

PESTILANCE



Leids Universitair
Medisch Centrum

Overzicht therapieën in ontwikkeling voor Duchenne spier dystrofie

Annemieke Aartsma-Rus
April 2022



Dystrofine

Gezond



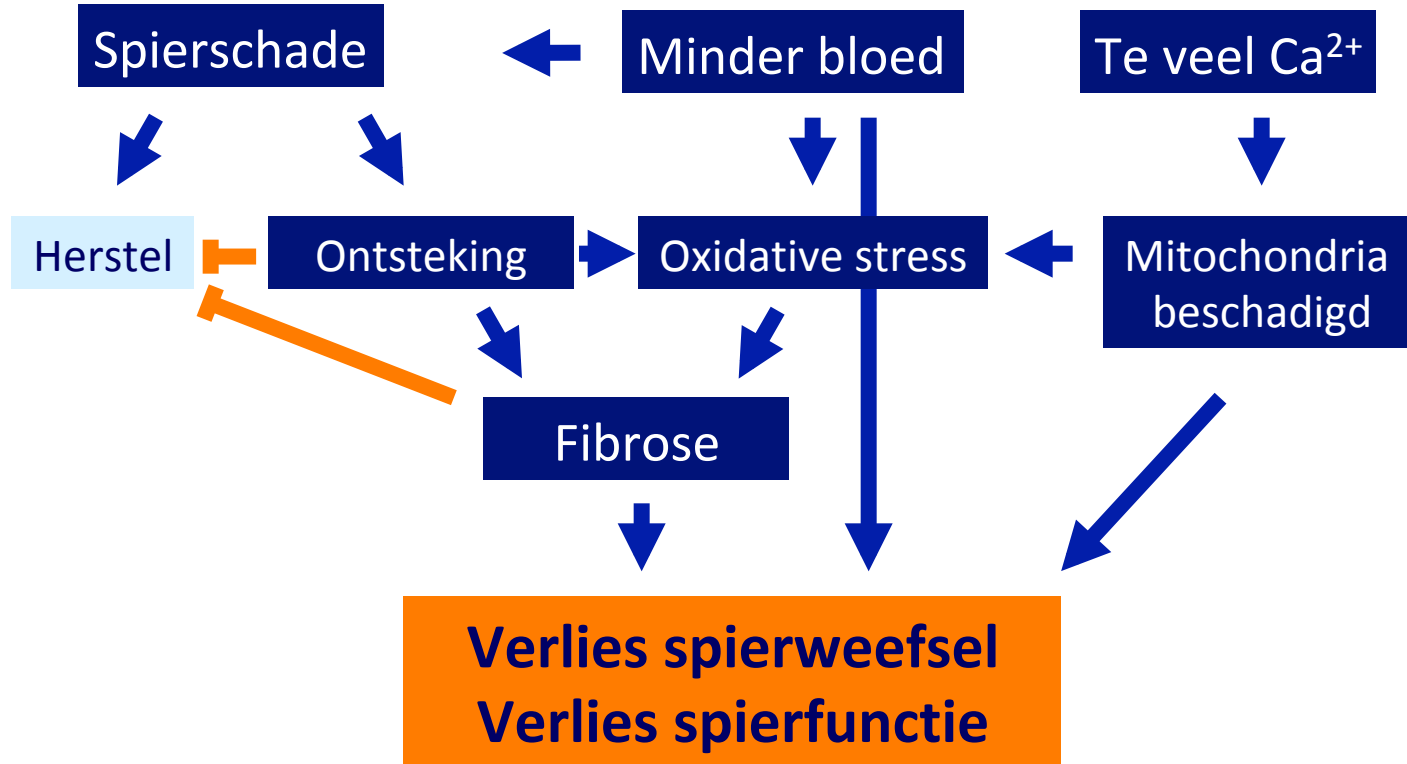
Duchenne



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

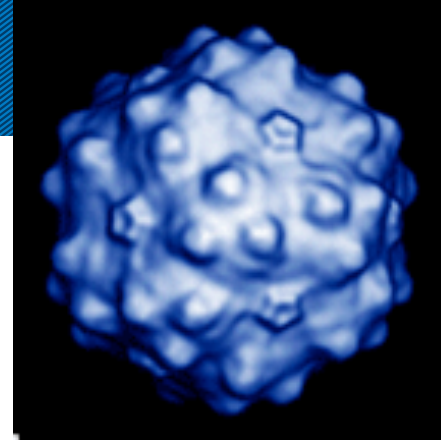
Therapeutische mogelijkheden

- **Herstel dystrofine**
 - **Gen therapie (microdystrofine)**
 - **Exon skippen**
 - **Ataluren/Translarna (stopcodon readthrough)**
- **Aangrijpen op pathologische processen**
 - **Trager ziekte proces**

