

PESTILANCE

Overzicht therapieën in ontwikkeling voor Duchenne spier dystrofie

Annemieke Aartsma-Rus
Juni 2021



Disclosures (past 5 years)

- Employed by LUMC, which has patents on exon skipping technology, some of which has been licensed to BioMarin and subsequently sublicensed to Sarepta. As co-inventor of some of these patents I am entitled to a share of royalties
- Ad hoc consultant for PTC Therapeutics, BioMarin Pharmaceuticals Inc., Alpha Anomeric, Eisai, Sarepta Therapeutics, Global Guidepoint and GLG consultancy,, Wave, SpliceSense, Roche, Galapagos, Biogen, CRISPR Tx and Takeda.
Remuneration paid to LUMC
- Member of the scientific advisory boards of ProQR, Sarepta Therapeutics, Silence Therapeutics and Hybridize Therapeutics. Remuneration paid to LUMC
- LUMC received speaker honoraria from PTC Therapeutics and BioMarin Pharmaceuticals

Dystrofine

Gezond



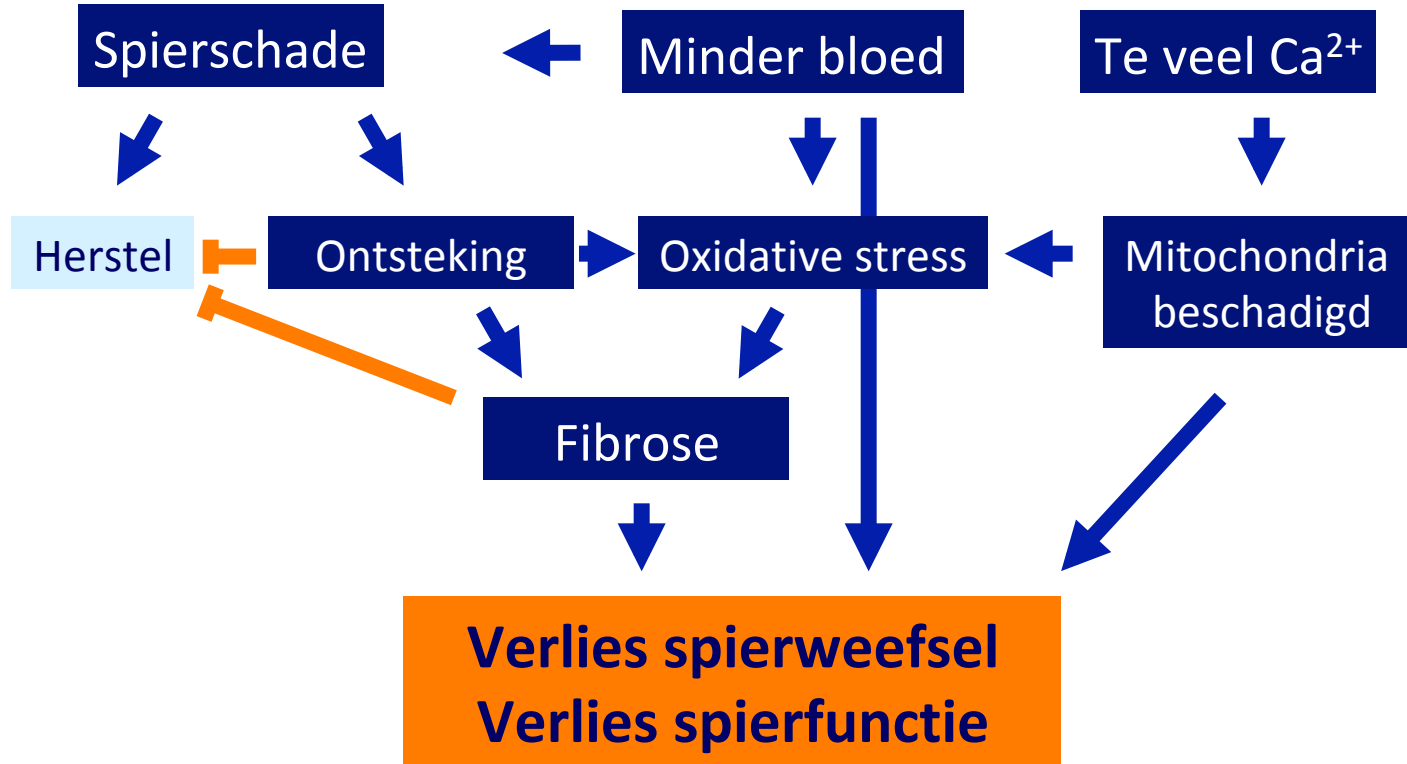
Duchenne



Becker



Duchenne: Geen dystrofine



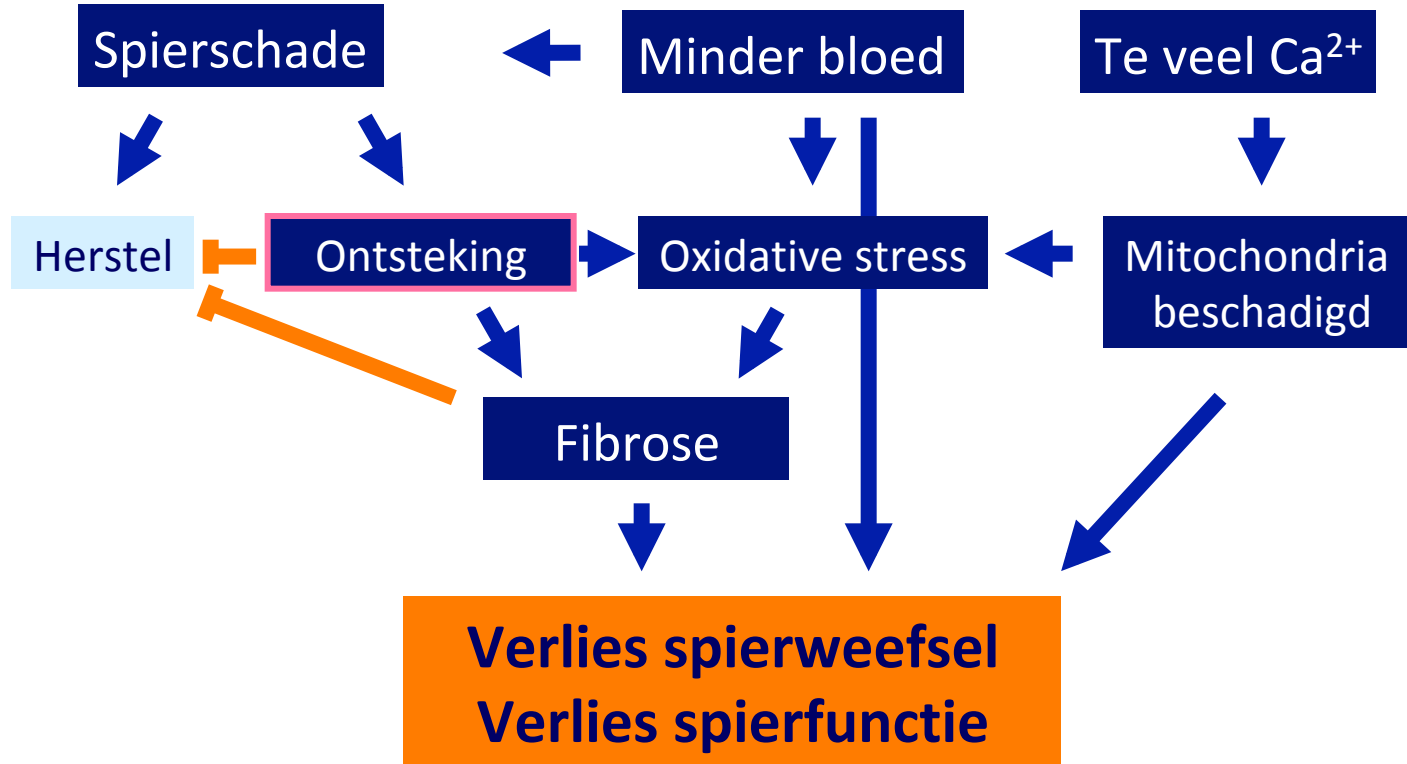
Duchenne: geen dystrofine

- Dystrofine stabiliseert spiervezels tijdens contractie
- Zonder dystrofine lopen spiervezels continue schade op
- Gevolg
 - Chronische ontsteking
 - Littekenweefsel en vervetting
 - Minder efficiënt herstel proces
 - Verlies van spierweefsel
 - Verlies van spierfunctie

Therapeutische mogelijkheden

- Herstel dystrofine
- **Aangrijpen op pathologische processen**
 - Chronische ontsteking
 - Littekenweefsel en vervetting
 - Minder efficiënt herstel proces
 - Verlies van spierweefsel
 - Verlies van spierfunctie

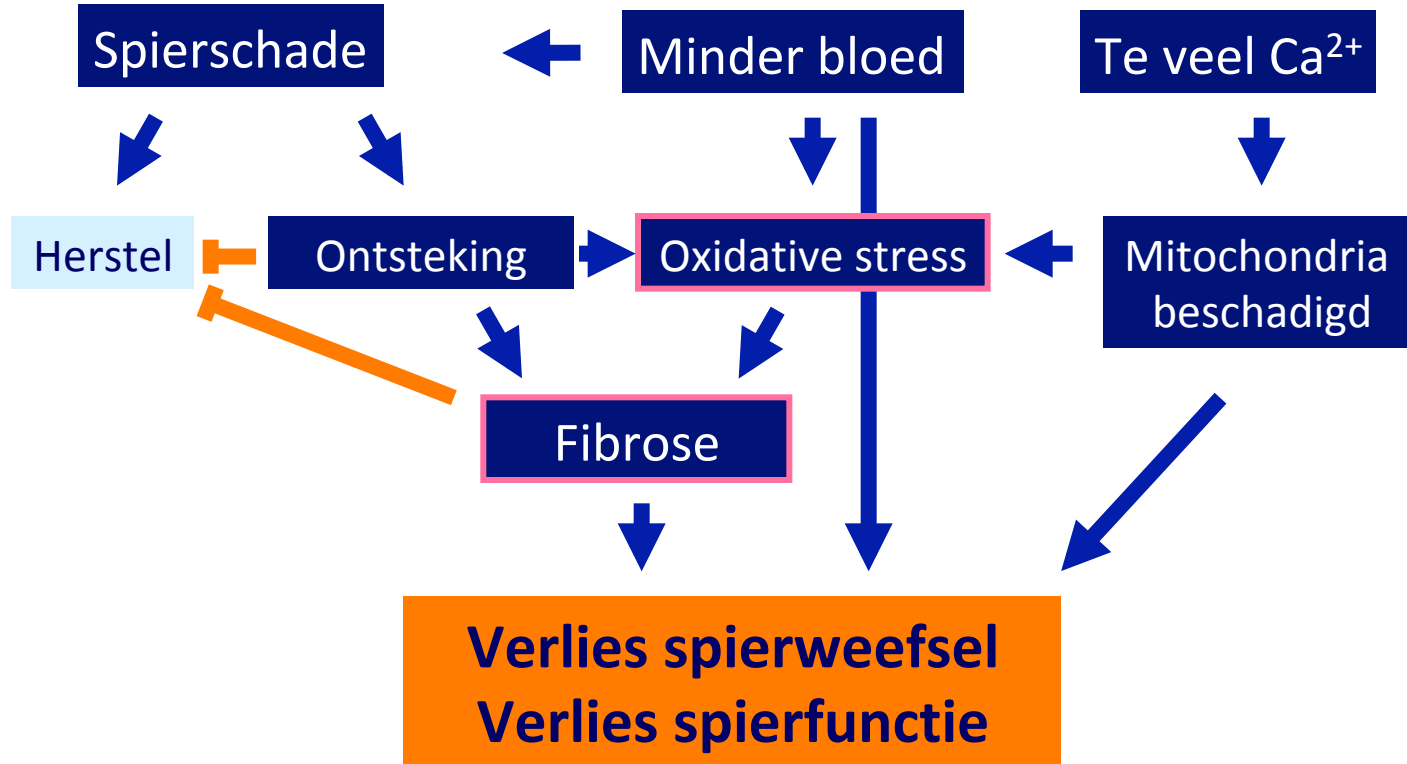
Aanpakken pathologie: ontsteking



Ontsteking onderdrukken

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Gebruik
Corticosteroids				Off Label
Vamorolone		VS/EU		
Edasalonexent			Gestopt	

