

Fabrysuise

Therapeutische Zukunftsvisionen

Fabrysuise: Aktuelle Themen

03.05.2018

PD Dr. med. Albina Nowak

Oberärztin Universitäres Herzzentrum

Universitätsspital Zürich

FMH Innere Medizin

FMH Nephrologie



Therapeutische Zukunftsvisionen

1. Therapie in Tablettenform/Kapselform

- Pharmakologische Chaperone: die erste Therapie bei Morbus Fabry, peroral – in Kapselform – eingenommen wird
- Substratreduktionstherapie – eine neue Therapie in Tablettenform in Entwicklung

2. Neue Infusionstherapie

- Moosgal: Hergestellt in Moos: höhere «Herstellungsausbeute» => Günstigerer Preis?
- Pegunigalsidase: längere Wirkungsdauer => Seltenerer Verabreichung möglich?

3. Gentherapie: ex-vivo, in-vivo

Tabletten-Form



Pharmakologische Chaperone

Galafold ®

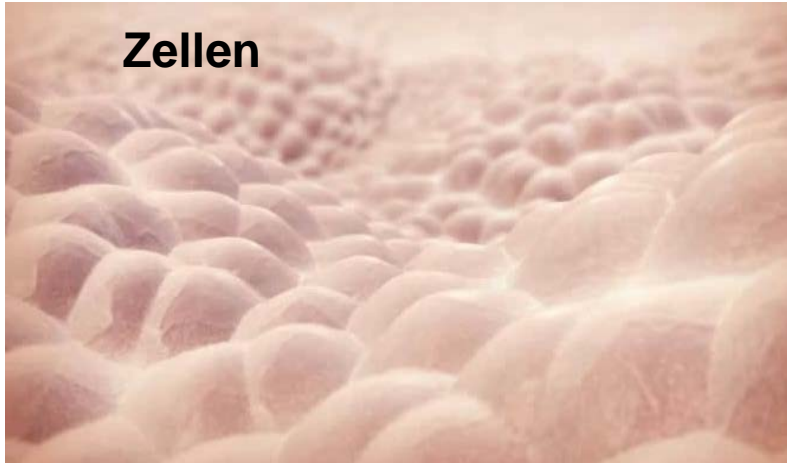
Wirkungsstoff: Migalastat

- Die erste Therapie in Tablettenform
- Schon zugelassen in der Schweiz und wird von 7 Schweizer Patienten eingenommen
- Ist nur für Patienten mit bestimmten Mutationen geeignet



