

Ontwikkelingen in de behandeling van ATTR amyloïdose

Amyloïdose informatiedag
Hans Nienhuis



Inhoud

- Amyloïd en amyloïdose
- ATTR amyloïdose
 - Ontstaanswijze
 - Erfelijke versus ouderdoms vorm
- Behandelopties:
 - Huidige behandelingsopties
 - Nieuwe (toekomstige) behandelingsopties



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



☀ **Amyloïd en amyloïdose**

☀ ATTR amyloïdose

- Ontstaanswijze
- Erfelijke versus ouderdoms vorm

☀ Behandelopties:

- Huidige behandelingsopties
- Nieuwe (toekomstige) behandelingsopties



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



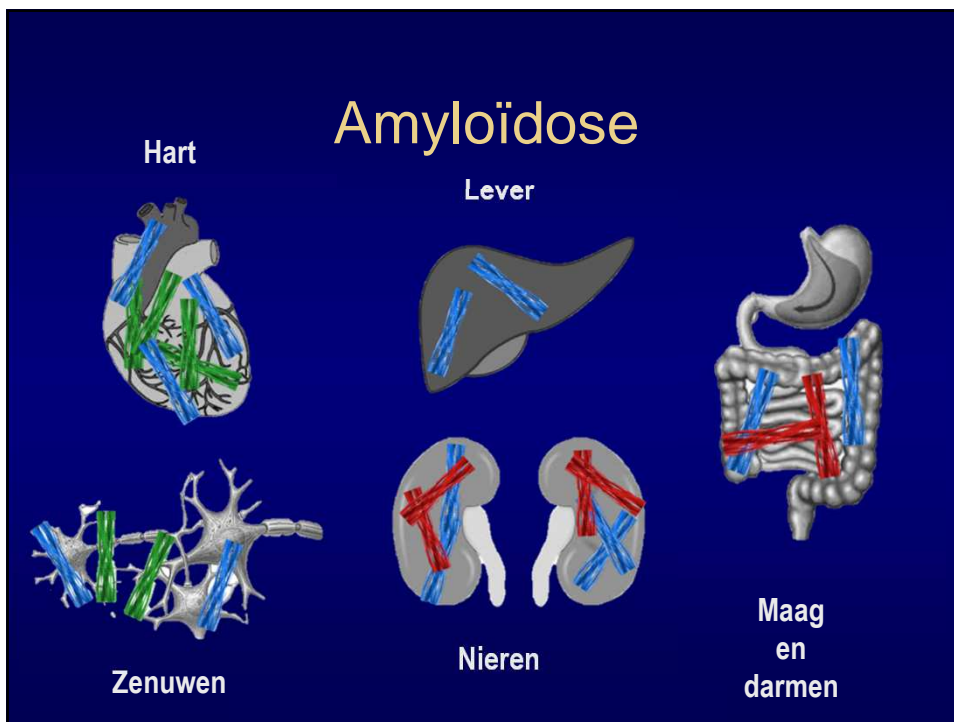
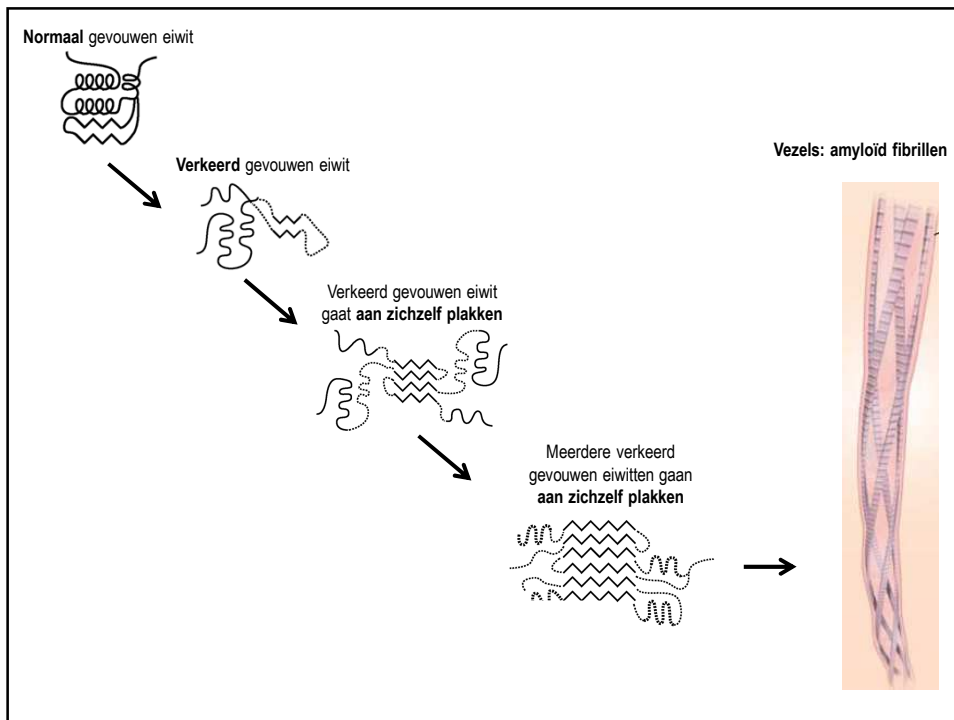
Amyloïd