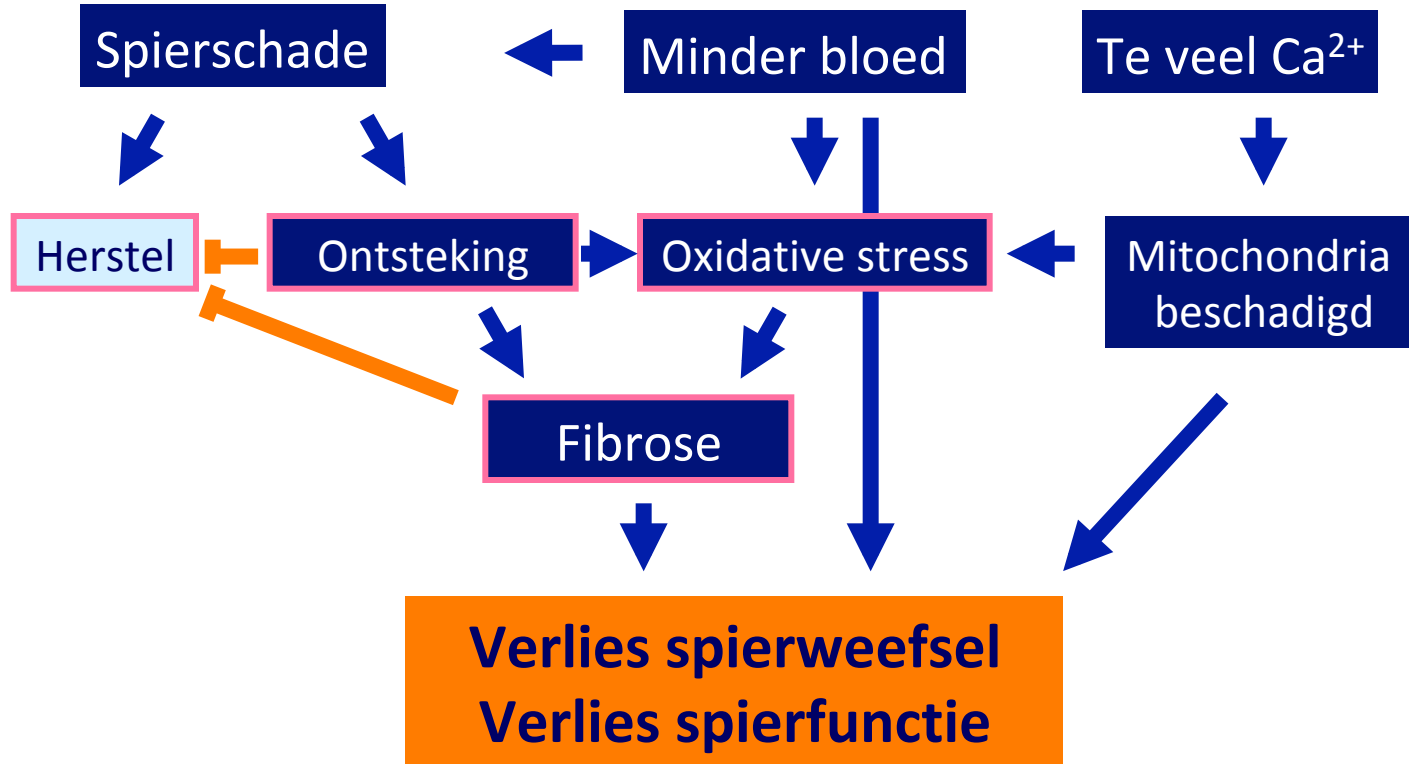
Aanpakken pathologie: fibrose



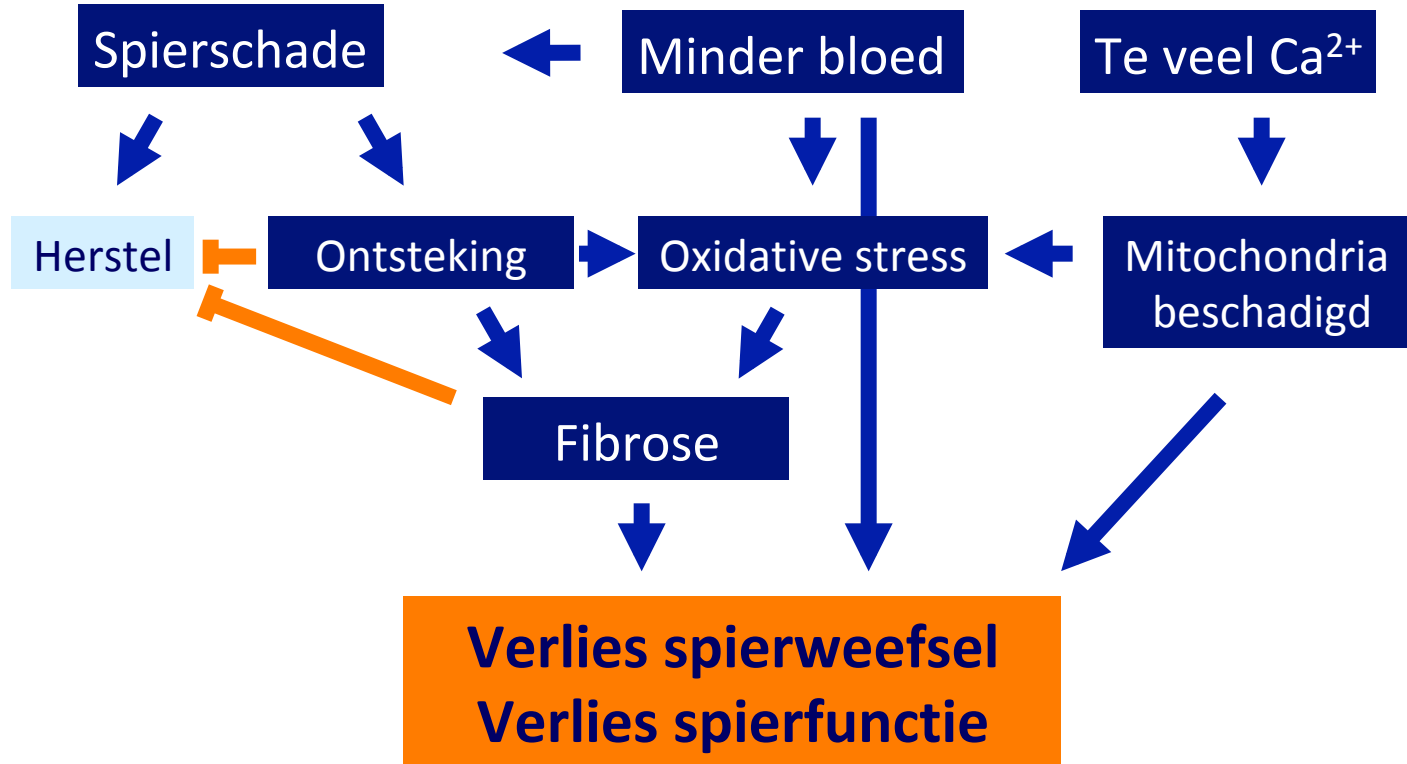
Aanpakken pathologie: fibrose

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Status
Idebenone				Gestopt
Pamrevlumab (anti-CTGF)		VS		

Aanpakken pathologie: givinostat (fase 3)



Herstellen dystrofine

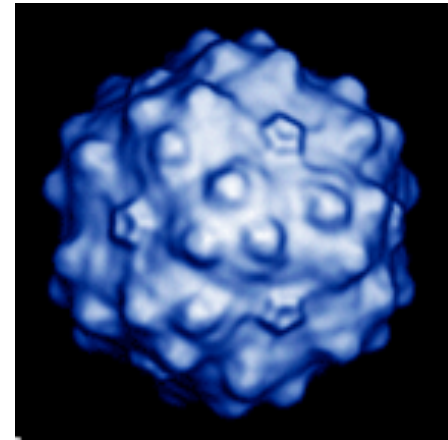


Dystrofine herstel (genetische therapie)

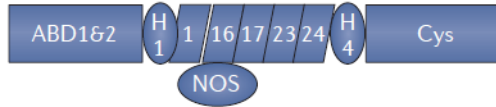
- **Gen toevoeging**
- Stop codon read through
- Exon skippen
- Genome editing

Gen toevoeging

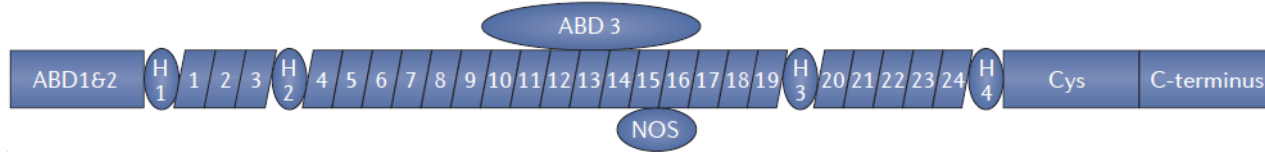
- Voeg kopie genetische code dystrofine toe aan cellen
- Virale vectoren nodig
- AAV gaat specifiek naar spierweefsel
- Beperkte capaciteit (4500 bp)
- Micro-dystrofine
 - Alleen cruciale domeinen
 - Spier promoter (gen alleen aan in spier/hart)



Microdystrofine klinische studies



Nature Reviews | **Neurology**



Huidige stand van zaken microdystrofine

	Sarepta / Roche	Solid	Pfizer
Aantal behandeld	>60	7	>20
Leeftijd	3-7	4-17	6-12 years
