met amyloïd cardiomyopathie (erfelijke en wild type ATTR)
- Studie met Patisiran bij patiënten na levertransplantatie

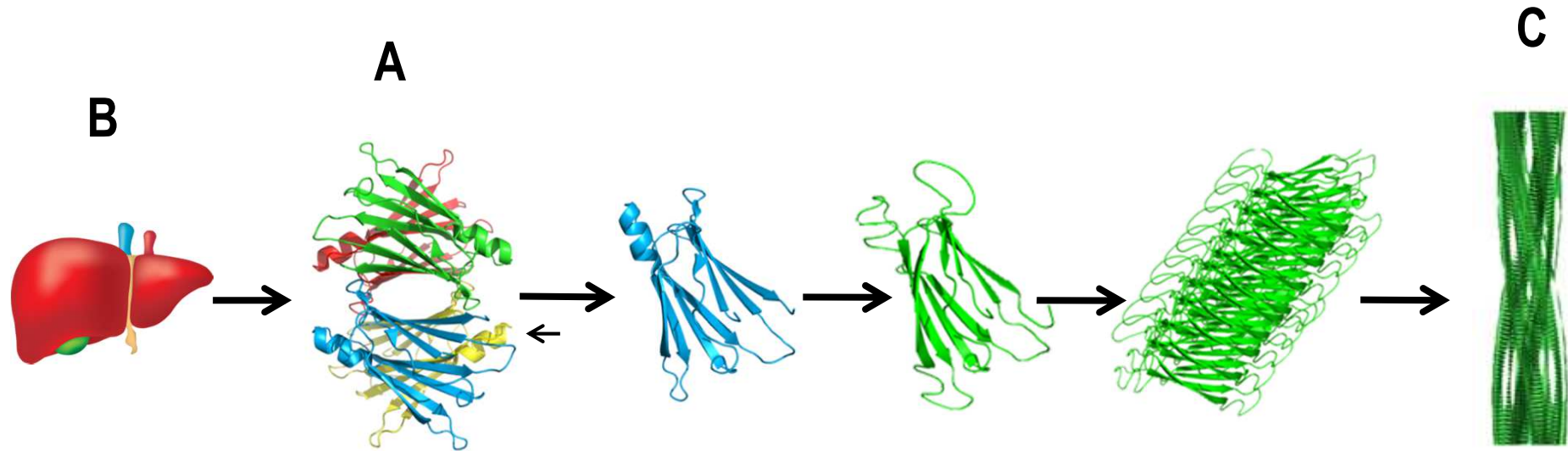
Huidige behandelopties



A. Transthyretine stabiliseren

B. Productie van (verkeerde) transthyretine verminderen: gene-silencing

Toekomstige behandelopties?