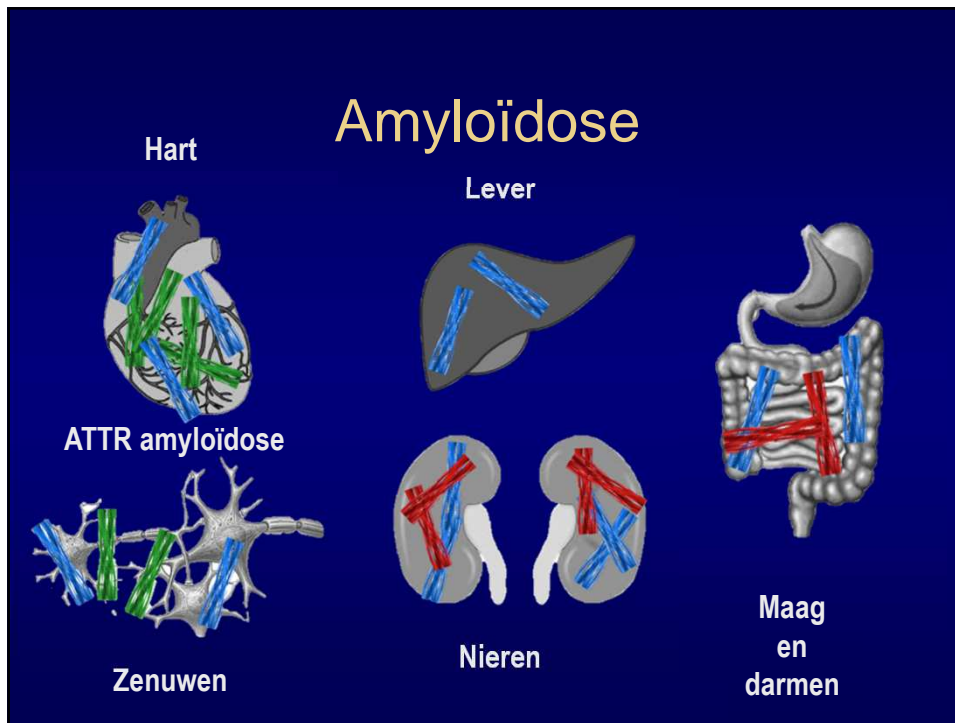
Verkeerd gevouwen eiwit → vormt
vezeltjes → neerslag van vezeltjes
noemen we amyloïd.



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology







- Amyloïd en amyloïdose
- **ATTR amyloïdose**
 - Ontstaanswijze
 - Erfelijke versus ouderdoms vorm
- Huidige behandelingsopties
- Nieuwe behandelingsopties



ATTR amyloïdose

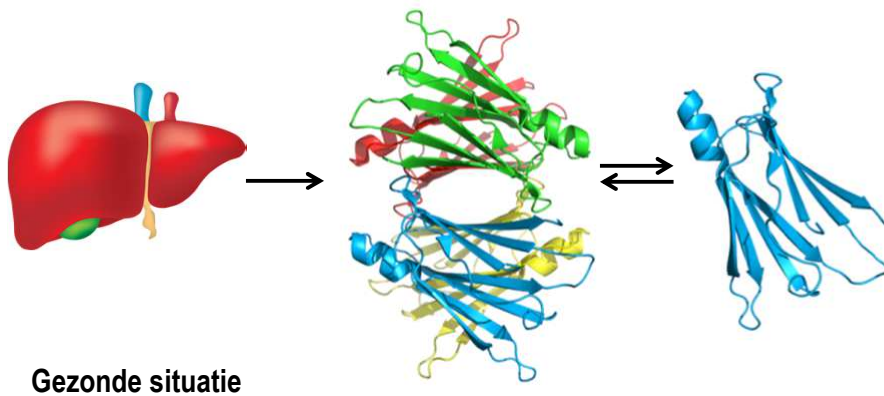
- Eiwit wat verkeerd vouwt en amyloid vormt: transthyretine
- Wordt geproduceerd in de lever
- Transporteiwit voor vitamine A en schildklierhormoon