Dose(s) (vp/kg)	$2 \cdot 10^{14}$	$5 \cdot 10^{13}$; $2 \cdot 10^{14}$	$1 \cdot 10^{14}$ - $3 \cdot 10^{14}$
Dystrofine %	~20-80% vezels	~10%/ 50% vezels	~28% / 48% vezels
Dystrofine niveaus	5%-74% (blot)	<5%/ 5-17% (blot)	24% / 51%(MS)
Bijwerkingen	Ja	Ja, ernstig voor 3 patienten	Ja, ernstig voor 3 patienten
On hold?	Ja (productie issue)	Ja (bijwerkingen) 2* Laatste: alleen mild	Nee

Huidige stand van zaken

- Pfizer
 - Placebo gecontroleerde studie gaande (99 patienten) in VS en Europa
- Sarepta/Roche
 - Placebo-gecontroleerde studies gaande in VS (volledig 'enrolled')
 - Fast track designation van FDA
 - Roche bereid studie in Europa voor
 - Plannen nieuwe studie in oudere patienten
- Solid
 - Mogen weer patienten doseren

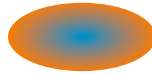
Wat moeten we nog onderzoeken?

- Zijn micro-dystrofines functioneel?
- Immuun reactie tegen AAV (voor behandeling en door behandeling)
- Hoe lang blijft micro-dystrofine tot expressie komen?
- Kan/moet behandeling worden herhaald?

Dystrofine herstel (genetische therapie)

