



Duchenne Parent Project

Webinar Agamree® (Vamorolone) – 11 maart 2024





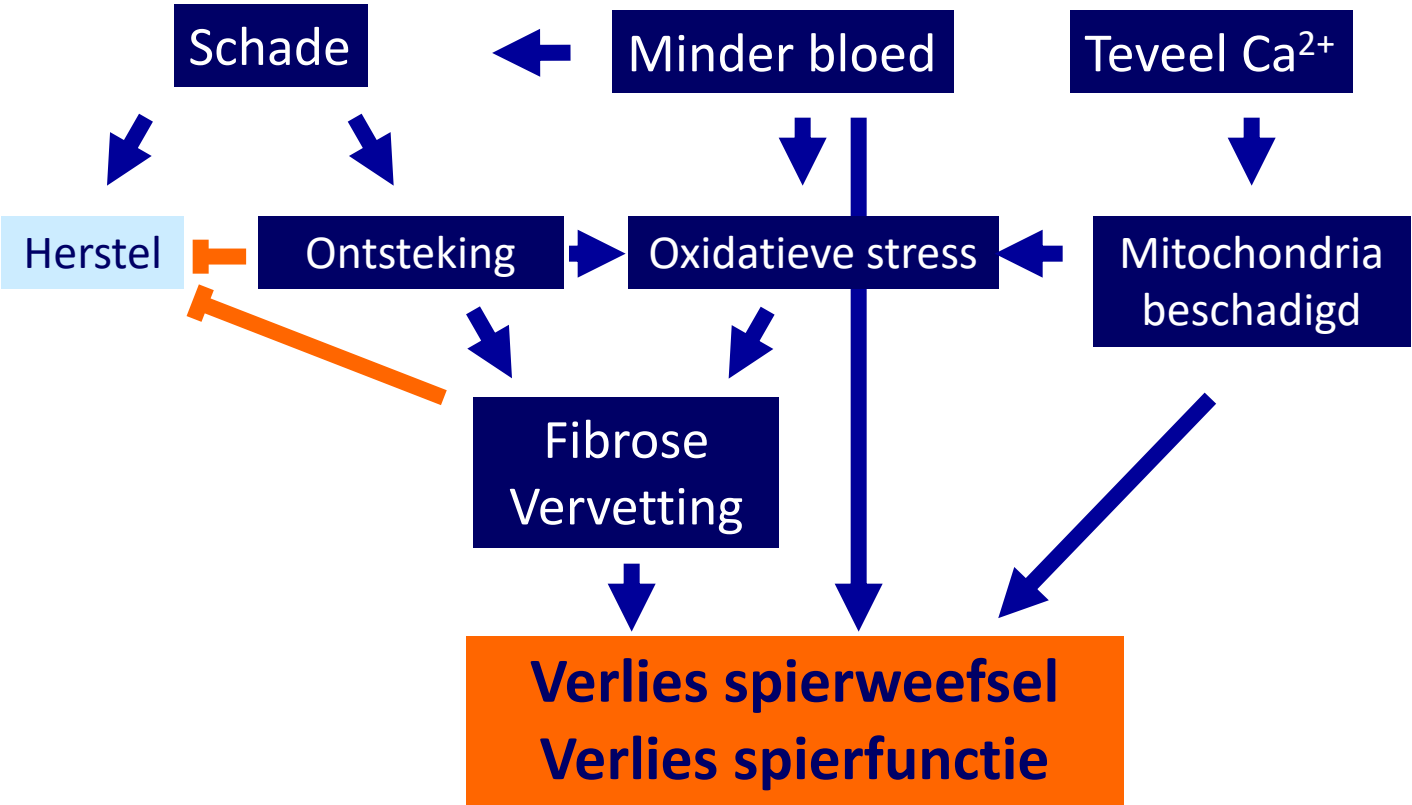
Agamree® (Vamorolone) webinar - overzicht



