

## Overzicht onderzoek



Annemieke Aartsma Rus



### **Dit overzicht is voor het laatst bijgewerkt in augustus 2019.**

*Dit overzicht is geschreven door Annemieke Aartsma-Rus (vice-voorzitter van TREAT-NMD) en vertaald door Ingrid Verhaart (Duchenne Parent Project NL). Het origineel is te vinden op: <http://www.treat-nmd.eu/dmd/research-overview>*

*Annemieke Aartsma-Rus is dankbaar voor de financiering van Duchenne Parent Project (Nederland) en Duchenne Parent Project Onlus (Italië) voor reiskosten, die het mogelijk maken om jaarlijkse internationale bijeenkomsten bij te wonen in de VS en Italië.*

## **1 Introductie**

*Laatste update: 8 augustus 2019*

Het doel van dit overzicht is om patiënten en ouders te informeren over de verschillende therapieën voor de Duchenne spierdystrofie (DMD) die momenteel worden onderzocht, om de voor- en nadelen van elke aanpak te beschrijven en om de hindernissen op te sommen die moeten worden overwonnen voordat deze therapieën kunnen worden toegepast op patiënten.

**Opmerking:** Er wordt veel onderzoek gedaan naar therapieën voor Duchenne en het verandert snel, waardoor het onmogelijk is om elke benadering in een kort overzicht op te nemen. Daarom wordt een algemeen overzicht van de belangrijkste benaderingen gegeven.

### *1.1 Het probleem*

Duchenne spierdystrofie wordt veroorzaakt door mutaties (genetische fouten) die de genetische code van het dystrofine-gen verstoren. Dit gen wordt normaliter door spiercellen vertaald in het dystrofine-eiwit, dat het skelet van de spiervezels verbindt met de beschermende laag aan de buitenkant van de vezels. Deze link stabiliseert spiervezels tijdens het samentrekken van spiercontractie (bewegingen). Ik leg de functie van dystrofine vaak uit door de analogie van een anker (het skelet van de spier) en een boot (de beschermende laag buiten), waarbij dystrofine het touw is dat die twee verbindt (figuur 1).

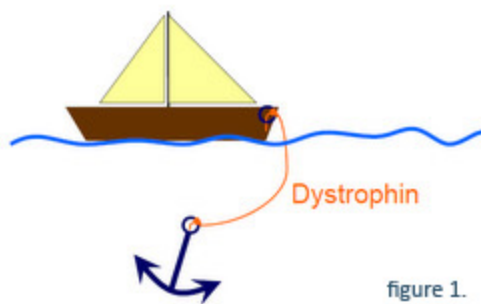


figure 1.

Door de verstoring van de genetische code kan de cel alleen het begin van het eiwit produceren en gaat de verbinding verloren (de boot is niet langer gekoppeld aan het anker (figuur 2)). Daardoor beschadigen de spiervezels van Duchenne zeer gemakkelijk, zelfs tijdens normale beweging.

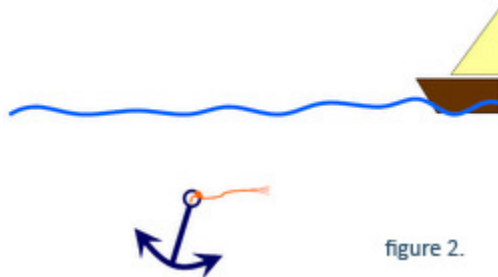


figure 2.

Mutaties in het dystrofine-gen die de genetische code niet verstoren, maken de vorming mogelijk van een dystrofine-eiwit dat gedeeltelijk functioneel is (d.w.z. het kan het anker met de boot verbinden, maar het is iets korter (figuur 3)). Deze mutaties zijn geassocieerd met de minder ernstige Becker spierdystrofie.

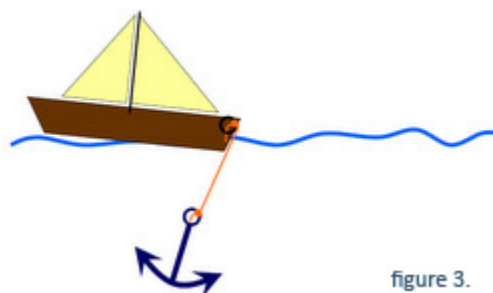


figure 3.

## 1.2 Therapeutische ontwikkelingen

Er zijn talrijke soorten therapieën in ontwikkeling en de meerderheid volgt hetzelfde traject van preklinisch naar klinisch onderzoek. Eerst wordt de aanpak getest in gekweekte van patiënten afkomstige cellen, vervolgens in [diermodellen](#) van de ziekte (meestal de [mdx-muis](#)) en vervolgens, wanneer de resultaten in cellen en dieren voldoende overtuigend zijn, in patiënten (klinische studies). Dit deel van de therapeutische ontwikkeling kan heel lang duren, omdat er vaak onvoorziene problemen ontstaan, die overwonnen moeten worden. Klinische studies zijn onderverdeeld in twee fasen: de studies in de vroege fase worden voornamelijk uitgevoerd om aan te tonen dat de aanpak veilig is, terwijl in latere fasestudies het doel is aan te tonen dat de behandeling zowel effectief als veilig is. Het is goed om in gedachten te houden

dat, terwijl elke stap cruciaal is, de volgende stap altijd uitdagender is. Dus als een medicijn in een eerste stap werkt (bijvoorbeeld in cellen), is dit geen garantie voor verdere successen in studies met dieren en mensen.

### 1.3 Mogelijke oplossingen

- [Gentherapie](#)
- [Celtherapie](#)
- [Medicijnen](#)
- [Mutatie specifieke therapieën](#)

## 2 Gentherapie

*Laatste update: 8 augustus 2019*

### **Doel**

Een gezond gen toedienen aan de Duchenne-spiers, om normale dystrofine productie mogelijk te maken.

### **Achtergrond**

Genen bestaan uit DNA en bevinden zich op chromosomen, die in de kernen van alle cellen aanwezig zijn. Het dystrofine-gen bevat de genetische code voor dystrofine, die door de cel kan worden gelezen en kan worden vertaald in het dystrofine-eiwit.

### *Uitdaging 1*

We hebben veel spieren - ongeveer 30-40% van ons lichaamsgewicht is spierweefsel - en we hebben meer dan 750 verschillende spieren, die elk bestaan uit miljarden en miljarden cellen. Het gezonde gen moet terechtkomen in een aanzienlijk deel van de celkernen van alle spieren.

### *Oplossing*

Gelukkig is er een organisme dat vrij goed is in het infecteren van cellen en daarbij het toedienen van genen: het virus. Zo zijn op het gebied van gentherapie virale vectoren ontwikkeld, waarbij de virale genen verwijderd zijn, waardoor er ruimte is voor het nieuwe gen en de gemodificeerde virussen zijn niet langer ziekteverwekkend.

### *Uitdaging 2*

De meeste virussen willen delende cellen infecteren. Spierweefsel deelt nauwelijks en is dus een slecht doelwit. Bovendien worden spiervezels omhuld door lagen bindweefsel, die virale deeltjes tegenhouden, zodat het virus de spiervezel niet kan bereiken om zijn dystrofine-gen te injecteren.

### *Oplossing*

Er is een virus dat relatief goed is in het infecteren van spiercellen, het zogenaamde AAV-virus. Dit virus kan menselijke cellen infecteren maar is niet pathogeen (het veroorzaakt geen ziekte).

### *Uitdaging 3*

Helaas is het AAV-virus zo klein dat de genetische code van dystrofine niet past (het hele gen is ~500 keer zo groot, de genetische code ~4 keer zo groot).

### *Oplossing*

Wetenschappers hebben geprobeerd om het kleinst mogelijke dystrofine-gen te creëren, die alleen de meest essentiële delen bevat (microdystrofine). De genetische code van dit microdystrofine is klein genoeg om in de AAV-vector te passen.

In het Duchenne-muismodel (*mdx*-muis) resulteerde behandeling met microdystrofine bevattende AAV-virussen in een verbeterde spierkwaliteit en -functie.

### *Uitdaging 4*

Toen een hondenmodel (Golden Retriever Muscular Dystrophy (GRMD)) werd behandeld met AAV-microdystrofine, resulteerde dit in een ontstekingsreactie. Daardoor werden cellen geïnfecteerd met het microdystrofine bevattende AAVs- vernietigd door het immuunsysteem. Uit klinische proeven bij mensen met andere genen (bijvoorbeeld om hemofilie te behandelen) weten we dat AAV ook een ontstekingsreactie bij mensen veroorzaakt. Het immuunsysteem zal alle vreemde indringers (virussen, bacteriën, parasieten) aanvallen en kan niet weten dat het virus dit keer een goed gen draagt.

### *Oplossing*

Onderdruk de immuunreactie bij het afleveren van de AAV-microdystrofine deeltjes. Dit wordt gedaan door de toediening van hoge doses corticosteroiden.

### *Ter overweging*

Veel mensen zijn geïnfecteerd met een subtype van AAV. Deze personen hebben antilichamen tegen AAV die zouden voorkomen dat ze virale vectoren van dat specifieke subtype zouden kunnen ontvangen. Het percentage mensen met AAV-antilichamen varieert per regio (bijvoorbeeld 20-50% in de westerse wereld, maar hoger in Azië). Manieren om een immuunrespons op de AAV-deeltjes te vermijden worden onderzocht, men zou bijvoorbeeld de antilichamen eruit kunnen filteren (een proces dat plasmaferese wordt genoemd). Voorlopig zijn Duchenne-patiënten met antilichamen tegen AAV uitgesloten van klinische studies met AAV-microdystrofine.

### ***Klinische studies (1)***

Een [eerste klinische studie](#) waarbij patiënten lokaal AAV-microdystrofine injecties in de armspier kregen, werd uitgevoerd in de VS (Mendell, Xiao Xiao en Samulski). De resultaten van deze proef zijn [gepubliceerd](#). De auteurs rapporteren zeer slechte expressie van hun microdystrofine versie en de verwachte ontstekingsreactie op AAV.

### *Uitdaging*

Zoals genoemd, vormen de spieren 30-40% van ons lichaam. Om effect te hebben, moeten alle spieren of spiergroepen behandeld worden in plaats van een klein deel van een enkele spier. Dit vereist echter enorme hoeveelheden virus (een jonge jongen weegt ongeveer 4000 keer zoveel als een jonge muis).

### *Oplossing*

Na het optimaliseren van het productieproces kunnen er veel meer virale deeltjes worden geproduceerd van klinische kwaliteit, waardoor studies uitgevoerd kunnen worden waarbij de virale deeltjes intraveneus geïnjecteerd worden en het hele lichaam behandeld kan worden in plaats van alleen kleine stukjes spier.