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology

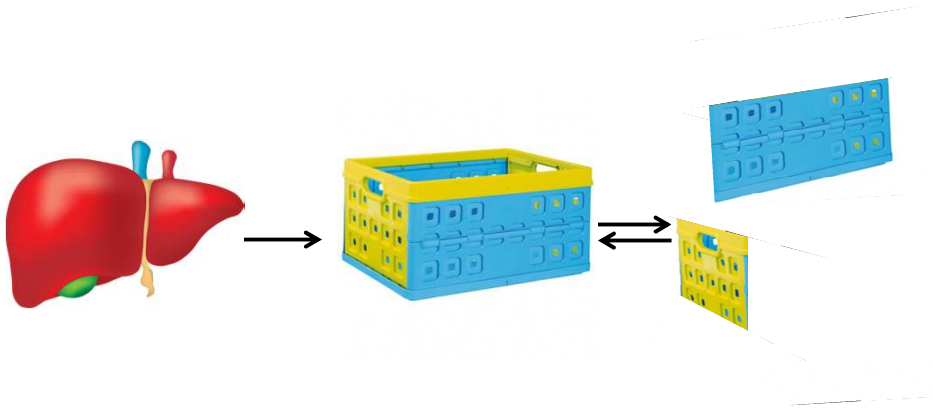


Transthyretine



Transthyretine

Transport



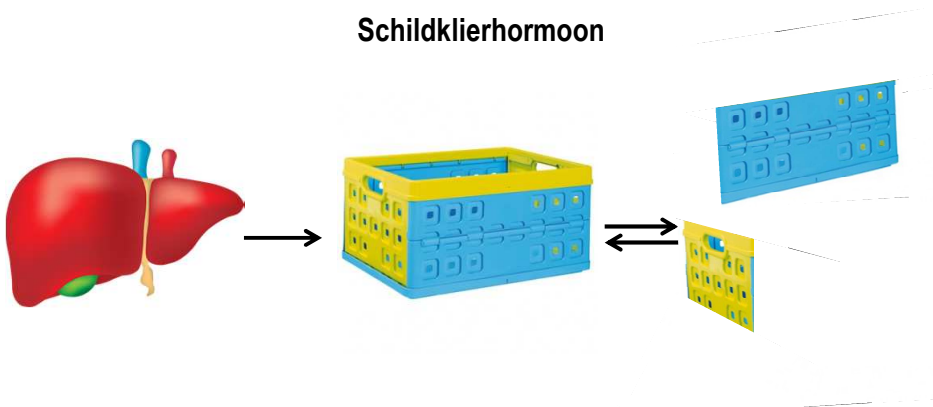
Gezonde situatie

Transthyretine

Thyroxine

||

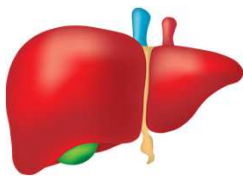
Schildklierhormoon



Gezonde situatie

Transthyretine

Retinol
||
Vitamine A



Gezonde situatie

Transthyretine



Gezonde situatie

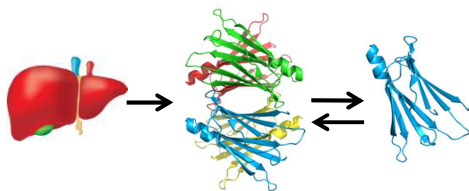
Als het fout gaat: ATTR amyloïdose



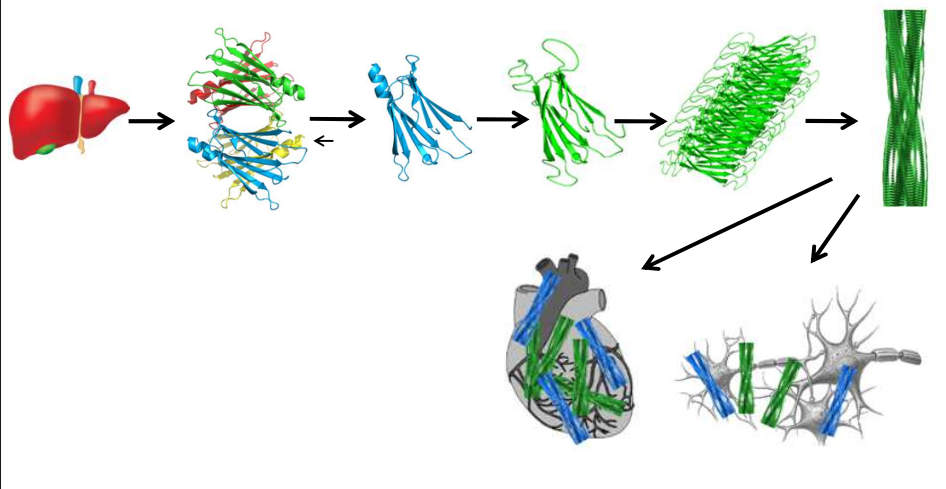
UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