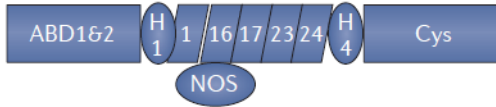
Gentherapie

Gen toevoeging: micro-dystrofine

- 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)
 - AAV9 en AAV74 gebruikt voor Duchenne
 - AAV9/74 'negatief' voor behandeling



Micro-dystrofine klinische studies



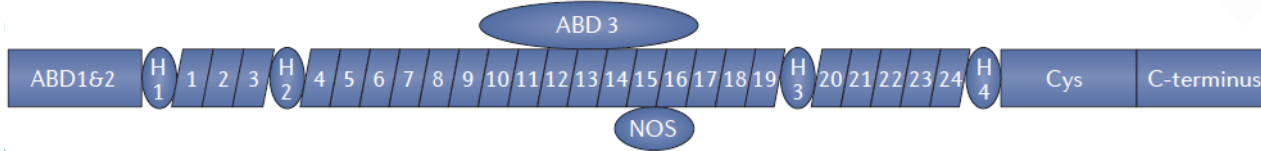
Sarepta/Roche/Genethon

Pfizer

Solid



Nature Reviews | **Ne**



Huidige stand van zaken

- Klinische studies Solid, Pfizer, Sarepta/Roche en Genethon
- Alleen in patienten die 'seronegatief' zijn voor AAV9/74
- Algemene bevindingen (~100 Duchenne patiënten)
 - Micro-dystrofine in spieren (5-80% vezels, 1-74% normaal)
 - Bijwerkingen
 - Ernstig tot zeer ernstig (1 overleden patiënt)
 - Dosis afhankelijk (micro-dystrofine expressie ook)
 - Leeftijdsafhankelijk (ouder, meer kans op bijwerkingen)

- Acuut
 - Ernstig overgeven, leverschade, nierfalen, sepsis, overlijden
- Later
 - Spierafbraak (rhabdomyolyse) en hartontsteking (myocarditis)
 - Immune reactie tegen micro-dystrofie
 - Alleen bij patiënten met grote deletie aan begin van het gen
 - Waarom deze patiënten wel en anderen niet?

Immuun reactie microdystrofine

- Immuun reactie tegen lichaamsvreemde eiwitten
- Duchenne patiënten: geen dystrofine
- Waarom niet bij iedereen anti-micro-dystrofine reactie?
 - Kleinere isovormen: >99% patiënten maken laatste stuk
 - Locatie mutatie: meeste patiënten maken begin dystrofine
 - Behalve patiënten met deletie begin gen



En nu?

- Overleg geweest bedrijven, wetenschappers en patiënten organisaties om probleem te bespreken
- Nieuwe inclusie criteria (geen deleties begin gen)
 - Exacte regio's verschillen per bedrijf
- Onderzoek hoe deze reactie te voorkomen en/of te voorspellen

Gen therapie per bedrijf

- Pfizer (fordadistrogene movaparvovec)
 - Fase 1b studie (ambulant en niet ambulant): on hold
 - Fase 2 studie (2-4 jaar): gepland
 - Fase 3 studie (ambulant): gaande in VS en Europa
 - Fase 3 studie (niet ambulant): gepland
- Fase 3 studies: placebo groep krijgt gen therapie na 1 jaar

Gen therapie per bedrijf

- Sarepta/Roche (delandistrogene moxeparvovec)
 - Fase 3 studie gaande (ambulante patiënten)
 - Geen patiënten met deletie voor exon 18 of van exon 45
 - Placebo groep behandeld na 1 jaar
 - Fase 2 studie (ambulant en niet ambulant) gaande

