

# DMD onderzoek overzicht

Het overzicht is geschreven door Annemieke Aartsma-Rus (Professor, Leids Universitair Medisch Centrum) en vertaald door Michelle Reneerkens (wetenschapscoördinator, Duchenne Parent Project NL). Het originele overzicht in het Engels, bijgewerkt in augustus 2023, is te vinden op: <https://treat-nmd.org/resources-support/research-overview/dmd-research-overview/>

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

**Dit overzicht in het Nederlands is in december 2023 bijgewerkt.**

## 1. Introductie

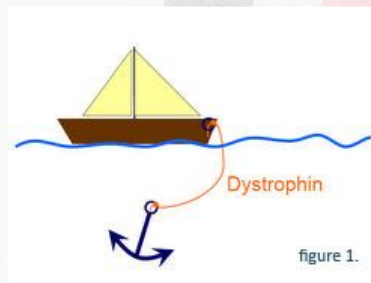
Het doel van dit overzicht is om patiënten en ouders te informeren over de verschillende therapieën voor de Duchenne spierdystrofie (DMD) die momenteel worden onderzocht, om de voor- en nadelen van elke aanpak te beschrijven en om de hindernissen die moeten worden overwonnen op te sommen voordat deze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

### *Opmerking*

Er wordt veel onderzoek gedaan naar therapieën voor Duchenne en het onderzoeksveld 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.

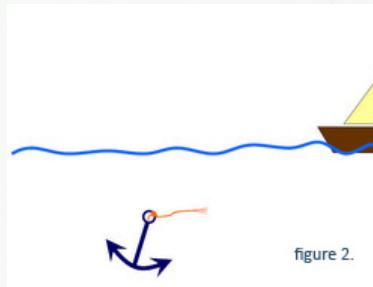
### 1.1 Het probleem

Duchenne spierdystrofie wordt veroorzaakt door mutaties (genetische fouten) die de genetische code van het DMD-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).



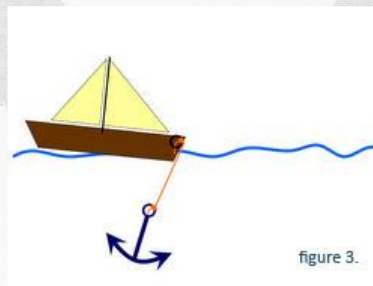
*Figuur 1*

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.



*Figuur 2*

Mutaties in het DMD-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.



*Figuur 3*

## 1.2 Therapeutische ontwikkelingen

Er zijn verschillende 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. Bovendien is het een uitdaging om te beslissen wanneer de overstap van studies in cellen en dieren naar mensen moet plaatsvinden. Dit besluitvormingsproces kan worden gefaciliteerd door bijvoorbeeld de TREAT-NMD adviescommissie voor therapieën (TACT).

## 1.3 Mogelijke oplossingen

- Gentherapie
- Celtherapie
- Medicijnen
- Mutatie specifieke therapieën

## 2. Gentherapie

*Huidige status: Een eerste gentherapie is goedgekeurd in de VS. De microdystrofine-gentherapie van Sarapta (Elevidys, delandistrogene moxeparvovec) is goedgekeurd (via de Accelerated Approval Pathway) door de US Food and Drug Administration (FDA in VS) voor patiënten van 4-5 jaar oud zonder een deletie waarbij exon 8 of 9 betrokken is. De goedkeuring is alleen gebaseerd op de expressie van microdystrofine. Functionele effecten moeten nog worden bevestigd, dat wil*

zeggen, er moet gekeken worden of het ook daadwerkelijk effect heeft op het progressieve verlies van spierfunctie.

#### *Doel*

Een gezond gen leveren aan Duchenne-spiereen om een normale dystrofineproductie mogelijk te maken.

#### *Uitdaging 1 - toediening van het gen aan de spieren*

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 1*

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 genterapie 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 - het vinden van de juiste virale vector*

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 DMD-gen te injecteren.

#### *Oplossing 2*

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 (d.w.z. het veroorzaakt geen ziekte). Ongeveer 50% van mensen is in het verleden besmet geraakt met een AAV-virus zonder dit te beseffen. Er zijn veel verschillende soorten AAV (zogenoemde serotypen). Voor Duchenne worden serotypen gebruikt die naar de skeletspieren en het hart gaan.

#### *Uitdaging 3 - de genetische code van dystrofine klein genoeg maken*

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

#### *Oplossing 3*

Wetenschappers hebben geprobeerd om het kleinst mogelijke DMD-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. Dit microdystrofine bevat slechts ~32% van het volledige dystrofine-eiwit en is kleiner dan de dystrofines die bij Becker-patiënten worden aangetroffen. In het Duchenne-muismodel (mdx-muis) resulteerde behandeling met microdystrofine bevattende AAV-virussen in een verbeterde spierkwaliteit en -functie.

#### *Uitdaging 4 - Immuunrespons*

Als het lichaam een virus ontdekt, ontstaat er een immuun reactie, om het virus weg te jagen. Omdat het lichaam niet weet dat het AAV-microdystrofine goede bedoelingen heeft, zal er een immuunreactie op de virussen plaatsvinden. Deze immuunreactie zal moeten worden voorkomen.

#### *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 geweest met een subtype van AAV (serotype), een virus wat van nature voorkomt. Deze personen hebben antilichamen tegen AAV die zouden voorkomen dat ze

virale vectoren van dat specifieke subtype zouden kunnen ontvangen. Aangezien er een enorme hoeveelheid virussen wordt gebruikt voor AAV-microdystrofie-getherapie (ongeveer 400 keer meer dan het aantal erythrocyten, rode bloedcellen, in een lichaam), zou de immunrespons zeer gevaarlijk en potentieel dodelijk zijn. Het percentage mensen met AAV-antilichamen varieert per regio (bijvoorbeeld 20-50% in de westerse wereld, maar hoger in Azië) en per serotype (bijv. hoger voor AAV2 dan AAV74). Manieren om een immunrespons op de AAV-deeltjes te vermijden worden onderzocht, men zou bijvoorbeeld de antilichamen uit het bloed kunnen filteren. Dit proces wordt plasmaferese genoemd. Voorlopig zijn Duchenne-patiënten met antilichamen tegen AAV uitgesloten van klinische studies met AAV-microdystrofie of behandeling met microdystrofie.

#### *Componenten van een virale vector voor getherapie*

Het getherapieproduct bestaat uit de virale vector (AAV) en het gen dat wordt toegediend. Voor Duchenne is dit een microdystrofiegen met een 'volume switch' (promotor die het gen aanzet) die ervoor zorgt dat de microdystrofie alleen in spierweefsel wordt aangemaakt.

Er lopen momenteel onderzoeken met vijf variaties van AAV-microdystrofie. Deze variaties verschillen in het type AAV dat wordt gebruikt, de delen van dystrofie die zijn geselecteerd voor de microdystrofieversies en de gen 'switch' die wordt gebruikt om een juiste expressie van de microdystrofie in de skeletspieren en het hart te garanderen.

#### *Samenvatting van de klinische ontwikkeling*

Tot nu toe zijn >150 Duchenne-patiënten behandeld met AAV-microdystrofie. Gedetailleerde bevindingen van elke studie en resultaten worden hieronder per bedrijf weergegeven. De algemene bevindingen zijn echter als volgt:

- Microdystrofie wordt hersteld in 5-80% van de spiervezels op een niveau van 1-74% van normaal. Hogere doses virus resulteren in hogere niveaus van microdystrofie.
- AAV-getherapie kan leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals ernstige misselijkheid en braken, leverschade, voorbijgaand nierfalen en, in twee gevallen, dood.
- De kans op deze bijwerkingen lijkt toe te nemen naarmate er grotere hoeveelheden virussen worden gebruikt. De sterfgevallen kwamen voor bij oudere patiënten (>16 jaar) en lijken het gevolg te zijn van een aangeboren immunrespons op het virus.
- Bij een subgroep van patiënten trad een immunrespons op het microdystrofie op, resulterend in rabdomyolyse (afbraak van spieren) en myocarditis (ontsteking van het hart). Dit lijkt geassocieerd te zijn met deleties aan het begin van het DMD-gen (zie ook de paragraaf '2.2 Immunrespons op microdystrofie' hieronder).