### ***Klinische studies (2)***

Er lopen momenteel onderzoeken met drie varianten van AAV-microdystrofine, die verschillen in het type AAV dat wordt gebruikt, de delen van dystrofine die zijn geselecteerd voor de

microdystrofineversies en de genwisseling die wordt gebruikt om een correcte expressie van de microdystrofine in skeletspieren en hart te garanderen. In een [klinische studie](#) in Columbus, Ohio (gecoördineerd door Sarepta Therapeutics) wordt AAV-microdystrofine intraveneus toegediend aan jonge Duchenne-patiënten in combinatie met een hoge dosering corticosteroiden (200 000 miljard virale deeltjes per kg lichaamsgewicht). Tot nu toe zijn vier patiënten behandeld. [Analyse](#) van spierbiopten 90 dagen na behandeling liet zien dat bij elke patiënt in het merendeel van de spiervezels de microdystrofine tot expressie gebracht werd. In totaal was de dystrofine expressie in de eerste drie patiënten ongeveer 80% van het niveau dat in gezonde spieren tot expressie komt. In juli 2018 werd de studie tijdelijk [opgeschort](#) nadat een onzuiverheid geconstateerd was in de grondstoffen die voor de synthese gebruikt worden. Momenteel loopt er een [placebo-gecontroleerde studie](#) waarin deze AAV-microdystrofine verder getest wordt.

Een studie gecoördineerd door [Solid Ventures](#) werd opgeschort nadat de eerste patiënt ernstige bijwerkingen kreeg na injectie van de AAV-microdystrofine. In juni 2018 is de studie weer [voortgezet](#) en inmiddels zijn de spierbiopten van de eerste drie patiënten, die de laagste dosis toegediend kregen, (een vier keer lagere dosis dan in de Sarepta studie), [geanalyseerd](#). Hieruit bleek dat in maximaal 10% van de spiervezels lage dystrofieniveaus (maximaal 5% van het niveau van het normale dystrofine) gevonden werden. Solid behandelt momenteel nieuwe patiënten met een hogere dosis van hun AAV-microdystrofine (zelfde dosis als in de Sarepta-studie wordt gebruikt). Er werden [bijwerkingen](#) gezien bij de eerste patiënten die met de hogere dosis behandeld werd, onder andere een vermindering van het aantal bloedplaatjes en markers die wijzen op mogelijke lever schaden. Dit normaliseerde nadat de dosis corticosteroiden verhoogd werd. Solid is nu voorbereidingen aan het treffen om nieuwe patiënten met dezelfde dosis te behandelen.

Tegelijkertijd is ook [Pfizer](#) bezig met een studie. Tot nu toe zijn drie patiënten behandeld met de helft van de dosis gebruikt in de Sarepta-studie, en drie patiënten met 1,5 keer deze dosis. Vier patiënten ervoeren misselijkheid, braken en koorts na behandeling, bij één patiënt resulterend in ziekenhuisopname. Alle patiënten hadden een immuunrespons tegen de virale deeltjes. Bij één patiënt was deze immuunrespons zo ernstig dat het resulteerde in nierschade. De patiënt werd ook in het ziekenhuis opgenomen en had dialyse nodig. De patiënt herstelde en de nierfunctie is nu normaal. Twee maanden na de behandeling toonde analyse van de aankleuring van dystrofine in een spierbiopt aan dat ~38% van de vezels microdystrofine tot expressie bracht bij de patiënten die met de laagste dosis behandeld werden, en ~69% van de vezels microdystrofine tot expressie brachten bij de patiënten die met de hogere dosis behandeld werden. Massaspectrometrie-analyse liet dystrofine niveaus van ~24% en 30% voor respectievelijk de lage en hoge dosis. Aangezien er geen Western-blot-analyse is gedaan, is een directe vergelijking met de resultaten van Solid en Sarepta niet mogelijk.

#### *Ter overweging*

AAV integreert niet in het menselijke DNA. Dit is goed vanuit een veiligheidsperspectief. Aangezien het microdystrofine niet volledig functioneel is, raken de spieren met microdystrofine nog steeds beschadigd. Dit betekent dat na verloop van tijd het microdystrofine-gen verloren kan gaan. [Studies](#) met dystrofische honden suggereren dat het merendeel van het afgeleverde gen na 5 jaar verloren is gegaan. Het is niet bekend of dit bij mensen ook het geval is en, indien dat gebeurt, hoe lang het microdystrofine in de spieren blijft. Het is onwaarschijnlijk dat AAV-gemedieerde toediening van microdystrofine een ‘eenmalige behandeling’ voor Duchenne zal zijn.

### 3 Cel therapie

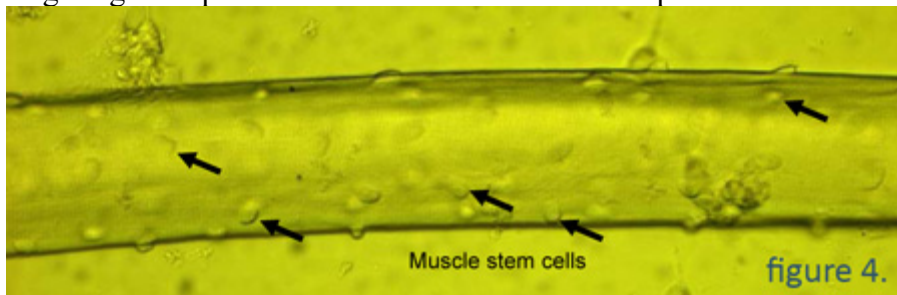
*Laatste update: 8 augustus 2019*

#### **Doel**

Om aan Duchenne-spierspiercellen van een gezonde donor (met een gezond gen) af te leveren om het verloren spierweefsel te vervangen en normale dystrofine productie door de donorcellen mogelijk te maken.

#### **Achtergrond**

Spier bestaat uit spiervezels die zich niet delen en spierstamcellen die bovenop de vezel liggen (figuur 4). Wanneer de spiervezel beschadigd is, zullen deze spierstamcellen (ook wel satellietcellen of myoblasten genoemd) zich gaan delen en migreren naar de plek van de beschadiging en fuseren met de beschadigde spier om deze te repareren. Deze stamcellen kunnen geïsoleerd worden uit een spierbiopt en vermeerderd worden in het laboratorium om vervolgens getransplanteerd worden in de Duchenne-spier.



#### **Uitdaging 1**

Spierstamcellen zijn niet in staat om zich van de bloedbaan naar de spieren te verplaatsen.

#### **Oplossing**

Lokale injectie in aangetaste spieren.

#### **Uitdaging 2**

Zelfs spierencellen die rechtstreeks in spieren worden geïnjecteerd, verplaatsen zich niet verder dan 1-2 mm van de injectieplek.

#### **Oplossing**

Voer meerdere injecties uit (bijvoorbeeld 100 in een vierkante cm). Dit is getest bij [Duchenne-patiënten \(zie ook\)](#) en dystrofine-positieve cellen werden inderdaad op de injectieplaatsen waargenomen.

#### **Klinische studie**

In Canada is een klinische studie waarbij spierstamcellen werden geïnjecteerd met 100 injecties in een klein spiergebied (0,25-1 cm<sup>2</sup>) (artikelen [Tremblay](#) en [Skuk](#)). De behandeling was veilig en dystrofine-positieve vezels konden waargenomen worden in een biopt uit het behandelde gebied. [Een nieuwe studie](#) met lokale spierceltransplantatie in een onderarmspier van patiënten van 16 jaar en ouder is aan de gang in Canada.

#### **Uitdaging 3**

Desondanks is het niet haalbaar om deze vorm van behandeling te gebruiken om spiercellen te leveren aan alle spieren in het lichaam.

### *Oplossing*

Er zijn andere stamcellen aanwezig in het bloed, bloedvatwanden en vetweefsel die ook kunnen bijdragen aan spiervorming. Deze cellen kunnen in het lab geïsoleerd en vermeerderd worden. Een voordeel is dat deze cellen waarschijnlijk vanuit de bloedbaan naar spieren kunnen migreren, waardoor behandeling van het gehele lichaam mogelijk is.

### *Uitdaging 4*

Hoewel deze cellen kunnen deelnemen aan spiervorming, is de efficiëntie op dit moment erg laag (<1% van de getransplanteerde cellen komt in de spieren terecht).

### *Lopend*

In Italië is een [studie](#) gedaan waarbij CD133<sup>+</sup> cellen verkregen werden van Duchenne-patiënten (geïsoleerd uit bloed), vermeerderd werden in het laboratorium en vervolgens terug getransplanteerd werden in handspieren van patiënten ([groep van Yvan Torrente](#)).

### *Toekomst*

Manieren om de efficiëntie van deze aanpak te vergroten worden momenteel onderzocht. Veelbelovende resultaten zijn verkregen in muis- en hondmodellen met "mesangioblasten" (groep van Giulio Cossu) en "CD133<sup>+</sup>" cellen (Torrente).

### ***Klinische studie***

Een studie om de veiligheid van transplantatie van mesangioblasten (verkregen van niet-aangedane broers) bij Duchenne-patiënten te beoordelen, is gedaan in Italië ([Cossu](#)). Vijf patiënten werden intra-arterieel geïnjecteerd met mesangioblasten. Dit was een veiligheidsonderzoek en er werd geen verbetering van de spierfunctie verwacht of gezien. Er wordt verder gewerkt aan de verbetering van het transplantatieprotocol voor mogelijke toekomstige studies.

### *Uitdaging 5*

Het is moeilijk om voldoende stamcellen voor transplantatie te verkrijgen, omdat deze stamcellen slechts een beperkte capaciteit om te delen hebben.

### *Oplossing*

Het is nu mogelijk om volwassen cellen te herprogrammeren zodat ze stamcelkenmerken krijgen (geïnduceerde pluripotente stamcellen of iPS-cellen). Deze cellen hebben een enorm capaciteit om zich te delen en kunnen zich differentiëren in alle mogelijke celtypen. Het is echter de kunst om ze alleen te laten differentiëren in spiervoorlopercellen. Er wordt momenteel gewerkt aan het genereren van iPS-cellen van klinische kwaliteit en aan de optimalisatie van de methode om spiervoorlopercellen te verkrijgen op een veilige, efficiënte en gestandaardiseerde manier.

### *Uitdaging 6*

Transplantatie van donorspieren zal een ontstekingsreactie opwekken (zoals de transplantatie van elk weefsel in een andere persoon).

