



Leids Universitair
Medisch Centrum

Overzicht van ontwikkelingen in Duchenne therapie onderzoek Dystrofine herstel en andere therapieën

Annemieke Aartsma-Rus
June 2023



Disclosures

- 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, Eli Lilly, Astra Zeneca, Eisai, Sarepta Therapeutics, Takeda, Regenxbio, Splicesense, Galapagos, Global Guidepoint and GLG consultancy, Grunenthal, Wave and BioClinica. Remuneration paid to LUMC
- Member of the scientific advisory boards of ProQR, Sarepta Therapeutics, Hybridize Therapeutics and Silence Therapeutics. Remuneration paid to LUMC
- LUMC received speaker honoraria from PTC Therapeutics, Alnylam and BioMarin Pharmaceuticals

Dystrofine

Gezond



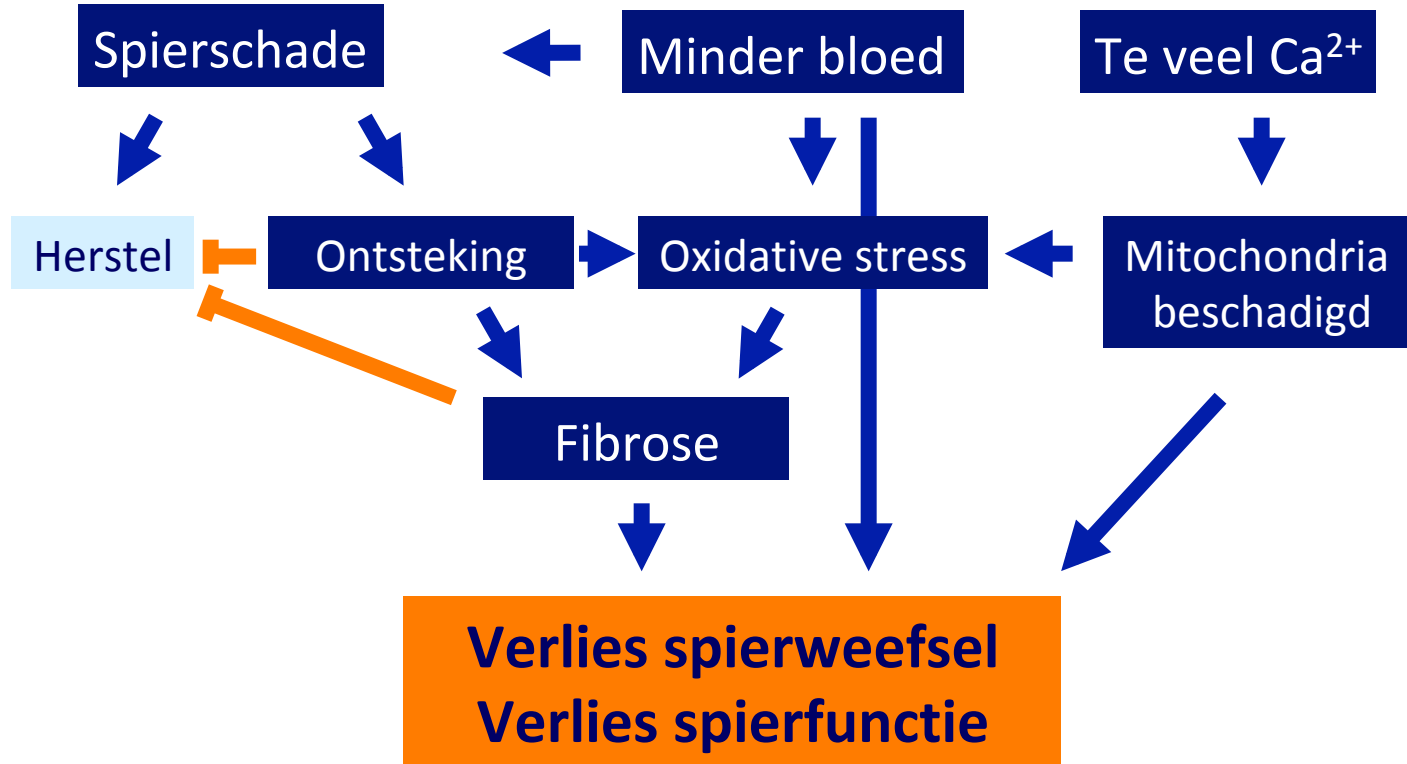
Duchenne



Becker



Duchenne: Geen dystrofine



Therapeutische mogelijkheden

- **Herstel dystrofine**
 - Meerdere opties
 - Focus op recente ontwikkelingen
 - **Gen therapie**
 - **Exon skippen**
 - Genome editing
- **Aangrijpen op pathologische processen**
 - Trager ziekte proces
 - Focus op recente ontwikkelingen

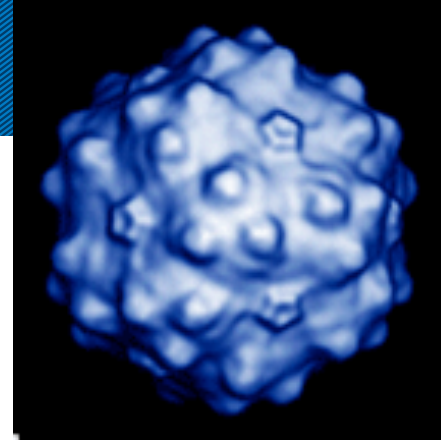
Algemeen probleem spierziektes

- We hebben veel spieren
- 30-40% lichaamsgewicht is spier