## 2.1 Klinische studies

### 2.1.1 Sarepta/Roche (SRP-9001/delandistrogene moxeparvovec/Elevidys)

In een klinische [studie](#) in Columbus, Ohio (gecoördineerd door Sarepta Therapeutics) wordt AAV-microdystrofie intraveneus (200.000 miljard virale deeltjes per kg lichaamsgewicht) toegediend aan jonge Duchenne-patiënten in combinatie met een hoge dosering corticosteroiden. Er zijn vier patiënten behandeld en de resultaten zijn [gepubliceerd](#). Er werden geen ernstige bijwerkingen waargenomen, maar bij twee patiënten braken kort na de infusie. Analyse van spierbiopten 90 dagen na behandeling liet zien dat bij elke patiënt in het merendeel van de spiervezels de microdystrofie tot expressie gebracht werd. De totale niveaus waren ~75% van de dystrofieniveaus die worden uitgedrukt in gezonde spieren.

Er lopen nog vijf klinische onderzoeken met dit getherapieproduct (genaamd SRP-9001, delandistrogene moxeparvovec of Elevidys). Voor twee daarvan zijn de resultaten gepubliceerd.

#### 1. Een placebogecontroleerde klinische [studie](#)

In deze klinische studie kregen 20 patiënten SRP-9001 (het getherapieproduct) en 21 patiënten een placebo (waarna ze alsnog SRP-9001 kregen na 48 weken). De

behandeling werd goed verdragen waarbij de meeste patiënten milde of matig ernstige bijwerkingen ondervonden. Ernstige bijwerkingen werden bij vier behandelde patiënten (ernstige afbraak van spieren, rabdomyolyse - zie de paragraaf '2.2. Immuunrespons op microdystrofine' hieronder, en verhoogde transaminasen, een teken van leverschade) en één placebopatiënt (rabdomyolyse) gemeld. Uit een biopsie genomen 12 weken na de behandeling, bleek dat de behandelde patiënten gemiddeld 20% microdystrofine produceerden. De patiënten die SRP-9001 een jaar later kregen (degene die begonnen als placebogroep) produceerden 40% dystrofine. Later werd het ontdekt dat deze groep de beoogde dosis had gekregen, terwijl degene die SRP-9001 vanaf begin kregen, een lagere dosis had gekregen, wat waarschijnlijk het lagere niveau van microdystrofine verklaart.

Geen significante verbetering in de North Star Ambulatory Assessment (NSAA) werd gezien bij behandelde patiënten vergeleken met placebo.

## 2. Een open-label studie met commercieel geproduceerde delandistrogene moxeparvovec (ENDEAVOUR-studie)

Dit is een lopend open-label [onderzoek](#) om het commercieel geproduceerde delandistrogene moxeparvovec te bevestigen. De resultaten van 12 maanden analyse voor de eerste 20 patiënten (4 tot 8 jaar) zijn [gepubliceerd](#). Een biopsie genomen na 12 weken toonde 54% microdystrofine aan. Functie kon alleen worden vergeleken worden met 'natural history' (d.w.z. het natuurlijke ziektebeloop) studies. Dit suggereert een langzamere ziekteprogressie.

Voorzichtigheid is echter geboden bij het interpreteren van de resultaten, aangezien dat de patiënten die met delandistrogene moxeparvovec worden behandeld tijdelijk worden behandeld met hogere doses corticosteroiden welke ook de ziekteprogressie kunnen vertragen.

## 3. Lopende studies met delandistrogene moxeparvovec

- Een lopende open-label [studie](#) waar veiligheid en werkzaamheid bij lopende jongens van 4 t/m 7 jaar (EMBARK) wordt onderzocht. Dit is een 'cruciale' studie die moet bevestigen dat behandeling met delandistrogene moxeparvovec de ziekteprogressie vertraagd, zoals ook werd uiteengezet in de voorwaarden van de FDA toen ze de aanpak voor 4-5-jarigen goedkeurde.
- Een lopende placebogecontroleerde fase 3 [studie](#) in ambulante en niet-ambulante patiënten (ENVISION).
- Alle patiënten die eerder in een klinisch onderzoek met delandistrogene moxeparvovec zijn behandeld zijn opgenomen in een open-label extensiestudie (vervolgstudie). Hier zullen de langetermijneffecten (gunstige effecten en bijwerkingen) worden gemonitord.

### 2.1.2 [Pfizer](#)

Tegelijkertijd is Pfizer fordadistrogene movaparvovec (voorheen PF06939926) aan het ontwikkelen. Er loopt een klinische [studie](#) waarbij twee verschillende doses AAV-microdystrofine worden beoordeeld (in deze studie worden 0,5 en 1,5 keer de dosis gebruikt die in de Sarepta-studies werd gebruikt). Er werden drie ernstige bijwerkingen gemeld: één patiënt ervoer misselijkheid en braken en twee patiënten hadden een immuunrespons tegen de virusdeeltjes. Bij één patiënt was deze respons zo ernstig dat deze tot nierschade leidde. Deze patiënt werd ook in het ziekenhuis opgenomen en had dialyse nodig. De patiënt herstelde en de nierfunctie is nu normaal. Op basis van deze gebeurtenissen is het protocol voor monitoring inmiddels aangepast. Uit een kleuringanalyse van dystrofine op een biopsie die twee maanden na de behandeling werd genomen, bleek dat ~38% van de vezels microdystrofine tot expressie bracht bij patiënten die met de lage dosis werden behandeld en dat ~69% van de vezels microdystrofine tot expressie bracht bij patiënten die met de hoge dosis werden behandeld. Massaspectrometrie-analyse onthulde dystrofieniveaus van respectievelijk ~24% en ~30%

voor de lage en de hoge dosis. Omdat er geen Western blot-analyse is uitgevoerd, is een directe vergelijking met de resultaten van Solid en Sarepta niet mogelijk.

Pfizer is een placebogecontroleerd [onderzoek](#) met 99 patiënten [gestart](#) om hun microdystrofine AAV verder te evalueren. Parallel werd een [studie](#) gestart bij ambulante en niet-ambulante patiënten. Na de ongelukkige dood van een 16-jarige patiënt is deze studie echter tijdelijk stopgezet. Pfizer heeft onlangs een klinische [studie](#) met fordadistrogene movaparvovec gestart bij patiënten van 2 t/m 3 jaar. Pfizer is ook begonnen met een open-label extensiestudie om de lange termijn voordelen en veiligheidsaspecten van gentherapie te beoordelen.

### 2.1.3 [Solid Biosciences](#)

Een studie gecoördineerd door Solid Biosciences (voorheen Solid Ventures) werd tijdelijk stopgezet nadat de eerste patiënt ernstige bijwerkingen ervoer na de infusie van het AAV-microdystrofine. De studie werd in juni 2018 opnieuw opgestart en biopsieën van de drie patiënten die de lage dosis kregen (vier keer lager dan de dosis die in de Sarepta-studie werd gebruikt) zijn geanalyseerd evenals biopsieën van de drie patiënten die de hoge dosis kregen (dezelfde dosis als in de Sarepta-studie). Dit onthulde lage niveaus van dystrofine van minder dan 5% van het normale niveau in maximaal 10% van de vezels voor de lage dosis en een dystrofieniveau van ~10% in maximaal 50% van de vezels voor de hoge dosis. Bij de eerste patiënt die met de hoge dosis werd behandeld, werden bijwerkingen gemeld, waaronder een afname van het aantal bloedplaatjes en markers die op leverschade duiden. Dit werd genormaliseerd nadat de dosis corticosteroïden was verhoogd. Het onderzoek werd in november 2019 voor de tweede keer opgeschort door de FDA, maar dit werd in oktober 2020 [weer opgeheven](#). Sindsdien zijn nog drie patiënten [behandeld](#), zonder ernstige bijwerkingen te ervaren. Parallel werkt Solid Biosciences aan een nieuw AAV-microdystrofineproduct met een gemodificeerde AAV-capside voor een betere levering aan de spieren. Solid Biosciences is een nieuw AAV-microdystrofineproduct ([SGT-003](#)) aan het bereiden voor klinische evaluatie.