### *Oplossing a*

Toediening van geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken. Dit is een standaardbehandeling voor personen die donorweefsel ontvangen. Helaas is chronische behandeling met deze geneesmiddelen niet zonder bijwerkingen (bijv. de persoon wordt vatbaarder voor infecties).



### *Oplossing b*

Isoleer spiercellen van de patiënten, vermeerder ze in het laboratorium en behandel ze (bijvoorbeeld met gentherapie) in het laboratorium. Transplanteer vervolgens de eigen cellen van de patiënt terug (autologe transplantatie). Gentherapie is veel efficiënter in cellen (in het laboratorium) dan in weefsel (in een persoon). Bovendien is onderdrukking van het immuunsysteem mogelijk niet nodig, omdat de eigen cellen van de patiënt worden getransplanteerd.

### *Uitdaging 7*

Om dit te laten werken, moeten de methodes om spiercellen of andere stamcellen efficiënt aan spieren te leveren nog steeds worden geoptimaliseerd (zie uitdaging 1-4). Bovendien is het nog steeds mogelijk dat het immuunsysteem reageert op de getransplanteerde cellen, ook al zijn ze afkomstig van de patiënt: vanwege de manipulatie in het laboratorium zijn de cellen waarschijnlijk veranderd waardoor ze door het immuunsysteem herkend kunnen worden.

### *Oplossing*

In het laboratorium is het nu mogelijk om kleine veranderingen in het DNA van een cel aan te brengen zonder een gen toe te voegen (met behulp van DNA-"scharen". Verschillende types zijn ontwikkeld: ZNF, TALEN en RGN (ook wel CRISPR/Cas9 genoemd)). Deze DNA-scharen zijn nog niet erg efficiënt. In gekweekte cellen moest de cel waarin de schaar succesvol was, geïdentificeerd (gewoonlijk slechts in ~1 op 1000 cellen) en vervolgens vermeerderd worden om getransplanteerd te worden in muismodellen.

Over het algemeen is de genetische fout in de dystrofine vrij groot en de DNA-schaar kan grote fouten niet herstellen. Het is echter mogelijk om een fout te introduceren waarmee een exon permanent verborgen kan worden ([zie exon skipping sectie](#)). Dit werk bevindt zich in een vroeg stadium en er zal nog heel wat werk verzet moeten worden om te beoordelen of deze methode veilig is en of deze toepasbaar is op mensen. In 2016 toonden drie publicaties in het tijdschrift Science een proof-of-concept van deze aanpak in het *mdx*-muismodel en in 2018 is een [artikel](#) verschenen dat proof-of-concept liet zien in een hondmodel. Hoewel dit bemoedigend is, moet men in gedachten houden dat de DNA-schaar moet worden afgeleverd aan de meeste spiercellen. Als zodanig staat het voor uitdagingen van gentherapie of celtherapie met betrekking tot de translatiestap van muizen naar grotere dieren en mensen. Daarnaast is meer onderzoek nodig om te beoordelen hoe specifiek de scharen zijn en of het veilig is om ze in mensen te gebruiken.

### ***Een andere manier om stamcellen te gebruiken***

Hartstamcellen kunnen mogelijk de hartpathologie tijdelijk vertragen bij DMD-patiënten door beschermende groeifactoren te produceren. Dit effect is van voorbijgaande aard, omdat de stamcellen zullen sterven. Capricor heeft een [veiligheidsonderzoek](#) uitgevoerd bij DMD-patiënten met hartaandoeningen om te beoordelen in hoeverre lokale injectie van donorhartstamcellen in het hart getolereerd wordt. De procedure werd goed verdragen en er was een kleine afname van fibrose (bindweefselvorming) waarneembaar in harten van patiënten in de behandelde groep. Verder was er een trend te zien in een verbetering van de functie van de bovenste ledematen wat ook suggereert dat er een beschermend effect van de stamcellen op skeletspieren is. Capricor voert momenteel een [fase 2-studie](#) uit waarbij patiënten om de drie maanden worden behandeld met intraveneuze toediening van stamcellen of placebo. Deze studie werd tijdelijk stopgezet nadat twee patiënten een acute immunrespons ontwikkelden die tot ziekenhuisopname leidde. Momenteel worden patiënten voorbehandeld met corticosteroiden en antihistamines om het risico op een ernstige immunrespons te verminderen. [Voorlopige analyse](#) suggereert opnieuw een verbeterde functie van de bovenste



ledematen in vergelijking met placebo, hoewel dit is gebaseerd op een zeer klein aantal patiënten (6 versus 6).

## 4 Medicijnen

*Laatste update: 8 augustus 2019*

### **Doel**

Gebruik geneesmiddelen om de verschillende aspecten van ziektepathologie te behandelen.

### **Achtergrond**

Door het verlies van dystrofine worden de spiervezels van de patiënt tijdens beweging continu beschadigd. Verloren spierweefsel wordt vervangen door littekenweefsel ("fibrose") en vetweefsel ("adiposis"). Dit proces is onomkeerbaar en wordt verergerd door een ontstekingsreactie veroorzaakt door de spierbeschadiging. Geneesmiddelen kunnen helpen de spiergroei te verhogen ter compensatie van het verloren spierweefsel. Als alternatief kunnen ze het immuunsysteem onderdrukken of de vorming van littekenweefsel remmen.

### **Nadeel**

De medicijnen behandelen alleen de symptomen van de ziekte, niet de oorzaak. Desondanks kan dit, wanneer succesvol, de progressie van de ziekte vertragen.

### **Voordeel**

Geneesmiddelen kunnen over het algemeen oraal worden ingenomen en op alle spieren in het lichaam inwerken (geen toedieningsproblemen zoals gezien werden bij gen- en celtherapie). Soms kunnen geneesmiddelen die al worden gebruikt voor de behandeling van andere ziekten, ook worden gebruikt voor Duchenne-patiënten. Dit versnelt de overgang naar klinische toepassing, omdat er al veel informatie bekend is over het medicijn (bijvoorbeeld toxiciteit, dosis etc.).

Er is een groot aantal geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze heilzaam zijn in Duchenne-patiënten en/of dystrofische muismodellen. In deze sectie vermelden we de medicijnen die zijn getest bij patiënten en degenen die veelbelovende resultaten lieten zien in muismodellen.

We hebben de verschillende medicijnen verdeeld in de volgende gebieden:

- [Ontstekingsremmende medicijnen](#)
- [Medicijnen om de bindweefselvorming te verminderen](#)
- [Medicijnen om de vasodilatatie \(vaatverwijdering\) te verbeteren](#)
- [Medicijnen om de spiermassa en kwaliteit te verbeteren](#)
- [Medicijnen om de productie van utrofine te verhogen](#)

### **4.1 Ontstekingsremmende medicijnen**

*Laatste update: 8 augustus 2019*

#### **4.1.1 Corticosteroiden (prednison, deflazacort etc.)**

### **Doel**

Het immuunsysteem onderdrukken om de vorming van littekenweefsel te verminderen.

### **Achtergrond**

Corticosteroiden zijn een groep geneesmiddelen die het immuunsysteem kunnen onderdrukken. Beschadiging van het spierweefsel veroorzaakt een ontstekingsreactie (het

lichaam weet niet wat de oorzaak is van de schade - het zouden virussen, bacteriën etc. kunnen zijn). Hoewel de ontstekingsreactie de beste intenties heeft (om het lichaam te beschermen tegen infecties), vergroot het immuunsysteem in dit geval de ernst van de ziekte. Immuuncellen scheiden giftige stoffen af (gericht op het doden van bacteriën etc.), die de spierschade verder vergroten en de vorming van littekenweefsel verhogen.

Door het immuunsysteem te onderdrukken met corticosteroiden, zal de spierbeschadiging minder ernstig zijn en zal minder littekenweefsel gevormd worden.

### ***Klinische studies***

Niet [veel studies](#) zijn uitgevoerd om patiënten die met corticosteroiden en patiënten zonder behandeling werden behandeld, te vergelijken, of om de ene corticosteroid met de andere te vergelijken (bijv. prednison met deflazacort), maar de algemene consensus is dat corticosteroiden de ziekteprogressie vertragen en daarom deel uitmaken van de [standaardzorg voor DMD](#). [Langlopende onderzoek](#) heeft aangetoond dat ze de rolstoelafhankelijkheid met ~1-3 jaar vertragen, de spierkracht en -functie verbeteren, het verlies van de ademhalingsfunctie vertragen en de overlevingskansen verhogen.

Het is zeer waarschijnlijk dat corticosteroiden ook op andere niveaus werken dan alleen immuunsuppressie (men denkt dat ze de expressie van utrofine kunnen verhogen en/of spiervezels kunnen stabiliseren, waardoor ze minder gevoelig zijn voor beschadiging). Dit wordt nog onderzocht. De bevinding dat geneesmiddelen die alleen het immuunsysteem onderdrukken minder effectief zijn dan corticosteroiden ([zie bijvoorbeeld hieronder in de rubriek over cyclosporine](#)), onderstreept dit idee.

### ***Uitdaging 1***

Corticosteroiden moeten regelmatig en langdurig ingenomen worden. Dit leidt bij de meeste patiënten tot bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn gewichtstoename, depressie, gedragsproblemen, groeiachterstand, vertraagde puberteit en verlies van botmassa, maar er zijn er nog veel meer beschreven.

#### ***Oplossing a***

Voor sommige patiënten kunnen de bijwerkingen verminderd worden door een "aan-uit" behandelingschema. Steroiden worden b.v. alleen om de week of alleen tijdens weekdays en niet in het weekend, ingenomen of alleen hoge doses tijdens het weekend.

#### ***Oplossing b***

Sommige patiënten verdragen geen chronische behandeling met corticosteroiden. Als de bijwerkingen zwaarder wegen dan de voordelen (bijv. zodanige gewichtstoename dat het de spierfunctionaliteit eerder schaadt dan verbetert), kan het het beste zijn om de behandeling te staken (dit mag natuurlijk alleen worden gedaan na overleg met de behandelende arts, aangezien abrupt stopzetten van de steroïdebehandeling kan leiden tot ernstige bijwerkingen en zelfs [overlijden](#)).

### ***Uitdaging 2***

Er zijn veel verschillende behandelingschema's voor corticosteroiden die gebruikt worden door verschillende patiënten. Het is nog niet bekend of het ene schema beter werkt dan het andere. Bovendien, voor klinische studies naar andere therapieën, zou het de voorkeur verdienen als alle patiënten in de studie een meer gestandaardiseerd schema zouden gebruiken.