Gen therapie per bedrijf

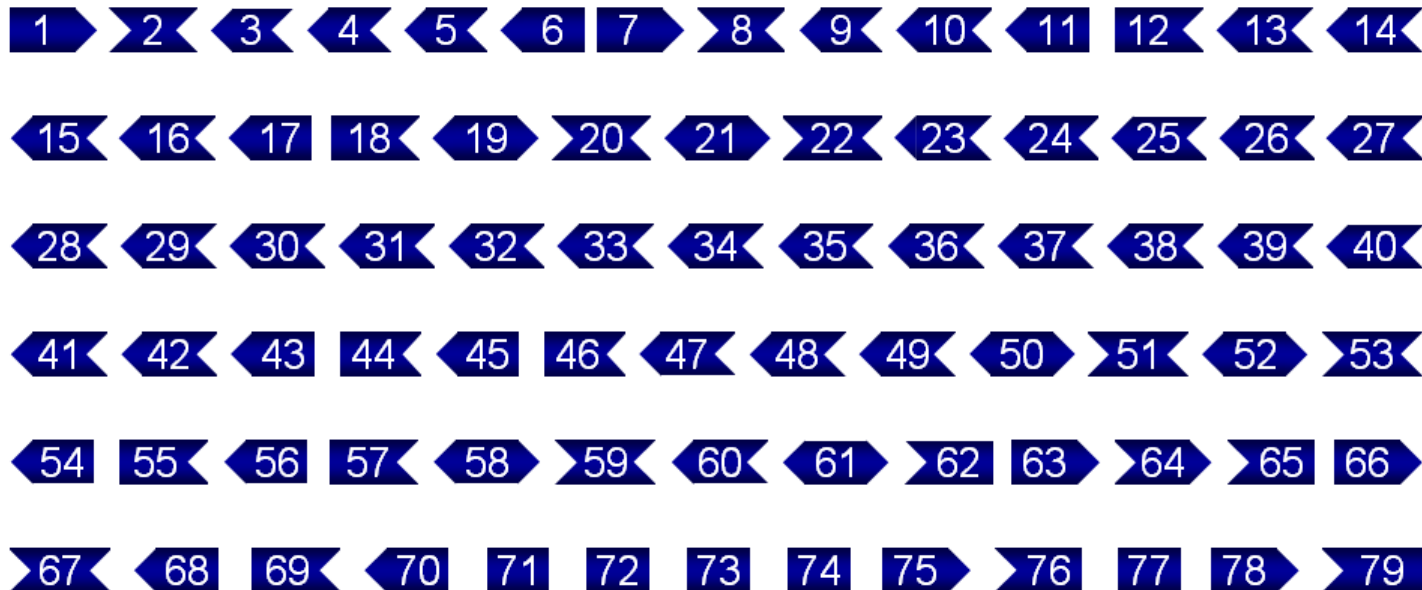
- Solid (SGT-001)
 - 9 patiënten behandeld (meerdere 'holds')
 - Fase 3 studie gepland
 - Nieuw gen therapie product (SGT-003) in ontwikkeling
- Genethon
 - AAV8, lagere dosis andere bedrijven
 - 1 patiënt behandeld
 - On hold

Wat is nog niet duidelijk?