- Gen toevoeging
- **Stop codon read through**
- Exon skippen
- Genome editing

Stop codon read through



Voorwaardelijke goedkeuring



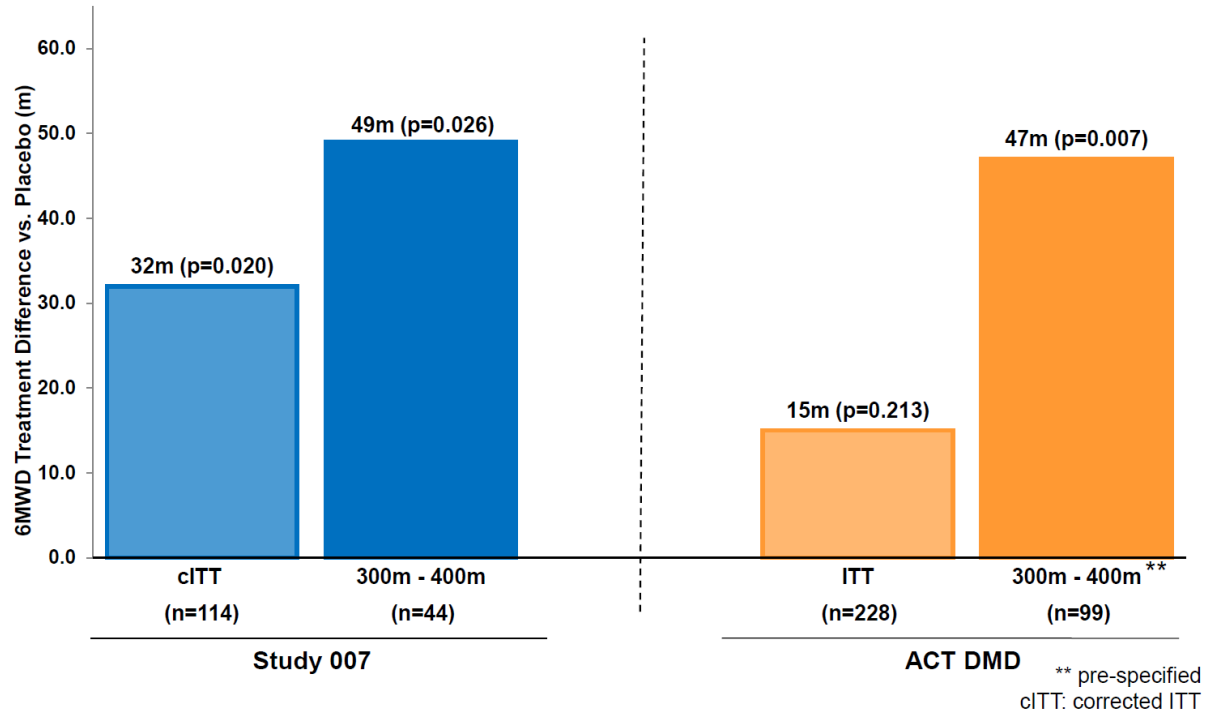
PTC THERAPEUTICS RECEIVES POSITIVE OPINION FROM CHMP FOR TRANSLARNA™ (ATALUREN)

- The first treatment for the underlying cause of Duchenne muscular dystrophy -

SOUTH PLAINFIELD, NJ – May 23, 2014 – PTC Therapeutics, Inc. (NASDAQ: PTCT) today announced that following its request for re-examination, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) has adopted a positive opinion regarding the company's application for a conditional

Bevestigende studie....

ACT DMD results demonstrate consistent benefit for Duchenne patients



Atuluren stand van zaken

- Voorwaardelijke goedkeuring in EU voor ambulante patienten >2 jaar
- Registratie jaarlijks opnieuw geevalueerd
- Niet in alle EU landen op de markt (nog niet in Nederland)

Zit in traject voor voorlopige toelating

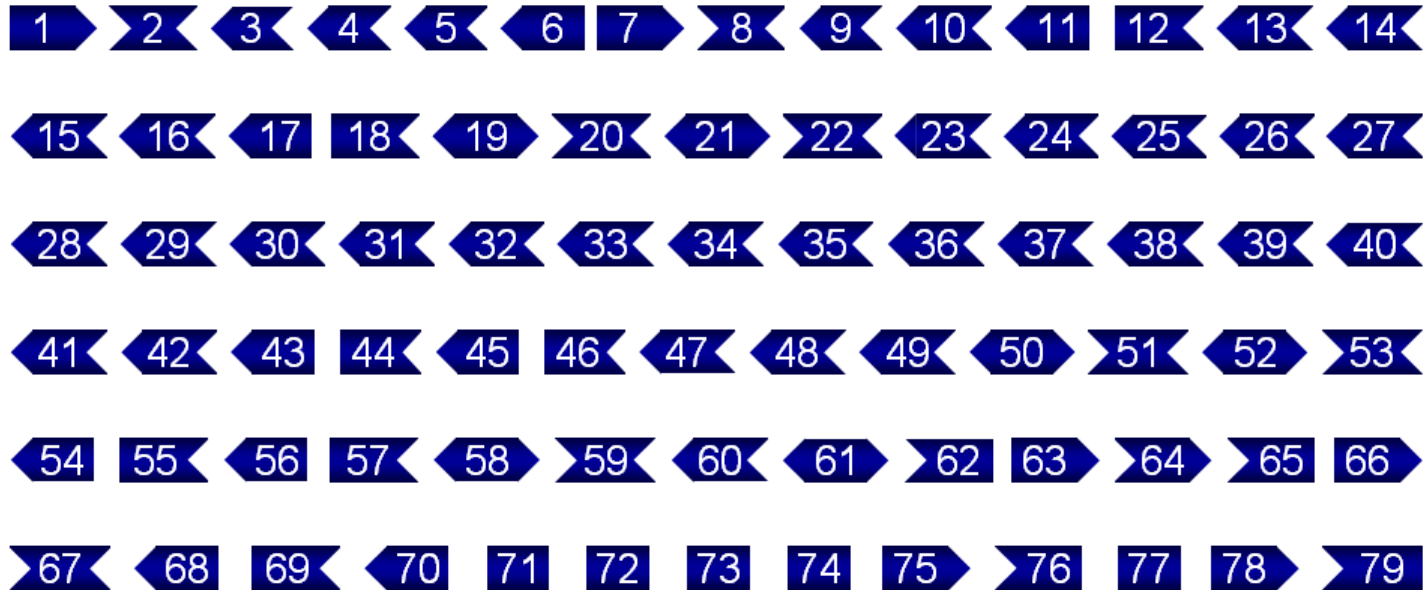
- Alleen stopmutaties (nonsense mutaties, ~13% van patienten)
- Klinische studies gaande
 - Tweede bevestigende studie
 - Studie in heel jonge patienten (6-24 maanden)
 - Studie die kijkt naar dystrofine herstel (biopten voor en na 40 wk)
 - Postmarketing studie (STRIDE)