#### ***Oplossing***

De [FOR-DMD](#)-studie vergelijkt de gunstige effecten en bijwerkingen van de meest gebruikte doseringsschema's van prednison (dagelijkse behandeling versus tien dagen wel

- tien dagen niet) en dagelijkse behandeling met deflazacort. De studie vindt plaats in meer dan 40 spierklinieken in de VS, Canada, het VK, Duitsland en Italië. Inmiddels zijn alle patiënten voor deze studie gerekruteerd.

### *Uitdaging 3*

Het is onbekend wanneer het beste met corticosteroiden begonnen kan worden. Vanwege de nadelige effecten (groeiachterstand, obesitas en verhoogde osteoporose (botontkalking)) starten de meeste artsen niet voor het 3<sup>e</sup> tot 4<sup>e</sup> levensjaar.

### ***Klinische studies***

Marathon Pharmaceuticals heeft een open-labelonderzoek met deflazacort uitgevoerd in de VS bij DMD-patiënten dat op dat moment nog niet verkrijgbaar was. Ze hebben goedkeuring van de FDA gekregen voor de behandeling van DMD in de VS. PTC heeft de rechten op deflazacort verkregen in de [VS](#) en brengt het medicijn momenteel op de markt.

Om te testen of starten vóór de leeftijd van drie jaar zinvol is, is een [klinische studie](#) met 1-30 maanden oude DMD-patiënten bezig. Patiënten nemen slechts tweemaal per week een hoge dosis prednison om de kans op bijwerkingen te verkleinen.

#### 4.1.2 Vamorolone

Vamorolone (voorheen VBP15) is een niet-steroïde geneesmiddel ontwikkeld door Reveragen Biopharma. De hoop is dat dit middel de gunstige effecten van corticosteroiden heeft, maar niet de bijwerkingen. In het *mdx*-muismodel werd dit inderdaad waargenomen. Een [fase 1 studie](#) met gezonde vrijwilligers is afgerond. Ook een [fase 2a studie](#) met patiënten in de VS is afgerond. In behandelde patiënten werden, in vergelijking met onbehandelde patiënten en het natuurlijke ziektebeloop, na zes maanden behandeling dosis-gerelateerde functionele verbeteringen [waargenomen](#). Fase 2b studies zijn momenteel bezig in de [VS](#) en [Europa](#), [waarbij vamorolone behandeling wordt vergeleken met placebo of prednison](#).

#### 4.1.3 Edasolonexent

CAT-1004 (edasolonexent) is een ontstekingsremmend geneesmiddel ontwikkeld door Catabasis. Het is getest bij gezonde volwassenen. Een gecombineerde fase 1/2 studie met DMD-patiënten is onlangs [afgerond](#). Edasolonexent was veilig en werd goed verdragen. Bij vergelijking van de placebo- en de behandelingsgroep na 12 weken behandeling met MRI kon echter geen ontstekingsremmend effect waargenomen worden. Alle jongens werden vervolgens behandeld met de hoge dosis. Na 48 tot 60 weken behandeling lijkt de spierfunctie [gestabiliseerd](#) te zijn in vergelijking met de progressie voor aanvang van de behandeling. Patiënten worden nog steeds behandeld in een open-labelfase. Ter bevestiging loopt er momenteel een [fase 3 studie](#). De eerste resultaten worden verwacht in de tweede helft van 2020.

#### 4.1.4 MNK1411

MNK1411 (cosyntropin) is een artificieel hormoon dat vergelijkbare ontstekingsremmende effecten heeft als corticosteroiden. Resultaten in *mdx*-muizen suggereren dat MNK1411-behandeling resulteert in een vermindering van de ontsteking. Het bedrijf Mallinckrodt Pharmaceuticals is nu bezig met een placebo-gecontroleerde [klinische studie](#) met Duchenne-patiënten om te testen of injecties met MNK1411 therapeutische effecten hebben.

#### 4.1.5 Getest maar niet werkzaam

##### 4.1.5.1 *Cyclosporine*

### *Achtergrond*

Cyclosporine is een medicijn dat het immuunsysteem onderdrukt. Beschadiging van het spierweefsel veroorzaakt een ontstekingsreactie (het lichaam weet niet wat de oorzaak is van de schade - het zouden virussen, bacteriën etc. kunnen zijn). Hoewel de ontstekingsreactie de beste intenties heeft (om het lichaam te beschermen tegen infecties), vergroot het immuunsysteem in dit geval de ernst van de ziekte. Immuncellen scheiden giftige stoffen af (gericht op het doden van bacteriën etc.), die de spierschade verder vergroten en de vorming van littekenweefsel verhogen.

Door het immuunsysteem te onderdrukken met cyclosporine, zal de spierbeschadiging minder ernstig zijn en zal minder littekenweefsel gevormd worden. Er wordt gedacht dat het minder bijwerkingen veroorzaakt dan corticosteroiden.

### *Klinische studie*

In Duitsland (Rudolf Korinthenberg in Freiburg) is een klinische studie gedaan om te beoordelen of behandeling met cyclosporine inderdaad gunstige effecten heeft in patiënten. Helaas werd [geen verschil](#) waargenomen tussen patiënten behandeld met en zonder cyclosporine.

## 4.2 Medicijnen om de bindweefselvorming te verminderen

*Laatste update: 8 augustus 2019*

### 4.2.1 Idebenone (Catena)

#### **Doel**

Littekenvorming verminderen.

#### **Achtergrond**

Vanwege het verlies van dystrofine ondervinden skelet- en hartspierpatiënten van Duchennepatiënten voortdurend stress (oxidatieve stress), wat weer een ander proces is dat leidt tot de vorming van littekenweefsel en de energieproductie van spiervezels door de mitochondriën (energie opwekkers van de cellen) nadelig beïnvloedt. In spieren leidt dit tot verlies van spierfunctie. In het hart resulteert dit in een verminderde pompfunctie (het hart wordt "stijver"). Idebenone helpt de mitochondriën om energie te genereren. Idebenone (Puldysa®) vermindert ook oxidatieve stress (het is een antioxidant), in hart- en skeletspieren, om littekenweefselvorming te voorkomen. Aldus kan de progressie van de hartpathologie die bij veel adolescente patiënten wordt gezien, vertraagd of zelfs voorkomen worden en de skeletspierkwaliteit langer behouden blijven.

#### *Klinische studies*

Santhera heeft idebenone [getest](#) in Duchennepatiënten waarbij aangetoond werd dat het veilig is. Er is ook een [fase 3 studie](#) uitgevoerd om de werkzaamheid van idebenone/ Puldysa® op de longfunctie, motorfunctie, spierkracht en kwaliteit van leven te beoordelen bij patiënten die geen corticosteroiden gebruiken. De [resultaten](#) lieten zien dat idebenone goed verdragen werd en dat een van de ademhalingsfunctie langzamer afnam in behandelde patiënten in vergelijking met de placebogroep. Er loopt nu een placebo-gecontroleerd [fase 3 studie](#) in patiënten die corticosteroiden gebruiken. Santhera heeft in 2016 een handelsvergunning aangevraagd bij zowel de European Medicines Agency (EMA) als de Food and Drug Administration (FDA). In juli 2016 heeft de [FDA](#) aangegeven dat ze op het moment van indiening proefresultaten nodig heeft van met steroïden behandelde patiënten en daarom de huidige applicatie niet in overweging kan nemen. In [2017](#) en [2018](#) gaf het Committee for Medicinal Products for Human

Use (CHMP; EMA) een negatief advies over het gebruik van idebenone/Puldysa® voor DMD. In mei 2019 heeft Santhera een [aanvraag](#) voor voorwaardelijke handelsvergunning voor de behandeling van ademhalingsstoornissen ingediend bij de EMA.

#### 4.2.2 Andere medicijnen om bindweefselvorming te verminderen

FibroGen's FG-3019 (pamrevlumab) is een antilichaam tegen CTGF, een groeifactor die een sleutelrol speelt bij de productie en het onderhoud van bindweefsel. Pamrevlumab zal naar verwachting voorkomen dat CTGF functioneert en op deze manier de bindweefselvorming verminderen. Een [klinische studie](#) om pamrevlumab te testen in niet-ambulante DMD-patiënten is aan de gang. Dit is een driejarige studie, waarbij een tussentijdse analyse na één jaar gepland is.

Epicatechine is een molecuul dat lijkt op een hormoon dat na inspanning geproduceerd wordt door de energie producerende organellen van de cellen (mitochondriën). Epicatechine resulteert in de productie van mitochondriën en verbeterde weefselregeneratie in diersmodellen en resulteerde in een vermindering van bindweefselvorming in dystrofische modellen. Een kleine pilotstudie bij Becker-patiënten met spierdystrofie was bemoedigend en toonde aan dat de behandeling met epicatechine goed verdragen werd. Er is een [studie](#) in niet-ambulante Duchenne-patiënten gecoördineerd door Cardero Therapeutics en UC-Davis gedaan. De resultaten hiervan worden momenteel geanalyseerd.

In de VS is een [studie](#) om de veiligheid van co-enzym Q10 (een ander antioxidant) met en zonder co-behandeling van lisinopril ([zie ook hier](#)) te beoordelen bij DMD-, Becker- en Limb-girdle-patiënten met spierdystrofie uitgevoerd, maar de resultaten zijn nog niet gepubliceerd.

Andere medicijnen om fibrose te verminderen worden geëvalueerd in preklinische studies, b.v. MTB-1 van Astellas dat probeert om de functie van en het aantal mitochondriën te verbeteren.

#### 4.2.3 Stopgezet

Pentoxifylline is getest in een [klinische studie](#) en bleek de progressie van de ziekte niet te vertragen en werd [slecht](#) verdragen door patiënten.

Flavocoxid is een andere antioxidant die getest is in een fase 1 studie bij Duchenne-patiënten ter beoordeling van de veiligheid.

Halofuginone is een middel dat helpt bij de regeneratie van spieren en het verminderen van ontstekingen en bindweefselvorming. Aangezien halofuginone niet erg goed wordt verdragen (maag-darmproblemen) heeft Akashi Therapeutics een andere samenstelling van deze stof ontwikkeld (HT-100) die beter getolereerd wordt. In een eerste [klinische studie](#) in de VS werd de veiligheid van HT-100 getest in DMD-patiënten. Deze studie werd tijdelijk stopgezet omdat in zeer hoge doses toxiciteit werd waargenomen bij honden. Na verder testen en herevaluatie van de gegevens, gaf de FDA toestemming om de studie voort te zetten. De voorlopige resultaten suggereren dat HT-100 goed wordt verdragen. Een verbetering in spierkracht in vergelijking met de waarden voor de start van de studie, werd waargenomen voor behandelde patiënten. Er is een bevestigingsonderzoek gestart maar dit is opgeschort nadat een patiënt die deelnam aan het onderzoek, helaas was [overleden](#). Het bleek dat deze patiënt een veel hogere dosis HT-100 gekregen had dan verwacht. De ontwikkeling van HT-100 voor de behandeling van Duchenne is gestopt.