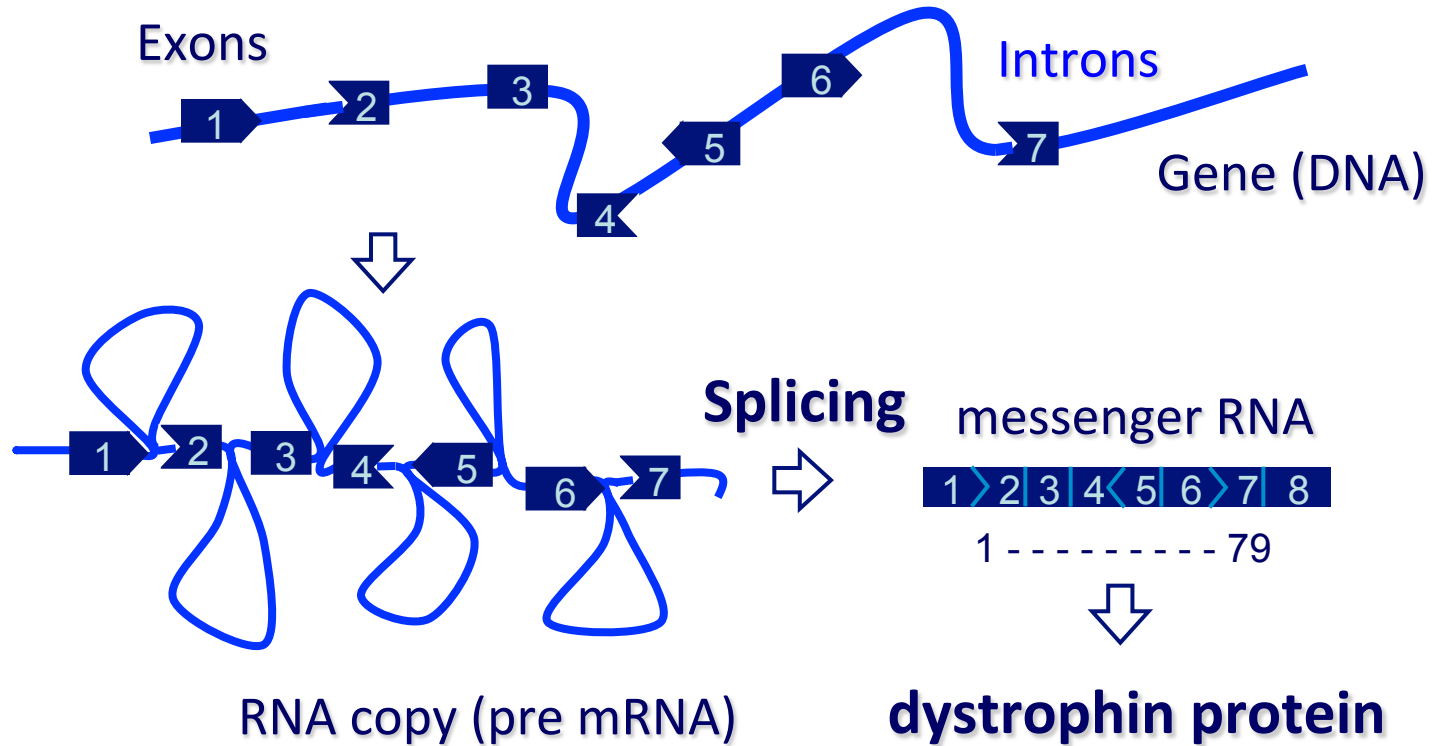
- Zijn micro-dystrofines functioneel?
 - In proefdieren ja (maar die lopen op 4 poten)
 - In mensen: vergelijking natuurlijk beloop
 - Bij micro-dystrofine studies hoge dosis steroiden → beïnvloed ziekte
 - Placebo-gecontroleerde studie nodig → nu gaande
- Immune reactie tegen AAV (voor behandeling en door behandeling)
- Hoe lang blijft micro-dystrofine tot expressie komen?
- Kan/moet behandeling worden herhaald?