- Spier is niet een orgaan
- We hebben >700 skelet spieren
- Bijna allemaal aangedaan in Duchenne
- Moeten de meerderheid van spiervezels in de meerderheid van spieren bereiken: hoge dosis

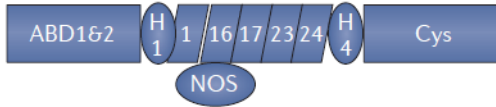
Gen therapie

Gen toevoeging: micro-dystrofine

- Voeg kopie genetische code dystrofine toe aan cellen
- Virale vectoren nodig
- AAV gaat specifiek naar spierweefsel
- Beperkte capaciteit
- 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



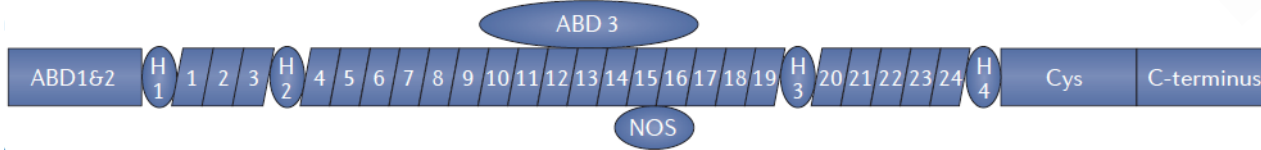
Sarepta/Roche/Genethon

Pfizer

Solid



Nature Reviews | **Ne**



Waar staan we nu?

- Klinische studies Solid, Pfizer, Sarepta/Roche en Genethon
- Alleen in patienten zonder antilichamen tegen AAV9/7.4/8
- Algemene bevindingen (~150 Duchenne patiënten)
 - Micro-dystrofine expresies in spieren (5-80% vezels, 1-74%)
 - Bijwerkingen
 - Ernstig tot zeer ernstig (1 overlijden)
 - Dosis gerelateerd (net als micro-dystrofine niveaus)
 - Leeftijds gerelateerd (ouder meer risico)

- Acuut
 - Misselijkheid, leverschade, nierfalen, sepsis, door
- Later
 - Spierafbraak en myocarditis
 - Immuun reactie tegen micro-dystrofine
 - Alleen in patienten met deletie in begin gen
 - Hoe komt dit?