### 4.3 Medicijnen om de vasodilatatie (vaatverwijdering) te verbeteren

Laatste update: 22 augustus 2019

#### **Doel**

Het hart en/of de spierfunctie verbeteren.

#### **Achtergrond**

Wanneer spieren samentrekken, wordt bloed uit de bloedvaten gestuwd, terwijl samentrekkende spieren eigenlijk meer bloed (zuurstof en voedingsstoffen) nodig hebben. Om dit te compenseren zullen normaal gesproken bij samentrekking de bloedvaten in de spier verwijden. Dit wordt gedeeltelijk gereguleerd door de productie van stikstofoxide (NO) door het nNOS-synthase enzym. Dit enzym wordt door dystrofine naar het membraan van de spieren in bloedvaten getransporteerd. Zonder dystrofine bevindt het nNOS-synthase enzym zich niet op de juiste plaats waardoor het vermogen om bloedvaten in hart en spier te verwijden verminderd wordt. Dit kan leiden tot onvoldoende zuurstoftoevoer naar spieren en hart, wat leidt tot beschadiging van de spier- en hartcellen. Er zijn veel goedgekeurde medicijnen die de verwijding van bloedvaten kunnen verbeteren. De onderstaande geneesmiddelen worden of zijn in Duchenne-patiënten getest in klinische studies.

#### 4.3.1 Lisinopril

Lisinopril is een ACE-remmer (ACE is een afkorting van angiotensin convertend enzym). Het molecuul angiotensine 2 leidt tot vernauwing van de bloedvaten. ACE zet het molecuul angiotensine 1 om in angiotensine 2. Dus, wordt door de remming van deze omzetting minder angiotensine 2 geproduceerd, waardoor de vernauwing van de bloedvaten verminderd wordt. Het effect van lisinopril op de hartfunctie wordt is [getest](#) in Duchenne-patiënten op verschillende locaties in de Verenigde Staten, Japan en Canada. In deze studie werd ook getest of gecombineerd gebruik van co-enzym Q10 (een antioxidant) en lisinopril verdere voordelen heeft voor de werking van de hartspier ([zie ook hier](#)). Er zijn nog geen resultaten gepubliceerd.

#### 4.3.2 Andere medicijnen om de bloedvaten te verwijden

Spironolactone en eplerenone hebben bemoedigende resultaten laten zien in muismodellen, waar door behandeling hartfalen voorkomen kon worden. In een [eerste placebo-gecontroleerde studie](#) met eplerenone in Duchenne patiënten met vroege tekenen van hartpathologie werd [minder progressie](#) in de hartpathologie gezien in de met eplerenone behandelde patiënten dan in de placebo-behandelde patiënten. Daarna is een extensiestudie gedaan met een deel van de patiënten waarbij alle patiënten behandeld werden met eplerenone. Hierbij werd een vermindering van de hartpathologie [gezien](#) in jonge patiënten, terwijl deze in oudere patiënten stabiliseerde. Mogelijk wijst dit erop dat het van belang is vroeg te beginnen met de behandeling. Een [klinische studie](#) waarbij zowel eplerenone als spironolactone getest wordt, is nu gaande. Deze studie is inmiddels gerekruteerd en alle patiënten zijn behandeld. Resultaten worden verwacht in 2019.

#### 4.3.3 Stopgezet

##### 4.3.3.1 *Revatio (Sildenafil) en Tadalafil*

Revatio® (ook bekend als Sildenafil of Viagra) en tadalafil zijn PDE5-remmers. Wanneer NO wordt geproduceerd, leidt dit tot een reeks reacties die leiden tot de verwijding van bloedvaten. PDE-enzymen zijn gericht op stoffen die tijdens deze reacties worden geproduceerd en die de



verwijding van het bloedvat tegengaan. Remming van PDE-enzymen heeft een verlengend effect op de verwijding.

### ***Klinische studies***

Revatio is getest in een [klinische studie](#) in DMD- en BMD-patiënten in Baltimore (Maryland, VS). Deze studie is echter stopgezet, omdat de [resultaten](#) aantoonde dat het onwaarschijnlijk is dat Revatio gunstige effecten heeft op de DMD-hart- en spierfunctie in volwassenen, terwijl het mogelijk een risico gaf op hartproblemen.

Op basis van de bemoedigende resultaten van een pilot-onderzoek met tadalafil uitgevoerd door Ron Victor in een beperkt aantal DMD-patiënten, startte Eli Lilly een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde [studie](#) met 330 DMD-patiënten. Helaas hebben de resultaten geen enkel bewijs opgeleverd dat tadalafil de ziekteprogressie vertraagd, zowel in de hele groep als in subgroepen. Daarom zijn vervolgstudies gestopt. Eli Lilly heeft de in deze proef verzamelde gegevens [gepubliceerd](#) om de klinische ontwikkeling van andere therapeutische producten te helpen.

## ***4.4 Medicijnen om de spiermassa en kwaliteit te verbeteren***

*Laatste update: 8 augustus 2019*

### ***4.4.1 Remming van myostatine***

#### ***Doel***

De spiermassa vergroten door de niveaus van de spiergroeiremmer myostatine en gerelateerde factoren te verminderen.

#### ***Achtergrond***

Er zijn factoren die de spiervorming versterken en factoren die de spiervorming remmen (niet alle weefsels zouden spierweefsel moeten zijn en omdat spieren veel energie gebruiken, mogen ze niet groter zijn dan nodig). Myostatine is één van de belangrijkste factoren die de spiergroei remmen (het verlaagt de volume-instelling van veel spiergerelateerde genen), maar er zijn ook gerelateerde eiwitten met vergelijkbare functies. Myostatine en verwante eiwitten binden zich aan "receptoren" op de spiercellen. Die binding is een signaal voor de spiervezel om te stoppen met groeien (dat wil zeggen dat het volume van spiergerelateerde genen wordt verlaagd, dus er worden minder spiereiwitten gemaakt). Wanneer het gen voor het myostatine-eiwit gemuteerd wordt en er geen myostatine gemaakt wordt, leidt dit tot verhoogde spiervorming bij dieren (Belgische witblauwe koeien, Texelse schapen, windhonden, muizen) en mensen. Deze waarneming resulteerde in het idee om myostatine te remmen als een mogelijke manier om de spiermassa van Duchenne-patiënten te verbeteren, d.w.z. als het mogelijk is om te voorkomen dat myostatine zijn werk doet, zou dit de spiervorming moeten verbeteren en het verlies van spierweefsel in Duchenne-patiënten moeten compenseren. Myostatine-remming kan worden bereikt met antilichamen tegen myostatine. Deze antilichamen binden aan myostatine en voorkomen dat het de gen-schakelaars bereikt en het volume lager zet. Hetzelfde kan worden bereikt door een oplosbare receptor voor myostatine te maken. Deze receptoren zullen binden aan myostatine, maar omdat ze oplosbaar zijn, wordt het signaal niet doorgegeven. Tegelijkertijd zal de binding aan de oplosbare receptoren voorkomen dat het myostatine aan de spiergebonden receptoren bindt.

#### ***Klinische studies***

Myostatine-antilichamen zijn [getest](#) bij gezonde vrijwilligers en werden als veilig beschouwd. Vervolgens zijn ze [getest](#) bij volwassen patiënten met spierziekten. Hoewel de behandeling

veilig was, [leidde](#) dit niet tot een toename van de spiermassa. Patiënten werden echter slechts 28 dagen behandeld, wat misschien niet lang genoeg was.

Een nieuwe [studie](#) om een antilichaam tegen myostatine te testen (domagrozumab (PF-06252616) van Pfizer) bij gezonde vrijwilligers is afgerond. Een [fase 2 studie](#) om dit antilichaam met drie verschillende doses in Duchenne-patiënten te testen is beëindigd. Patiënten werden gedurende 96 weken behandeld, waarbij ze het antilichaam de eerste of de laatste 48 weken of gedurende 96 weken krijgen. Pfizer [kondigde](#) echter in augustus 2018 aan dat het primaire eindpunt (tijd benodigd om 4 trap treden op te lopen) niet gehaald was na 48 weken behandeling en dat geen enkele van de secundaire uitkomstmaten aanwijzingen voor effectiviteit van de behandeling gaven. Daarom zijn ze gestopt met het ontwikkelen van dit antilichaam voor Duchenne.

Bristol-Meyers-Squibb heeft een ander antilichaam, genaamd BMS-986089 (RG6206, adnectine), ontwikkeld op basis van myostatine. De ontwikkeling van adnectine is inmiddels overgenomen door Roche. Het medicijn is [getest](#) in gezonde vrijwilligers en werd goed verdragen. In de VS en Canada loopt momenteel een [studie](#) om de veiligheid te beoordelen in ambulante Duchenne-patiënten waarvoor inmiddels alle patiënten gerekruteerd zijn. Voor een wereldwijde follow-up [studie](#) om de werkzaamheid te beoordelen worden patiënten gerekruteerd.

#### *Stopgezet*

Het bedrijf Acceleron (nu overgenomen door Shire) heeft een oplosbare myostatine-receptor (ACE-031) gegenereerd die beter presteerde dan de myostatine-antilichamen in Duchenne-muismodellen, waarschijnlijk omdat het naast myostatine ook andere factoren die de spiermassa verminderen, kan binden. Deze oplosbare receptor is [getest in gezonde vrijwilligers](#). Dit werd goed verdragen en leidde tot een dosisafhankelijke vermeerdering van de spiermassa, met een toename van ~1 kg met de hoogste dosis over een periode van twee weken. Een veiligheidsonderzoek naar hogere doses van ACE-031 bij Duchenne-patiënten is [beëindigd](#) omdat sommige patiënten last hadden van onverklaarbare neus- en tandvleesbloedingen. De meest waarschijnlijke verklaring is dat de oplosbare receptor naast myostatine ook andere signaalpeptiden zou kunnen binden (d.w.z. het is minder specifiek dan de hierboven beschreven myostatine-antilichamen). Aanvullende proeven in diermodellen zijn uitgevoerd en helaas ondersteunden de resultaten geen verdere ontwikkeling van dit medicijn.