### 2.1.4 [Genethon en REGENXBIO](#)

[Genethon](#) heeft in december 2020 goedkeuring gekregen om hun klinisch onderzoek met AAV-microdystrofine-gentherapie in Europa te starten. [REGENXBIO](#) is een klinisch onderzoek [gestart](#) met hun AAV-microdystrofine-gentherapie.

## 2.2 [Immuunrespons op microdystrofine](#)

In elk van de studies met AAV-microdystrofine werd er bij sommige patiënten een immuunrespons op microdystrofine waargenomen. Deze respons resulteerde in ontsteking van spieren en hart en afbraak van skeletspieren (rhabdomyolysis). Het bleek dat deze patiënten allemaal deleties aan het begin van het dystrofinegen hadden.

Duchenne-patiënten produceren geen dystrofine en het immuunsysteem herkent vreemde eiwitten en valt deze aan. In die zin is het dus niet vreemd dat er een immuunreactie optreedt. Waarom komt dit echter alleen voor bij patiënten met een deletie aan het begin van het eiwit en niet bij alle patiënten?

Dit fenomeen wordt nog steeds bestudeerd, maar de huidige gedachten over hoe patiënten met deleties aan het begin van het gen een anti-microdystrofine reactie kunnen hebben, terwijl andere dat niet hebben, is als volgt. De meeste patiënten hebben deleties binnen het DMD gen en de meeste daarvankomen voor in het midden van het gen wat codeert voor het herhaaldomein. Het microdystrofine heeft de twee cruciale domeinen van het eiwit: het actinebindende deel en het deel dat zich aan de extracellulaire matrix bindt. Voor patiënten met een deletie in het midden van DMD het gen zullen de microdystrofinecomponenten niet vreemd zijn. Hun cellen zullen het begin van het eiwit hebben geproduceerd (tot aan de deletie). Dit

eiwit is niet functioneel en stabiel, maar het wordt geproduceerd en daarom door het immuunsysteem herkend. Voor deze patiënten zal ook de tweede component van microdystrofine, die zich aan de extracellulaire matrix bindt, bekend zijn. In de hersenen worden verschillende dystrofines gevormd, waaronder een zeer korte dystrofine dat alleen het deel bevat dat zich aan de extracellulaire matrix bindt. Voor patiënten met deleties vóór exon 62 kan dit kleinere dystrofine worden geproduceerd. Het microdystrofine is als zodanig nooit gezien, maar de individuele componenten zijn wel aangetroffen.

Bij patiënten met een deletie aan het begin van het gen zal de eerste component echter vreemd zijn, omdat zij deze nooit hebben aangemaakt. Dus wordt het door het immuunsysteem als vreemd herkend en aangevallen. Merk op dat deze herkenning niet bij alle patiënten met de deleties aan het begin van het gen plaatsvindt, maar slechts bij een subset. Het is nog niet bekend waarom het immuunsysteem bij sommige patiënten wel en bij andere niet wordt geactiveerd.

Bovendien is het niet bekend of patiënten die het laatste deel van dystrofine niet kunnen produceren, een immuunrespons op microdystrofine zullen hebben. Deze mutaties zijn zeer zeldzaam.

Op basis van deze ontwikkelingen hebben bedrijven hun inclusiecriteria aangepast. Pfizer sluit patiënten uit met een deletie waarbij exon 9-13 of 29-30 betrokken is. Sarepta/Roche sluit patiënten uit met een deletie waarbij 1-17 of exon 45 betrokken is. Solid Biosciences zal waarschijnlijk patiënten waarbij exon 8-13 en 42-45 deleties betrokken zijn, uitsluiten. Voor het goedgekeurde Sarepta-product (delandistrogene moxeparvovec) is het in de goedkeuring van de FDA gespecificeerd dat patiënten met een deletie waarbij exon 8 of 9 betrokken zijn, uitgesloten zijn van behandeling vanwege het risico op een autoimmunreactie tegen microdystrofine.

### 2.3 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, als dat gebeurt, hoelang het microdystrofine in de spieren blijft. Het is waarschijnlijker dat AAV-gemedieerde toediening van microdystrofine geen 'eenmalige behandeling' voor Duchenne zal zijn, maar vaker toegepast zal moeten worden. Om dit te kunnen doen zullen daar moeten in de toekomst dan ook oplossingen voor ontwikkeld.

### 2.4 Eerdere klinische onderzoeksresultaten van intramusculaire injecties

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

## 3. Celtherapie

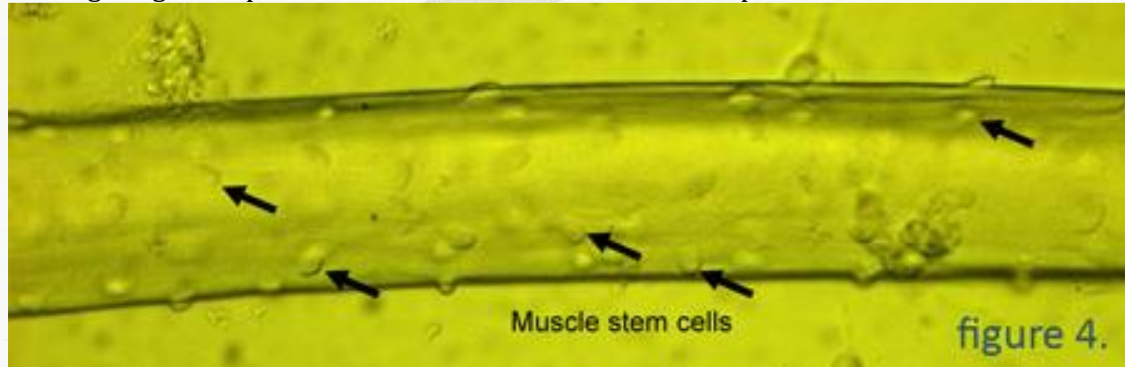
*Huidige status: preklinisch.*

*Doel*

Om aan Duchenne-spierspijercellen 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*

Spierspijeren bestaan uit spiervezels die zich niet delen en spierstamcellen die boven op 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 te worden in een Duchenne-spier.



*Figuur 4. Spierstamcellen*

#### *Uitdaging 1*

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

#### *Oplossing 1*

Lokale injectie in aangetaste spieren.

#### *Uitdaging 2*

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

#### *Oplossing 2*

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, omdat dit vele duizenden injecties zou betekenen, maar ook niet alle spieren makkelijk geïnjecteerd kunnen worden.

#### *Oplossing 3*

Er zijn andere stamcellen aanwezig in het bloed, bloedvatwanden en vetweefsel die ook kunnen bijdragen aan spiervorming. Deze cellen kunnen in het laboratorium 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+ 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+" cellen (groep van Yvan 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. 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 5*

Het is 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 van een andere persoon).

##### *Oplossing 6a*

Transplantatie reëctie kan tegen gegaan worden door 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 6b*

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 zelf: vanwege de manipulatie in het laboratorium zijn de cellen waarschijnlijk veranderd waardoor het immuunsysteem zou kunnen reageren.

#### *Oplossing 7*

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").

Verskillende types van "DNA-scharen" 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 '5.1 Exon skipping'). 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. Zie deze [blog](#) voor meer informatie.