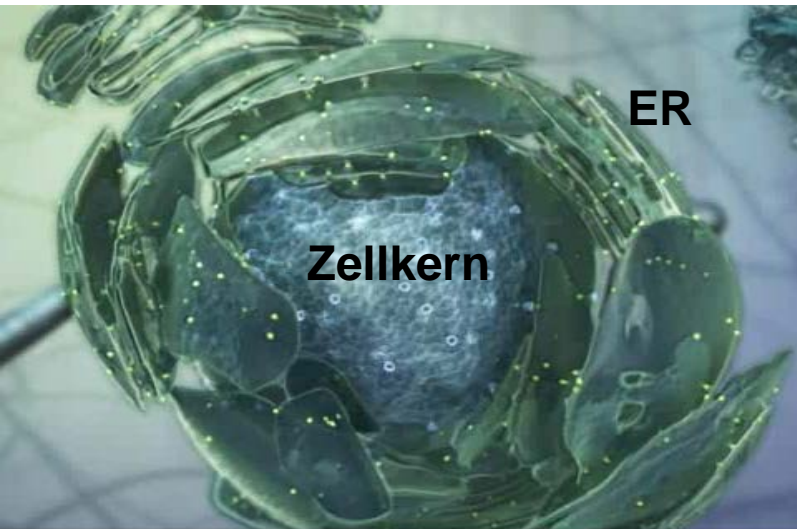
Menschliche Zellen und ihre Organellen

Zellen



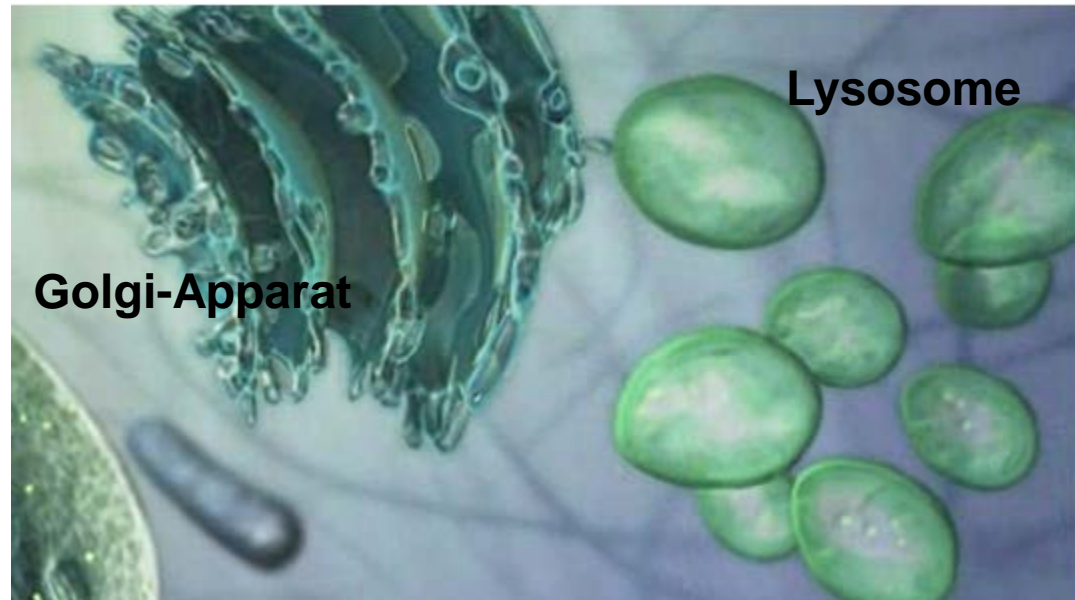
ER

Zellkern



Golgi-Apparat

Lysosome



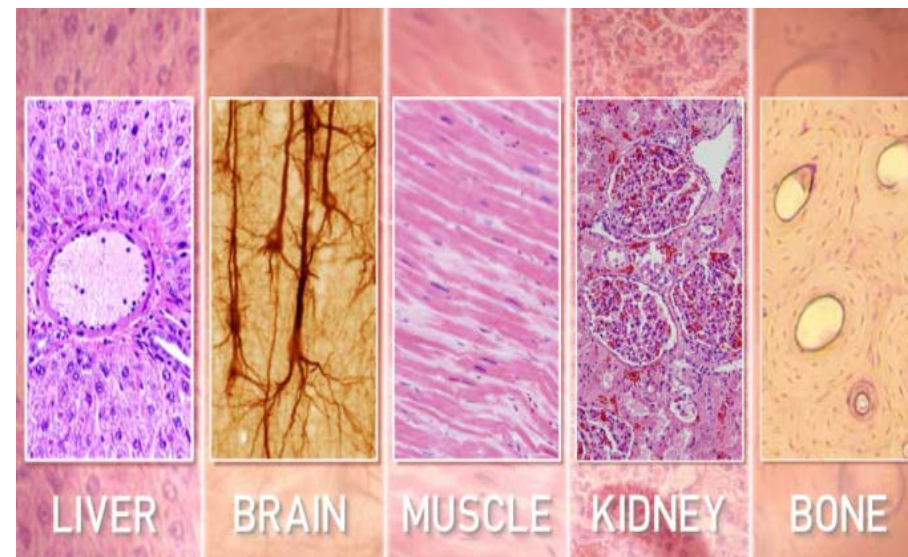
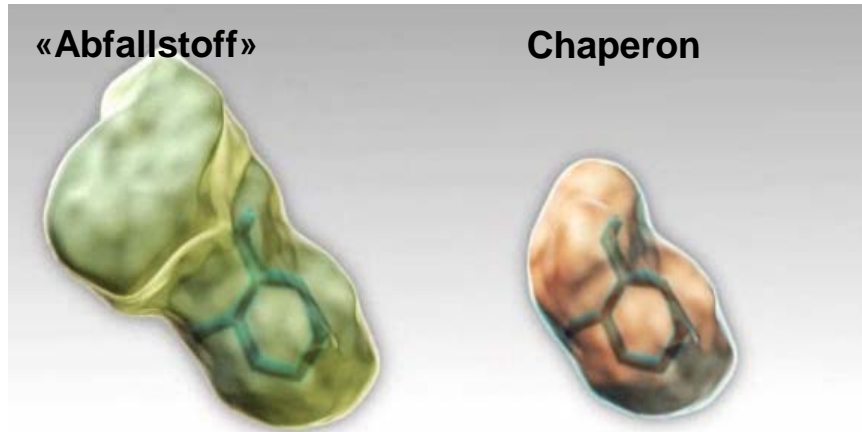
Enzymherstellung im menschlichen Körper und Krankheitsmechanismus bei Morbus Fabry



- ⇒ Das Enzym wird früher abgebaut
- ⇒ Zu wenig davon kommt in die Lysosome
- ⇒ «Abfallstoffe» reichern sich an