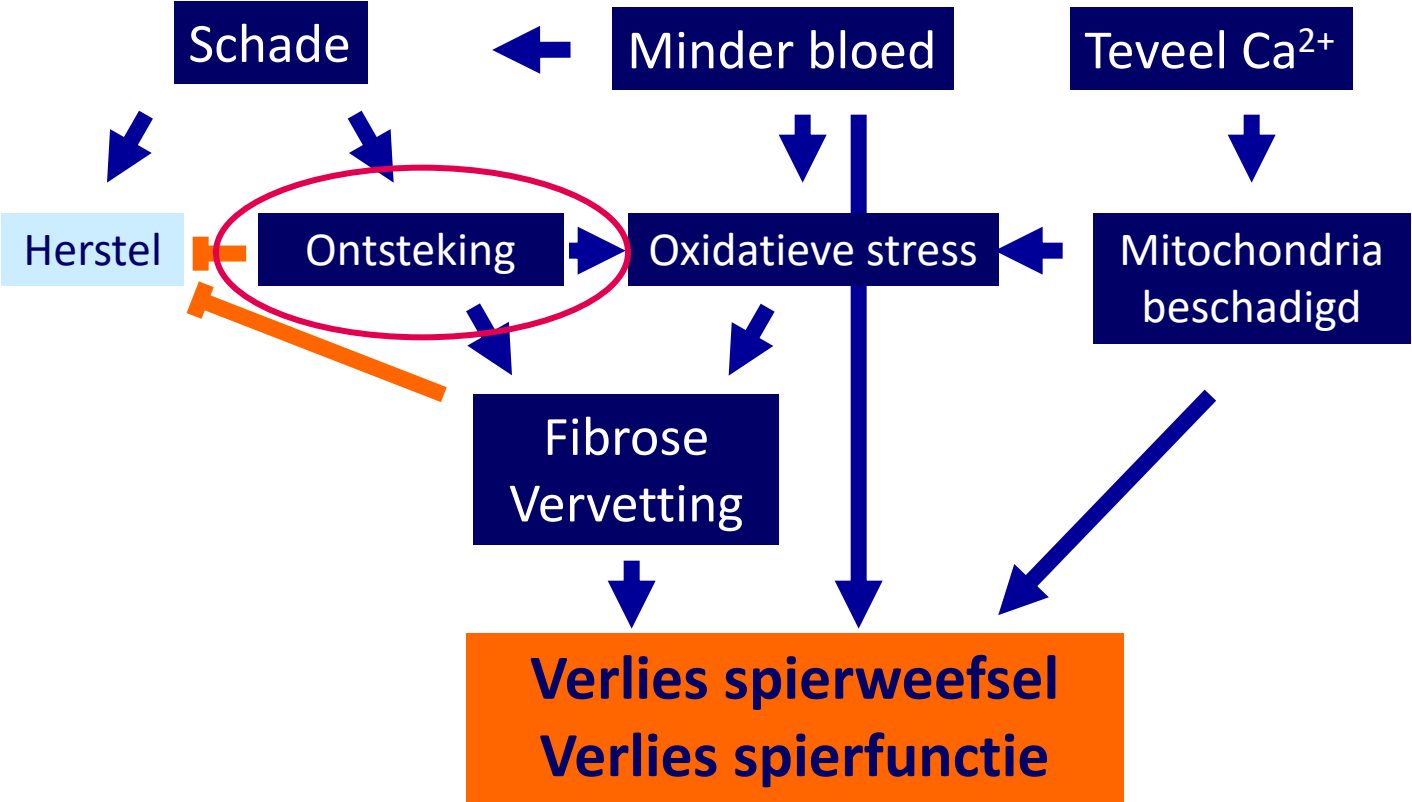
- Introductie (Annemieke Aartsma-Rus)
- Preklinische studies (Annemieke Aartsma-Rus)
- Klinische studies (Erik Niks)
- Regulatorie proces (Annemieke Aartsma-Rus)
- HTA/vergoeding (Anneliene Jonker)

Disclosures Annemieke (not relevant for this talk)

- Employed by LUMC, which has patents on exon skipping technology, some of which has been licensed to BioMarin and subsequently sublicensed to Sarepta. As co-inventor of some of these patents, I am entitled to a share of royalties
- Ad hoc (past) consultant for PTC Therapeutics, BioMarin Pharmaceuticals Inc., Eli Lilly, Astra Zeneca, Eisai, Sarepta Therapeutics, Takeda, Regenxbio, Splicesense, Dyne, Galapagos, (Alpha Anomeric, Global Guidepoint and GLG consultancy, Grunenthal, Wave and BioClinica). Remuneration paid to LUMC
- Member of the scientific advisory boards of ProQR, Sarepta Therapeutics, Hybridize Therapeutics and Silence Therapeutics. Remuneration paid to LUMC
- LUMC received speaker honoraria from PTC Therapeutics, Alnylam and BioMarin Pharmaceuticals



Duchenne



Glucocorticosteroiden (oraal)