### 3.1 [Een andere manier om stamcellen te gebruiken](#)

Hartstamcellen kunnen mogelijk de hartpathologie tijdelijk vertragen bij Duchenne-patiënten door beschermende groeifactoren te produceren. De gezonde hartcellen worden geïsoleerd uit donorharten die voldoen aan de kwaliteitscriteria voor transplantatie, maar om logistieke redenen niet getransplanteerd konden worden. Dit effect is van voorbijgaande aard, omdat de stamcellen zullen sterven.

Capricor heeft een [veiligheidsonderzoek](#) uitgevoerd bij Duchenne-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 heeft een fase 2 [studie afgerond](#) waarbij ambulante en niet-ambulante patiënten elke drie maanden behandeld werden met een intraveneuze toediening van 150 miljoen stamcellen (CAP-1002) en placebo. Deze studie werd tijdelijk stopgezet nadat twee patiënten een acute immuunrespons ontwikkelden die ziekenhuisopname noodzakelijk maakte. Patiënten krijgen daarom een voorbehandeling met corticosteroiden en antihistaminica om het risico op een ernstige immuunrespons te vermijden.

[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 (8 behandelde versus 12 placebo). [Patiënten](#) die bij de klinische studie betrokken waren, kunnen de behandeling voortzetten of starten met de behandeling (degene die begonnen als placebogroep) in een open-label onderzoek. Momenteel loopt er een placebogecontroleerde fase 3 [studie](#) om de veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met deze stamcellen te beoordelen. Het primaire eindpunt is de bovenste ledematen prestatie en het onderzoek includeert zowel ambulante als niet ambulante patiënten.

## 4. Medicijnen

### *Doel*

Om geneesmiddelen te gebruiken 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 (adipositas). 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 enz.).

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 spiermassa en kwaliteit te verbeteren
- Medicijnen om de vasodilatatie (vaatverwijdering) te verbeteren
- Medicijnen om de productie van utrofine te verhogen

### 4.1 Ontstekingsremmende medicijnen

*Corticosteroiden (prednison, deflazacort enz.).*

*Huidige status: Corticosteroiden maken deel uit van de zorgstandaarden (standards of care).*

*Handelsvergunning voor Agamree (vamorolone) gekregen bij de European Medicines Agency (EMA) en de FDA.*

### *Doel*

Het immuunsysteem onderdrukken om de vorming van littekenweefsel te verminderen.

### *Achtergrond*

Corticosteroiden zijn een groep geneesmiddelen die het immuunsysteem kan onderdrukken. Beschadiging van het spierweefsel veroorzaakt een ontstekingsreactie (het lichaam weet niet wat de oorzaak is van de schade - het zouden virussen, bacteriën enz. 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 enz.), 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. Corticosteroiden vertragen de progressie van de ziekte en maken daarom deel uit van de [zorgstandaarden](#) voor [DMD](#), hoewel chronisch gebruik gepaard gaat met bijwerkingen.

#### 4.1.1 [Klinische studies](#)

Twee soorten corticosteroiden worden door Duchenne-patiënten gebruikt: deflazacort en prednison of de actieve metabooliet prednisolon. Er worden verschillende doseringen en schema's gebruikt, maar het meest gebruikte schema's zijn dagelijks deflazacort van 0,9 mg/kg, dagelijks prednison of prednisolon van 0,75 mg/kg of een afwisselend schema van 10 dagen wel (on periode) en 10 dagen niet (off periode) met een dosis van 0,75 mg/kg prednison of prednisolon. Het vergelijken van de verschillende schema's is vooral gedaan bij patiënten-cohorten die al jaren behandeld werden (retrospectieve analyse). Om het schema's op een meer gecontroleerde prospectieve manier te vergelijken, werd de FOR-DMD studie uitgevoerd, waarbij de drie meest gebruikte schema's werden vergeleken. De resultaten zijn onlangs [gepubliceerd](#). Uit de studie bleek dat behandeling met steroïden, ongeacht het gebruiksschema, de ziekteprogressie vertraagt. Er was geen verschil tussen dagelijks deflazacort en dagelijks prednison. De patiënten van de groep die on/off prednison kreeg deden het beter dan zonder steroïden, maar slechter dan de patiënten uit de groepen die dagelijkse steroïden kregen. Tijdens de drie jaar durende studie werd er geen duidelijk verschil in de bijwerking waargenomen tussen de steroïdeschema's. Een langere termijn follow-up zal laten zien of er een verschil is na langere behandeling.

##### *Ter overweging*

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 paragraaf over 'Cyclosporine'), onderstreept dit idee.

##### *Uitdaging 1*

Het is niet bekend wanneer patiënten het beste met corticosteroiden kunnen beginnen. Vanwege de bijwerkingen (groeiachterstand, overgewicht en osteoporose) beginnen de meeste artsen er niet mee voordat patiënten 3-4 jaar oud zijn.

##### *Klinische studie*

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

##### 4.1.1.1 [Agamree \(Vamorolone\)](#)

Chronisch gebruik van corticosteroiden gaat gepaard met bijwerkingen, waaronder verminderde groei, gewichtstoename, gedragsveranderingen, verhoogd risico op fracturen en vertraagde puberteit. Vamorolone (voorheen VBP15) is een niet-steroïde geneesmiddel ontwikkeld door Reveragen Biopharma. De ontwikkeling wordt tegenwoordig gecoördineerd door Santhera. 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](#). In de VS is een fase 2a studie met patiënten [afgerond](#). Patiënten deden mee aan een open-label studie, waarvan de resultaten van 18 maanden follow-up zijn [gepubliceerd](#): dosisafhankelijk functionele verbeteringen zijn waargenomen bij patiënten in de studie na 18 maanden behandeling vergeleken met steroïden-naïeve patiënten uit 'natural history' datasets. Tegelijkertijd werden er minder bijwerkingen gezien dan bij steroïden-behandelde patiënten uit 'natural history' datasets. De resultaten van een fase 2b studie, waarbij behandeling met vamorolone van 2 en 6 mg/kg werd vergeleken met placebo en prednison gedurende 24 weken, zijn [gepubliceerd](#). Uit deze studie bleek dat

behandeling met 2 of 6 mg/kg vamorolone de spierfuctie verbeterde in vergelijking met placebo en dat 6 mg/kg vamorolone had een gelijkwaardig effect als 0,75 mg/kg prednison. Verder had vamorolone geen invloed op de botombouw of lengte van de patiënten vergeleken met placebo, terwijl prednison vergeleken met placebo resulteerde in verhoogde botombouw (meer afbraak dan opbouw) en verminderde groei.

Op basis van deze resultaten zijn er handelsvergunningen aangevraagd en verkregen bij de EMA als FDA.<sup>1</sup>

#### 4.1.1.2 ATL1102

Het bedrijf Antisense Therapeutics ontwikkelt ATL1102, een antisense oligonucleotide (ASO) middel (een klein gemodificeerde RNA) dat zich richt op CD49d, een eiwit dat verhoogd is bij Duchenne. De gedachte is dat het verminderen van CD49d zal resulteren in een verminderde immuunrespons en dus in een vertraagde ziekteprogressie. Een eerste klinische [studie](#) bij Duchenne-patiënten toonde aan dat wekelijkse subcutane (onderhuidse) behandeling goed werd verdragen en resulteerde in verminderde niveaus van ontstekingscellen in het bloed. Er loopt een placebogecontroleerd [onderzoek](#) naar dit middel bij niet-ambulante patiënten.

#### 4.1.1.3 Deflazacort

Marathon Pharmaceuticals heeft een open-label studie met deflazacort uitgevoerd in de VS bij Duchenne-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 Therapeutics heeft de rechten op deflazacort verkregen in de [VS](#) en brengt het medicijn momenteel op de markt.