Exon Skippen

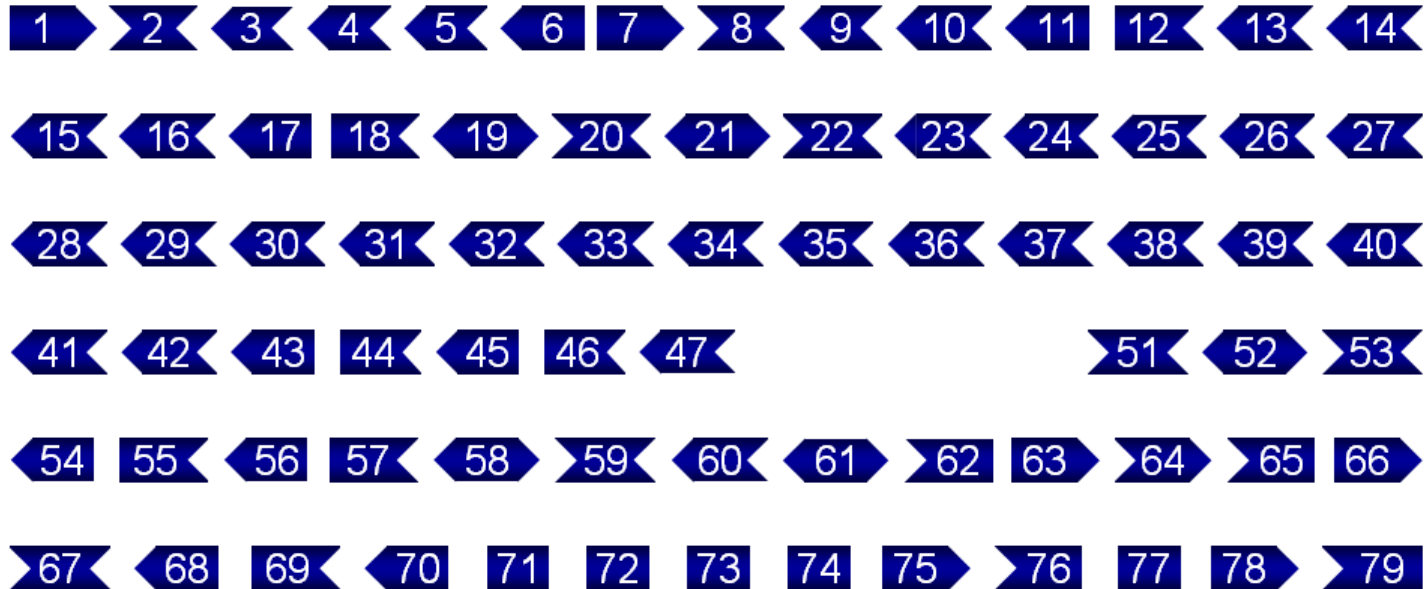
Exonen



Splicing



Duchenne: code verbroken



Exon 48-50 deletie



Code onleesbaar

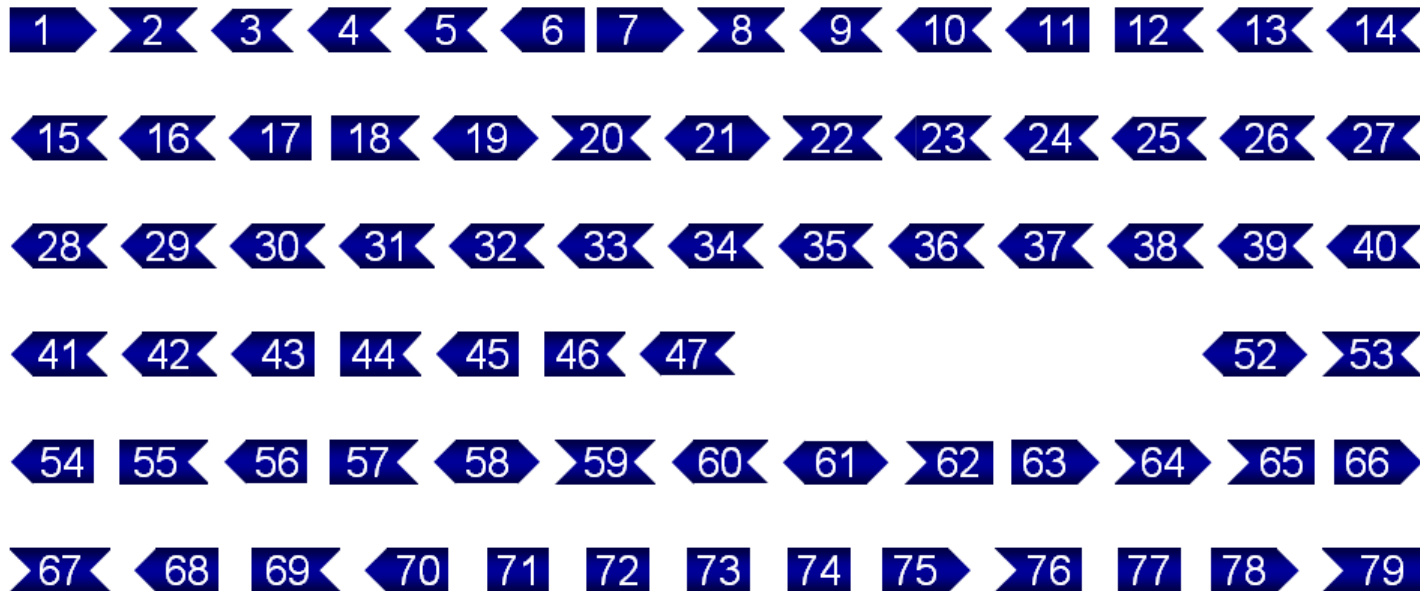


Eiwit vertaling stopt vroegtijdig



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%

AONs stand van zaken

- 4 AONs goedgekeurd (VS en Japan, niet in Europa)
 - Exon 51, 53 en 45
- Op basis van dystrofine herstel (<1-5%)
- Functionele effecten nog niet duidelijk
- Extra klinische studies nodig om uit te sluiten
- Duidelijk: ruimte voor verbetering
- Veel gaande: update per bedrijf/aanpak

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
- Opname spieren vrij slecht
 - Conjugaten
 - Spier specifiek of algeheel beter opname