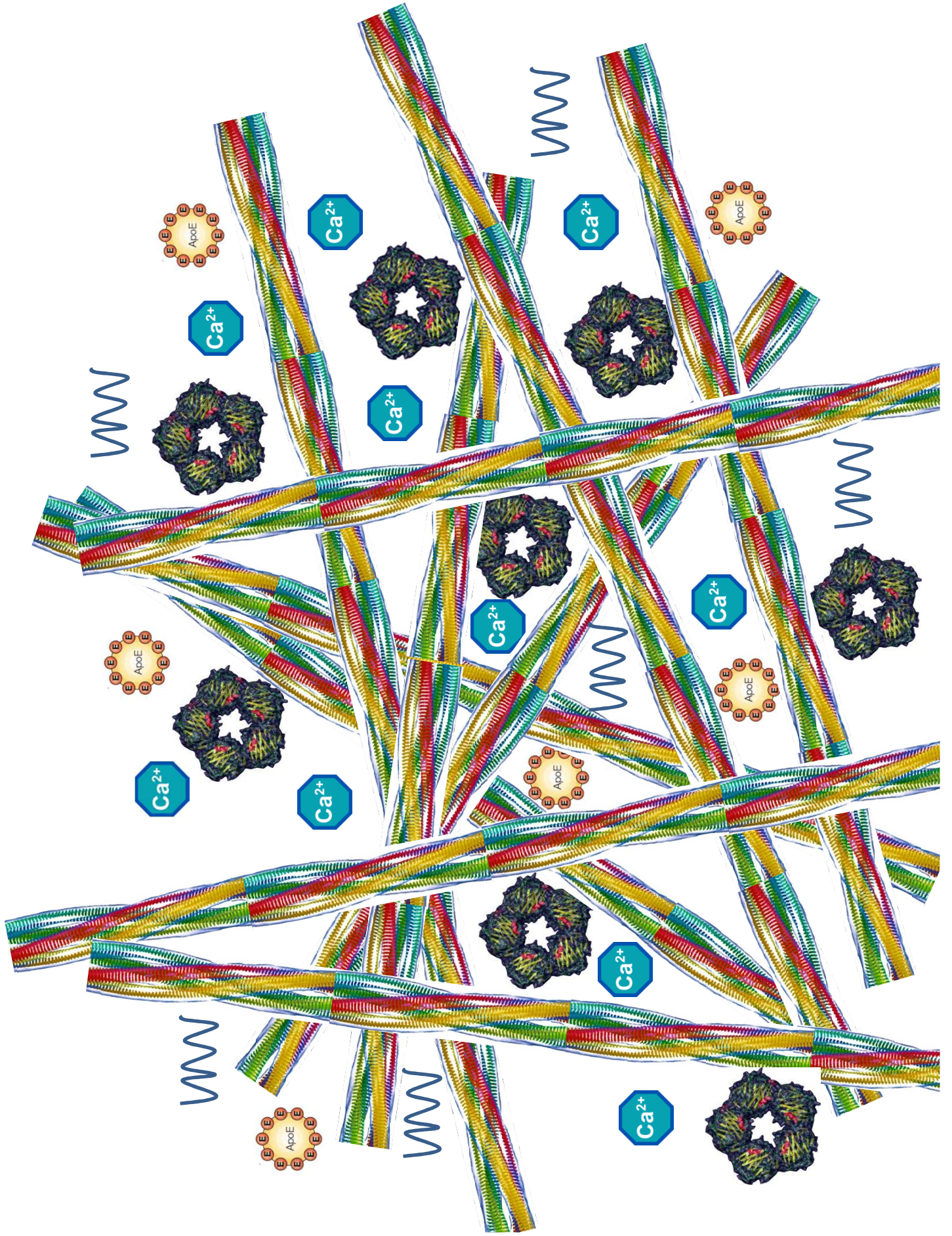


C. Amyloïd opruimen

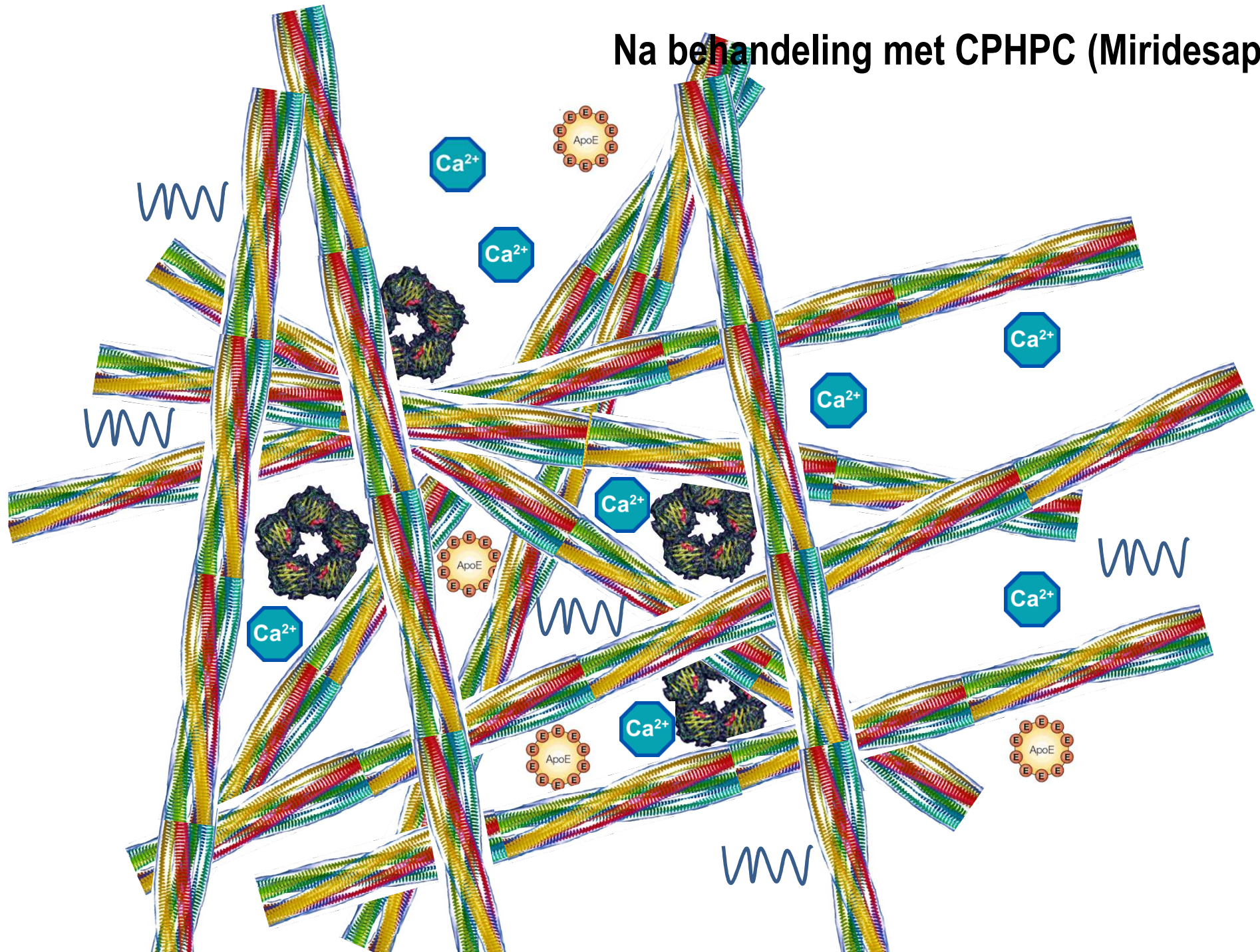
CPHPC (Miridesap) en anti-SAP (Dezamizumab)

- ✿ Serum amyloïd P (SAP) = stofje aanwezig in het bloed en altijd aanwezig in amyloïd afzettingen.
- ✿ Miridesap: medicijn om SAP weg te vangen uit het bloed en uit het amyloïd.
- ✿ Dezamizumab: antistof die bindt aan SAP in het amyloïd en het afweersysteem aanzet om het amyloïd op te ruimen.