Immuun reactie micro-dystrofine

- Immuun systeem reageert op vreemde eiwitten
- Duchenne patienten maken geen dystrofine
- Waarin hebben niet alle Duchenne patienten een immuun reactie?
- Kleinere dystrofine isovormen: >99% van patienten
- Begin van dystrofine: meeste patienten
- Behalve patienten met deletie aan begin gen



Nog onduidelijk

- Hoe functioneel zijn micro-dystrofine?
 - Muis/hond vs muis
 - Placebo studies gaande en gepland
 - FDA uitspraak over Sarepta micro-dystrofine 22 juni
- Hoe lang blijft micro-dystrofine in spieren aanwezig?
- Immune reactie op AAV (voor en door behandeling)
- Immune reactie op micro-dystrofine (mutatie begin gen)



Exon Skipping

Exon skippen: code herstellen



Code hersteld



Deels functioneel dystrofine

Stand van zaken

- 4 AONs goedgekeurd (USA/Japan/Israel)
 - Exon 51, 53 & 45 → 30% patienten
- Op basis van dystrofine herstel(<1-5%)
- Studies gaande om effect op ziektebeloop te testen
- Duidelijk: kan/moet beter
- Bottleneck: AON opname spier/hart
Toepasbaarheid

Delivery to muscle

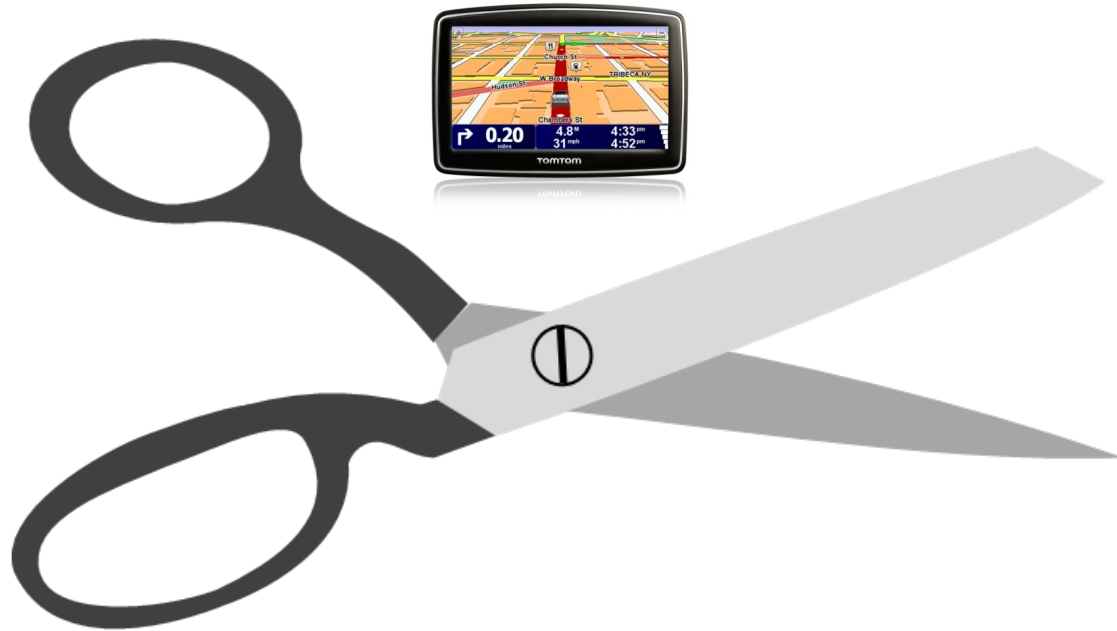
- Meer opname (niet weefsel specifiek)
 - Arginine rijke peptides: Sarepta, Pepgen, Entrada
 - Schadelijk voor nieren
 - Therapeutic window?
- Spierspecifieke opname
 - Transferrine receptor antibodies: Avidity, Dyne
 - Antibodies voor antibodies?
 - Specificiteit niet 100%
 - Avidity myotone dystrofie studie on hold