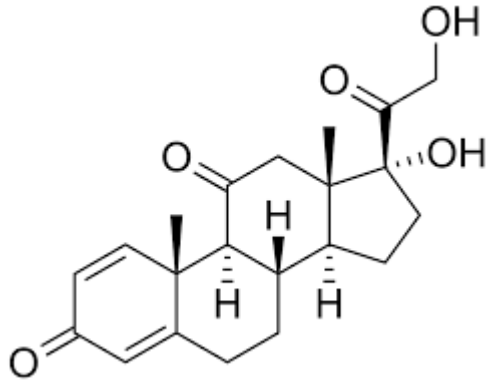
- Binden GR (glucocorticoid receptor) → ontstekingsremmer; beschermt tegen spierschade
- Bindt MR (mineralocorticoid receptor) → hoge bloeddruk
- Onderdrukken productie lichaamseigen cortisol
 - Stress dosing bij ongeluk/ziekte
 - Bijwerkingen
- Worden afgebroken door enzymen → tijdelijk effect
- Kunnen naar de celkern gaan → activeren allerlei genen
 - **Bijwerkingen**

Glucocorticosteroiden bijwerkingen

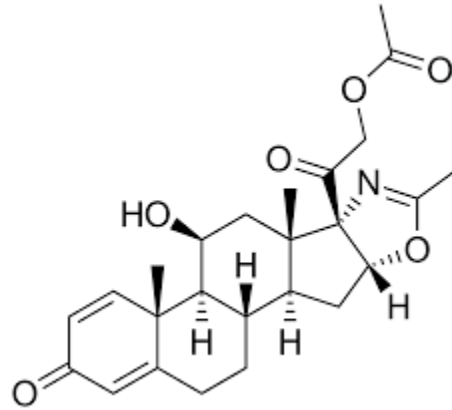
Belangrijkste (ernstiger bij dagelijks gebruik)

- Groei remming
- Remming pubertijd
- Bot ontkalking
- Maag darm problemen
- Gedragsproblemen
- Cushing syndroom
- Meer trek → overgewicht

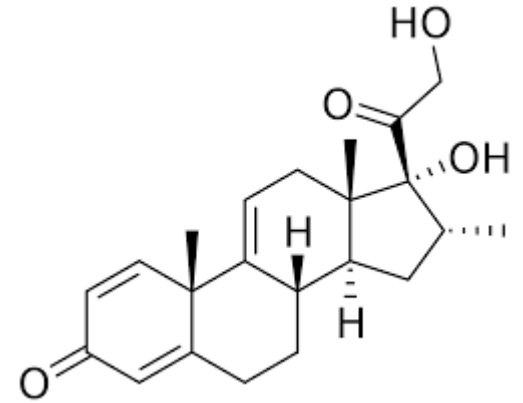
Glucocorticosteroiden



Prednison



Deflazacort



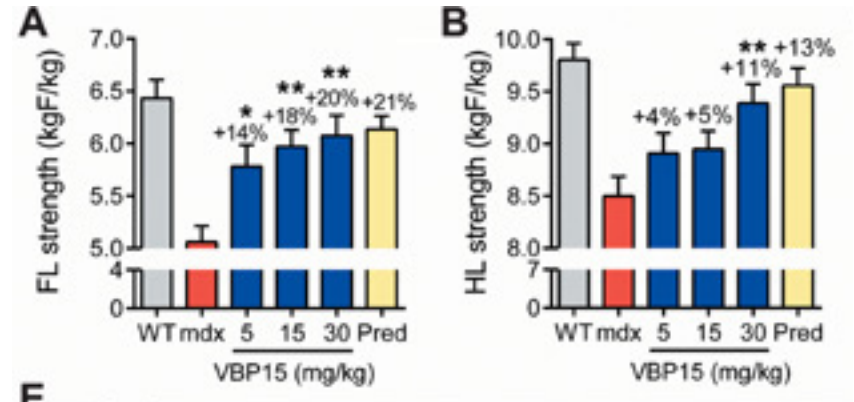
Vamorolone

Vamorolone (oraal)

- Bindt GR (glucocorticoid receptor) → ontstekingsremmer; beschermt tegen spierschade
- Bindt MR (mineralocorticoid receptor) → **lage** bloeddruk
- Onderdrukt productie lichaamseigen cortisol
 - Stress dosing bij ongeluk/ziekte
 - Bijwerkingen
- Wordt niet afgebroken door enzymen → langduriger effect
- Kan niet naar celkern gaan
 - Veel minder bijwerkingen