#### 4.1.1.4 Getest maar niet werkzaam

##### *Edasolonexent*

CAT-1004 (edasolonexent) is een ontstekingsremmend geneesmiddel ontwikkeld door Catabasis. Het is getest bij gezonde volwassenen. Een gecombineerde fase 1/2 studie met Duchenne-patiënten is onlangs [afgerond](#). Edasolonexent was veilig en werd goed verdragen. Er kon geen ontstekingsremmend effect worden waargenomen door MRI bij het vergelijken van placebo- en behandelingsgroepen na 12 weken behandeling. 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. Een bevestigend fase 3 studie is afgerond en de resultaten zijn [gepubliceerd](#). Helaas werd het primaire eindpunt niet bereikt: bij de patiënten die 48 weken lang met edasolonexent werden behandeld, waren er geen significante verbeteringen in de NSAA of getimedede functietests vergeleken met de placebogroep.

##### *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 enz. 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 cyclosporine, zal de spierbeschadiging minder ernstig zijn en zal minder littekenweefsel gevormd worden. Er wordt gedacht dat het minder bijwerkingen veroorzaakt dan corticosteroiden.

---

<sup>1</sup> Op [23 oktober 2023](#) keurde de FDA vamorolone (Agamree) goed voor DMD bij patiënten van 2 jaar en ouder. Op [18 december 2023](#) werd vamorolone goedgekeurd in de Europese Unie voor de behandeling van DMD bij patiënten van 4 jaar en ouder, onafhankelijk van de onderliggende mutatie en ambulante status.

### *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.

### *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. Er liep een placebogecontroleerde klinische studie met Duchenne-patiënten om te testen of injecties met MNK1411 therapeutische effecten hebben, gecoördineerd door het bedrijf Mallinckrodt Pharmaceuticals. Deze is echter stopgezet, doordat de werving van patiënten te langzaam verliep.

## 4.2 Medicijnen om de bindweefselvorming te verminderen

*Huidige status: Er lopen klinische onderzoeken met verschillende anti-fibrotische verbindingen.*

### *Achtergrond*

Chronische ontsteking resulteert in fibrose (vorming van littekenweefsel). Verder veroorzaakt de chronische spierpathologie ook schade aan de energie-producerende organellen in de spiervezels, de mitochondriën. Zodra dit gebeurt, zullen de mitochondriën oxidatieve stress veroorzaken, wat op zijn beurt resulteert in meer fibrose. Medicijnen die gericht op het verminderen van fibrose richten zich vaak op ontsteking en/of hebben tot doel de functie van de mitochondriën te verbeteren.

### 4.2.1 Pamrevlumab

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. Er zijn resultaten van een open-label onderzoek [gepubliceerd](#), waarbij de behandeling de achteruitgang van de ademhalingsfunctie zou kunnen vertragen in vergelijking met het natuurlijke ziektebeloop. Een [klinische studie](#) om pamrevlumab te testen in niet-ambulante Duchenne-patiënten is afgerond en liet geen verschil zien in het primaire eindpunt (bovenste ledematen prestatie). Er loopt een klinische [studie](#) bij ambulante patiënten.

### 4.2.2 Epicatechin

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 diermodellen en resulteerde in een vermindering van bindweefselvorming in dystrofische modellen. Een kleine pilotstudie bij Becker-patiënten 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 wordt een [studie](#) om de veiligheid van co-enzym Q10 (een ander antioxidant) met en zonder co-behandeling van lisinopril te beoordelen bij Duchenne-, Becker- en Limb-girdle-patiënten met spierdystrofie uitgevoerd.

### 4.2.3 ASP0367

ASP0367 (bocidelpar) is een oraal middel bedoeld om het aantal mitochondriën en de functie te verbeteren. Het is ontwikkeld door Astellas en er loopt een klinische [fase 1b studie](#) met ambulante en niet-ambulante patiënten.

#### 4.2.4 Ifetroban

Ifetroban is een oraal middel dat tot doel heeft om ontsteking en fibrose te verminderen, vooral in het hart, door zich op tromboxaan-receptoren te richten. Er is aangetoond dat dit middel ontstekingen en fibrose bij andere ziekten vermindert. Cumberland Therapeutics voert een klinische [studie](#) uit bij Duchenne-patiënten.

#### 4.2.5 Andere medicijnen

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

#### 4.2.6 Getest maar niet werkzaam

##### *Halofuginone*

###### *Doel*

Om ontstekingen en fibrose te verminderen en regeneratie te verbeteren.

###### *Achtergrond*

Halofuginone is een middel dat helpt bij de regeneratie van spieren en het verminderen van ontstekingen en fibrose.

###### *Uitdaging 1*

Halofuginone is niet erg goed verdragen (maag-darmproblemen).

###### *Oplossing 1*

Akashi Therapeutics heeft een andere samenstelling van deze stof ontwikkeld (HT-100) die beter getolereerd wordt.

###### *Klinische studie*

In een eerste klinische [studie](#) in de VS werd de veiligheid van HT-100 getest in Duchenne-patiënten. Deze studie werd tijdelijk stopgezet omdat in zeer hoge doses toxiciteit werd waargenomen bij honden. Na verder testen en opnieuw beoordelen 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.

##### *Idebenone*

###### *Doel*

Littekenvorming verminderen.

###### *Achtergrond*

Vanwege het verlies van dystrofine staan de skelet- en hartspieren van Duchenne-patiënten onder voortdurende (oxidatieve) stress, wat leidt tot de vorming van littekenweefsel en de energie-productie 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 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 Duchenne-patiënten waarbij aangetoond werd dat het veilig is. Er is ook een [fase 3 studie](#) uitgevoerd om de werkzaamheid van idebenone 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 de ademhalingsfunctie langzamer afnam in behandelde patiënten in vergelijking met de placebogroep. Er loopt nu een placebogecontroleerd [fase 3 studie](#) in patiënten die corticosteroiden gebruiken. Santhera heeft in 2016 een handelsvergunning aangevraagd bij zowel de EMA als de FDA. In juli 2016 heeft de FDA [aangegeven](#) dat ze op het moment van indiening, proefresultaten van steroiden-behandelde patiënten nodig heeft 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 voor Duchenne. In mei 2019 heeft Santhera een [aanvraag](#) voor voorwaardelijke handelsvergunning voor de behandeling van ademhalingsstoornissen ingediend bij de EMA. In oktober 2020 kondigde Santhera echter aan dat ze de klinische fase 3 studie stopzetten omdat het uit een voorlopige analyse was gebleken dat het primaire eindpunt niet zou worden gehaald. Vervolgens hebben ze ook aanvraag voor handelsvergunning ingetrokken.

#### *Andere medicijnen - stopgezet*

Pentoxifylline is [getest](#) in een klinische studie en bleek de ziekteprogressie niet te vertragen en werd door patiënten [slecht verdragen](#). Flavocoxid is een andere antioxidant die is [getest](#) in een fase 1 studie bij Duchenne-patiënten om de veiligheid te beoordelen.

### 4.3 Medicijnen om de spiermassa en kwaliteit te verbeteren

*Alternatieve manieren om de spierkwaliteit te verbeteren.*

#### 4.3.1 HDAC-remming

*Huidige status: Handelsvergunning aangevraagd bij de EMA en de FDA.*

#### *Achtergrond*

Ons lichaam bestaat uit eiwitten. De meeste van deze eiwitten worden gemaakt door onze cellen met behulp van genen als een genetische blauwdruk (soort van 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 bijv. 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.