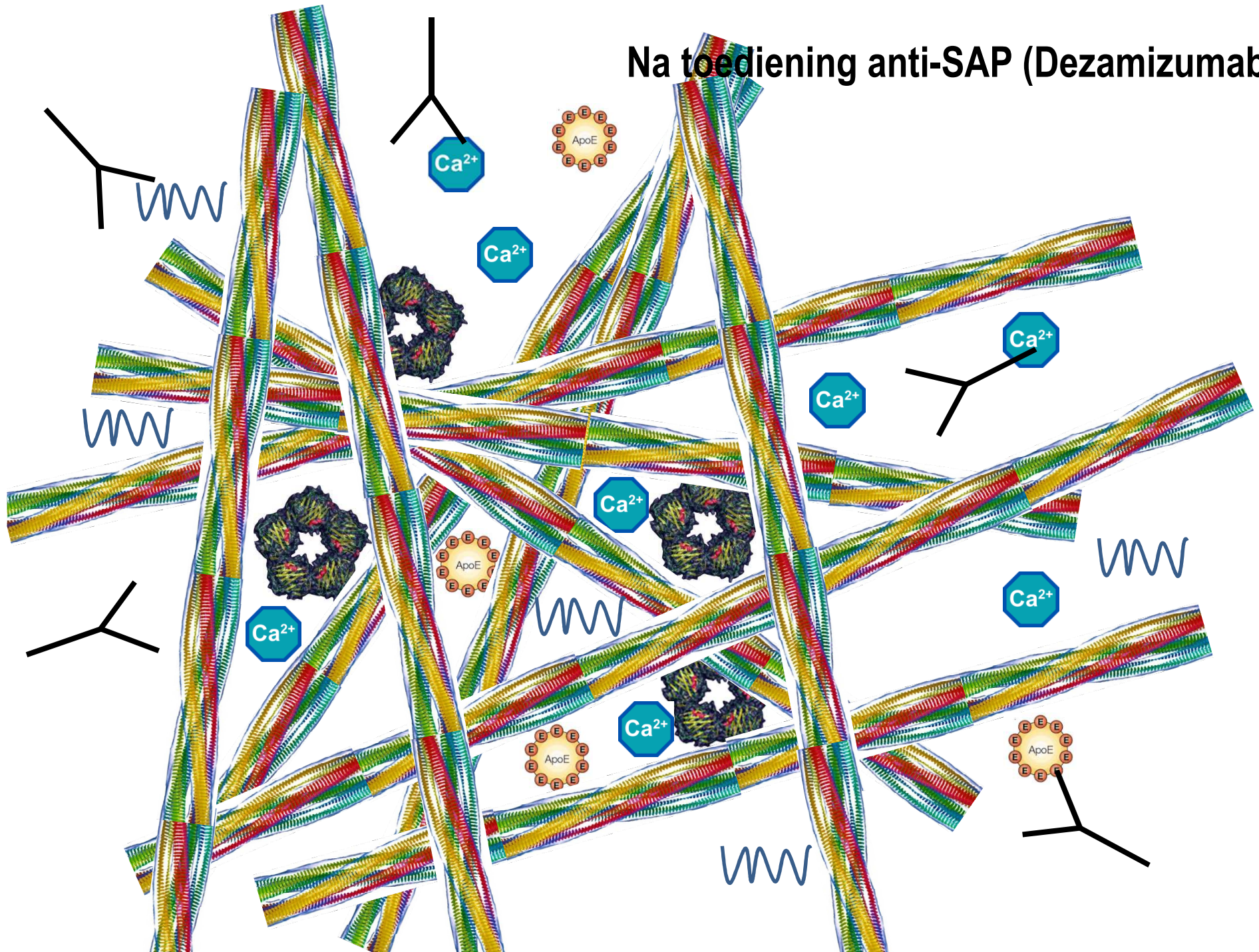


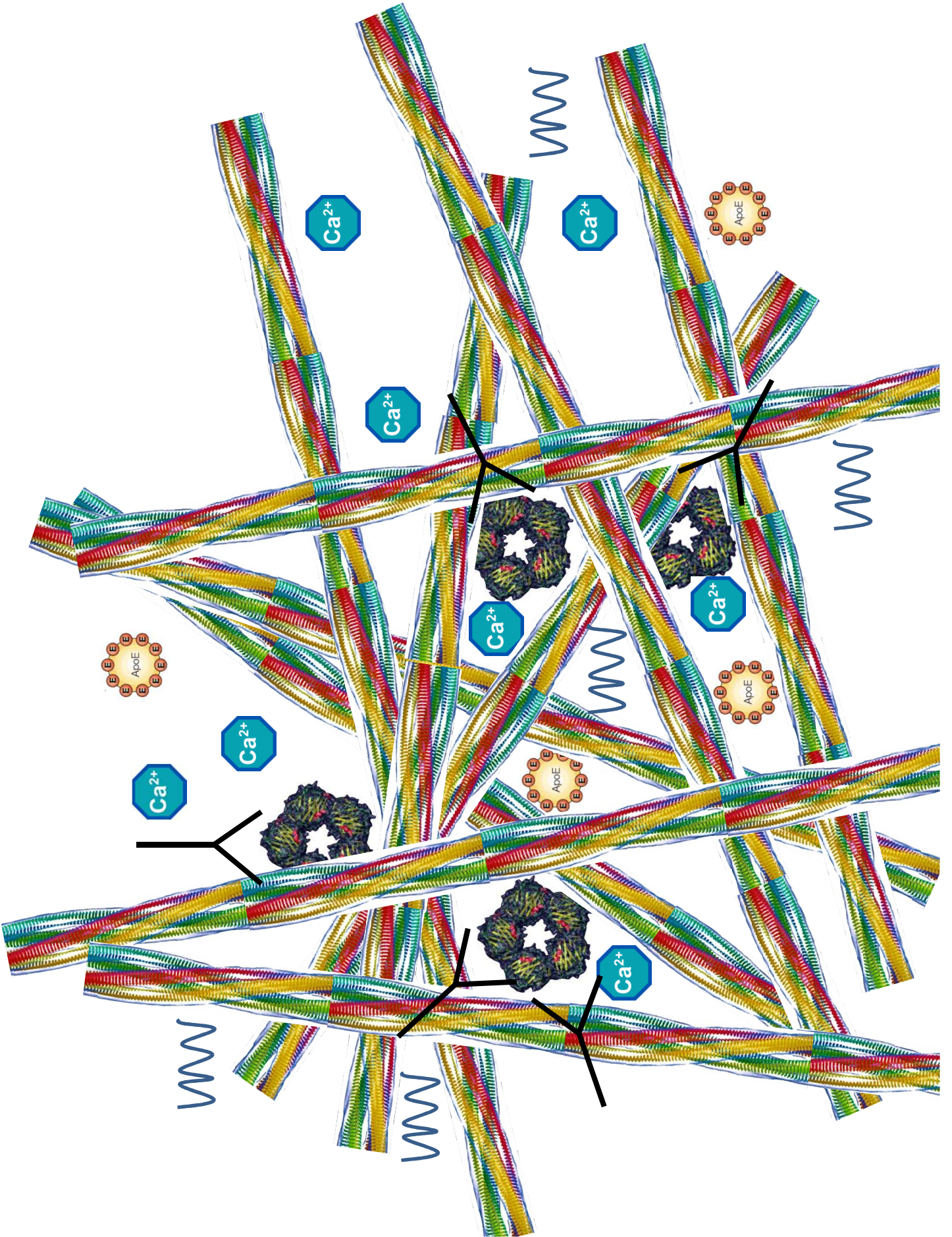


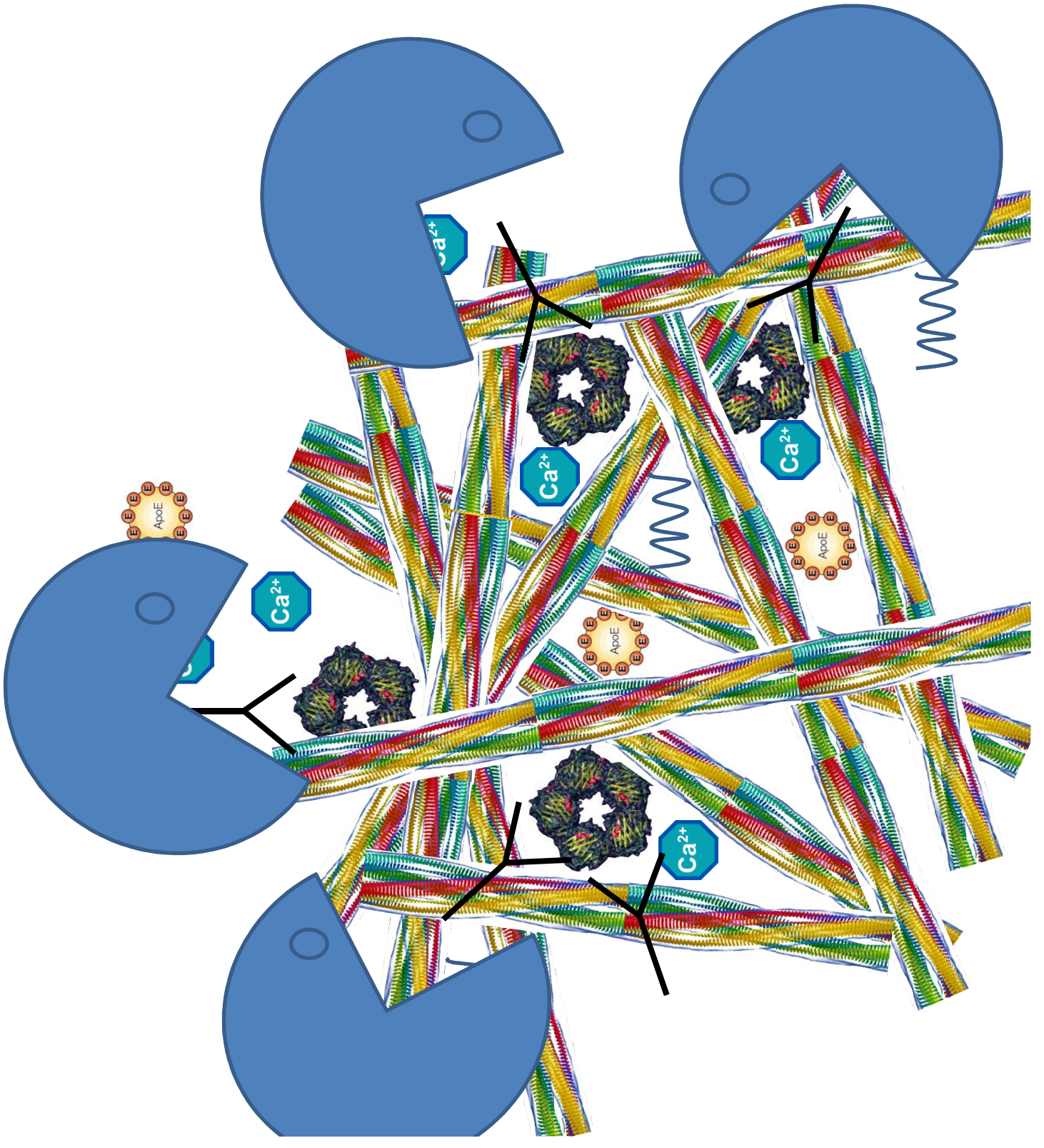
Na behandeling met CPHPC (Miridesap)

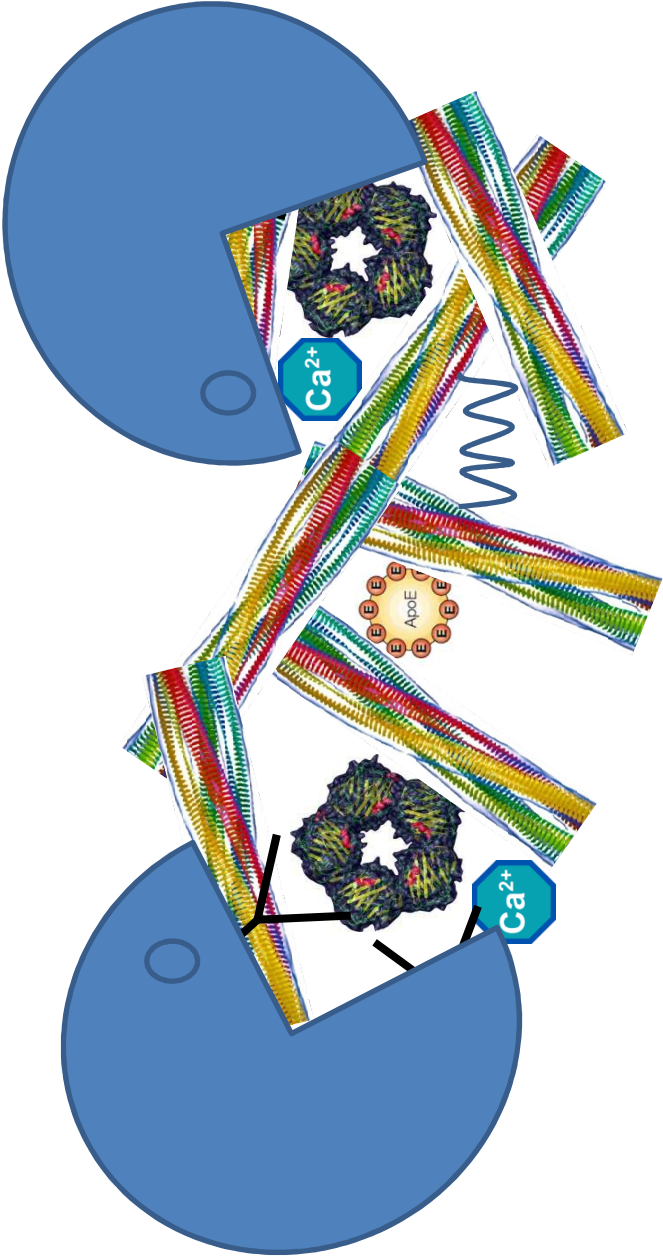


Na toediening anti-SAP (Dezamizumab)









Miridesap + Dezamizumab

- Fase I studie
- 15 patiënten met systemische amyloïdose
- 3x een infuus met Miridesap en Dezamizumab