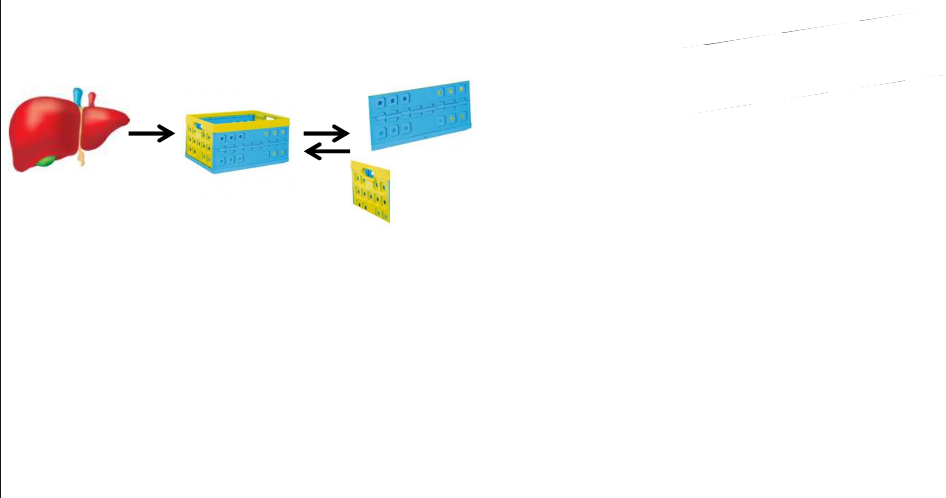
Gezonde situatie - Transthyretine



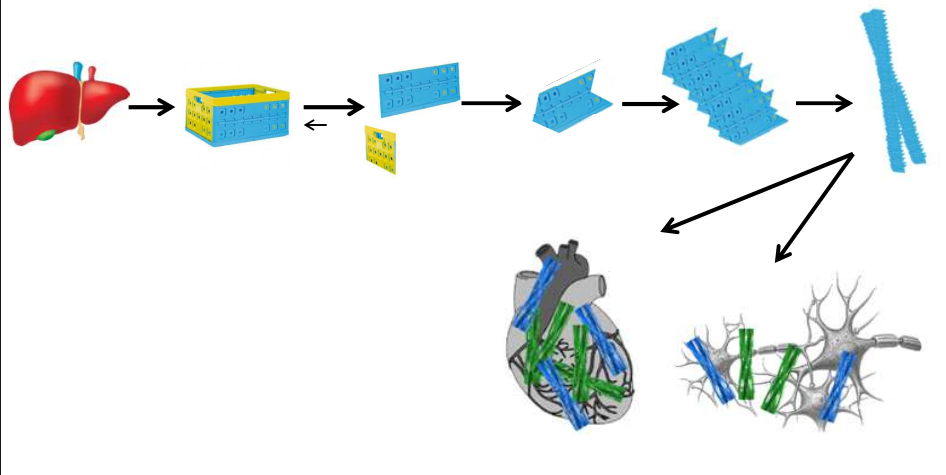
ATTR amyloïdose - Transthyretine



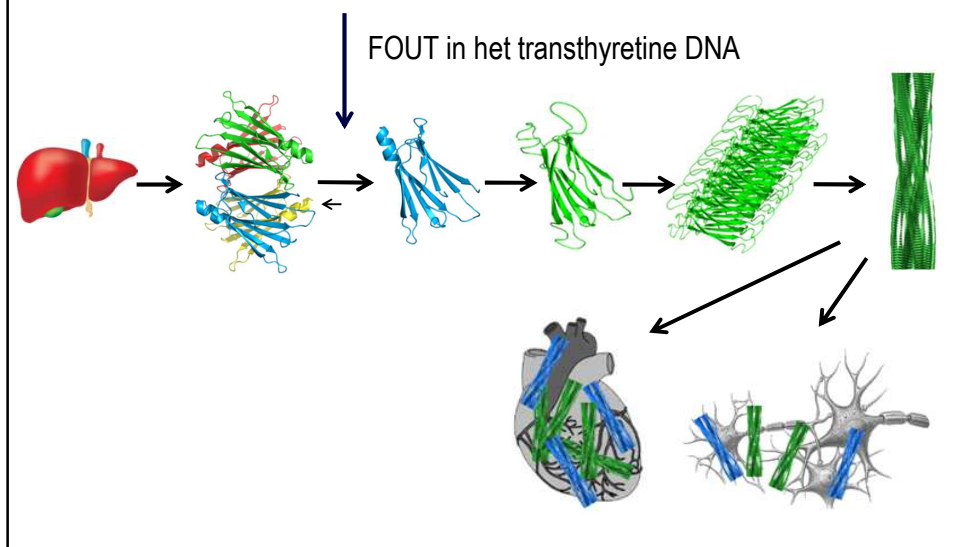
Gezonde situatie - Transthyretine



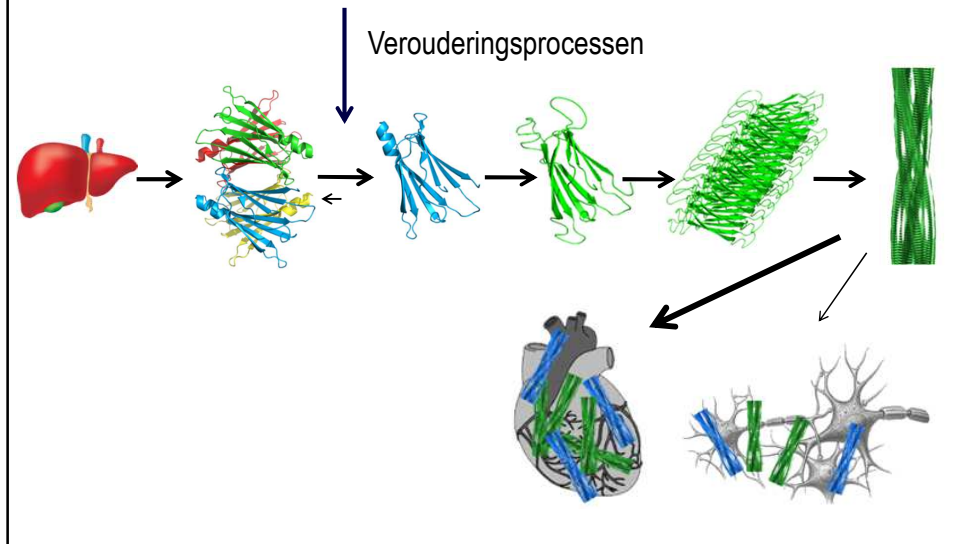
ATTR amyloïdose - Transthyretine



Erfelijke ATTR amyloïdose



Ouderdoms ATTR amyloïdose



- Amyloïd en amyloïdose
- ATTR amyloïdose
 - Ontstaanswijze
 - Erfelijke variant en de ouderdoms variant
- **Behandelopties:**
 - Huidige behandelingsopties
 - Nieuwe (toekomstige) behandelingsopties
 - Wat is er nog meer?






Wanneer is iets een behandeloptie?



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Een behandeloptie is:

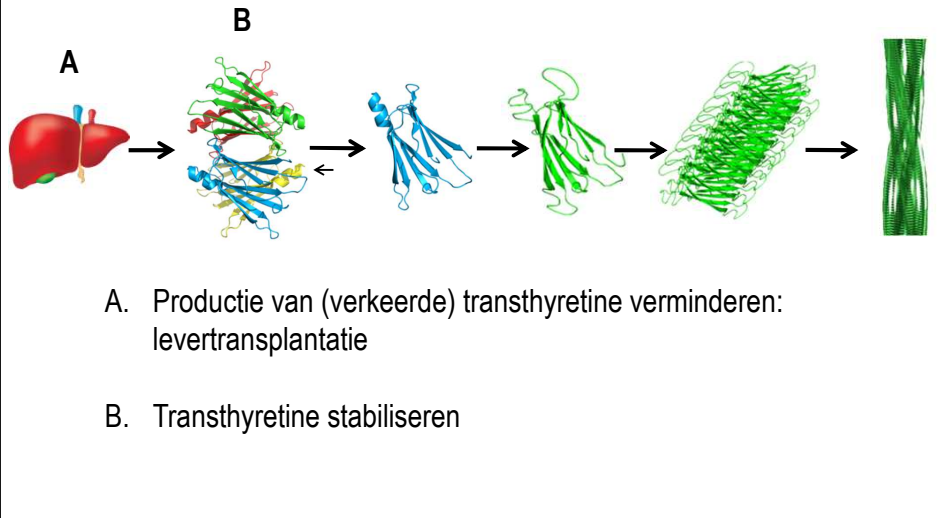
- Bewezen effectief (werkzaam) 
- Veilig (ook op lange termijn) 
- Voordelen wegen op tegen de (potentiële) nadelen 



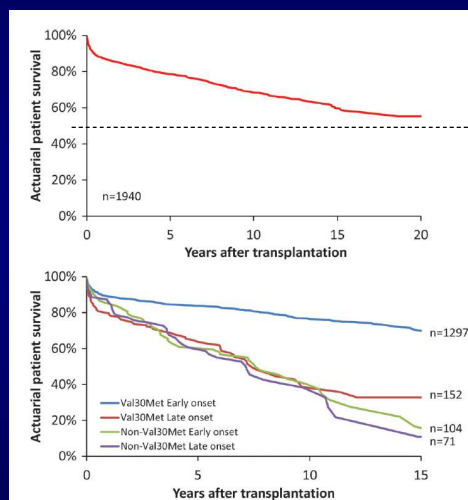
UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Huidige behandelopties