- 3 goedgekeurde AONs (eteplirsen (exon 51), golodirsen (exon 53) en casimersen (exon 45))
- Testen of behandeling leidt tot trager ziektebeloop
 - Exon 51: Mission studie: hogere doses eteplirsen; 3 jaar
 - Exon 45/53: Essence studie; 2 jaar
 - Placebo gecontroleerd
 - Alleen ambulante patienten

Sarepta 2

- SRP-5051
- Eteplirsen met peptide conjugaat (arginine rijk peptide)
- Dosering studie afgerond: 30 mg/kg optimal
 - Meer skip, meer dystrofine dan eteplirsen alleen
 - Hypomagnesemia gezien (supplementeren)
- Nu placebo-gecontroleerde studie gaande
 - Patienten uit doseringsstudie en nieuw patienten
 - Lange termijn effecten functie en veiligheid (vooral nier)



Pepgen

- Exon 51 morfolino met conjugaat
- Zelfde principe als SRP-5051 maar iets ander conjugaat
 - Zien ook hypomagnemesia in diermodellen
- Bereiden klinische studies voor (2023)
- Bereiden ook studies met exon 53 AONs voor



NS Pharma/Nippon Shinyaku

- Viltolarsen (exon 53)
- Racer 53 fase 3 studie is gaande
- Voorbereidend werk voor exon 44, 45, 50, 51 en 55
skippen gaande in Nippon Shinyaku labs

Dyne en Avidity : betere spieropname

- Nog niet in trials
- Conjugaat: (stuk) antilichaam tegen transferrine receptor
- Meer skip met conjugaat in diermodellen
- Dyne: Exon 51 AON (morfolino)
- Avidity: Exon 44 AON (morfolino)
 - Bereiden ook studies met exon 45 en 51 AONs voor
- Plannen allebei klinische studies

Wat komt er verder nog aan?

- BioMarin
 - Bereiden nieuwe exon 51 skip studie voor (drisapersen 2.0)
 - Werken ook aan exon 44 en exon 45 AONs
 - Geen conjugaten, betere chemie dan drisapersen: lagere dosis, meer effect
- Entrada
 - Cyclisch conjugaat → betere opname
 - Bereiden exon 44 skip trial voor

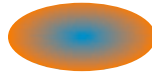
Nadelen exon skippen

- Mutaties specifieke aanpak (subgroepen)
- Niet goedgekeurd in Europa
- Herhaalde toediening nodig (wekelijks intraveneus)
 - Alternatief: AON gen toedienen
 - Audentes/Astellas en Colombus (3^e patiënt behandeld)

Exon	Dosis	Fase 1	Fase 2/3	Goedkeuring?
2	3.10 ¹⁴ mg/kg U7snRNA AAV	Gaande		Nee
51	? U7 snRNA AAV	Gepland		Nee
53	? U7 snRNA AAV	Gepland		Nee

Stopcodon readthrough

Stop codon read through



Voorwaardelijke goedkeuring (2014)



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

Voorwaardelijke toelating geneesmiddel ataluren (Translarna®) bij de behandeling van spierdystrofie voor Duchenne

De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft in oktober 2021 besloten om ataluren (Translarna®) tijdelijk en onder voorwaarden toe te laten tot het basispakket. Daarmee neemt hij het advies van Zorginstituut Nederland over. Ataluren is geregistreerd voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne. Dat is een zeldzame en progressieve spierziekte bij kinderen. De komende 2,5 jaar wordt er aanvullend onderzoek uitgevoerd naar de effectiviteit van het geneesmiddel. Na deze periode zal het Zorginstituut op basis van de nieuwe data beoordelen of ataluren in aanmerking komt voor definitieve toelating tot het basispakket of niet.

Translarna: voor wie?

- Ambulante patienten met stopcodon mutaties (nonsense mutaties)
- ~13% van alle mutaties
- Leesraam moet intact zijn (dus geen deletie/duplicatie mutaties)

Nonsense mutation (10%)



Small mutation within exon (insertion, deletion) (7%)



Welke studies in Nederland?