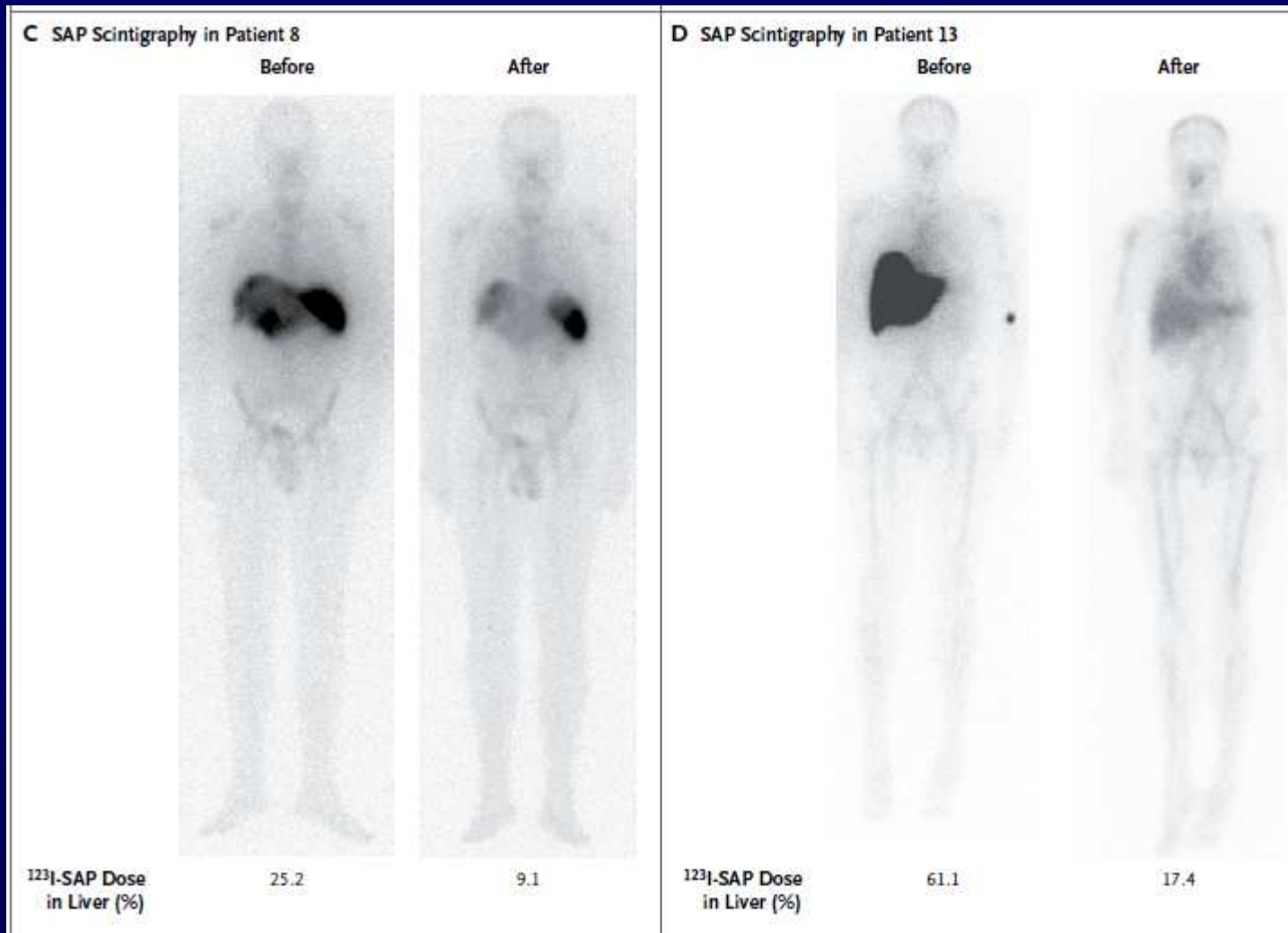
- Bijwerking: huiduitslag, koorts, bloeddrukdaling, maag- darmklachten.
- SAP-scan, Botscan en MRI → afname van amyloïd.



N Engl J Med 2015;373:1106-14.