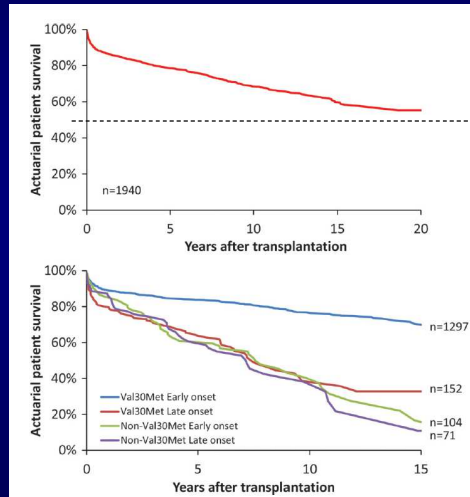
A. Productie verminderen: levertransplantatie



(*Transplantation* 2015;99: 1847–1854)



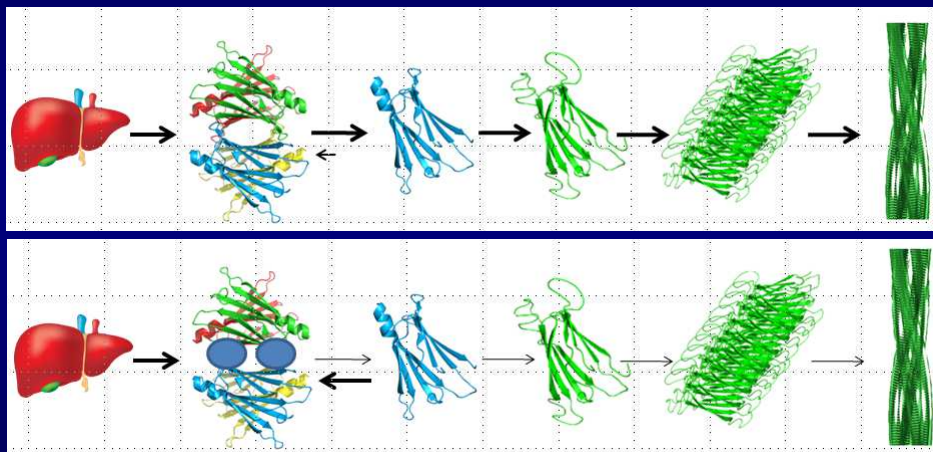
A. Productie verminderen: levertransplantatie



(Transplantation 2015;99: 1847-1854)



B. Transthyretine stabiliseren: Tafamidis en diflunisal

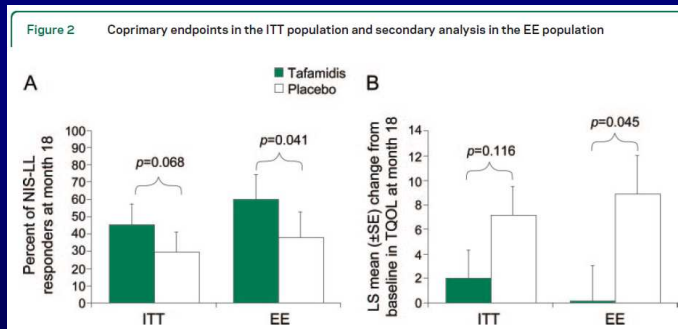


UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Tafamidis

- Gerandomiseerd: tafamidis 20mg 1dd vs placebo, gedurende 18 maanden
- Patiënten: erfelijke ATTR (V30M) in een vroeg stadium (n=65 vs 63)
- Uitkomstmaat < 2punten achteruitgang in de NIS, kwaliteit van leven

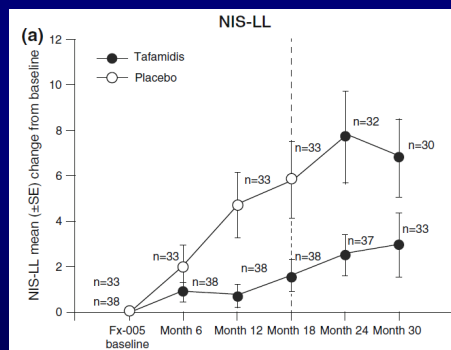


Neurology® 2012;79:785-792



Tafamidis

- Open-label extension studie + 12 maanden.
- Conclusie: patiënten behandeld met tafamidis for gedurende 30 maanden hebben 56% meer behouden neurologische functie

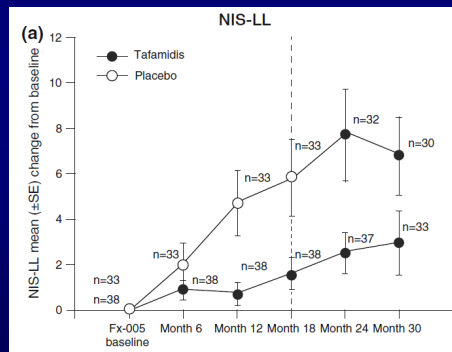


J Neurol (2013) 260:2802-2814



Tafamidis

- Open-label extension studie + 12 maanden.
- Conclusie: patiënten behandeld met tafamidis for gedurende 30 maanden hebben 56% meer behouden neurologische functie

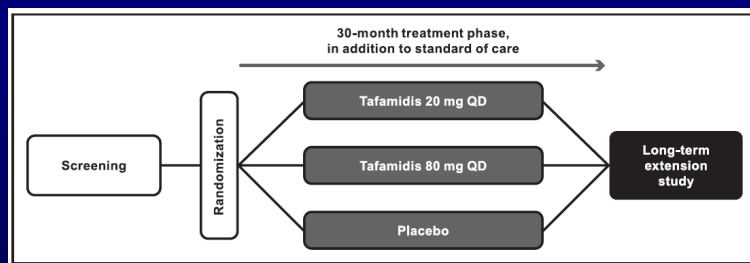


J Neurol (2013) 260:2802-2814



Tafamidis bij ATTR amyloïdose van het hart (ATTR-ACT)

- Fase III studie
- Patiënten: erfelijke en ouderdoms ATTR
- Inclusie liep van dec 2013 tot aug 2015
- Grote studie, gerandomiseerd, tafamidis 20mg of 80mg vs placebo.



Circ Heart Fail. 2017;10:e003815.