Vamorolone in de muis

- *Mdx* muis (heel jong, nog geen/weinig spierschade)
- Prednison (5 mg/kg/dag) of Vamorolone (5, 15, 30 mg/kg/dag)
- Kracht beter voor beide



Vamorolone in de muis

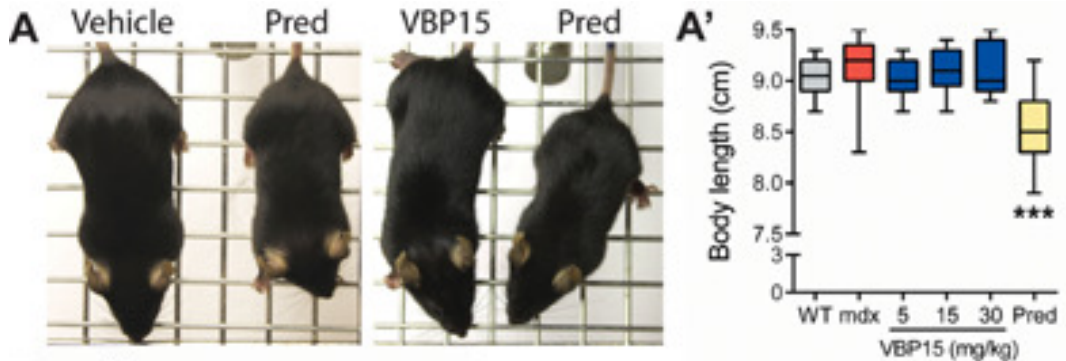
- Mdx muis (heel jong, nog weinig/geen spierschade)
- Prednison (5 mg/kg/dag) of Vamorolone (5, 15, 30 mg/kg/dag)
- Kracht beter voor beide
- Krachtsverlies na grote inspanning minder voor beide
- Minder ontsteking in de spieren voor beide

Vamorolone in de muis

- *Mdx* muis (volwassen – al schade bij begin)
 - Prednison (5 mg/kg/dag) of Vamorolone (15, 45 mg/kg/dag)
 - Minder ontsteking voor beide
 - Meer spierkracht voor beide
- Lijkt net zo effectief in *mdx* muis

Vamorolone in de muis – bijwerkingen minder

- *Mdx* muis (jong)
- Prednison (5 mg/kg/dag) of Vamorolone (5, 15, 30 mg/kg/dag)
- Groei geremd bij prednison, niet bij Vamorolone
- Botontkalking bij prednison, niet bij Vamorolone



Vamorolone - klinische trials

Webinar 11-3-2024

Erik Niks

ONLINE



Deelname in adviesraden van Edgewise, Italfarmaco, Sarepta, Epirium, Regenxbio en Janssen

Hoofdonderzoeker in het LUMC voor klinische trials met Edgewise, Italfarmaco, Sarepta, Fibrogen, NS Pharma, **Reveragen**, **Santhera**, ML Bio, Janssen, ArgenX en Alexion

Beurzen van Pfizer, EU, DPP, PBS, AFM, NWO

Geen persoonlijke financiële belangen. Vergoedingen gaan naar het LUMC

- Start rond de leeftijd van 5 jaar
- Vertragen de motorische achteruitgang
 - Langer lopen
 - Langer behoud van armfunctie
 - Langzamer achteruitgang in longfunctie
 - Hartfunctie?
- Verschillende schema's - dagelijks of afwisselend (10/10)
 - Dagelijks corticosteroiden heeft gunstig effect op de spierfunctie
 - Dagelijks corticosteroiden heeft ongunstige bijwerkingen, met name op langere termijn
 - Gewichtstoename
 - Lengtegroei
 - Puberteit
 - Botbreuken en inzakking van de wervels in de rug

Research

JAMA Neurology | Original Investigation

Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy A Randomized Clinical Trial