Maandag meer

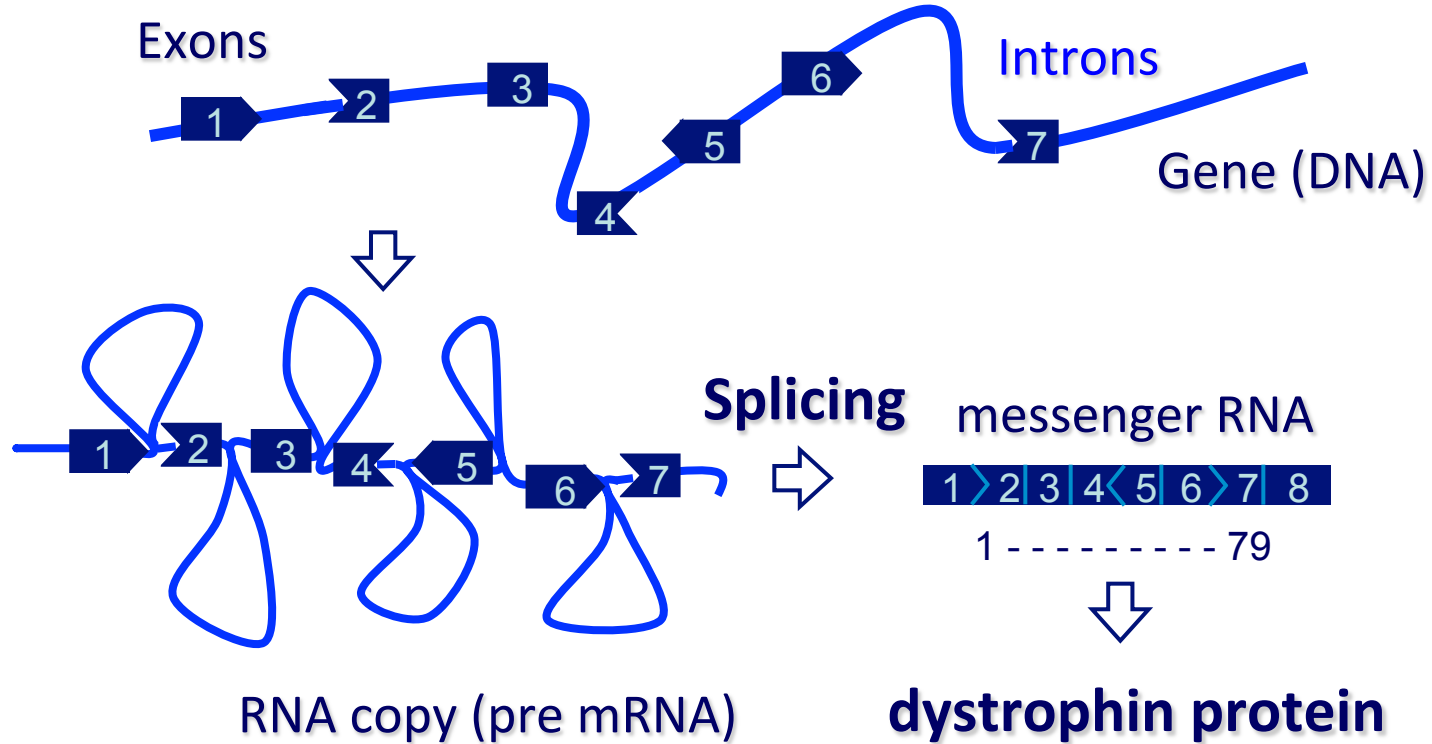
Dystrofine herstel (genetische therapie)