Diflunisal

- Gerandomiseerd: diflunisal 250mg 2dd vs placebo.
- Patiënten: erfelijke ATTR amyloïdose, n=66 vs n=64
- Uitkomstmaat: achteruitgang NIS, kwaliteit van leven

| | Placebo Change from Baseline | Diflunisal Change from Baseline | Difference Placebo-Diflunisal | P-value |
|----------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------|
| Characteristic | Mean (95% CI) | Mean (95% CI) | Mean (95% CI) | |
| NISLL | | | | |
| Month 12 | 6.0 (3.9,8.2) | 3.2 (1.3,5.2) | 2.8 (-0.1,5.7) | 0.056 |
| Month 24 | 12.1 (8.9,15.3) | 3.8 (0.9,6.6) | 8.3 (4.1,12.6) | <0.001 |
| SF36 Physical | | | | |
| Month 12 | -1.9 (-3.9,0.2) | 0.7 (-1.1,2.5) | -2.6 (-5.3,0.1) | 0.059 |
| Month 24 | -4.9 (-7.6,-2.1) | 1.2 (-1.2,3.7) | -6.1 (-9.8,-2.5) | 0.001 |



Berk et al. JAMA 2013; 310 (24): 2658-2667.



Diflunisal

- Gerandomiseerd: diflunisal 250mg 2dd vs placebo.
- Patiënten: erfelijke ATTR amyloïdose, n=66 vs n=64
- Uitkomstmaat: achteruitgang NIS, kwaliteit van leven

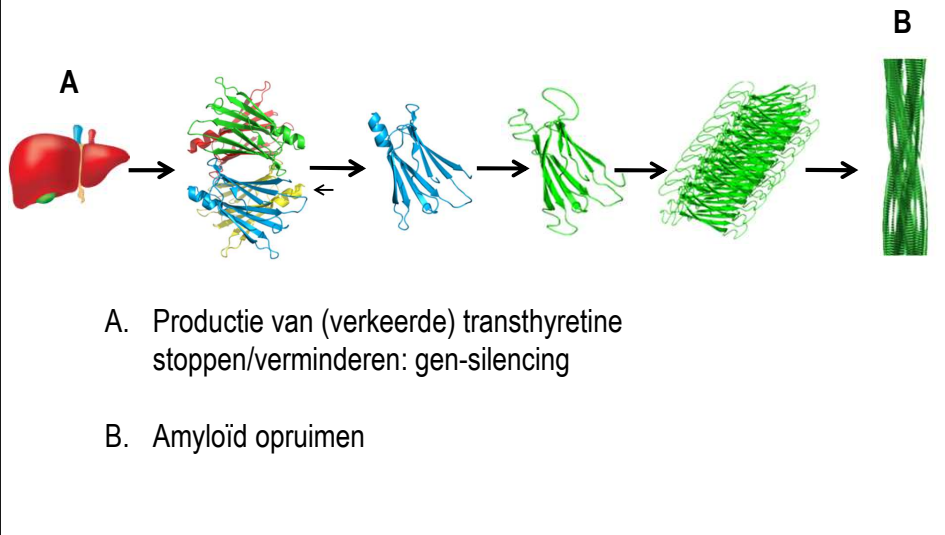
| | Placebo Change from Baseline | Diflunisal Change from Baseline | Difference Placebo-Diflunisal | P-value |
|----------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------|
| Characteristic | Mean (95% CI) | Mean (95% CI) | Mean (95% CI) | |
| NISLL | | | | |
| Month 12 | 6.0 (3.9,8.2) | 3.2 (1.3,5.2) | 2.8 (-0.1,5.7) | 0.056 |
| Month 24 | 12.1 (8.9,15.3) | 3.8 (0.9,6.6) | 8.3 (4.1,12.6) | <0.001 |
| SF36 Physical | | | | |
| Month 12 | -1.9 (-3.9,0.2) | 0.7 (-1.1,2.5) | -2.6 (-5.3,0.1) | 0.059 |
| Month 24 | -4.9 (-7.6,-2.1) | 1.2 (-1.2,3.7) | -6.1 (-9.8,-2.5) | 0.001 |



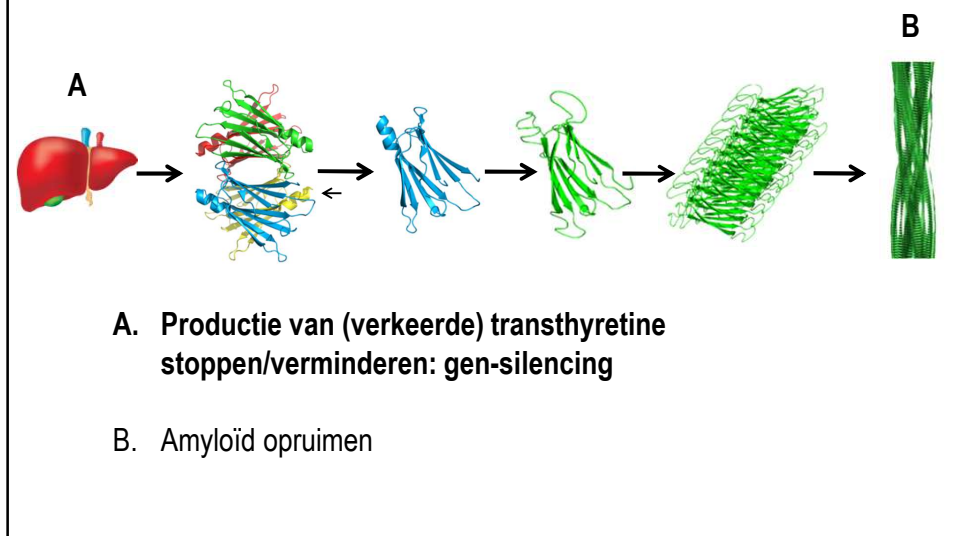
Berk et al. JAMA 2013; 310 (24): 2658-2667.