(zie ook presentatie Erik Niks)

Overzicht klinische studies

Gaande

- Viltolarsen (exon 53 AON, alleen voor bepaalde mutaties)
- Givinostat

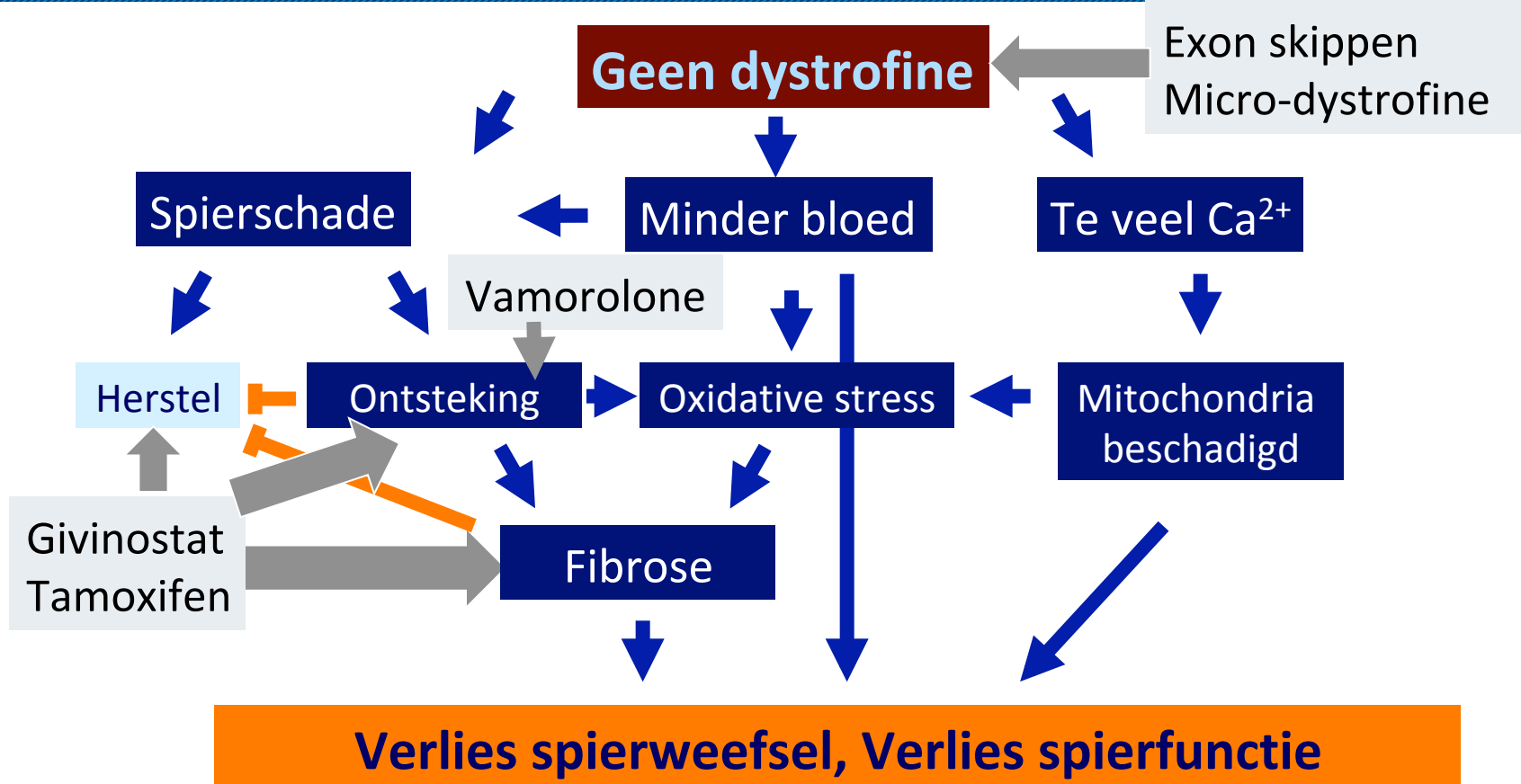
In aantocht

- Pfizer gen therapie
- Eteplirsen hoge dosis (exon 51 AON, alleen voor bepaalde mutaties)
- SRP-5051 (exon 51 AON met peptide, alleen voor bepaalde mutaties)

Afgerond

- Vamorolone
- Tamoxifen

Aangrijppunt therapieën



Samenvatting

- Duchenne medicijn op de markt in Nederland
 - Voor subgroup patienten
- Veel klinische studies gaande
 - Ook in Nederland
- Veel gebeurd/ aan het gebeuren voor exon skippen en gentherapie
 - Gen therapie: 'terra incognita', nieuwe ontdekkingen
 - Exon skippen: moet beter
- Goede zorg blijft heel belangrijk