#### 4.4.2 Follistatine gentherapie

##### ***Doel***

Om de spiermassa te vergroten door het tegenwerken van de spiergroeiremmers myostatine.

##### ***Achtergrond***

Follistatine is een eiwit dat myostatine remt. Zoals hierboven beschreven, is myostatine een eiwit dat spiergroei remt. Dus, door het verhogen van de niveaus van follistatine, wordt de remmer geremd, wat zal leiden tot een toename in spiermassa. Het follistatine gen is met behulp van een virale AAV-vector ingebracht bij muizen en apen (zie [gentherapie](#) voor meer informatie over de uitdagingen en vooruitzichten van gentherapie). De injecties resulteerden in een toename van spiermassa en spierkracht.

##### ***Klinische studies***

Een [klinische studie](#) waarbij AAV-vectoren met het follistatine gen geïnjecteerd worden in de quadriceps (dijspier) van Becker-patiënten is uitgevoerd in het Nationwide Children's Hospital (Columbus, Ohio). Het doel was om te beoordelen of dit veilig is en of het de spiermassa en

kracht van de quadriceps kan verbeteren. Hierin werd gezien dat de behandeling inderdaad [veilig](#) was. In een [vervolgstudie](#) is deze aanpak ook getest bij Duchenne-patiënten.

#### 4.4.3 Andere manieren om de spierkracht te verbeteren

##### 4.4.3.1 *Tamoxifen*

Tamoxifen is een goedgekeurd medicijn voor de behandeling van oestrogeen-afhankelijke borstkanker. Onderzoek door Urs Ruggen en Olivier Dorchies in *mdx*-muizen heeft [aangetoond](#) dat behandeling met tamoxifen bindweefselvorming vermindert en herstel van de spierschade verbetert. Naar aanleiding van deze bevindingen is momenteel een [klinische studie](#) met DMD-patiënten bezig.

##### 4.4.3.2 *HDAC remming*

Ons lichaam bestaat uit eiwitten. De meeste van deze eiwitten worden gemaakt door onze eigen cellen met behulp van genen als een genetische blauwdruk (recept) voor de productie van eiwitten. Elke cel bevat een kopie van alle genen en zou in theorie dus alle eiwitten kunnen produceren. Spiercellen zullen echter alleen eiwitten produceren die nodig zijn in spieren en b.v. levercellen produceren alleen eiwitten die nodig zijn in de lever. Mensen hebben 20.000 genen, maar over het algemeen wordt slechts een deel hiervan in een bepaald weefsel gebruikt. Om het proces gemakkelijker te maken, markeert een cel de genen die hij vaak gebruikt (zoals het gebruik van een plakbriefje in een receptenboek voor een favoriet recept) en markeert ook genen die niet gebruikt worden.

Omdat de eiwitten die in spieren worden geproduceerd, verschillen van de eiwitten die in littekenweefsel worden geproduceerd, verschillen de genen die worden gemarkeerd als 'gebruikt' en 'niet-gebruikt' tussen deze weefsels. Dit betekent dat zodra het spierweefsel fibrotisch wordt, de manier waarop genen worden gemarkeerd ook zal veranderen, wat leidt tot verdere fibrose van de cel (omdat de cel meer moeite heeft om de spiergenen te vinden, terwijl de fibrotische genen zijn gemarkeerd).

HDAC-remmers zijn stoffen die dit systeem kunnen 'resetten', waardoor de markers van fibrotische genen verwijderd worden en ook de 'niet-gebruikte' markers van spiergenen gewist worden. In het *mdx*-muismodel verbeterde behandeling met HDAC-remmers de regeneratie en spierkwaliteit en verminderde de vorming van bindweefsel.

##### ***Klinische studies***

Givinostat is een HDAC-remmer waarvan aangetoond is dat deze veilig is bij kinderen en die is getest bij DMD-patiënten in een [studie](#) in Italië door Italfarmaco. [Resultaten](#) van de eerste kleine studie lieten zien dat één jaar behandeling goed verdragen werd. Voor een klein aantal patiënten werden een vermindering van de bloedplaatjes waargenomen kort na de start van de behandeling. Analyse van spierbiopten suggereerde een vermindering van fibrose, necrose en vet door het vergelijken van biopsieën vóór en na de behandeling. Momenteel loopt er een open-label vervolgstudie, waarin de patiënten inmiddels tot vijf jaar behandeld zijn. Analyse van deze patiënten suggereert dat ze mogelijk op latere leeftijd in een rolstoel terecht komen in vergelijking met het natuurlijke ziektebeloop. Een internationale [fase 3 studie](#) om de werkzaamheid bij ambulante DMD-patiënten te testen, is nu aan het rekruteren.

#### 4.4.4 Normaliseren van de calciumhuishouding

##### **Rationale**

Door het ontbreken van dystrofine is het calciumkanaal in spiervezels lek. Dit leidt tot abnormale calciumniveaus in de spier, wat leidt tot spierbeschadiging, oxidatieve stress en bindweefselvorming.

Een medicijn dat de calciumspiegels in spiervezels kan normaliseren is rimeporide (van Esperare). Een [fase 1 studie](#) in DMD-patiënten is afgerond en liet een goede verdraagbaarheid van rimeporide zien. Esperare plant momenteel een fase 2 studie om dit medicijn verder te testen in DMD-patiënten.

#### 4.5 Medicijnen om de productie van utrofine te verhogen

*Laatste update: 8 augustus 2019*

##### 4.5.1 Verhoging van de utrofine productie (stopgezet)

##### **Doel**

Het verhogen van de niveaus van de dystrofine-homoloog utrofine in spieren.

##### **Achtergrond**

Utrofine is een eiwit dat erg lijkt op dystrofine en dat net als dystrofine een link vormt tussen het skelet van de spieren en het bindweefsel, maar dan voornamelijk in niet-spierweefsel. Tijdens spierontwikkeling of regeneratie bevindt utrofine zich op het membraan van spiervezels. Echter, wanneer de productie van dystrofine wordt gestart, vervangt dystrofine utrofine. In volwassen spieren wordt utrofine op zeer lage niveaus tot expressie gebracht en bevindt het zich voornamelijk bij de overgang van zenuw naar spier (neuromusculaire junctie; motorische eindplaat). In Duchenne-patiënten en diermodellen wordt utrofine echter ook tot expressie gebracht op het spiervezelmembraan. Bij patiënten zijn deze verhoogde niveaus nog steeds te laag om voordelig te zijn. Muisstudies hebben aangetoond dat 300-500% verhoogde utrofineniveaus functioneel kunnen compenseren voor het gebrek aan dystrofine en de voortgang van de ziekte kunnen vertragen.

Genen hebben een volumeschakelaar, die wordt geregeld door speciale eiwitten die een gen kunnen uitschakelen of het gen in verschillende weefsels op een lage of hoge waarde kunnen instellen (respectievelijk resulterend in lage of hoge niveaus van het eiwit). De utrofine-genschakelaar is ingesteld op een zeer laag volume in de spieren. Duizenden geneesmiddelen worden gescreend om diegenen te vinden die het volume van het utrofine-gen kunnen verhogen.

##### 4.5.1.1 *Ezutromid (stopgezet)*

##### **Klinische studies**

Summit PLC (John Tinsley en Kay Davies, VK) en BioMarin Pharmaceutical Inc hebben geneesmiddelen ontdekt die de utrofine-expressie verhogen in gekweekte cellen en diermodellen. BioMarin heeft een [klinische fase 1 studie](#) afgerond waarbij ezutromid (toen BMN 195 genaamd) in gezonde vrijwilligers [getest](#) werd. Helaas werd de hoeveelheid ezutromid die in het bloed van de vrijwilligers terecht kwam, als te laag beschouwd om tot een verhoogde utrofine productie te leiden. BioMarin stopte daarom de ontwikkeling van dit medicijn.

Ondertussen heeft Summit een geoptimaliseerde formulering van BMN 195 (nu ezutromid, voorheen SMT C1100 geheten) geproduceerd wat een betere opname mogelijk zou moeten

maken. Summit heeft de nieuwe formulering van ezutromid bij gezonde vrijwilligers getest en [vastgesteld](#) dat de opname voldoende was om een verhoging van de utrofine productie mogelijk te maken wanneer deze bij een maaltijd ingenomen werd. Dit middel werd getest in DMD-patiënten in drie verschillende doses en de opname [resulteerde](#) in voldoende niveaus in het bloed bij twee van de 12 patiënten. Er is een [vervolgonderzoek](#) uitgevoerd waarbij SMT C1100 werd getest met een vetrijke maaltijd. Dit [verbeterde](#) de opname, zodat 6/12 Duchenne-patiënten utrofine niveaus bereikten waarvan, op basis van muisgegevens, verwacht wordt dat het geneesmiddel de utrofine-expressie met 30-50% zal verhogen. Een [fase 2 studie](#) om de efficiëntie van ambulante Duchenne-patiënten te beoordelen, is momenteel aan de gang (en volledig gerekruteerd) in het VK en de VS. Bij een tussentijdse analyse na 24 weken behandeling, werd een biopt genomen dat een toename van 7% in utrofineniveaus [liet zien](#). Analyse na 48 weken liet zien dat zowel de primaire als de secundaire uitkomstmaten niet gehaald waren (d.w.z. het medicijn had geen therapeutisch effect) en Summit [kondigde aan](#) dat ze stoppen met de ontwikkeling van ezutromid voor Duchenne.

#### 4.5.2 Andere manieren om de utrofine niveaus te verhogen

Alternatieve manieren om de utrofineniveaus te verhogen bevinden zich in de preklinische fase. Biglycan van Tivorsan heeft tot doel zowel utrofine als nNOS te verhogen. Laminine-111 van Prothelia heeft tot doel utrofine en integrine te verhogen (een ander eiwit dat spiervezels verbindt met bindweefsel en zo stabiliteit biedt).

### 5 Mutatie-specifieke therapieën

*Laatste update: 22 augustus 2019*

Exon skipping en stopcodon readthrough zijn mutatie-specifieke therapieën. Dit betekent dat ze alleen zullen werken voor subgroepen van patiënten met specifieke mutaties (zie de volgende paragrafen voor meer informatie). Om te weten of een Duchenne-patiënt in aanmerking komt voor exon skipping of stopcodon readthrough, is het belangrijk om een volledige genetische diagnose van de ziekte te hebben (dat wil zeggen de ziekte-veroorzakende mutatie in het dystrofine-gen moet worden geïdentificeerd).

#### 5.1 Exon skipping

##### **Doel**

De genetische code corrigeren en de productie van een gedeeltelijk functioneel dystrofine mogelijk maken.