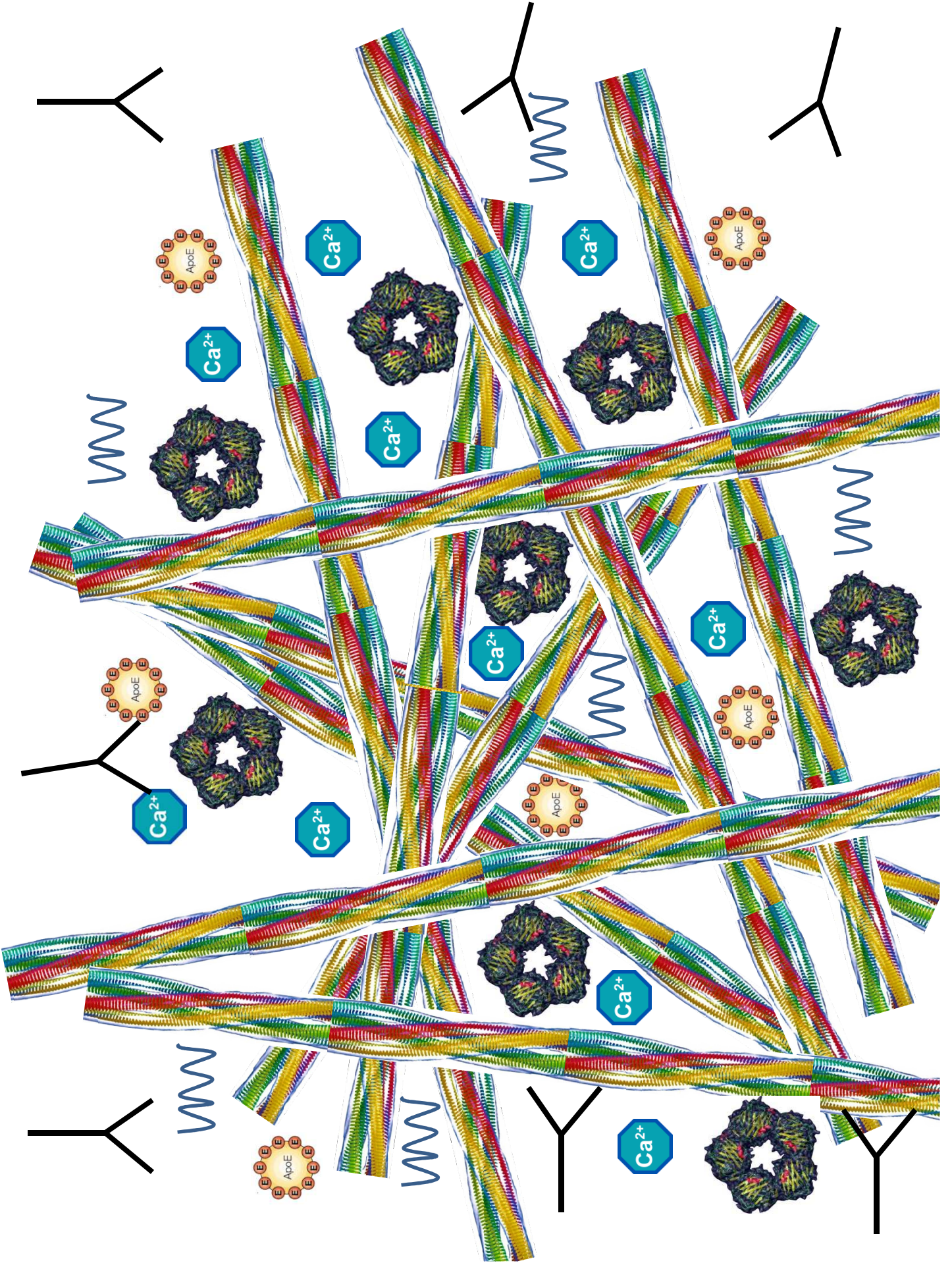


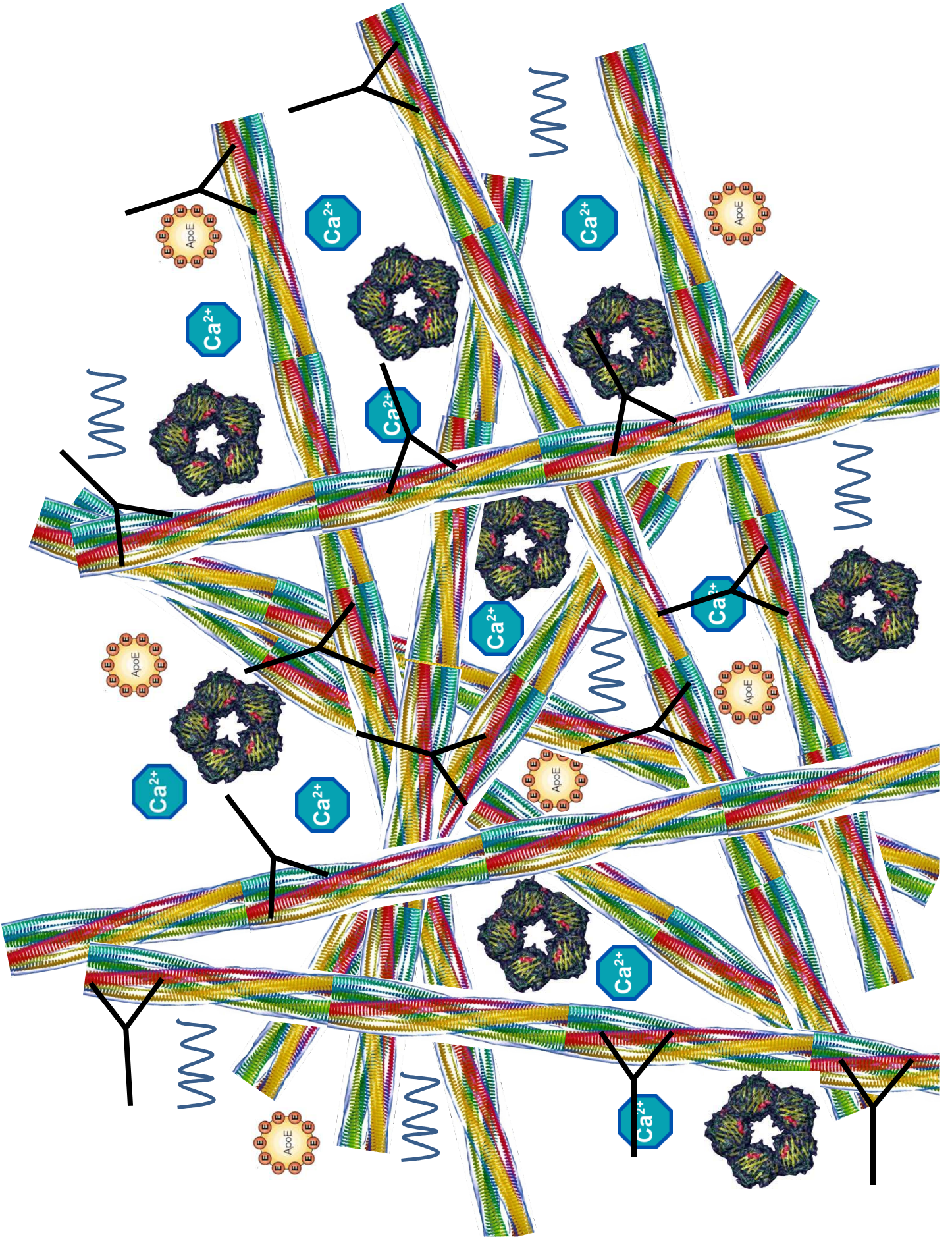
Miridesap + Dezamizumab

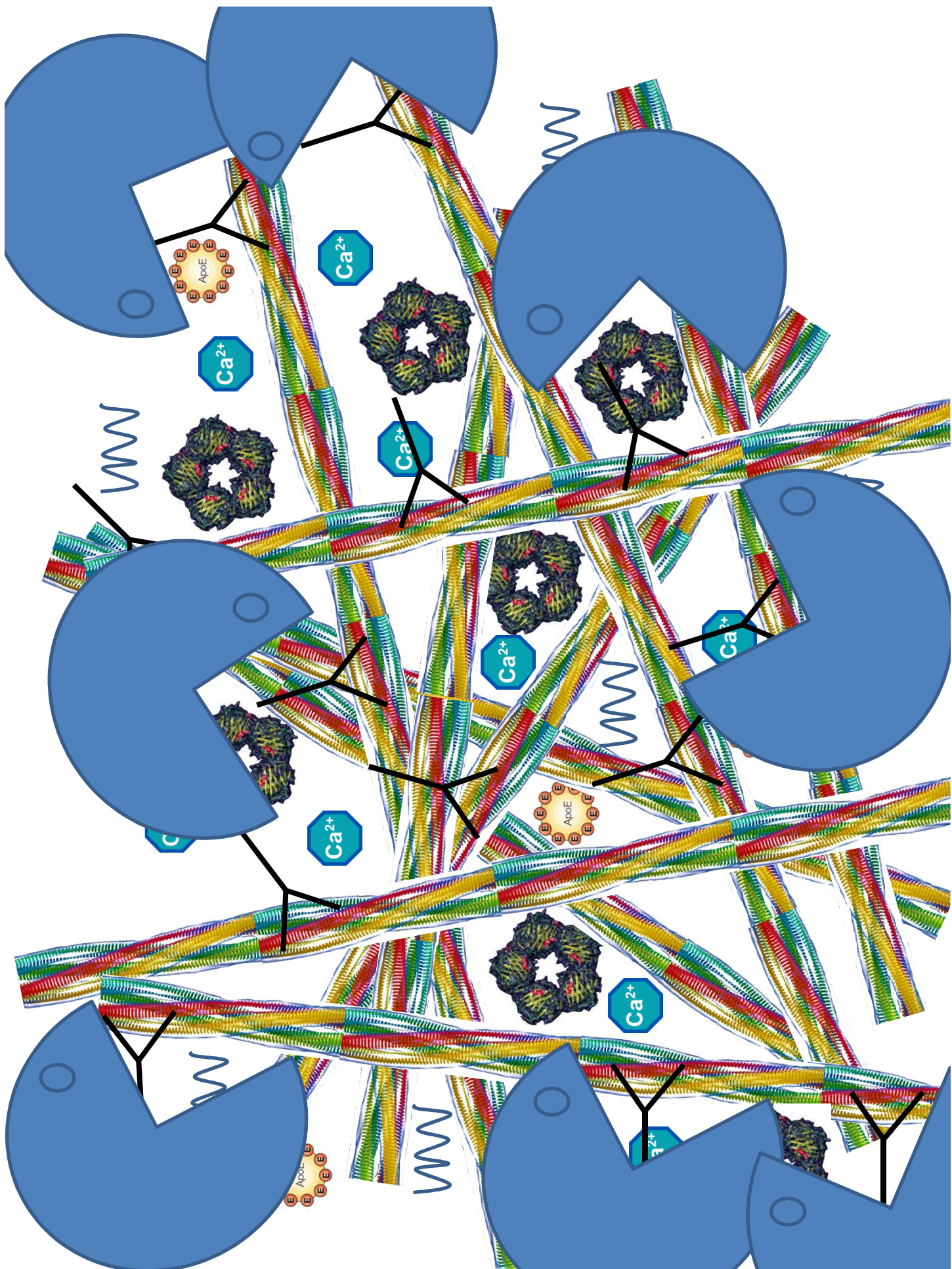


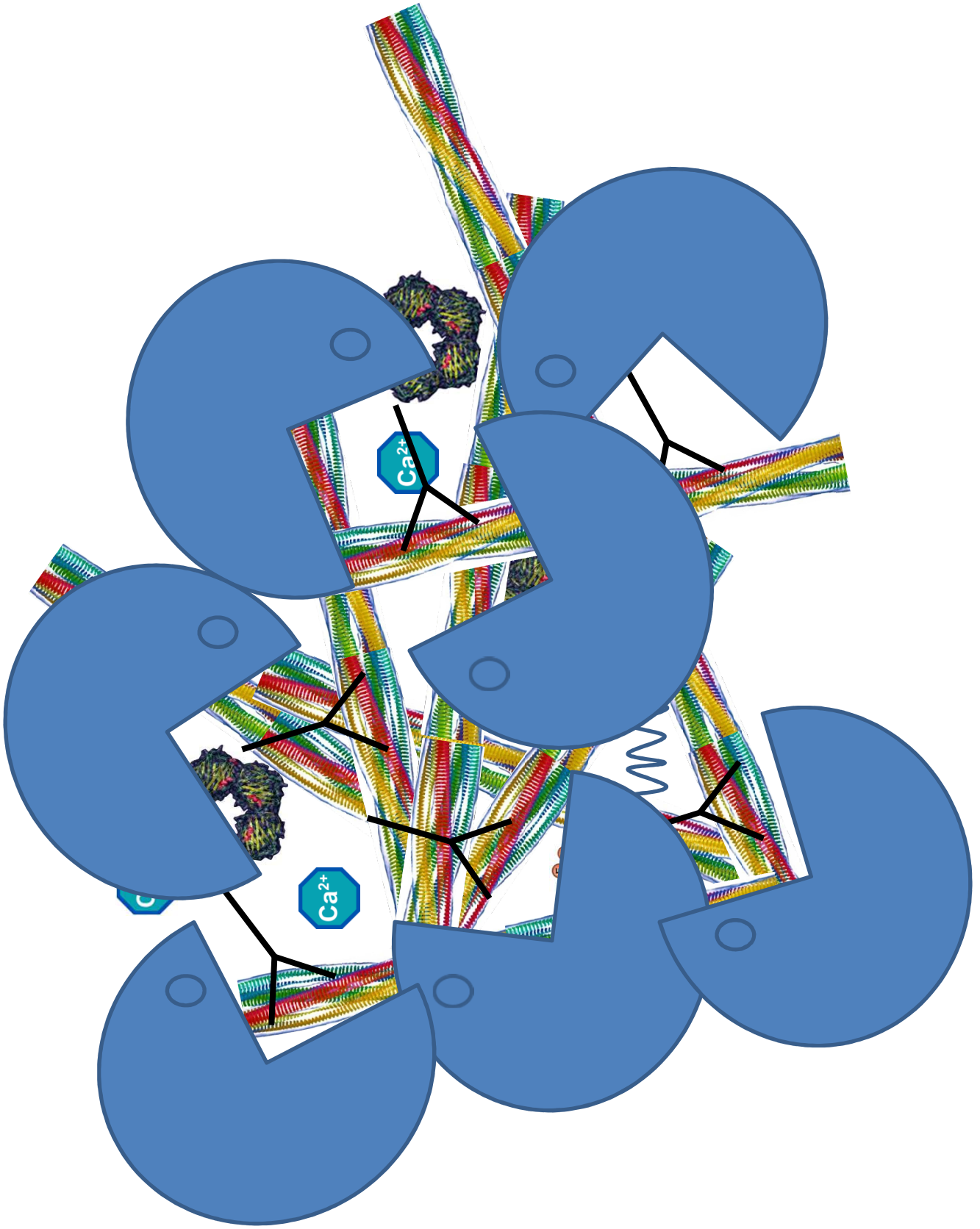
Antilichamen om amyloïd op te ruimen

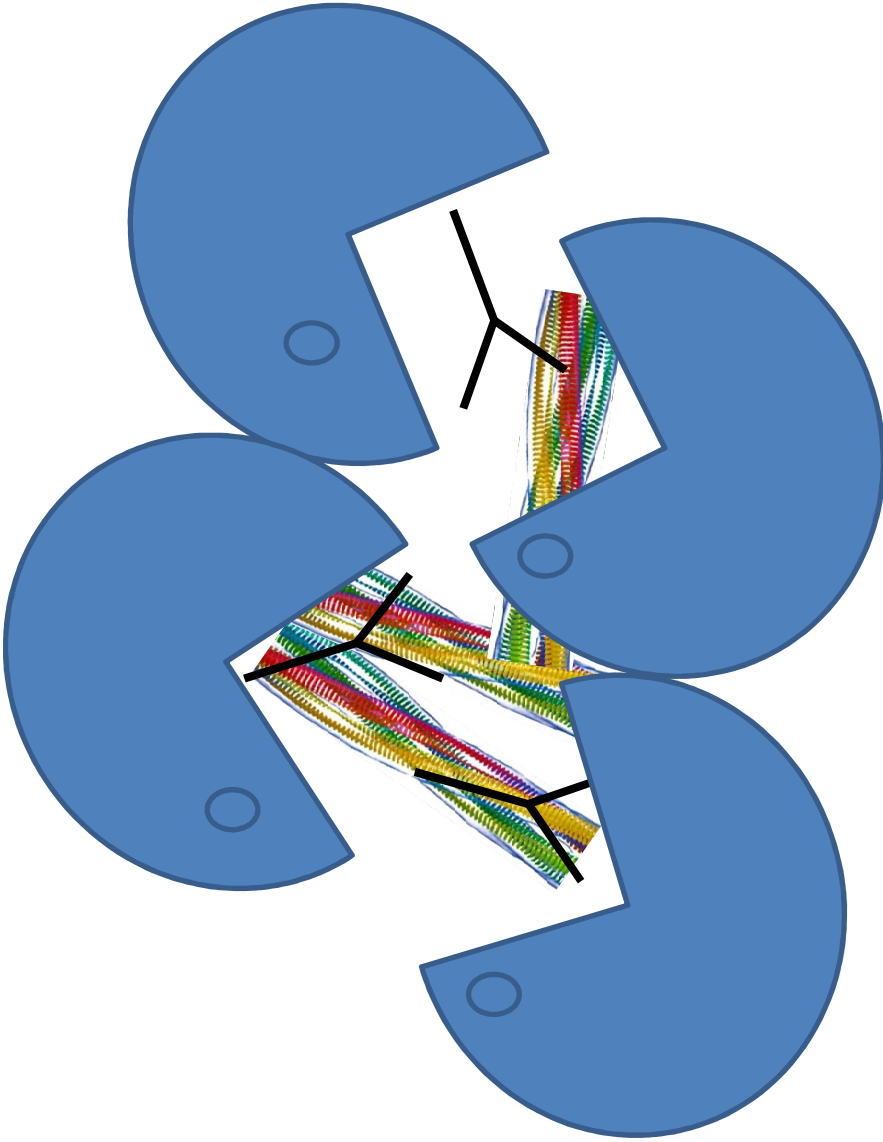
- ✿ Miridesap + dezamizumab: te grote risico's. **Ontwikkeling ligt stil.**
- ✿ NEOD001: **bleek niet effectief, verdere ontwikkeling gestopt.**
- ✿ CAEL-101 11-1FA: fase 1 studie succesvol.
- ✿ GAIM-IgG1-Fc (Proclara): fase 1 studie succesvol, in afwachting van een vervolg











Behandeling

- Levertransplantatie
- Gene-silencing
 - Patisiran
 - Inotersen