Nieuwe (toekomstige) behandelopties



Nieuwe (toekomstige) behandelopties



Gen-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.
- Gen-silencing: manier om proefdruk te vernietigen waardoor er geen eiwit meer kan worden gemaakt



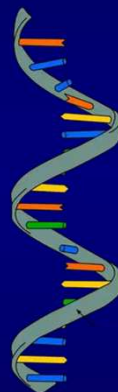
UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Eiwit productie



DNA



mRNA



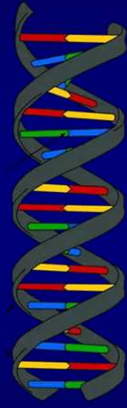
transthyretine



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Gen-silencing: siRNA/antisense



DNA



mRNA



transthyretine



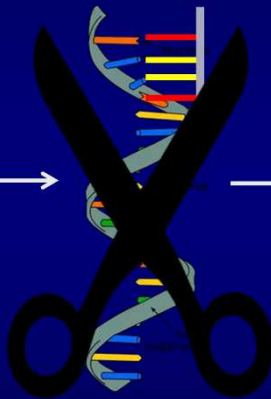
UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



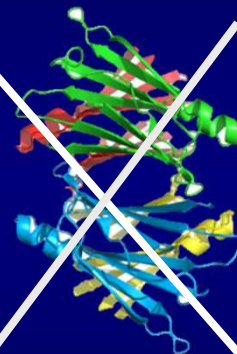
Gen-silencing: siRNA/antisense



DNA



mRNA



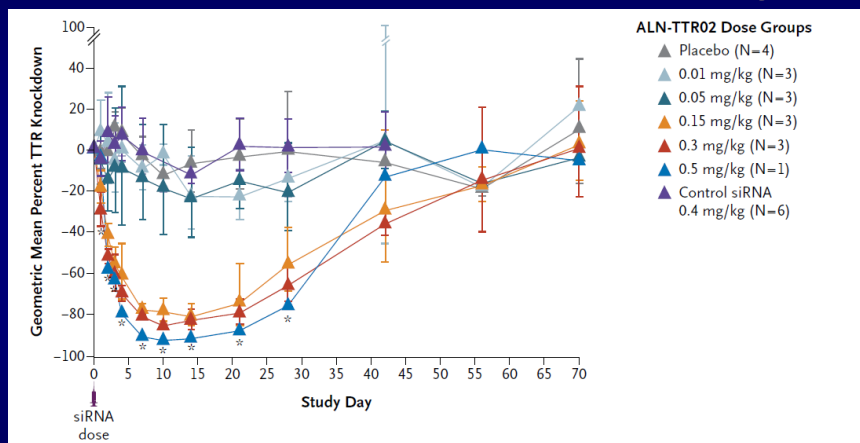
transthyretine



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



siRNA → Transthyretine spiegel



Orphanet Journal of rare diseases. 2015; 10:109



siRNA: Patisiran

Apollo studie:

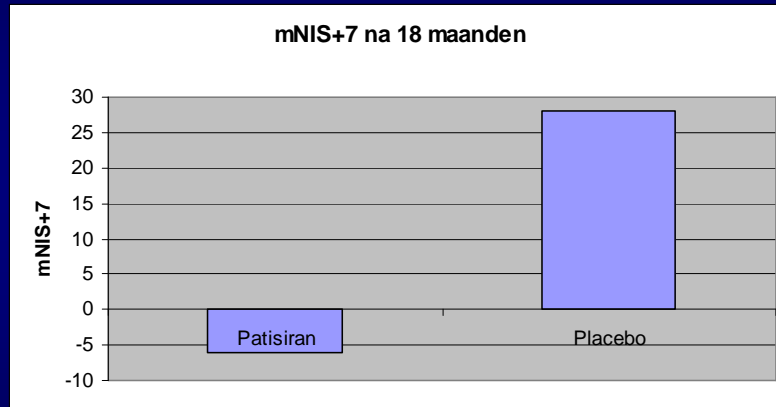
- Gerandomiseerde, dubbel blinde, fase III studie
- Patisiran 0,3mg/kg per infuus elke 3 weken (n=148) vs placebo (n=77) (dexamethason + antihistaminicum)
- Patiënten met erfelijke ATTR, levensverwachting >2jr. Patisiran n=148, placebo n=77.
- 18 maanden behandeling
- Uitkomst maten: mNIS+7, Kwaliteit van leven, functioneren van het hart. Veiligheid



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Patisiran: neuropathie



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Patisiran: uitkomsten

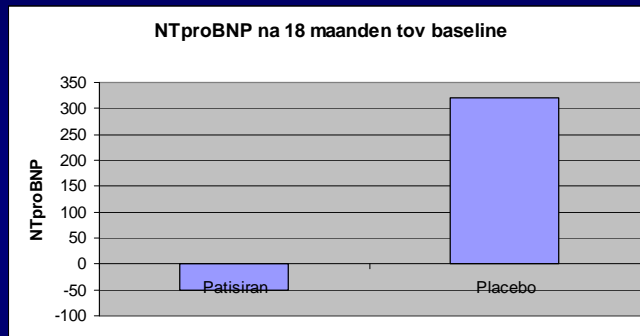
- **Kwaliteit van leven (Norfolk QOL-DN):**
 - patisiran: 6.7 punten verbetering
 - Placebo: 14.4 punten verslechtering
- Ook na 9 maanden verbetering van mNIS+7 en Norfolk QOL-DN met patisiran
- Patisiran gaf ook een betere uitkomst voor: 10-meter looptest, mBMI en andere uitkomstmaten



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Patisiran in subgroep met hart betrokkenheid



- Patisiran: 0.93 mm afname wanddikte van het hart
- 0.35 m/sec toename in loopsnelheid



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Patisiran: veiligheid

- Bijwerkingen patisiran:
 - Vaker perifeer oedeem (30% vs 22%)
 - Vaker diarree (5.4% vs 1.3%)
- Aantal mensen overleden: 5.6% (patisiran) vs 11.1 (placebo)



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Patisiran: veiligheid

- Bijwerkingen patisiran:
 - Vaker perifeer oedeem (30% vs 22%)
 - Vaker diarree (5.4% vs 1.3%)
- Aantal mensen overleden: 5.6% (patisiran) vs 11.1 (placebo)