##### **Achtergrond**

De genetische code van genen is verspreid over zogenaamde exonen. Wanneer een eiwit gemaakt moet worden, maken genen een tijdelijke kopie (RNA genaamd). Voordat dit RNA in eiwit kan worden vertaald, moeten de exonen eerst gekoppeld worden en de tussenstukken die de genetische code (introns) niet bevatten, moeten verwijderd worden. Dit is een proces dat "splicing" genoemd wordt.

Bij Duchenne-patiënten wordt de genetische code van het dystrofine-gen verstoord, wat betekent dat de code onleesbaar wordt. Dit resulteert erin dat de vertaling van gen naar eiwit voortijdig afgebroken wordt. In Becker-patiënten behouden mutaties de genetische code, wat een productie van een eiwit dat de functionele domeinen behoudt, mogelijk maakt.

Exon skipping heeft tot doel de genetische code van Duchenne-patiënten te herstellen, zodat er een gedeeltelijk functioneel, Becker-achtig dystrofine-eiwit kan worden gemaakt in plaats van een niet-functioneel Duchenne-eiwit. Dit wordt bereikt met behulp van AONs (antisense

oligonucleotiden). AONs zijn kleine stukjes gemodificeerd RNA die een specifiek exon herkennen, daaraan binden en het voor de splicingmachines verbergen. Dit resulteert in het skippen van dat exon en het herstel van de genetische code.

[Annemieke Aartsma-Rus legt exon skipping uit in dit filmpje.](#)

Exon skipping wordt ook uitgelegd in deze video '[Dance your PhD](#)'.

AON-behandeling heeft geleid tot exon skipping resulterend in de productie van Becker-achtige dystrofines in gekweekte cellen afkomstig van patiënten en het *mdx*-muismodel. In *mdx*-muizen ging dit gepaard met functionele verbetering.

Er zijn verschillende soorten AONs (verschillende chemieën).

### *Toepasbaarheid*

[Voor verschillende mutaties en soorten mutaties moeten verschillende exonen worden geskipt om de genetische code te herstellen.](#) Omdat de meeste patiënten een deletie hebben en deze zich in een hotspot bevinden, is het skippen van [sommige exonen](#) van toepassing op meer patiënten dan anderen. Een schematische presentatie van de exonen in het dystrofine-gen is [hier](#) beschikbaar. Een veel uitgebreidere bespreking van exon-skipping, inclusief afbeeldingen die helpen te visualiseren hoe het werkt, is [hier](#) beschikbaar. Tot slot, helpt de [DOVE](#)-tool bij het bepalen welk exon geskipt moet worden voor een bepaalde mutatie.

Hoewel exon-skipping gunstig zou zijn voor de meeste mutaties, zijn er enkele [uitzonderingen](#).

### ***Exon 51 skipping***

Omdat exon 51 skipping van toepassing is op relatief de grootste groep patiënten, zijn AONs gericht op exon 51 het verst ontwikkeld. Eén exon skipping AON van de morfolino (PMO)-chemie, eteplirsen (exondys51) genaamd, heeft [versnelde goedkeuring](#) van de FDA gekregen. Eteplirsen is niet goedgekeurd door de EMA. In juni 2018 gaf de Committee for Human Medical Products (CHMP) van de EMA een [negatieve beoordeling](#), waarna Sarepta in beroep ging. Dit beroep is echter [afgewezen](#) in september 2018.

### *Klinische studies met Eteplirsen*

Eteplirsen is een PMO AON die gericht is op exon 51. Het moet intraveneus worden toegediend. Eteplirsen werd [getest](#) bij 19 patiënten in verschillende doses tot 20 mg/kg. Omdat niet alle patiënten in deze studie even goed reageerden, werd kleine [vervolgstudie](#) uitgevoerd met 12 patiënten waarbij twee hogere doses werden getest. In deze studie werd de dystrofine productie [hersteld](#) voor alle patiënten na 24 weken behandeling met eteplirsen. De patiënten zijn inmiddels meer dan 188 weken behandeld en voor de tien patiënten die nog steeds ambulante zijn, daalde de zes minuten loopafstand minder dan verwacht zou worden uit het natuurlijke ziektebeloop (hoewel dit met de nodige voorzichtigheid moet worden geïnterpreteerd vanwege de kleine groepsgrootte).

De FDA kondigde op 19 september 2016 aan dat eteplirsen [versnelde goedkeuring](#) kreeg. Dit was alleen gebaseerd op kleine stijgingen in dystrofine-niveaus waargenomen in spierbiopten van behandelde patiënten. De FDA heeft aangegeven dat functionele effecten nog niet zijn bevestigd. Als zodanig moet Sarepta voor 2021 het klinische voordeel bevestigen in aanvullende klinische studies die momenteel aan de gang.

Een [fase 3 studie](#) waarbij wekelijkse intraveneuze toediening met 30 mg/kg eteplirsen gedurende 96 weken in ambulante patiënten wordt getest, is momenteel in de VS aan de gang. Dit is een open-labelstudie waarbij patiënten met mutaties waarbij exon 51 skipping mogelijk is behandeld worden, terwijl patiënten met niet-behandelbare mutaties worden gebruikt als controles voor functionele testen en veiligheid. Bovendien zijn open-labelstudies bij [jonge patiënten](#) (jonger dan zes jaar) en bij [beperkt- of niet-ambulante patiënten](#) in de VS gestart. In



het onderzoek bij jonge patiënten wordt opnieuw een groep met niet-ontvankelijke mutaties als controle gebruikt. Tot slot plant Sarepta ook een nieuwe [klinische studie](#) waarin hogere doseringen eteplirsen getest worden, zoals verzocht door de FDA.

Eteplirsen induceert slechts kleine toenames in de expressie van dystrofine. Als zodanig is er ruimte voor AONs met verbeterde chemische samenstellingen. Sarepta [test](#) momenteel een vorm van eteplirsen die is gekoppeld aan een peptide-conjugaat (de zogenaamde pPMO) dat de AON-opname door weefsels zou moeten verbeteren. Daarnaast is Wave therapeutics heeft een fase 1 [dosis-escalatie veiligheidsstudie](#) met een exon 51 skipping AON met een nieuwe modificatie, suvodirsen, gedaan. Hieruit [bleek](#) dat suvodirsen getolereerd werd bij lagere doses, maar dat de ernst van de bijwerkingen (koorts, misselijkheid en hoofdpijn) ernstiger was bij hogere doses. Momenteel loopt er een placebo-gecontroleerde [fase 2/3 studie](#) om de behandeling op langere termijn met lagere doses suvodirsen te evalueren.

#### *Mutatie-specifiek*

AONs die verschillende exonen skippen, worden door de regelgevende instanties als verschillende geneesmiddelen beschouwd. Dit betekent dat het ontwikkelen van AONs voor verschillende exonen zeer kostbaar en tijdrovend is, omdat ze alle fasen van preklinische en klinische ontwikkeling moeten doorlopen.

Hopelijk zal AON-ontwikkeling na de eerste twee of drie AONs sneller worden. TREAT-NMD coördineert hierover een dialoog met regelgevende instanties namens wetenschappers die onderzoek doen naar exon skipping, klinici, industrie en de patiëntengemeenschap. [De meest recente bijeenkomst vond plaats op 29 april 2015](#). De resulterende publicatie is nu [beschikbaar](#) (gratis exemplaar is [hier](#) te vinden).

#### ***Klinische ontwikkeling van AONs gericht tegen andere exonen***

Sarepta heeft een studie [afgerond](#) met PMOs gericht tegen exon 53 (golodirsen, samenwerking met Francesco Muntoni in Londen). Na 48 weken behandeling werd een toename in dystrofine-expressie van ~1% [waargenomen](#). Op basis hiervan heeft Sarepta in het vierde kwartaal van 2018 [goedkeuring bij de FDA aangevraagd](#) voor golodirsen. In augustus 2019 heeft de FDA aan Sarepta [laten weten](#) dat golodirsen om veiligheidsredenen niet goedgekeurd werd, namelijk dat in preklinische dierstudies nierschade gezien werd na toediening van hoge doses golodirsen en de infectierisico's van intraveneuze katheters die nodig zijn voor de herhaalde intraveneuze infusies.

Sarepta is een placebo-gecontroleerde 96 weken durende [fase 3 studie](#) gestart om exon 45 (casimersen) en 53 AONs te evalueren. Tussentijdse analyse van een spierbiopt van de met casimersen behandelde patiënten liet een toename van dystrofieniveaus zien van 0.9% (baseline) tot 1.7% (na één jaar behandeling).

Nippon Shinyaku (Japan) en NS-Pharma hebben [klinische studies](#) uitgevoerd met PMOs voor het skippen van exon 53 (viltolarsen) in Japan en in ambulante patiënten in de [VS en Canada](#). Na 24 weken behandeling met hoge doseringen (40 en 80 mg/kg) werd in spierbiopten tot 5% dystrofine [gemeten](#). NS-pharma bereidt een aanvraag voor de goedkeuring van een nieuw medicijn de FDA in 2019.

Daiichi Sankyo ontwikkelt in Japan AONs met de [ENA-chemie](#) tegen exon 45. Een eerste studie [liet zien](#) dat de AON veilig is, maar dat de toenames in dystrofine waren uiterst laag waren. Daiichi Sankyo wil deze AON blijven ontwikkelen.

Momenteel zijn er ook preklinische studies om AONs gericht op het skippen van exon 44, 52, 54 en 55 te identificeren bezig bij verschillende bedrijven die aan exon skippen werken.

### ***Klinische studies met drisapersen (beëindigd)***

De 2OMePS AON gericht tegen exon 51 wordt Drisapersen of Kyndrisa genoemd. Alle patiënten die betrokken waren bij een eerste studie met onderhuidse injecties werden geïncorporeerd in een open-label extensie-onderzoek waarbij zij wekelijkse behandelingen met Drisapersen kregen. Patiënten werden gedurende meer dan zes jaar behandeld (inclusief onderbrekingen van de behandeling). Voor 8/10 patiënten die nog steeds ambulante waren aan het begin van het verlengingsonderzoek, is de zes minuten loopafstand gestabiliseerd, terwijl het natuurlijke ziektebeloop een afname zou voorspellen. Bij gebrek aan een placebogroep moeten deze resultaten met de nodige onvoorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

GlaxoSmithKline (GSK) had de licentie voor Drisapersen van Prosensa overgenomen en heeft verschillende onderzoeken gecoördineerd. Bij alle onderzoeken waarbij onderhuidse injectie van Drisapersen werd gebruikt, werden reacties op de injectieplaats en proteïnurie vaker waargenomen bij met Drisapersen behandelde patiënten dan bij met placebo behandelde patiënten. Er is studie gedaan waarbij [verschillende doseringsschema's](#) werden vergeleken, in patiënten die zich in een relatief vroeg stadium van de ziekte bevonden. Deze studie omvatte 54 patiënten die gedurende 48 weken placebo, wekelijkse onderhuidse behandeling met Drisapersen of een afwisselende behandeling kregen. Beide behandelde groepen liepen [~35 meter meer](#) dan met een placebo behandelde patiënten in de zes minuten looptest.

