

# 16<sup>e</sup> Internationaal congres voor Duchenne en Becker spierdystrofie

Op 17 en 18 februari 2018 werd het jaarlijkse internationale congres voor Duchenne en Becker spierdystrofie gehouden in Rome, Italië, georganiseerd door het Italiaanse Duchenne Parent Project onlus. Hier kwamen families van DMD/BMD-patiënten, artsen, onderzoekers en bedrijven samen om te leren over de nieuwste therapeutische ontwikkelingen op het gebied van Duchenne en Becker.

## Preklinische en fase 1 studies

Tijdens de eerste sessie werd een update gegeven op het gebied van gentherapie en exon skipping.

Bij gentherapie wordt een nieuw gen toegediend om het niet-functionele gen (in dit geval dystrofine) te vervangen. Vaak worden onschadelijke virussen gebruikt om het gen op de juiste plek te krijgen. Momenteel worden microdystrofines (een verkorte variant van het dystrofine eiwit) getest.

Tijdens de discussie kwamen mogelijke zorgen aan bod. Over de tijd is een afname van de werkzaamheid te zien (momenteel is toediening slechts eenmaal mogelijk) en hoge dosissen zijn nodig om voldoende dystrofine expressie te krijgen om functionele verbetering te zien. Ook werd gesproken over een recente studie waarbij schadelijke effecten in de lever gezien werden na het gebruik van deze virussen in apen en varkens. De wetenschappers waren het er echter over eens dat in deze studie de productie van de virussen niet voldeed aan dezelfde hoge standaarden als bij klinische trials. Bovendien werden een ander type virussen gebruikt dan voor de klinische testen met microdystrofines.

De eerste gentherapie studie is onlangs gestart in de Verenigde Staten. Tot nu toe zijn twee patiënten geïnjecteerd. Het gaat goed met beide patiënten en er zijn geen schadelijke effecten in de lever gezien. Ook Pfizer is nu bezig met de rekrutering van patiënten voor een klinische studie om de veiligheid en werkzaamheid te testen.

Daarnaast wordt door het PPMD (Amerikaanse Duchenne Parent Project) een enquête gehouden onder patiënten om te onderzoeken hoeveel risico ouders bereid zijn te nemen voor therapeutische verbetering. De uitkomst hiervan zal besproken worden met de FDA.

Op het gebied van exon skipping is WAVE life sciences gestart met een eerste klinische studie in de Verenigde Staten met stereopure antisense oligonucleotides (AONs; een stukje RNA dat ervoor zorgt dat een deel van het gen (exon) uit de genetische code van geknipt wordt waardoor weer een deels functioneel dystrofine eiwit aangemaakt kan worden). Aangezien deze AONs op het RNA niveau werken (de permanente genetisch code, DNA, wordt allereerst omgezet in de tijdelijke boodschapper RNA, waarna eiwitten gemaakt worden), moeten de AONs regelmatig toegediend worden om het effect te behouden. Daarnaast is het effect afhankelijk van het stadium van de ziekte waarin de patiënt zich bevindt, aangezien spierweefsel dat tijdens het ziekteproces afgebroken wordt, niet meer terug kan komen. Patiënten hebben verschillende mutaties, waardoor AONs tegen specifieke exonen nodig zijn. Deze stereopure vorm van AONs bleek in preklinische studies effectiever dan de AONs die momenteel gebruikt worden. Er staan ook studies gepland in Europa en met AONs tegen andere exonen.

Annemieke Aartsma-Rus (Leiden Universitair Medisch Centrum) besprak de mogelijkheden van een nieuwe therapie (CRISPR/Cas9 genoom editing) waarbij het DNA van het dystrofine gen zodanig aangepast wordt zodat permanente exon skipping plaatsvindt. Hierdoor is slechts één behandeling nodig. Deze techniek is echter slechts in cellen en muizen getest, maar biedt mogelijkheden voor verder onderzoek. Belangrijke vragen daarbij zijn op het gebied van veiligheid. Ook kan het mogelijk een probleem zijn dat veel patiënten al antilichamen tegen de virussen die gebruikt worden om CRISPR/Cas9 op de juiste plek te krijgen, waardoor een immuunreactie kan ontstaan. Daarnaast moet onderzocht worden of therapeutisch effect niet minder wordt na verloop van tijd. Een tweede behandeling is namelijk niet mogelijk vanwege immunologische reacties.

## **Klinische trials in jonge patiënten**

Verschillende alternatieven voor corticosteroïden (medicijnen zoals prednison die ontstekingsremmend werken), die minder bijwerkingen geven, worden momenteel getest.