- Gen toevoeging
- Stop codon read through
- Exon skippen
- Genome editing

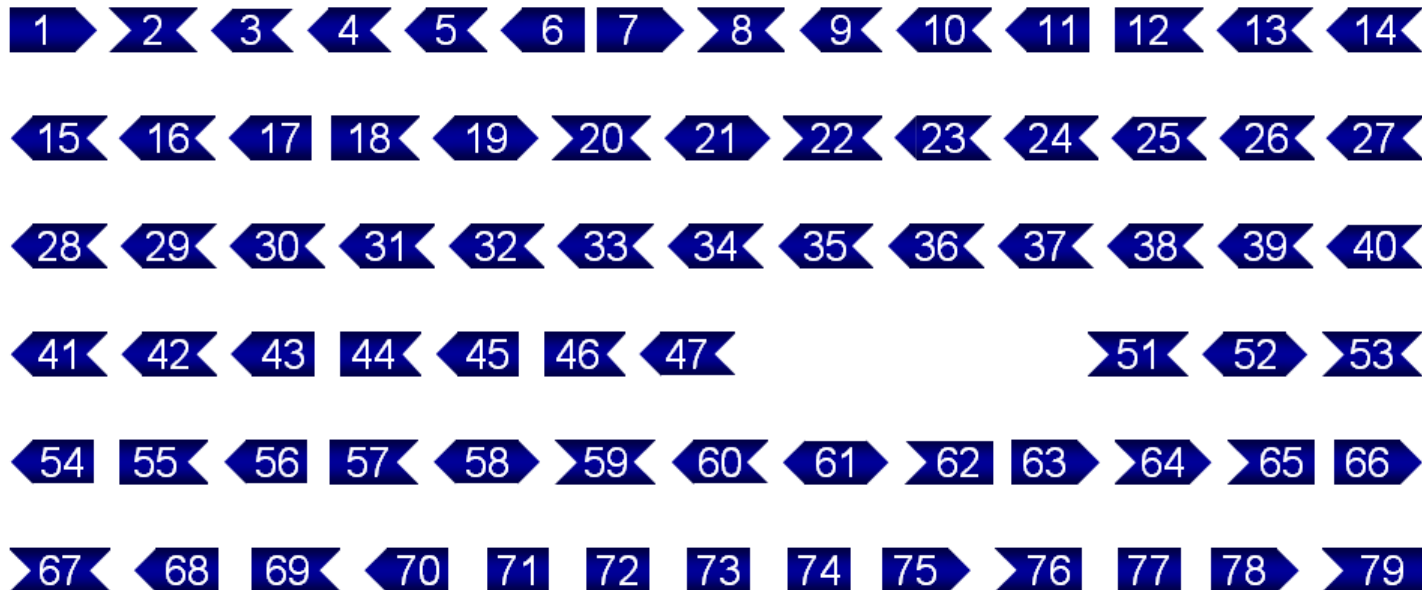
Dystrofine genetische code



Splicing



Duchenne: code verbroken



Exon 48-50 deletie



Code onleesbaar

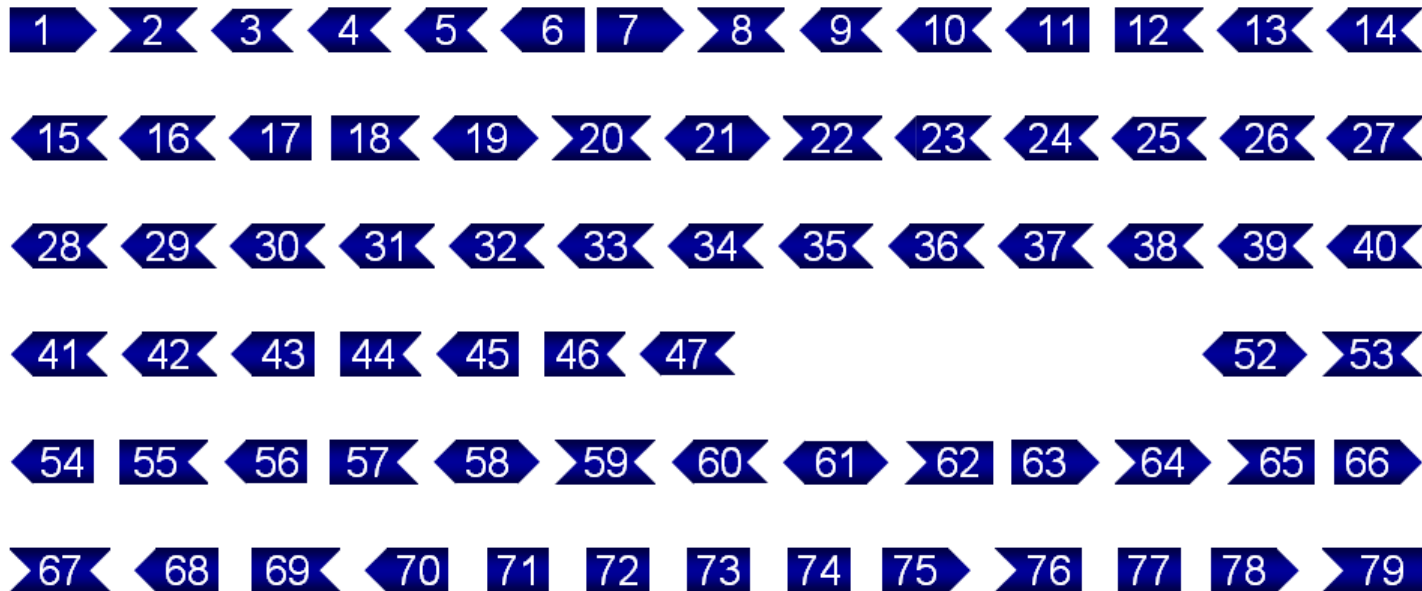


Eiwit vertaling stopt vroegtijdig



Dystrofine niet functioneel

Becker: code blijft intact



Becker: Code intact



Code is leesbaar



Eiwit vertaling gaat door



Dystrofine deels functioneel

Exon skippen: code herstellen



Code hersteld



Deels functioneel dystrofine

Mutatie specifieke aanpak

Exon	Alle mutaties	Deleties
51	14%	21%
45	9.0%	13%
53	8.1%	12%
44	7.6%	11%
50	3.8%	5.6%
43	3.1%	4.5%
8	2.0%	2.9%

Maandag meer

Antisense oligonucleotides (AONs)

- Chemische modificaties nodig
 - Betere stabiliteit
 - Betere binding aan RNA
 - Betere opname door cellen
 - Slechtere klaring door de nieren
- Veel soorten modificaties beschikbaar
 - Met phosphorothioate (PS)
 - Zonder PS, bv morpholino

Stand van zaken: exon 51 AONs

	Dosis (max)	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Approved
Drisapersen (Prosensa, GSK, Biomarin)	6 mg/kg	done (+)	done (+)	done (-)	No
Eteplirsen (Sarepta)	50 mg/kg	done		ongoing	FDA
SRP-5051 (Sarepta, pPMO)	30 mg/kg	done (+)	ongoing		
Suvodirsen (Wave)	5 mg/kg	done (-)			
? (BioMarin)	?	planning			

Stand van zaken exon 53 AONs

AON	Dose (max)	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Approved
Golodirsen (Sarepta)	50 mg/kg	done (+)		ongoing	FDA
Viltolarsen (NS Shinyaku)	80 mg/kg	done (+)		ongoing	FDA Japan

Stand van zaken exon 45 AONs

AON	Dose (max)	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Approved
Casimersen (Sarepta)	50 mg/kg	done (+)		ongoing	Yes (FDA)
DS-5141b (Daiichi Sankyo)	6 mg/kg	done (+-)	ongoing		No

AONs stand van zaken

- 4 AONs goedgekeurd (VS en Japan, niet in Europa)
 - Op basis van dystrofine herstel (<1-5%)
 - Functionele effecten nog niet duidelijk
 - Klinische studies nog gaande
-
- Wordt gewerkt aan betere modificaties
 - Onduidelijk: zijn die veilig genoeg in mensen?

Nadelen exon skippen

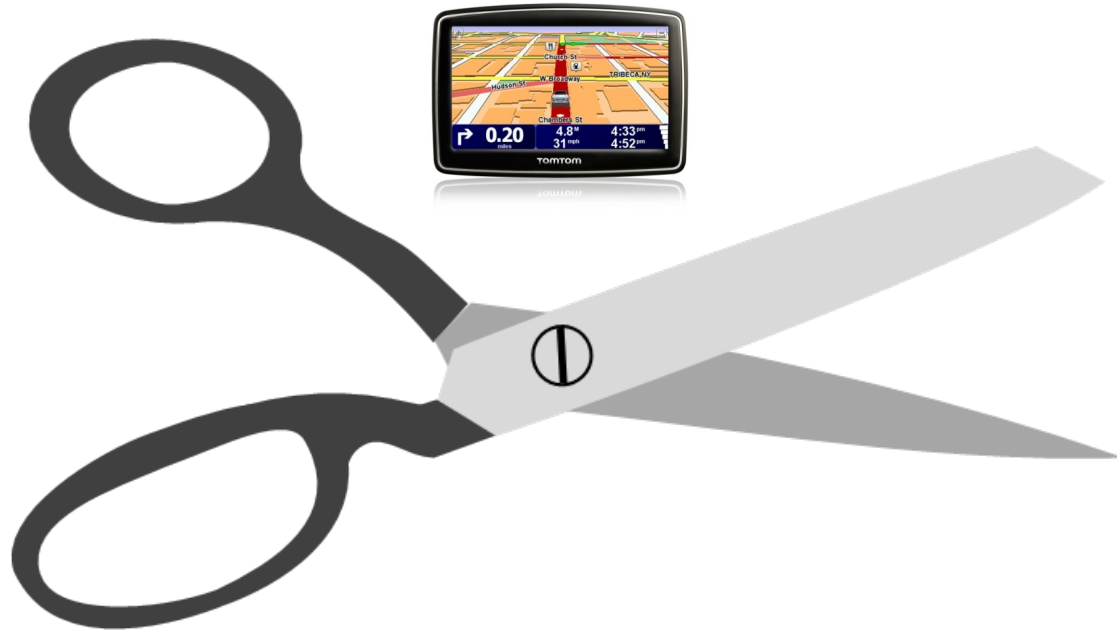
- Mutaties specifieke aanpak (subgroepen)
- Niet goedgekeurd in Europa
- Herhaalde toediening nodig (wekelijks intraveneus)
 - Alternatief: AON gen toedienen
 - Audentes/Astellas