Wirkung der Chaperone



Wirkung der Chaperone

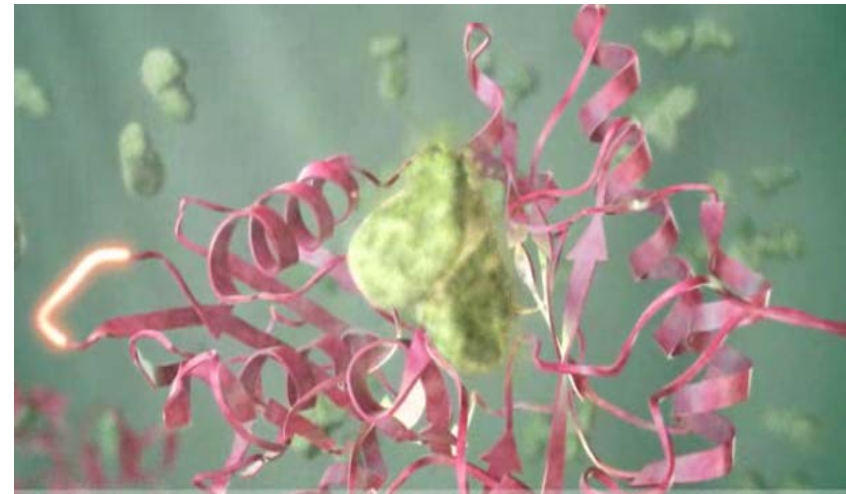
Mehr Eiweiße bestehen
die Qualitätskontrolle



In den Lysosomen:



... werden in «Säckchen» verpackt
und an die Lysosome geschickt

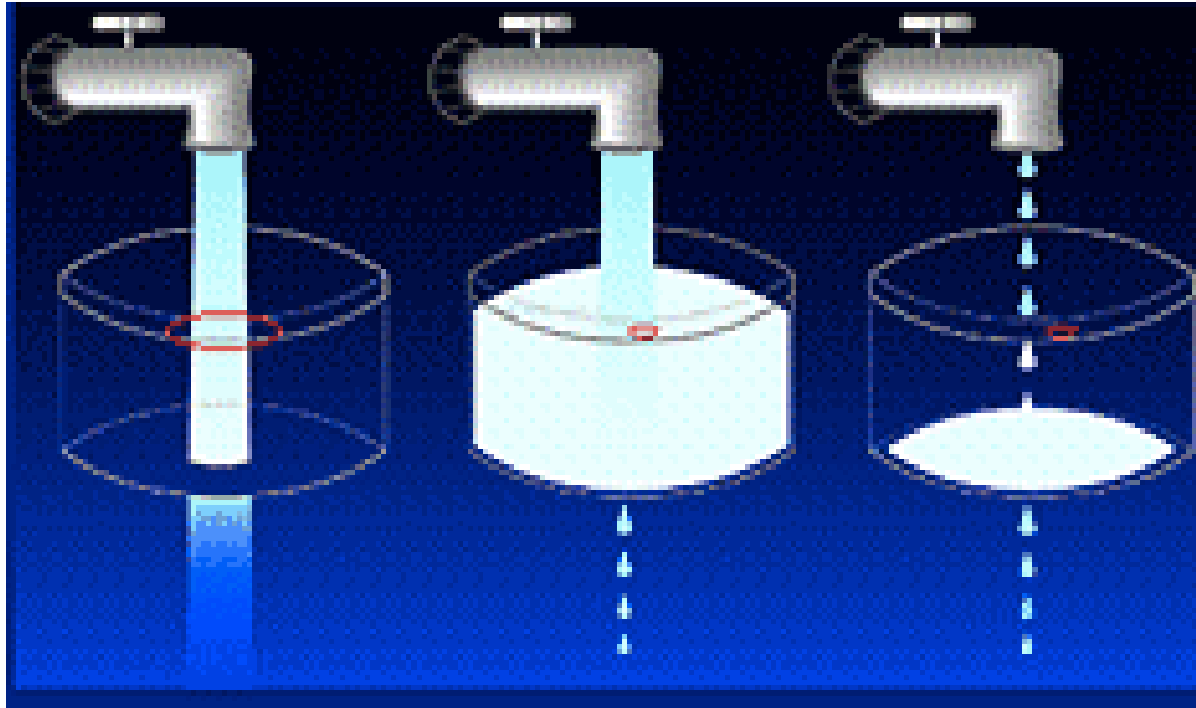


Pahmakologische Chaperone = Migalastat = Galafold ®

Aus der Fachinformation:

- Ist vorerst nicht als Kombinationstherapie mit Replagal oder Fabrazyme gedacht
- Wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer sehr schlechten Nierenfunktion
- Wird vorerst nicht unter 16 Jahren gegeben
- Ist nicht zugelassen bei Schwangeren
- Nebenwirkungen: Kopfschmerzen (10%), seltener Gelenkschmerzen, Durchfall, Müdigkeit
- Aertzliche Kontrollen alle 6 Monate mit Kontrollen der Herz- und Nierenfunktion