#### 4.3.1.1 *Klinische studies - Givinostat*

Givinostat is een HDAC-remmer waarvan aangetoond is dat deze veilig is bij kinderen en die is getest bij Duchenne-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. Uit een placebogecontroleerde fase 3 [studie](#) naar de veiligheid en werkzaamheid bij ambulante patiënten bleek dat patiënten die gedurende 72 weken werden behandeld significant sneller waren bij het beklimmen van 4 trap treden dan de placebogroep (primaire eindpunt). Ze deden het ook beter op de 6 minuten looptest, de NSAA en getimede functietests. MRI-analyse toonde een verminderde toename van het vetgehalte in de spieren aan bij met givinostat behandelde patiënten vergeleken met de placebogroep. Op basis van deze resultaten heeft Italfarmaco een handelsvergunning aangevraagd voor de behandeling van Duchenne bij FDA en EMA. De FDA zal op [21 december](#) 2023 een besluit nemen.<sup>2</sup>

#### 4.3.2 [Edgewise \(EDG5506\)](#)

Bij gebrek aan dystrofine zijn de spiervezels gevoelig voor schade tijdens contractie. Dit is vooral het geval voor vezels met een grote diameter. Edgewise ontwikkelt een oraal middel (EDG5506) dat spiervezels die het meest gevoelig zijn voor schade, kan beschermen. Dit middel wordt getest bij gezonde vrijwilligers en bij [Becker](#)- en [Duchenne](#)-patiënten.

#### 4.3.3 [Normaliseren van de calciumhuishouding](#)

*Huidige status: Er lopen klinische onderzoeken om verschillende medicijnen te testen.*

##### *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 calciumniveaus in spiervezels kan normaliseren is rimeporide (van Esperare). Een [fase 1 studie](#) in Duchenne-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 Duchenne-patiënten.

#### 4.3.4 [Follistatine gentherapie](#)

##### *Doel*

Om de spiermassa te vergroten door het tegenwerken van de spiergroeiremmer 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 '2. *Gentherapie*' voor meer

---

<sup>2</sup> De aanvraag wordt momenteel beoordeeld door de [EMA](#). De [FDA](#) heeft het beoordelingsproces van de New Drug Application (NDA) voor Givinostat verlengd. De nieuwe datum voor een besluit is momenteel vastgesteld op 21 maart 2024.

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 werden in de beenspieren van Duchenne-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 het onderbeen kan verbeteren. Deze aanpak is in een [vervolgonderzoek](#) getest bij Duchenne-patiënten.

#### 4.3.5 [Getest maar niet werkzaam](#)

*Tamoxifen* is een goedgekeurd medicijn voor de behandeling van oestrogeen-afhankelijke borstkanker. Onderzoek door Urs Ruegg en Olivier Dorchies in Genève in mdx-muizen heeft aangetoond dat behandeling met tamoxifen bindweefselvorming vermindert en herstel van de spierschade verbetert. Naar aanleiding van deze bevindingen, werd er een klinische studie bij Duchenne-patiënten gestart. Helaas bleek dat de behandeling de progressie van de ziekte niet vertraagde.

#### 4.3.6 [Remming van myostatine](#)

##### *Doel*

De spiermassa vergroten door de niveaus van de spiergroeiremmers 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 genschakelaars 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 traptreden 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 (adnectine, RG6206), 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. Een studie in de VS en Canada om de veiligheid van adnectine te beoordelen in ambulente Duchenne-patiënten en een wereldwijde follow-up studie om de [werkzaamheid](#) te beoordelen waren uitgevoerd. Uit voorlopige data-analyse bleek helaas dat de behandeling met adnectine geen therapeutische effect had in vergelijking met placebo, en de ontwikkeling van adnectine voor de behandeling van Duchenne werd [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 Medicijnen om de vasodilatatie (vaatverwijdering) te verbeteren

Huidige status: *verschillende medicijnen worden of zijn getest in klinische onderzoeken.*

##### *Doel*

Het hart en/of de spierfunctie te 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.

##### 4.4.1 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 is [getest](#) in Duchenne-patiënten op verschillende locaties in de VS, 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. Er zijn nog geen resultaten gepubliceerd.

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

Spironolacton en eplerenon hebben bemoedigende resultaten laten zien in muismodellen, waar behandeling hartfalen kon voorkomen. Deze middelen zijn [getest](#) in een klinische studie bij Duchenne-patiënten. Resultaten van deze klinische studie zijn [gepubliceerd](#): hieruit bleek dat er geen additieve effecten waren van spironolacton bovenop eplerenon.

#### 4.4.3 Stopgezet - Revatio

Revatio® (ook bekend als sildenafil of viagra) en tadalafil zijn PDE5-remmers. Wanneer NO wordt geproduceerd, leidt dit tot een reeks reacties die leidt 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 Duchenne- en Becker-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 Duchenne-patiënten, startte Eli Lilly een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde [studie](#) met 330 Duchenne-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.

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

##### 4.5.1 Verhoging van de utrofine productie

*Huidige status: preklinische studies om nieuwe geneesmiddelen te identificeren om utrofine op te reguleren.*

##### *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 celskelet 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 *Klinische studies (stopgezet)*

Geneesmiddelen om de utrofine-expressie in gekweekte cellen en diermodellen te verhogen zijn geïdentificeerd door Summit PLC (John Tinsley en Kay Davies, VK) en BioMarin Pharmaceutical Inc.. BioMarin heeft een klinische fase 1-studie afgerond waarin ezutromid (toen BMN-195 genoemd) werd [getest](#) bij gezonde vrijwilligers. Helaas werd de hoeveelheid ezutromid die in het bloed van de vrijwilligers terecht kwam als te laag beschouwd om tot een stijging van de utrofine te leiden. BioMarin stopte daarom de ontwikkeling van dit middel. Ondertussen produceerde Summit een geoptimaliseerde formulering die een betere opname mogelijk zou moeten maken.

Summit heeft de nieuwe formulering van ezutromid getest bij gezonde vrijwilligers en geconstateerd dat de opname voldoende was om de utrofine-upregulatie mogelijk te maken wanneer deze bij een maaltijd werd ingenomen. Deze formulering werd in 3 verschillende doses getest bij Duchenne-patiënten en de opname resulteerde in voldoende bloedwaarden voor twee van de 12 patiënten. Er is een [vervolgonderzoek](#) uitgevoerd waarbij de formulering werd getest met een vetrijke maaltijd. Deze verbeterde opname, waarbij 6/12 Duchenne-patiënten een medicijnniveau hadden dat naar verwachting de utrofine-expressie met 30-50% zou verhogen, gebaseerd op gegevens van muizen. Een fase 2 studie om de efficiëntie bij ambulante Duchenne-patiënten te beoordelen, loopt momenteel (en is volledig gerekruteerd) in het VK en de VS. Na 24 weken behandeling werd er een biopsie genomen voor om te gebruiken voor een voorlopige analyse. Uit deze analyse bleek dat de utrofineniveaus met 7% toenamen. Er wordt een bevestigend fase 3-onderzoek voorbereid. Uit analyse na 48 weken bleek dat het primaire eindpunt en de secundaire uitkomsten niet waren bereikt (d.w.z. dat het medicijn geen therapeutisch effect had) en Summit kondigde aan dat de ontwikkeling van ezutromid voor Duchenne zal worden stopgezet.

#### 4.5.1.2 *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](#)

*Huidige status: Er zijn vier exon skipping-middelen door de FDA goedgekeurd voor het skippen van exon 45 (casimersen), 51 (eteplirsen) en 53 (golodirsen en viltolarsen). Één exon skipping-middel is goedgekeurd door het Japanse ministerie van Volksgezondheid, Arbeid en Welzijn (viltolarsen). De exon skipping-middelen zijn goedgekeurd voor patiënten die een aanmerking komen (met mutaties waarbij het skippen van exon 45/51/53 de genetische code van dystrofine kan herstellen).*

*Één stopcodon readthrough-medicijn is voorwaardelijk goedgekeurd door de EMA en in Brazilië voor ambulante patiënten van twee jaar en ouder (zie voetnoot in '5.2 Ataluren en gentamicine (stopcodon readthrough)').*

### *Achtergrond*

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 DMD-gen moet worden geïdentificeerd).