Trials overzicht exon skippen wereldwijd

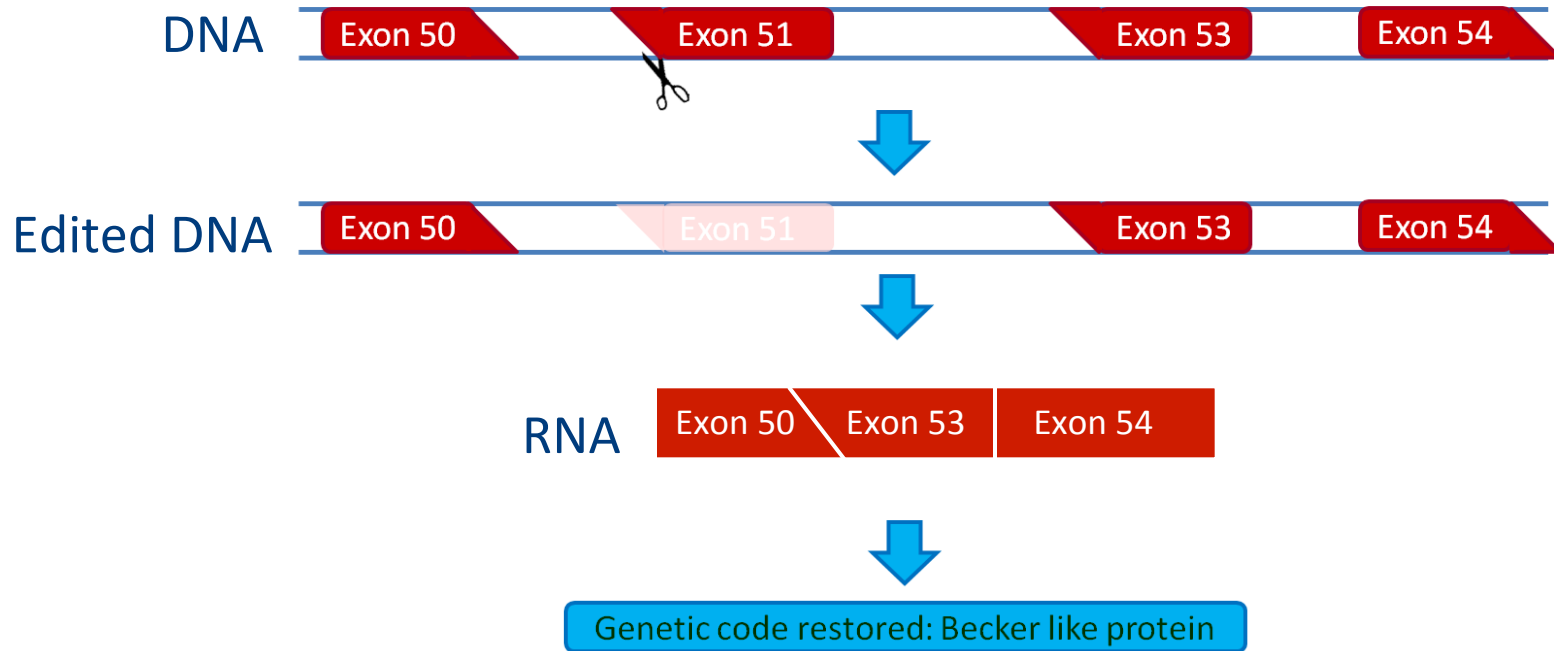
Exon	Mutaties	FDA appr	Lopende studies	Geplande studies
51	14%	1 (Sarepta)	3 (Sarepta, Dyne) In NL: hoge dosis eteplirsen & pPMO	2 (BioMarin, Pepgen)
45	9.0%	1 (Sarepta)	1 (Sarepta)	0
53	8.1%	2 (Sarepta, NS Pharma)	3 (Sarepta, NS Pharma, Wave) In NL: viltolarsen	0
44	7.6%	0	1 (NS)	2 (Entrada, Avidity)
50	3.8%	0	0	0
43	3.1%	0	0	0
2	<1%	0	1 (Colombus)	0

Genome editing

Genome editing and CRISPR/Cas9



Making exon invisible



Preklinische stadium

- Nobel Prize voor scheikunde (niet geneeskunde!)
- Therapeutisch potentieel voor Duchenne
- Verwachte effect
 - Afhankelijk van behandeling
 - Hoeveel spieren bereikt
 - Geen normal dystrofine gemaakt
- Nog veel onduidelijk/verbetering nodig
 - Toediening (AAV nodig)
 - Veiligheid (verkeerde edits & AAV)
 - Afweer reactie: AAV een autoimmuun reactie op Cas9 (schaar?)