Prinzipien der Substratreduktionstherapie



Der Wirkstoff in der Tablette verhindert Bildung des giftigen Abfallstoffes Gb3
Die Therapie eignet sich für alle Mutationen

Infusionen



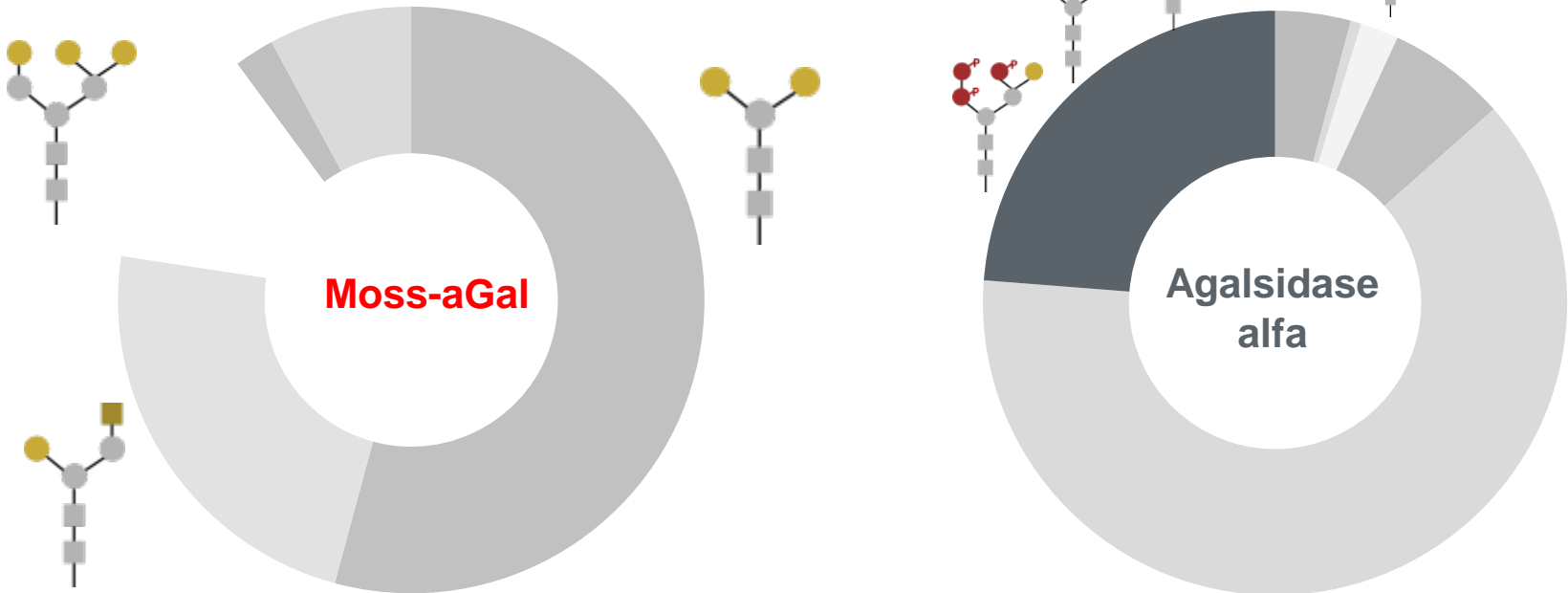


**MOSS-MADE
BIOPHARMACEUTICALS**

GREENOVATION

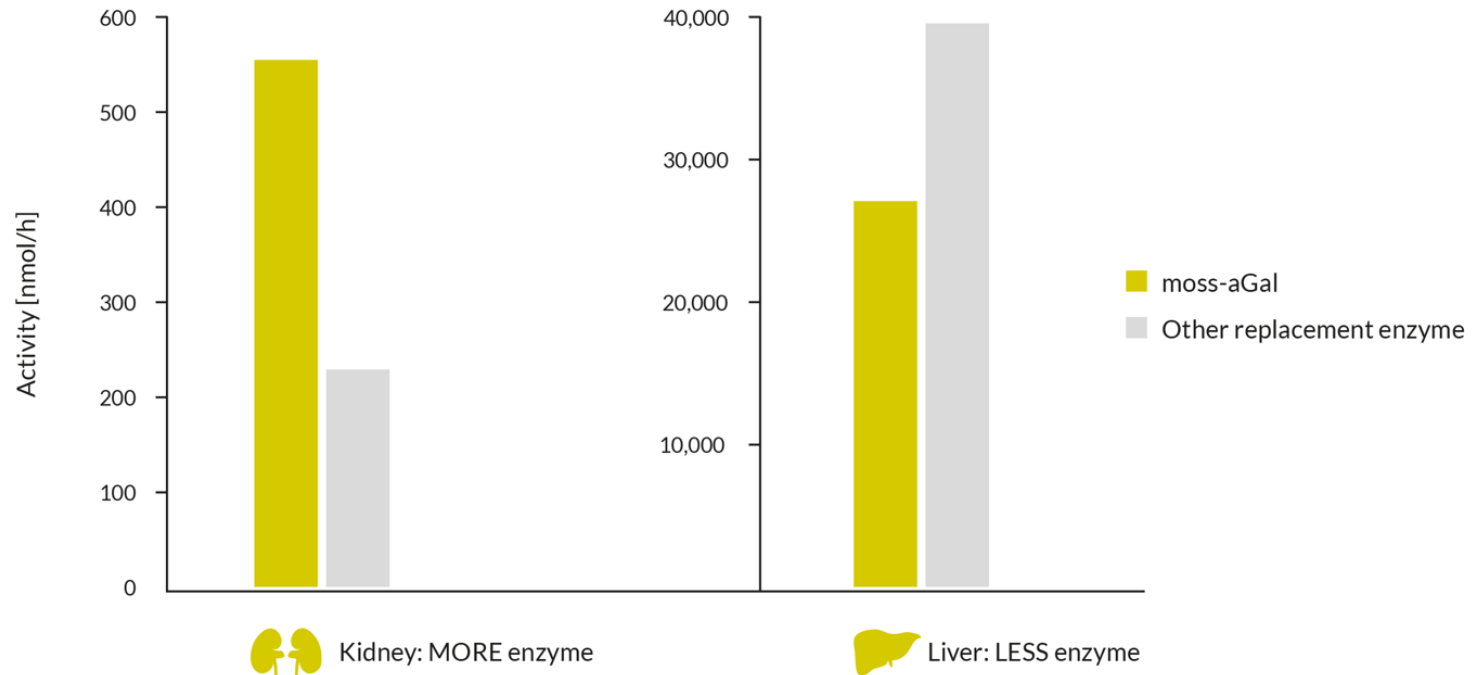