exon	Dose	Phase 1	Phase 2/3	Approved
2	3.10 ¹⁴ mg/kg U7snRNA AAV	Ongoing		No
51	? U7 snRNA AAV	Planned		No
53	? U7 snRNA AAV	Planned		No

Dystrofine herstel (genetische therapie)

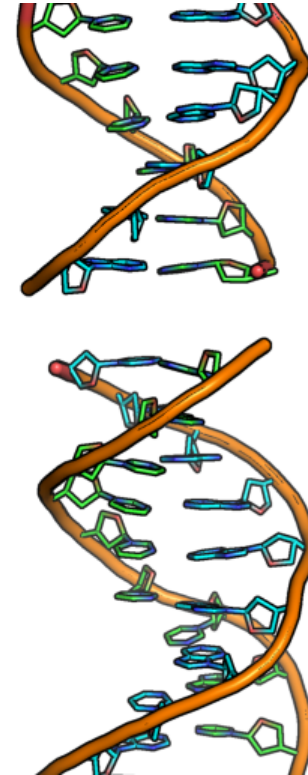
- Gen toevoeging
- Stop codon read through
- Exon skippen
- **Genome editing**

Genome editen en CRISPR/Cas9



Waarom zou je in DNA knippen?

- DNA bevat genen (eiwit code)
- DNA schade is NIET goed
- Ons DNA loopt continue schade op
- Wordt ZSM gerepareerd



DNA schade herstel

DNA schade



Herstel

Recombinatie (delende cellen) Tippex: foutloos herstel



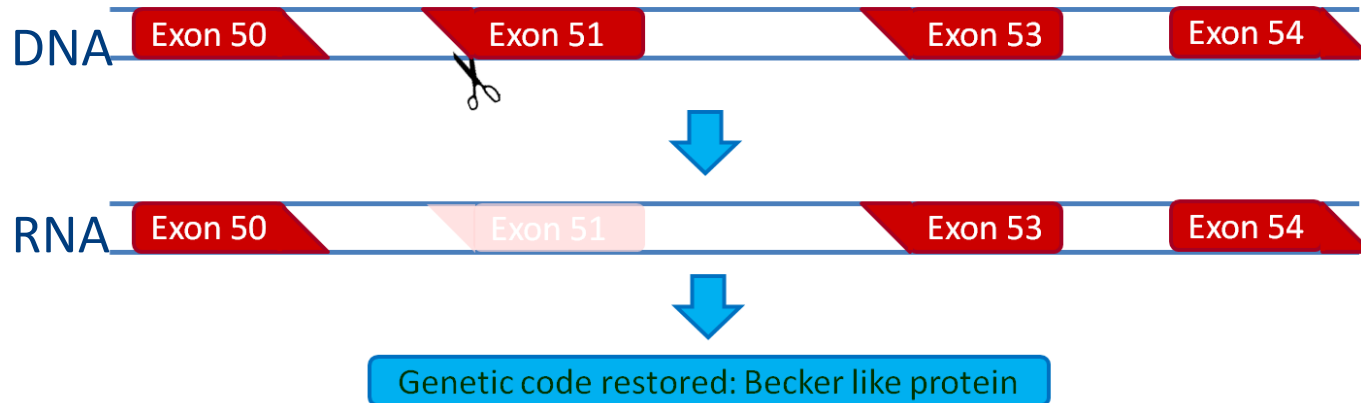
NHEJ (niet delende cellen)
Non homologous end joining
Lijm: gaat informatie verloren



DNA schade herstel in spieren

- Spier is niet delend: alleen lijm systeem werkt
- Kunt dus niet fouten herstellen, wel kleine fouten maken
- Gebruiken om permanent te exon skippen
- Exon door kleine fout 'onzichtbaar' maken voor splicing machine

Exon skippen op DNA



Mensen zijn enthousiast over genome editing

- Techniek biedt veel mogelijkheden
- Nobelprijs voor scheikunde
- Gerichte aanpassing van DNA
- Kunnen nu dingen doen die vroeger niet gingen of moeilijker waren
 - Ziekte modellen maken (cellen en dieren)
 - Therapie
- In gekweekte cellen is het eenvoudig
- Het werkt ook in Duchenne diermodellen
- Maaaaar.....

Wat nog opgelost moet worden

- Toediening
 - Schaar en GPS moet naar alle spiervezels
 - Virale vectoren (AAV)
 - Veelbelovend voor microdystrofie
 - Genome editing: twee componenten systeem en tweestapsraket
- Efficiëntie
 - Momenteel laag
 - Leidt niet tot genezing bij Duchenne: deels functioneel eiwit
- Veiligheid
 - Specificiteit Cas9 schaar

Samenvatting

- Duchenne en Becker worden veroorzaakt door dystrofine mutaties
- Therapeutische aanpakken die zijn goedgekeurd/worden gebruikt
 - Corticosteroiden (prednisone, deflazacort)
 - Ataluren (alleen stop mutaties)
 - Exon skippen (alleen in de VS, subgroepen)
- Therapeutische aanpakken in ontwikkeling
 - Verbeteren pathologie (Duchenne en Becker)
 - Dystrofine herstel (Duchenne)
- Multidisciplinaire zorg is iets wat NU kan en bewezen ziektevertragend werkt