- TTR stabilisatoren
 - Tafamidis
 - Diflunisal
 - Tolcapone
 - AG10 (eidos)
 - Mds84
- Fibril verstoorders
 - Doxycycline + TUDCA
 - EGCG
- Antilichamen om amyloïd op te ruimen
 - Miridesap + dezamizumab
 - CAEL-101 11-1FA
 - GAIM-IgG1-Fc

Behandeling

- Levertransplantatie
- Gene-silencing
 - Patisiran
 - Inotersen
- TTR stabilisatoren
 - Tafamidis
 - Diflunisal
 - Tolcapone
 - AG10 (eidos)
 - Mds84
- Fibil-verstoorders
 - Doxycycline + TUDCA
 - EGCG
- Antilichamen om amyloïd op te ruimen
 - Miridesap + dezamizumab
 - CAEL-101 11-1FA
 - GAIM-IgG1-Fc

Veld volop in ontwikkeling

Perspectieven verbeteren

Ook aandacht blijven houden voor andere ziekte manifestaties dan polyneuropathie en cardiomyopathie

Toekomst: combinatie van verschillende medicijnen

Missie expertisecentrum amyloïdose

- Ziekte zo snel opsporen, snel mogelijk starten met behandeling, ziekte in een zo vroeg mogelijke fase stabiliseren. Verdere progressie vertragen. Daarmee overleving verbeteren en ziektelast zo laag mogelijk houden.
- Evalueren van effect behandeling/ bijwerkingen/ complicaties vd ziekte/ lange termijn effecten
- Voorlichting (laatste stand van ontwikkelingen)

Expertisecentrum Amyloïdose

Bouke Hazenberg
Johan Bijzet
Hans Nienhuis

www.amyloid.nl