## 5.1 [Exon skipping](#)

### *Doel*

De genetische code te corrigeren en de productie van een gedeeltelijk functioneel dystrofine mogelijk te 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 DMD-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 de 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 Beckerachtige dystrofines in gekweekte cellen afkomstig van patiënten en het mdx-muismodel. In mdx-muizen ging dit gepaard met functionele verbetering.

### *AON-middelen maken*

AONs zijn kleine stukjes gemodificeerd DNA. De modificaties zijn nodig om de AONs geneesmiddelachtige eigenschappen te geven, bijv. om ervoor te zorgen dat ze resistent zijn tegen enzymen die DNA afbreken, waardoor ze door weefsels kunnen worden opgenomen en om te voorkomen dat ze door de nieren worden uitgefilterd.

### *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 DMD-gen 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 kunnen zijn voor de meeste mutaties, zijn er enkele uitzonderingen.

### 5.1.1 [Samenvatting van de huidige situatie](#)

Er zijn momenteel 4 AON's goedgekeurd. Deze zijn van de phosphorodiamidate morpholino oligomer (PMO) chemie. Dit is een chemie die zeer efficiënt door de nieren wordt uitgefilterd. Daarom is frequente behandeling met hoge doses AON's nodig (wekelijkse intraveneuze injecties van 30-80 mg/kg) en de opname door de skeletspieren is suboptimaal, wat resulteert

in slechts een minimale toename van dystrofine. Om de levering aan de skeletspieren en het hart te verbeteren, worden verschillende benaderingen bestudeerd:

1. Een positief geladen peptide aan PMO's koppelen. Dit zal de levering aan alle weefsels verbeteren, inclusief aan spieren en hart. Het nadeel is dat de positief geladen peptiden tot toxiciteit kunnen leiden. De vraag is: wat komt eerst: Verbeterde efficiëntie of toxiciteit.
2. Het koppelen van een conjugaat aan PMO's die de specifieke opname door skeletspieren verbetert. Dit kan worden bereikt met antilichamen voor de transferrinereceptor, die in verrijkte aantallen in de skeletspieren voorkomt.
3. Het testen van andere chemische modificaties die de klaring door de nieren voorkomen en die een betere werkzaamheid en veiligheid vertonen dan vergelijkbare verbindingen die eerder zijn ontwikkeld (zie drisapersen).

Hieronder bekijk ik de ontwikkeling per exon.

### 5.1.2 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. Één exon skipping AON van de morfolino (PMO)-chemie, eteplirsen (exondys51) genaamd, heeft [versnelde](#) goedkeuring van de FDA gekregen. Dit was uitsluitend gebaseerd op herstel van dystrofine. Het bedrijf dat eteplirsen (Sarepta) ontwikkelt, moet nog steeds bevestigen dat de behandeling de ziekteprogressie vertraagt. 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.

#### 5.1.2.1 *Klinische studies*

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 dystrofieniveaus 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 afgerond in de VS en de resultaten zijn [gepubliceerd](#). Dit was een open-labelstudie waarin patiënten met mutaties, waarbij exon 51 skipping mogelijk is, behandeld werden, terwijl patiënten met niet-behandelbare mutaties werden gebruikt als controles voor functionele testen en veiligheid. Het was helaas niet mogelijk om de onderzoeksgroepen te vergelijken omdat de meeste patiënten in de controlegroep uit het onderzoek stapten voordat het afgerond was. 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 loopt er 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 (SRP-5051 of vesleteplirsen, zogenaamde pPMO) dat de AON-opname door weefsels zou moeten verbeteren. Resultaten van analyses van biopsieën na 12 weken voor vier Duchenne-patiënten behandeld met maandelijks doses van 30 mg/kg vesleteplirsen, lieten zien dat patiënten ~2% dystrofine produceerden. Lage magnesiumniveaus in het bloed (hypomagnesiëmie) werden gevonden en onder controle gehouden met magnesiumsupplementen. Fase B van deze klinische studie is begonnen, waarbij grotere groepen patiënten behandeld worden met 30 mg/kg/maand vesleteplirsen. Er deed zich opnieuw een geval van hypomagnesiëmie voor, wat heeft geresulteerd in een [tijdelijke stopzetting](#) van deze studie.

Het bedrijf PepGen ontwikkelt een vergelijkbaar middel (peptide gekoppeld aan PMO) PGN-EDO51 genaamd. Dit middel wordt momenteel getest bij gezonde vrijwilligers, terwijl klinische onderzoeken bij Duchenne-patiënten worden [gepland](#). Exon-skipping werd waargenomen bij gezonde vrijwilligers en niet-menselijke primaten, maar bij zowel gezonde vrijwilligers als [primaten](#) werden gevallen van hypomagnesiëmie gemeld.

Terwijl de peptiden die in vesleteplirsen en PGN-EDO51 worden gebruikt de algemene opname van PMO's door alle weefsels verhogen, werken bedrijven ook aan een gerichte levering. Dyne Therapeutics ontwikkelt DYNE-251, een PMO gericht op exon 51 gekoppeld aan een antilichaamfragment dat de transferrinereceptor herkent. Deze receptor komt voor in hoge concentraties op de skeletspieren en daarom zou dit antilichaam moeten resulteren in gerichte levering van het PMO aan de skeletspieren. In muismodellen resulteert dit inderdaad in verhoogde niveaus van exon skipping en herstel van dystrofine. Er loopt momenteel een klinische [studie](#) met DYNE-251 bij Duchenne-patiënten.

Tenslotte ontwikkelt BioMarin BMN351, een ASO (antisense oligonucleotide) met een andere basis (fosforothioaat). Dit resulteert in een betere biologische beschikbaarheid van het ASO, waardoor lagere doses ASO kunnen worden gebruikt. Deze basis kan echter ook bijwerkingen veroorzaken (zie paragraaf over drisapersen hieronder). BMN351 resulteerde in het [herstel van dystrofine](#) in een muismodel dat een gemuteerde versie van het menselijke dystrofinegen had. Biomarin is een klinische studie bij Duchenne-patiënten aan het voorbereiden.

### 5.1.3 [Exon 53 skipping](#)

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 katheders die nodig zijn voor de herhaalde intraveneuze infusies. Nadat Sarepta de aanvraag opnieuw had ingediend en ook de punten waarover men zorgen had aangepakt had, keurde de FDA golodirsen in [december 2019](#) goed. Net als bij eteplirsen benadrukte de FDA dat de functionele effecten van de behandeling met golodirsen nog moeten worden bevestigd.

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](#). Na 24 weken behandeling met hoge doseringen (40 en 80 mg/kg) werd in spierbiopten tot 5% dystrofine [gemeten](#). NS-Pharma kreeg goedkeuring van de FDA voor viltolarsen in augustus 2020 en van het Japanse ministerie van Volksgezondheid, Arbeid en Welzijn in maart 2021. Wave Life Sciences voert klinische onderzoeken uit met WVE-N351, een ASO met een betere biologische beschikbaarheid dan de PMO-chemie.



#### 5.1.4 Exon 45 skipping

Sarepta is een placebogecontroleerde fase 3 studie van 96 weken 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 dystrofineniveaus zien van 0.9% (baseline) tot 1.7% (na één jaar behandeling). Op basis van deze resultaten keurde de FDA casimersen in februari 2021 goed. Ook hier benadrukte de FDA dat de functionele effecten van casimersen nog moeten worden bevestigd.

Daiichi Sankyo was in Japan AONs met de [ENA-chemie](#) tegen exon 45 aan het ontwikkelen. Een eerste studie [liet zien](#) dat de AON veilig is, maar dat de toenames in dystrofine waren uiterst laag waren. Daiichi Sankyo heeft recent aangekondigd dat ze het compound (renadirsen) niet verder zullen ontwikkelen. [further](#).