Das zu ersetzende Eiweiss=Enzym ist mit speziellen Zuckerresten an der Oberfläche versehen, die für eine bessere Zellaufnahme sorgen



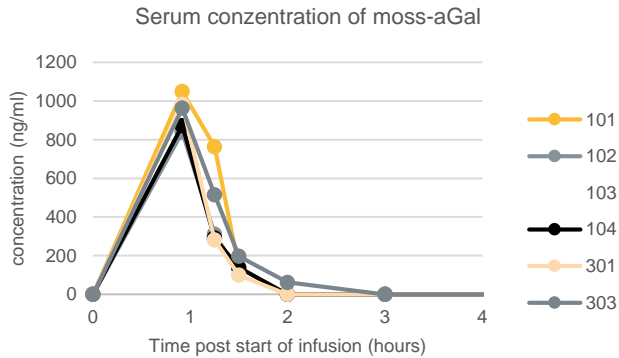
- ▶ **Moss-aGal >90% Aufnahme**
- ▶ Herkömmliches Enzym Agalsidase alfa ca. 30% Aufnahme

Experimente zeigen: Moss-aGal Organ-Aufnahme



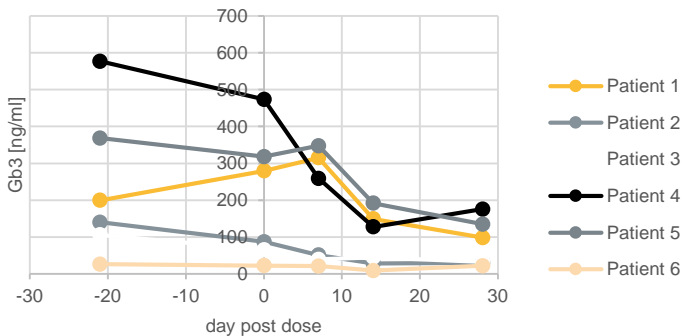
- ▶ **MEHR** Enzym in Nieren
- ▶ **WENIGER** Enzym in Leber