Gevolgen van hype



[Home](#) [News](#) [Videos](#) [Partners](#) [CME/CE](#) [Conferences](#) [Subscribe](#)



DMD Patient Dies in CRISPR Gene Therapy Trial Led By Nonprofit Biotech Cure Rare Disease

November 7, 2022

[Alicia Bigica](#)



The trial was launched through a partnership between Cure Rare Disease and UMass Chan Medical School.

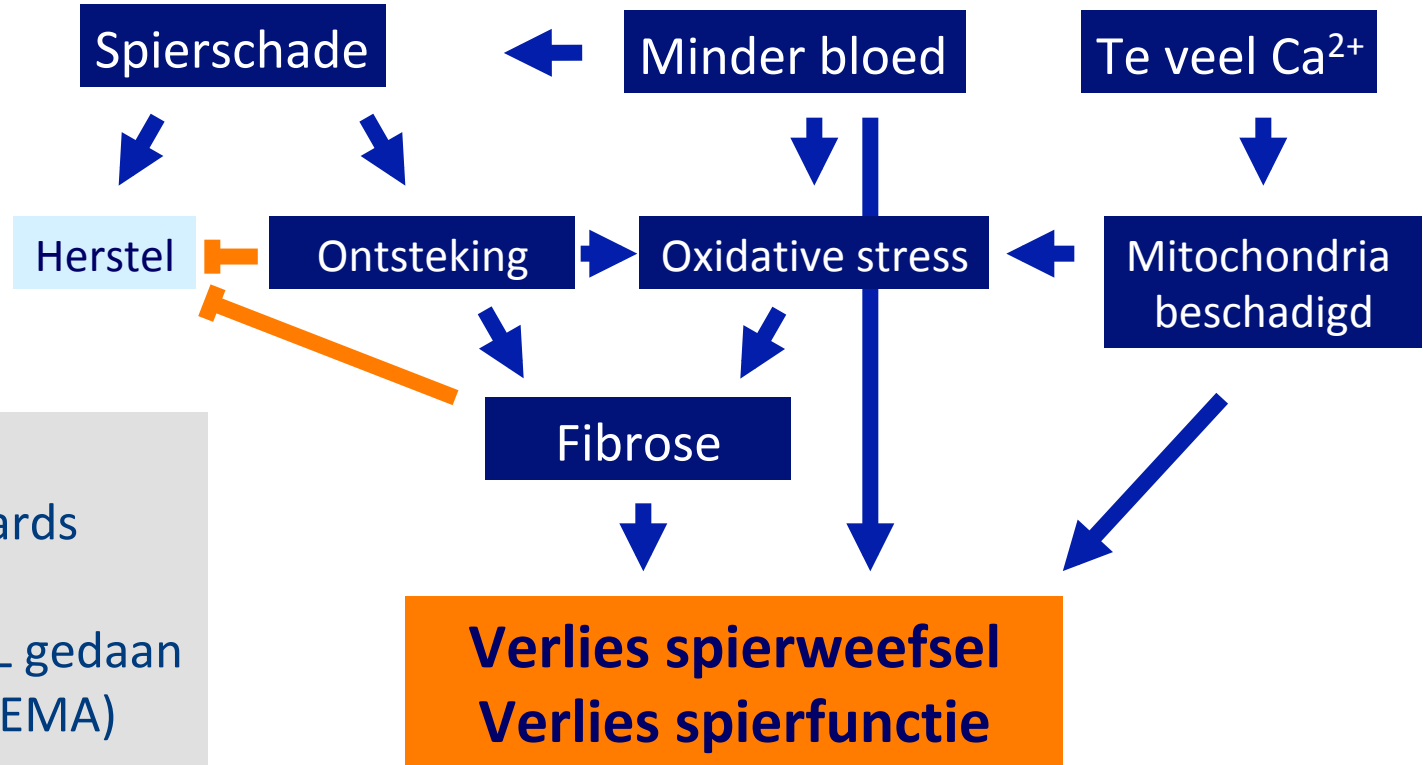
Terry Horgan, the primary patient in an N-of-1 clinical trial evaluating a CRISPR-based [gene therapy](#) for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD), has died, according to an announcement from Cure Rare Disease, the nonprofit biotech sponsoring the trial.¹

Horgan is the brother of Cure Rare Disease founder Rich Horgan, who started the nonprofit to help identify a potential treatment for his brother, who was diagnosed with the degenerative neuromuscular disorder in 1999.