Bij een tussentijdse analyse van een studie door Catabasis met edasalonexent (CAT-1004) werd geen effect gezien. Hierna zijn alle patiënten met een hogere dosis behandeld wat leidde tot stabilisatie van spierfuncties, waar normaal een afname gezien wordt. Een vervolgstudie staat in de planning.

De eerste studie met vamorolone (ReveraGen BioPharma) is afgerond. Hier zijn echter nog geen resultaten van beschikbaar. In de vervolgstudie worden verschillende doses getest.

Mallincrodt Pharmaceuticals plant een studie met twee doses van MNK1411. Mogelijk wordt het moeilijk hier voldoende patiënten voor te vinden aangezien MNK1411 geïnjecteerd moet worden, terwijl edasalonexent en vamorolone oraal toegediend kunnen worden.

## **Klinische studies in ambulante patiënten**

Sarepta (het bedrijf dat onlangs de eerste AON, eteplirsen tegen exon 51, op de markt bracht) is bezig met studies voor AONs tegen exon 53 (golodirsen) en exon 45 (casimersen), maar hier zijn nog geen nieuwe resultaten van bekend.

Summit test momenteel of het medicijn ezutromid voor een hogere expressie van utrofine (een op dystrofine gelijkend eiwit dat een deel van de functies van dystrofine over kan nemen) zorgt. Hoewel geclaimd werd dat halverwege de studie een toename van utrofine te zien was, bleek dit niet uit de getoonde resultaten. Na afloop van deze studie willen ze een nieuwe placebo (niet werkzaam medicijn) gecontroleerde studie doen.

Rimeporide (EspeRare foundation) is een medicijn dat het calcium niveau, verhoogd in DMD patiënten, normaliseert. Na een eerste klinische trial, heeft het de Orphan Drug Designation (ODD; een programma voor de ontwikkeling van medicijnen voor zeldzame ziekten<sup>1</sup>) in de Verenigde Staten en Europa gekregen. Nu wordt een vervolgstudie voorbereid.

Myostatine is een eiwit dat betrokken is bij de opbouw van spieren. Zowel Pfizer (domagrozumab) als Roche (RG6206) onderzoekt de effecten van een myostatine remmer. Hier zijn echter nog geen resultaten van bekend.

---

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2018/02/WC500244578.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2018/02/WC500244578.pdf)

## **Klinische studies in verschillende patiëntenpopulaties**

Sommige medicijnen worden getest in patiënten die zich in verschillende fases van de ziekte bevinden.

Sarepta besprak de laatste ontwikkelingen op het gebied van exon 51 skipping. Naast verschillende onderzoeken naar eteplirsen, loopt ook een onderzoek naar een variant op het inmiddels goedgekeurde medicijn. Hierbij wordt met name gekeken naar de veiligheid.

Italfarmaco doet onderzoek naar givinostat, een medicijn om de spierafbraak tegen te gaan. Hoewel in de klinische studie de longfunctie van patiënten stabiliseert, zijn er zorgen over de bijwerkingen, zoals maag-darm problemen. Hier wordt goed naar gekeken tijdens de studies.

Het medicijn ataluren (Translarna; Nemo) werkt alleen voor patiënten met mutaties waarbij de productie van dystrofine vroegtijdig stopt. Dit medicijn is in Europa voorwaardelijk op de markt gebracht en de resultaten van de behandelingen in Europa worden gevolgd.

Idebenone (Raxone; Santhera Pharmaceuticals) is een medicijn om de energiehuishouding van de spieren op peil te houden. Momenteel loopt een studie in zowel ambulante als niet-ambulante patiënten, waarin met name naar de longfunctie gekeken wordt. Eerdere studies, die gedaan waren in patiënten die geen corticosteroïden gebruikten, lieten onvoldoende resultaat zien. Vandaar dat de huidige studie in patiënten die corticosteroïden gebruiken, gedaan wordt.

Capricor Therapeutics onderzoekt of Cap1002 stamcellen (cellen die nog niet gevormd zijn tot een bepaald celtype) de spierkwaliteit in het hart en mogelijk ook de skeletspieren verbeteren. De eerste studie waarbij deze lokaal aan het hart toegediend werden, liet verbetering van de hartkwaliteit zien. Ook zorgde het tijdelijk voor functionele verbetering, zoals de armfunctie. Nu is een systemische studie (behandeling van het gehele lichaam) bezig.