Mögliche Vorteile des Moss a-Gal



Sicher und sehr gute Verträglichkeit

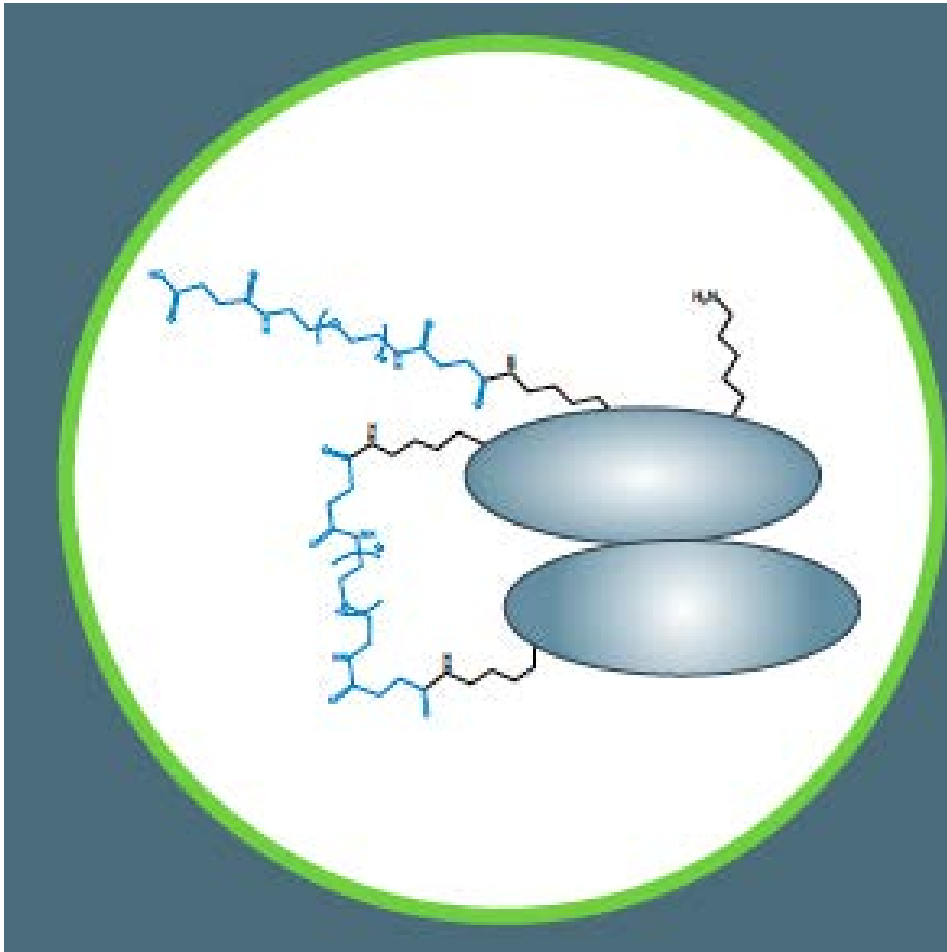
Schnelle Aufnahme in das Organgewebe kann hinweisen auf verbessertes Ansprechen der Nieren im Vergleich zu den herkömmlichen Enzyersatztherapien



Weniger Antikörperbildung

Grössere Mengen können hergestellt werden

Brückenbildung und Ummantelung



pegunigalsidase alfa

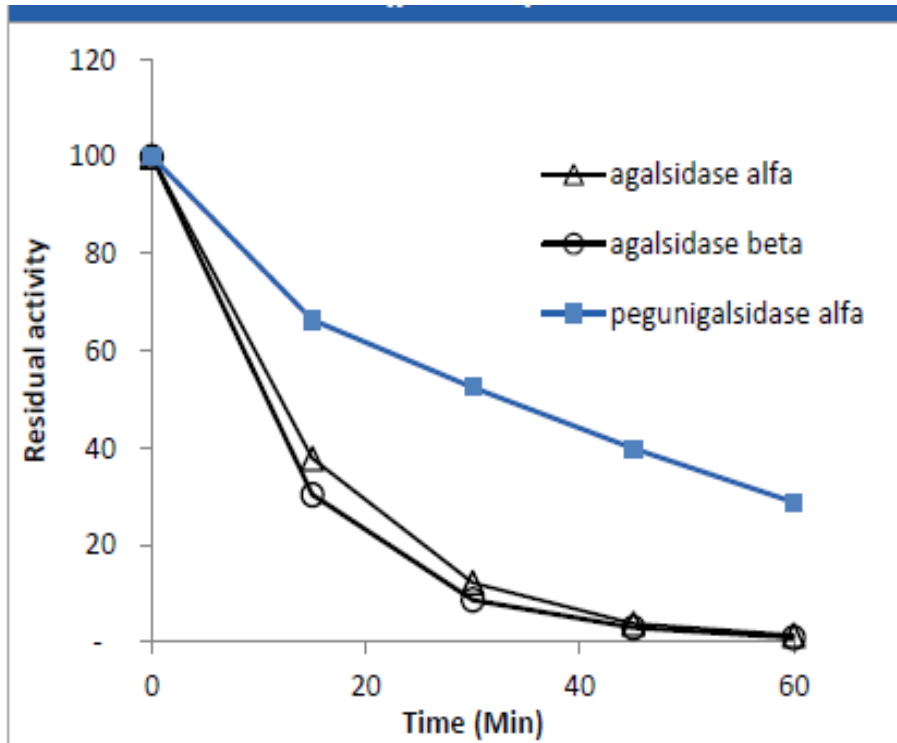
Längeres Überleben des
Moleküls im menschlichen
Körper