Back in August, the FDA gave the nonprofit the go-ahead to proceed with the trial (NCT05514249),² which involved the intravenous

Pathologie behandelen

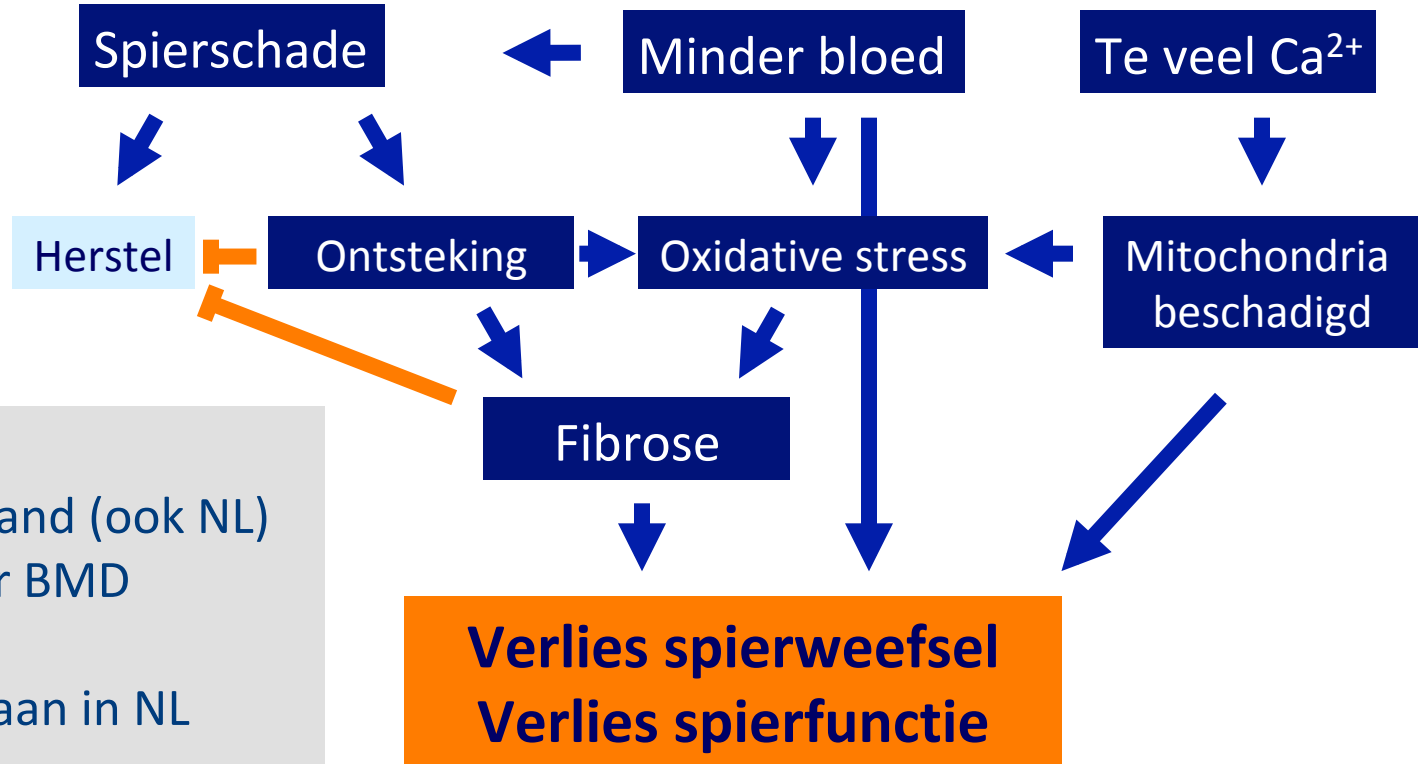
Verminderen ontsteking



Steroiden

- Care standards
- Vamorolone
- Studie in NL gedaan
- MAA (FDA/EMA)