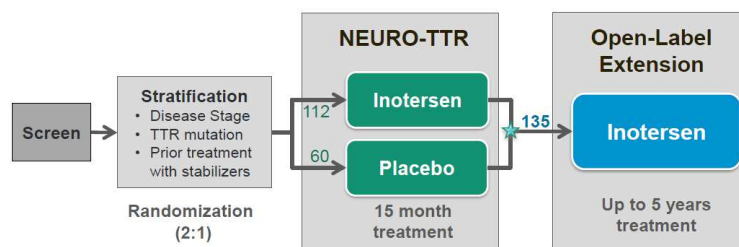


UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Antisense: Inotersen

- Gerandomiseerde, dubbel blinde, fase III studie
- Patiënten: erfelijke ATTR amyloïdose met stadium 1 of 2 polyneuropathie
- Behandeling: inotersen 300mg/wk sc of placebo. Duur: 15 maanden.
- Uitkomstmaat: mNIS+7 en kwaliteit van leven



Inotersen: neuropathie en kwaliteit van leven

| Analysis Change From Baseline | Change from Baseline vs PBO* Week 66 | Statistical Significance† Week 66 |
|----------------------------------|--|---|
| mNIS+7 | -19.73 (-26.43, -13.03) | p = 0.00000004 |
| Norfolk QOL-DN | -11.68 (-18.29, -5.06) | p = 0.0006 |

Values in parentheses are the 95% confidence intervals. *Difference in least squares mean change from baseline between treatment groups. †Statistical significance for mNIS+7 (p=0.0005) and Norfolk QOL-DN (p=0.032) also achieved at Week 35.



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Inotersen: subgroepen

| Change From Baseline Stratification | Statistical Significance (vs Placebo) | |
|--|--|----------------|
| | mNIS+7 | NORFOLK QOL-DN |
| Val30Met | p < 0.001 | p = 0.010 |
| Non-Val30Met | p < 0.001 | p = 0.025 |
| Stage I Disease | p < 0.001 | p = 0.019 |
| Stage II Disease | p < 0.001 | p = 0.008 |
| Previous use of stabilizers | p < 0.001 | p = 0.052 |
| Treatment Naive | p < 0.001 | p = 0.003 |



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Inotersen: ATTR met hart betrokkenheid

- 15 patiënten (erfelijke en ouderdoms ATTR)
- 12 maanden: Inotersen 300mg/wk sc
- Conclusie: stabiele ziekte (dikte van het hart, 6 minuten looptest).



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Inotersen: veiligheid

- Daling bloedplaatjes
- Nierfunctie verslechtering
- Bijwerkingen 2x zo vaak in de Inotersen groep tov placebo:
 - Daling bloedplaatjes
 - Misselijkheid
 - Koorts
 - Overgeven
 - Bloedarmoede
 - Nierfunctie achteruitgang
- Inotersen: 5 doden. Placebo: 0 doden.



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Inotersen: veiligheid

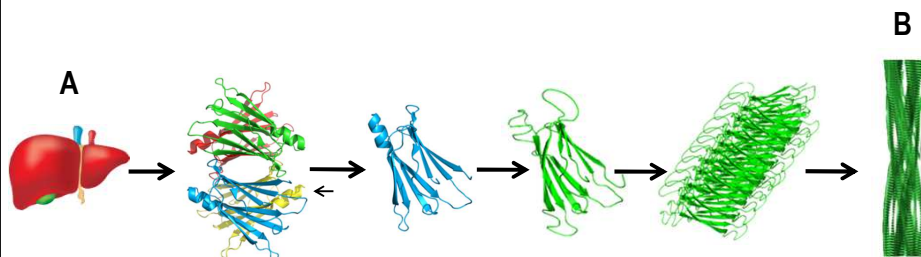
- Daling bloedplaatjes
- Nierfunctie verslechtering
- Bijwerkingen 2x zo vaak in de Inotersen groep tov placebo:
 - Daling bloedplaatjes
 - Misselijkheid
 - Koorts
 - Overgeven
 - Bloedarmoede
 - Nierfunctie achteruitgang
- Inotersen: 5 doden. Placebo: 0 doden.



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Nieuwe (toekomstige) behandelopties



A. Productie van (verkeerde) transthyretine stoppen/verminderen: gen-silencing

B. 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.
- Dezamizumab: antistof die bindt aan SAP in het het amyloïd en het afweersysteem aanzet om het amyloïd op te ruimen.



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Miridesap + Dezamizumab

- Fase 1 studie
- 23 patiënten met systemische amyloïdose
- 3x een infuus met Miridesap en Dezamizumab
- Bijwerking: huiduitslag
- SAP-scan, Botscan en MRI → afname van amyloïd.



Sci Transl Med. 2018; 10 (422)



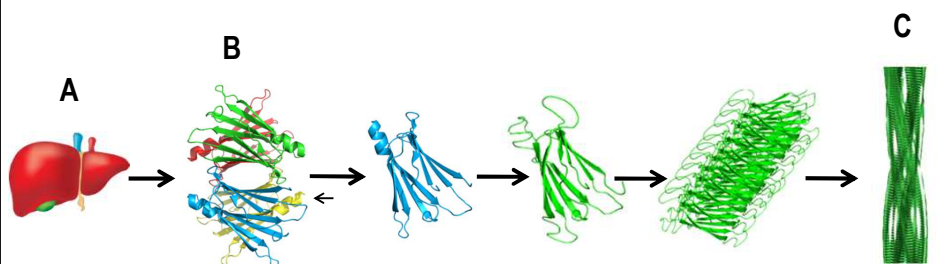
- Amyloïd en amyloïdose
- ATTR amyloïdose
 - Ontstaanswijze
 - Erfelijke versus ouderdoms vorm
- Behandelopties:
 - Huidige behandelingsopties
 - Nieuwe (toekomstige) behandelingsopties



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology



Samenvattend Huidige stand van zaken



A. Productie van (verkeerde) transthyretine
stoppen/verminderen: lever transplantatie, gen-silencing

B. Transthyretine stabiliseren



C. Amyloïd opruimen

Bouke Hazenberg
 Johan Bijzet
 Hans Nienhuis

www.amyloid.nl



UMC Groningen – Rheumatology & Clinical Immunology