Hergestellt in Pflanzen
(Tabacco)

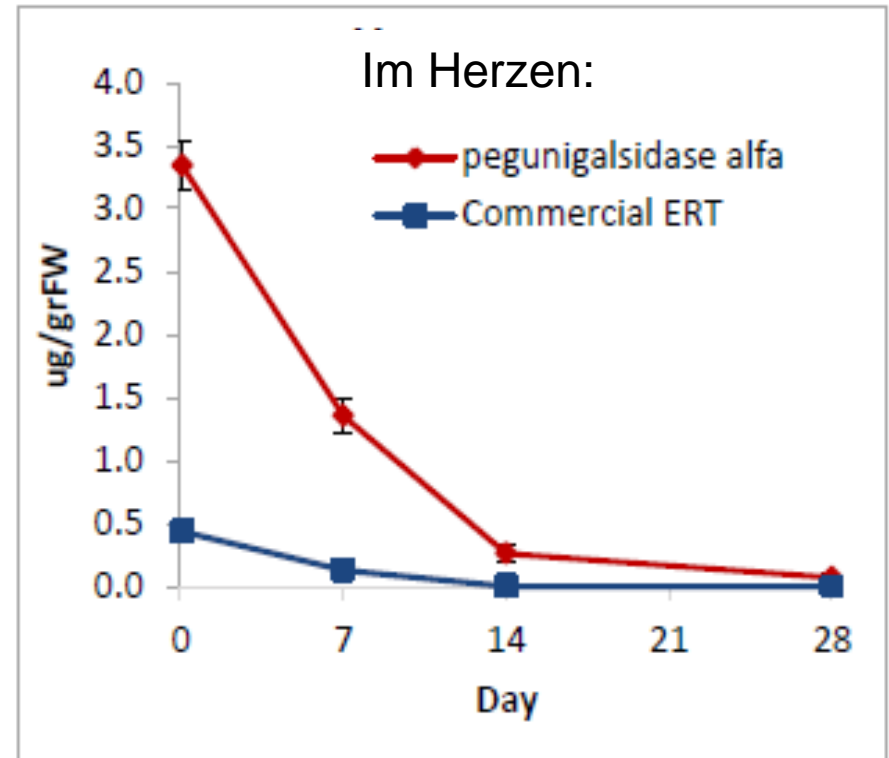
Vorteile der



Höhere Stabilität des Enzyms im Blut



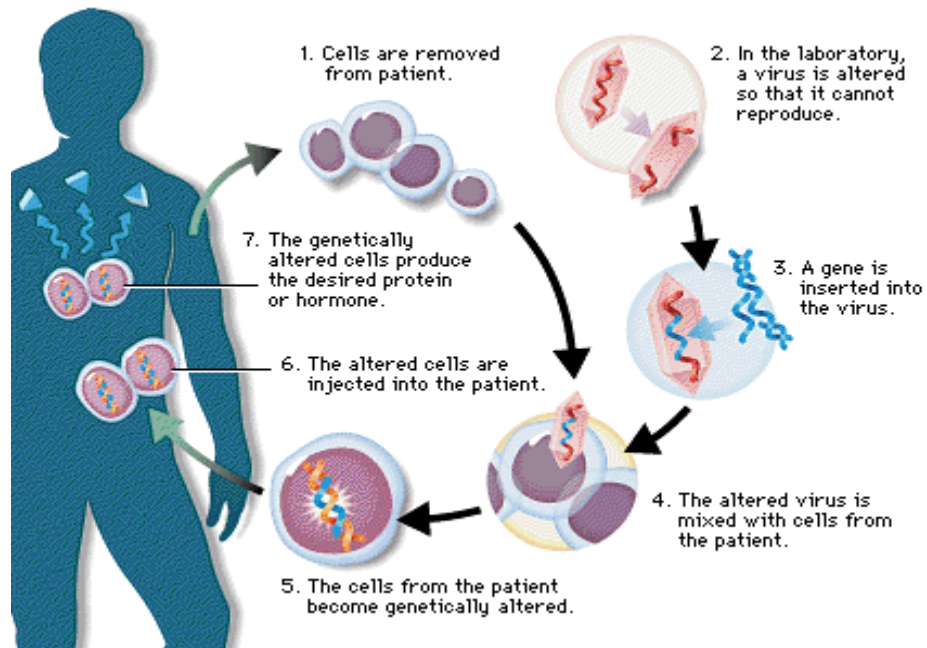
Bessere Aufnahme in die Organe:



Gentherapie



Gen Therapy: ex-vivo= aus dem Körper

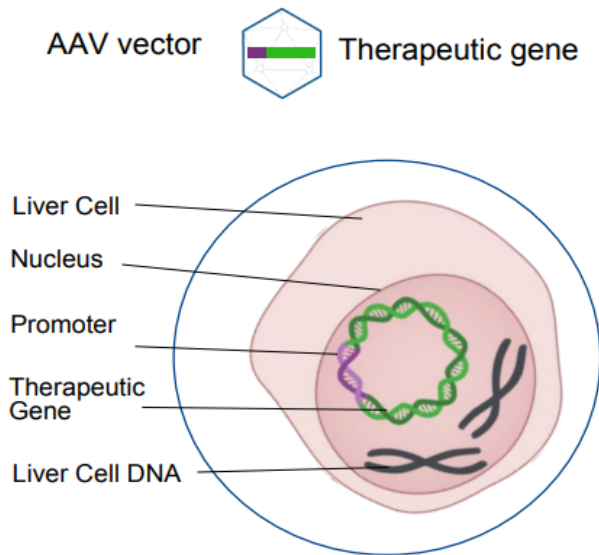


Medical geneticist Dr. Aneal Khan examines patient Christopher Armstrong, 34, who is part of the world's first clinical trial using gene therapy to treat Fabry disease.

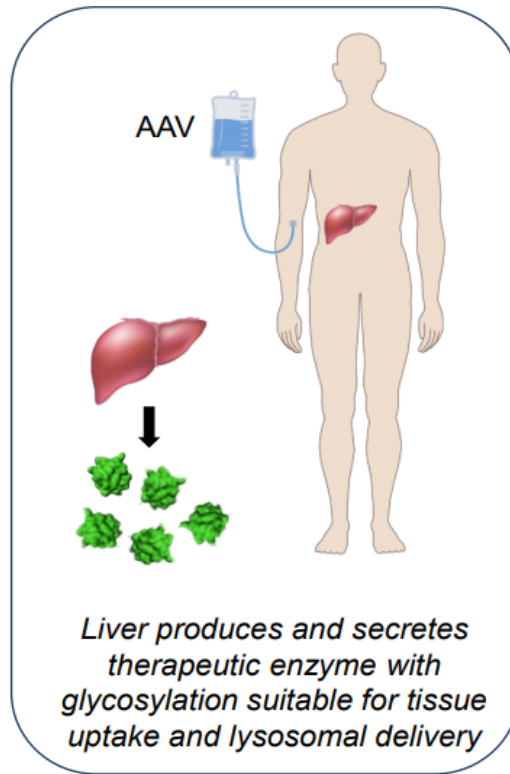
Der erste Fabry Patient im Februar 2017 behandelt

Gen Therapy: in-vivo=im Körper

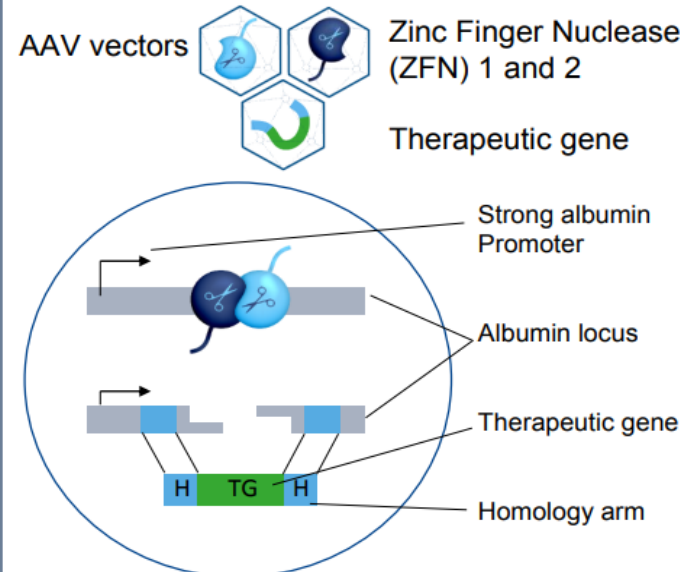
cDNA gene therapy



Episomal therapeutic transgene with liver specific promoter



In vivo genome editing



Integrated therapeutic transgene using albumin promoter



Copyright Sangamo © 2016 | CONFIDENTIAL

Gen Therapy: die neue Hoffnung

- Ständige Enzymproduktion
- Toleranz durch den menschlichen Körper
- Einmalige Behandlung
- => reduzierte Kosten
- => reduzierter Zeitaufwand für die Patienten