Een studie waarbij verschillende doses werden vergeleken, is gedaan in patiënten die zich in een vroeg ziektestadium bevonden (in 15 seconden van de vloer konden opstaan). Patiënten kregen gedurende 24 weken placebo, 3 of 6 mg/kg Drisapersen. Patiënten behandeld met 6 mg/kg liepen na 24 weken 27 meter meer dan patiënten behandeld met placebo of 3 mg/kg.

In 2011 werd een [fase 3 placebo-gecontroleerde studie](#) gestart om de veiligheid en effectiviteit van behandeling met Drisapersen bij 186 ambulante patiënten te testen. Er werd geen significant verschil in de zes minuten loopafstand waargenomen tussen placebo en patiënten behandeld met Drisapersen na 48 weken. Ondertussen heeft GSK de licentie om Drisapersen te ontwikkelen teruggegeven aan Prosensa en Prosensa is overgenomen door BioMarin.

Prosensa/BioMarin hebben de verzamelde gegevens van de systemische studies en vervolgstudies geanalyseerd. De [resultaten](#) wijzen op een tragere ziekteprogressie bij behandelde jongere patiënten, maar ook bij oudere patiënten die gedurende 24 maanden worden behandeld. Op basis van deze gegevens hebben zij in 2015 een [Accelerated Approval ingediend bij de Food and Drug Administration](#) en voor [Marketing Autorization bij het European Medicine Agency](#). Daarnaast waren ze gestart met het gefaseerd herdoseren van patiënten in open-label extensie studies met drisapersen (welke gestopt werden nadat de resultaten van de fase 3 studie bekend werden). De FDA [meldde](#) op 14 januari 2016 dat Drisapersen momenteel niet klaar is voor goedkeuring.

Op 31 mei 2016 [kondigde BioMarin aan](#) dat ze hun aanvraag bij EMA introkken. Ze hebben de ontwikkeling van Drisapersen stopgezet en ook die van andere AONs gericht tegen exon 44, 45 en 53 die in klinische ontwikkeling waren. Ze werken momenteel aan de ontwikkeling van effectievere en veiligere middelen voor exon skipping.

### ***5.2 Medicijnen voor stopcodon readthrough***

*Laatste update: 8 augustus 2019*

#### ***Toepasbaarheid***

Deze medicijnen werken alleen voor patiënten met een "stopsignaal"-mutatie (nonsense mutatie). Deze mutaties hebben geen invloed op de genetische code, maar introduceren een stopsignaal in het midden van het gen naast het stopsignaal aan het einde van het gen dat aangeeft dat de vertaling naar eiwit voltooid is. Dit is bij ~10-15% van de Duchenne-patiënten

het geval. De geneesmiddelen kunnen ook gunstig zijn voor personen met stopcodons in andere genen (bijvoorbeeld cystische fibrosepatiënten).

### 5.2.1 Ataluren en gentamicine

#### ***Doel***

Om de cel te dwingen het gemuteerde stopcodon te negeren en een compleet dystrofine-eiwit te produceren.

#### ***Achtergrond***

Alle genen hebben een startsignaal en een stopsignaal, zodat de machine die genen omzet in eiwitten, weet waar te beginnen en waar te eindigen. Soms kan een kleine mutatie een stopsignaal in het gen introduceren (naast het normale stopsignaal dat aan het einde van het gen aanwezig is). Dit type mutatie wordt een ‘nonsense mutatie’ genoemd. Normale stopsignalen verschillen over het algemeen enigszins van deze gemuteerde stopsignalen (vergelijk het met een stopsignaal bij een druk kruispunt (normaal stopsignaal) en één op een snelweg (gemuteerd stopsignaal)). Desondanks zal de cel het verkeerde stopsignaal volgen en de vertaling naar eiwit voortijdig stoppen. Er zijn medicijnen die het gebruik van nonsense mutaties onderdrukken, terwijl ze geen invloed hebben op de normale stopcodons. Het eerste medicijn dat werd geïdentificeerd om dit te doen in gekweekte cellen en Duchenne-muismodellen was gentamicine (een antibioticum uit de animoglycosiden klasse).

#### ***Klinische studie***

Gentamicine is getest bij patiënten met Duchenne ([studie 1](#) en [studie 2](#)), maar heeft nooit een overtuigend herstel van dystrofine laten zien.

#### ***Uitdaging 1***

Naast het lage rendement is gentamicine toxisch bij langdurig gebruik (het kan de oren en de nieren beschadigen).

#### ***Oplossing 1***

Screening van een groot aantal geneesmiddelen resulteerde in de identificatie van een medicijn zonder de toxische bijwerkingen dat ook in staat was om cellen te dwingen gemuteerde stopcodons te negeren. Dit medicijn wordt PTC124, [ataluren of Translarna™](#) genoemd en is ontwikkeld door PTC Therapeutics (VS). Het kan oraal worden ingenomen en resulteerde in herstel van dystrofine-expressie in gekweekte cellen en *mdx*-muizen. Ataluren is momenteel voorwaardelijk goedgekeurd in Europa.

#### ***Klinische studies***

Ataluren was veilig bij gezonde vrijwilligers. Een [eerste studie](#) met Duchenne-patiënten waarbij patiënten gedurende 4 weken werden behandeld met Ataluren in verschillende dagelijkse doses toonde aan dat de behandeling goed werd verdragen en liet [een verhoging van de dystrofine-expressie](#) zien in behandelde patiënten. Om te testen of dit ook resulteerde in functionele verbetering op de lange termijn zijn klinische studies uitgevoerd in meerdere centra in de VS en Europa ([studie 1](#) en [studie 2](#)).

Helaas leidde de behandeling niet overtuigend tot een functionele verbetering in een 6 minuten looptest in vergelijking met placebo-behandelde patiënten en daarom werden de proeven gepauzeerd. Patiënten die betrokken zijn bij deze onderzoeken in de [VS](#) en [Europa, Israël, Australia en Canada](#) kunnen zich inschrijven voor een open-labelstudie.

Na een [gedetailleerde analyse van de gegevens](#) en een verdere optimalisatie van de dosering, is ter bevestiging een nieuwe [fase 3 studie](#) bij 220 DMD-patiënten afgerond in

Noord- en Zuid-Amerika, Azië, Australië en Europa. De met ataluren behandelde patiënten liepen gemiddeld 15 meter meer in zes minuten in vergelijking met de met placebo behandelde patiënten. In de vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten (die tussen de 300 en 400 meter in zes minuten konden lopen aan het begin van de proef) liepen de met ataluren behandelde patiënten [47 meter verder](#) dan de met placebo behandelde patiënten. Met ataluren behandelde patiënten presteerden ook beter in andere functionele tests. Zoals in eerdere studies ook was gezien, werd ataluren goed verdragen.

Nu ataluren in Europa is goedgekeurd, verzamelt PTC bewijs uit de praktijk van patiënten die (niet in het kader van klinische studies) behandeld worden met ataluren. Tot nu toe [suggereert](#) dit dat, in vergelijking met het natuurlijke ziektebeloop, patiënten behandeld met ataluren, op latere leeftijd in een rolstoel terecht komen en ademhalingsproblemen krijgen.

### ***Marketing-autorisatie***

PTC Therapeutics heeft in augustus 2014 voorwaardelijke [marketing-autorisatie](#) voor ataluren gekregen van de European Commissie in augustus 2014. Ataluren is in EMA-landen goedgekeurd voor de behandeling van ambulante patiënten van twee jaar en ouder die Duchenne spierdystrofie hebben veroorzaakt door een nonsense mutatie in het dystrofine-gen.

De voorwaardelijke goedkeuring wordt jaarlijks geëvalueerd en werd verlengd in 2015, en opnieuw in november 2016, toen de gegevens van de eerste bevestigende studie beschikbaar waren. De [EMA](#) heeft in november 2016 PTC gevraagd een aanvullend bevestigend onderzoek uit te voeren, welke momenteel gaande is.

In 2018 werd de indicatieleeftijd verlaagd van vijf jaar naar twee jaar en ouder, nadat PTC de veiligheid van ataluren voor patiënten met een leeftijd tussen de twee en vijf jaar [aangetoond](#) had.

In 2019 diende PTC een aanvraag in voor de uitbreiding van de indicatiecriteria naar non-ambulante patiënten. In juni de CHMP van de EMA gaf hierover een [negatief advies](#), maar gaf aan dat ze in het European public assessment report ([EPAR](#)) duidelijk zullen maken dat bij Duchenne patiënten die met ataluren behandeld worden op het moment dat ze non-ambulant worden, de behandeling niet stopgezet zal worden.

PTC diende in januari 2016 een aanvraag tot versnelde goedkeuring in bij de Food and Drug Administration (FDA). De FDA stuurde in februari 2016 een [schriftelijke afwijzing](#) naar PTC, waarin vermeld werd dat de huidige gegevens niet voldoende zijn om een FDA-beoordeling mogelijk te maken. PTC heeft hier beroep op aangetekend en na een [vergadering](#) van de adviescommissie, heeft de FDA PTC [geïnformeerd](#) dat ataluren op basis van de huidige data niet goedgekeurd zal worden.

### ***Verkrijgbaarheid van ataluren***

Ataluren heeft een licentie voor de behandeling van Duchenne spierdystrofie (DMD) als gevolg van een nonsense mutatie in het dystrofinegen, bij ambulante patiënten van twee jaar en ouder in de Europese lidstaten en IJsland, Liechtenstein en Noorwegen, of vijf jaar en ouder in Israël, Zuid-Korea, Chili, Oekraïne en Brazilië. De werkzaamheid is niet aangetoond bij niet-ambulante patiënten. De aanwezigheid van een nonsense mutatie in het dystrofinegen moet worden bepaald door genetische tests (Translarna Summary of Product Characteristics (SmPC) voor respectievelijke landen). U kunt contact opnemen met PTC voor informatie over de beschikbaarheid van ataluren in een bepaald land ([medinfo@ptcbio.com](mailto:medinfo@ptcbio.com)).