Spierkwaliteit verbeteren



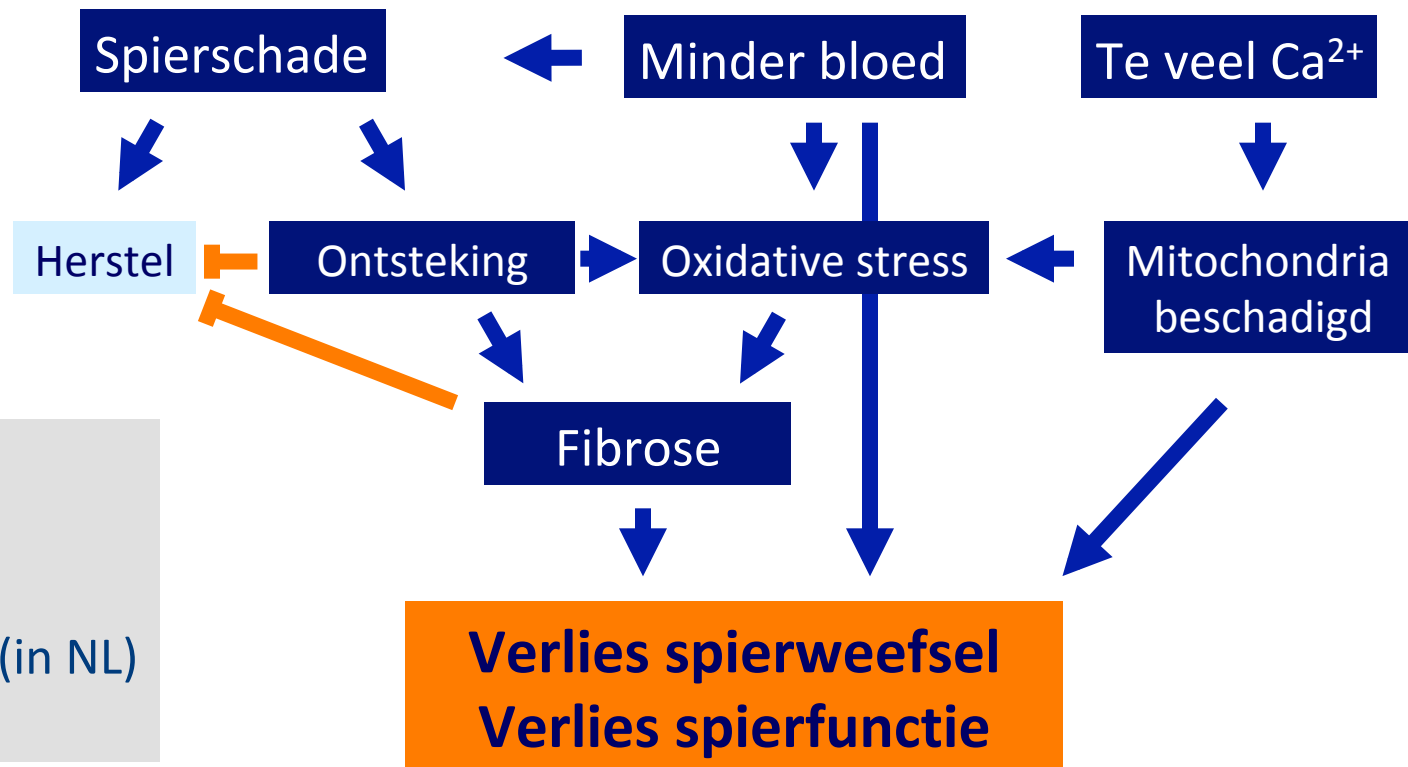
Edgewise

- Studies gepland (ook NL)
- Gaande voor BMD

Tamoxifen

- Studied gedaan in NL
- Werkte niet

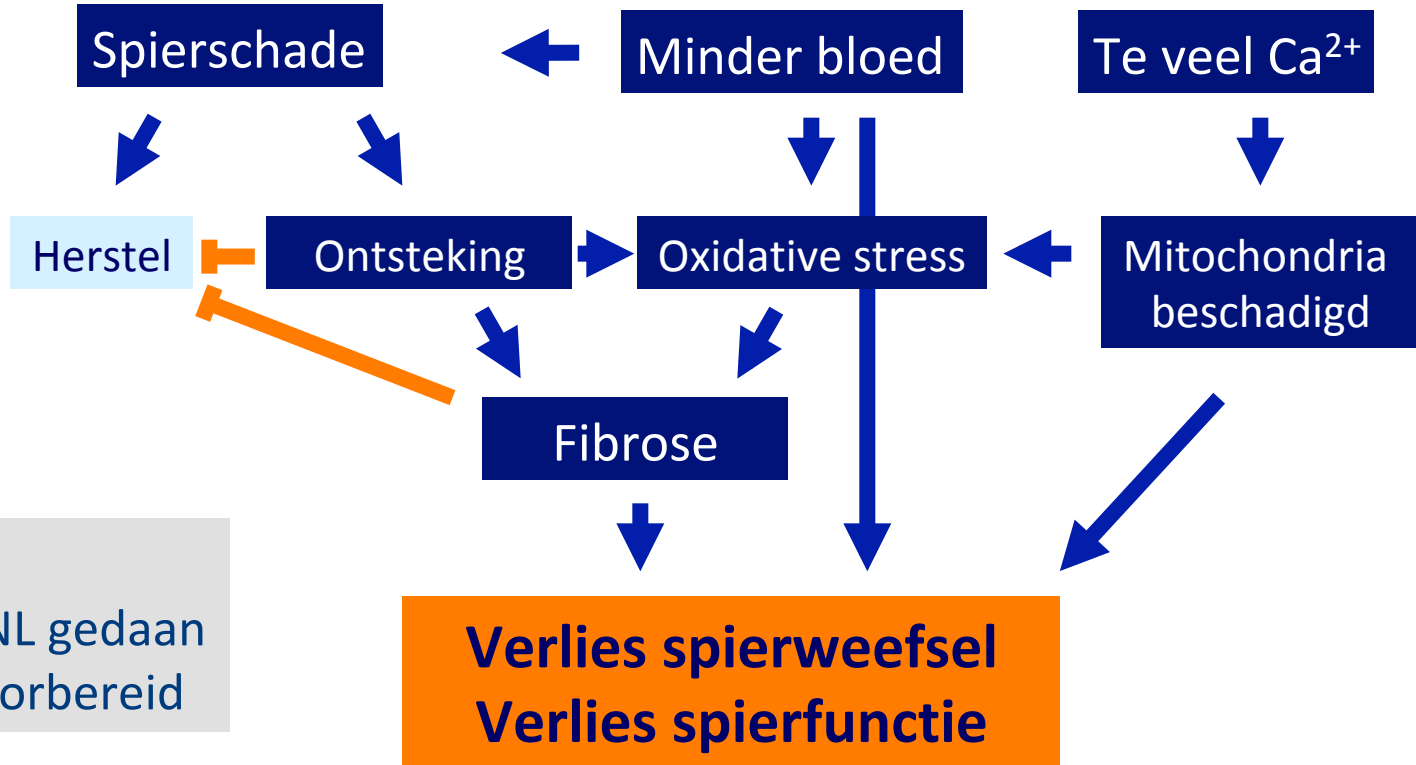
Anti-oxidant / anti-fibrose



Mitodrugs

- Trials gepland
Pamrevlumab
- Trials gaande (in NL)

Verschillende pathways



Givinostat

- Ook in NL gedaan
- MAA voorbereid

Samenvatting

- Mogelijk om dystrofine te herstellen in Duchenne patienten met exon skippen en AAV micro-dystrofine
- Ruimte voor verbetering
- Genome editing in preklinische stage
- Pathologie gerichte aanpakken laten trager ziekte beloof zien in klinische studies
- Markt aanvragen gaande/voorbereid (vamorolone/givinostat)
- Wereldwijd werken heel veel mensen aan de zorg en het onderzoek naar Duchenne en behandelingen

Thank you!