#### 5.1.5 Exon 44 skipping

NS-Pharma is een klinische [studie](#) gestart met NS-089 in Japan. Dit is een PMO gericht op exon 44.

Entrada ontwikkelt ENTR-601-44, een PMO gericht op exon 44 die een EEV-peptide heeft. Dit peptide heeft vergelijkbare aminozuren als vesleleplirsen en PGN-EDO51, maar is circulair, wat naar verwachting zal resulteren in een betere levering en lagere toxiciteit.

Avidity is een klinische studie met AOC-1044 aan het voorbereiden. Dit PMO gericht op exon 44, is gekoppeld aan een antilichaam gericht tegen transferrine voor een betere levering aan de spieren (vergelijkbaar met de Dyne-aanpak).

#### 5.1.6 Exon skipping voor enkele exon-duplicaties

Sarepta voert een klinisch [onderzoek](#) uit voor het overslaan van exon 45, 51 en 53 voor patiënten met een duplicatie van exon 45 (behandeling met casimersen), exon 51 (behandeling met eteplirsen) of exon 53 (behandeling met golodirsen). Resultaten zijn op congressen gepresenteerd en laten het herstel van dystrofine na behandeling zien.

#### 5.1.7 Exon skipping genen

Exon skipping ASOs moeten regelmatig (wekelijks of maandelijks) worden toegediend en de leveringsefficiënte is momenteel relatief laag. Onderzoekers hebben de mogelijkheid onderzocht om met behulp van AAV een antisense-gen aan de spieren te leveren. Hierdoor worden genterapie en exon skipping gecombineerd.

Kevin Flanigan (Columbus Ohio) heeft een antisense-gen ontwikkeld voor patiënten met een duplicatie van exon 2. Tot nu toe zijn er 3 patiënten van 7 maanden, ~9 jaar en ~14 jaar, behandeld. Biopsieën lieten herstel van dystrofine zien in niveaus van respectievelijk 70%, 6% en 1%.

Audentes/Astellas waren klinische onderzoeken met antisense-genen voor het overslaan van exon 51, 53 en 45 aan het voorbereiden. De ontwikkeling kreeg echter onlangs geen prioriteit meer en werd [beëindigd](#).

#### 5.1.8 Andere exonen

Er lopen preklinische onderzoeken bij verschillende bedrijven die actief zijn op het exon skipping gebied om exon skipping middelen voor 52, 54 en 55 te identificeren.

#### 5.1.8.1 Mutatie specificiteit

AONs die verschillende exonen overslaan, worden door de regelgevende instanties als verschillende geneesmiddelen beschouwd. Dit betekent dat het ontwikkelen van AON's voor verschillende exonen zeer kostbaar en tijdrovend is, omdat elk exon alle fasen van de preklinische en klinische ontwikkeling moet doorlopen.

Hopelijk zal de ontwikkeling van AON sneller worden na de eerste twee of drie. TREAT-NMD coördineert een dialoog hierover met regelgevende instanties namens exon skipping wetenschappers, artsen en de patiënten community. De meest recente bijeenkomst vond plaats op [29 april 2015](#). De publicatie van de bijeenkomst is [beschikbaar](#) (een gratis exemplaar kan [hier](#) gevonden worden).

#### 5.1.8.2 Klinische studies met drisapersen (stopgezet)

Wave Life Sciences heeft een dosisoplopende fase 1 veiligheidsstudie [uitgevoerd](#) met de exon 51 skipping AON suvodirsen, die een nieuwe modificatie heeft. Hieruit [bleek](#) dat suvodirsen goed verdragen werd bij lagere doses, maar dat de intensiteit van de bijwerkingen (koorts, misselijkheid en hoofdpijn) ernstiger was bij hogere doses. Uit een placebogecontroleerd fase 2/3 onderzoek waarin behandeling op langere termijn met lagere doses suvodirsen werd geëvalueerd, bleek dat suvodirsen niet resulteerde in een verhoging van de dystrofine niveaus in biopsieën. Daarom is de ontwikkeling van suvodirsen [stopgezet](#).

De 20MePS AON gericht op exon 51 is drisapersen of kyndrisa genoemd. Alle patiënten die betrokken waren bij de vroege subcutane (onderhuidse) studie werden opgenomen in een open-label extensiestudie waar ze wekelijks behandeld werden met drisapersen. Patiënten werden langer dan zes jaar behandeld (inclusief pauzes in de behandeling). Voor de patiënten die bij het begin van de extensiestudie nog ambulante waren, is de zes minuten loopafstand gestabiliseerd, terwijl het natuurlijke ziektebeloop een afname zou voorspelen. Bij gebrek aan een placebogroep moeten deze resultaten echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

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 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 6 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 placebogecontroleerde studie](#) gestart om de veiligheid en effectiviteit van behandeling met drisapersen bij 186 ambulante patiënten te testen. Er werd geen significant verschil in de 6 minuten looptest 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 extensiestudies geanalyseerd. De [resultaten](#) wijzen op een tragere ziekteprogressie bij behandelde jongere patiënten, maar ook bij oudere patiënten die gedurende 24 maanden werden behandeld. Op basis van deze gegevens hebben zij in 2015 een [Accelerated Approval ingediend bij de FDA](#) en [handelsvergunning aangevraagd bij de EMA](#). Daarnaast waren ze gestart met gefaseerde herdosering van patiënten in open-label extensiestudies 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 de EMA introkken. Ze hebben de ontwikkeling van drisapersen en ook andere AONs gericht op exon 44, 45 en 53, die in klinische ontwikkeling waren, stopgezet. Ze werken momenteel aan de ontwikkeling van effectievere en veiligere middelen voor exon skipping.

## 5.2 [Ataluren en gentamicine \(stopcodon readthrough\)](#)

### *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.

### *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 met de translatie 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*

Gentamicine is getest bij patiënten met Duchenne (studie [1](#) en [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 en Brazilië for ambulant Duchenne patients with nonsense mutations aged 2 and older.<sup>3</sup>

### *Klinische studies - ataluren*

---

<sup>3</sup> Op [15 september 2023](#) heeft de [EMA](#) geadviseerd de voorwaardelijke goedkeuring van ataluren (translarna) niet te verlengen. PTC Therapeutics, het bedrijf dat ataluren op de markt bracht, is tegen het advies in beroep gegaan en [het nieuwe advies](#) wordt verwacht in januari 2024.

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 [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 studies gepauzeerd. Patiënten die betrokken zijn bij deze onderzoeken in de [VS](#) en Europa, kunnen zich inschrijven voor een [open-label studie](#).

Na een [gedetailleerde analyse van de gegevens](#) en een verdere optimalisatie van de dosering, is ter bevestiging een nieuwe [fase 3 studie](#) bij 220 Duchenne-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 studie) 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. Op basis van deze gegevens verlengde de EMA de voorwaardelijke goedkeuring en vroeg een nieuw bevestigend [onderzoek](#) aan. In dit onderzoek werden patiënten gedurende 72 weken behandeld met ataluren of placebo. De behandelde patiënten liepen bij de 6 minuten looptest 14 meter meer dan de placebogroep (significant verschillend). Tijdens de studie werden 12 met ataluren behandelde patiënten niet-ambulant versus 20 met placebo behandelde patiënten. Behandelde patiënten presteerden wat beter in de NSAA en getimede functietests. PTC Therapeutics heeft op basis van deze resultaten een aanvraag ingediend om een volledige (in plaats van voorwaardelijke) handelsvergunning te krijgen bij de EMA en een aanvraag voor handelsvergunning ingediend bij de FDA.

Bovendien startte PTC Therapeutics een klinische [studie](#) om de dystrofieniveaus voor en na de behandeling te beoordelen. De resultaten zijn [beschikbaar](#) en suggereren suggereren een verhoogde dystrofine-expressie na de behandeling.

Sinds ataluren voorwaardelijk werd goedgekeurd in Europa, 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.