Michela Guglieri, MD; Paula R. Clemens, MD; Seth J. Perlman, MD; Edward C. Smith, MD; Iain Horrocks, MD; Richard S. Finkel, MD; Jean K. Mah, MD; Nicolas Deconinck, MD; Nathalie Goemans, MD; Jana Haberlova, MD; Volker Straub, MD; Laurel J. Mengle-Gaw, PhD; Benjamin D. Schwartz, MD; Amy D. Harper, MD; Perry B. Shieh, MD; Liesbeth De Waele, MD; Diana Castro, MD; Michelle L. Yang, MD; Monique M. Ryan, MD; Mar Tulinius, MD; Richard Webster, MD; Hugh J. McMillan, MD; Nancy L. Kuntz, MD; Vamshi K. Rao, MD; Giovanni Baranello, MD; Anne-Marie Childs, MD; Annie M. Sbrocchi, MD; Kathryn A. Selby, MD; Migvis Monduy, MD; Yoram Nevo, MD; Juan J. Vilchez, MD; Andres Nascimento-Osorio, MD; Erik H. Niks, MD; Imelda J.M. de Groot, MD; Marina Katsalouli, MD; Meredith K. James, MD; Johannes van den Anker, MD, PhD; Jesse M. Damsker, PhD; Alexandra Ahmet, MD; Leanne M. Ward, MD; Mark Jaros, MD; Utkarsh J. Dang, PhD; Eric P. Hoffman, PhD

RESEARCH ARTICLE OPEN ACCESS

Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy

A Randomized Controlled Trial

Utkarsh J. Dang, PhD, Jesse M. Damsker, PhD, Michela Guglieri, MD, Paula R. Clemens, MD, Seth J. Perlman, MD, Edward C. Smith, MD, Iain Horrocks, MD, Richard S. Finkel, MD, Jean K. Mah, MD, Nicolas Deconinck, MD, Nathalie M. Goemans, MD, PhD, Jana Haberlová, MD, Volker Straub, MD, PhD, Laurel Mengle-Gaw, PhD, Benjamin D. Schwartz, MD, PhD, Amy Harper, MD, Perry B. Shieh, MD, PhD, Liesbeth De Waele, MD, Diana Castro, MD, Michele L. Yang, MD, Monique M. Ryan, MD, MBBS, MMed, FRACP, Craig M. McDonald, MD, Mar Tulinius, MD, PhD, Richard I. Webster, MD, MBBS, MSc, FRACP, Hugh J. Mcmillan, MD, MSc, Nancy Kuntz, MD, Vamshi K. Rao, MD, Giovanni Baranello, MD, PhD, Stefan Spinty, MD, Anne-Marie Childs, MD, MB ChB, FRCPCH, Annie M. Sbrocchi, MD, Kathryn A. Selby, MD, Migvis Monduy, MD, Yoram Nevo, MD, Juan J. Vilchez, MD, Andres Nascimento-Osorio, MD, Erik H. Niks, MD, PhD, Imelda J.M. De Groot, MD, Marina Katsalouli, MD, John N. Van Den Anker, MD, PhD, Leanne M. Ward, MD, Mika Leinonen, MS, Andrea L. D'Alessandro, MSGC, and Eric P. Hoffman, PhD

Correspondence

Dr. Hoffman
ehoffman@binghamton.edu

Neurology® 2024;102:e208112. doi:10.1212/WNL.0000000000208112

4 groepen van 4-7 jaar in eerste periode van 24 weken:

Vamorolone 2 mg/kg/d

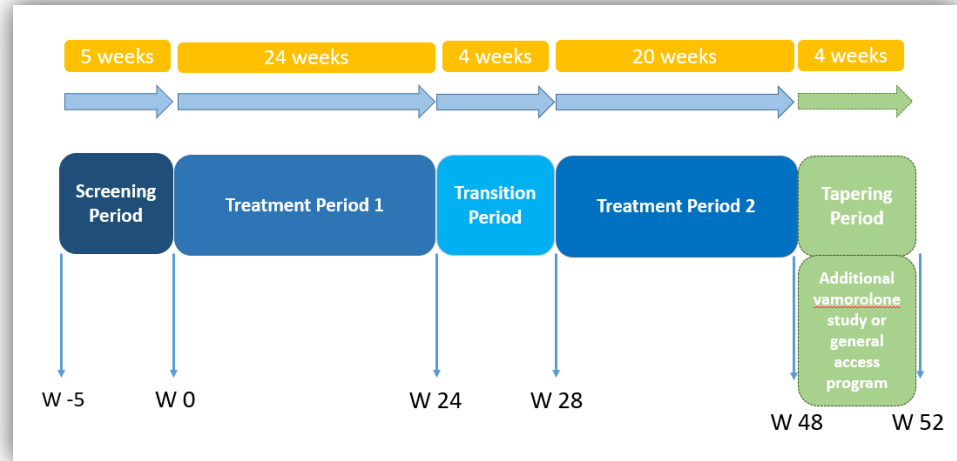
Vamorolone 6 mg/kg/d

Prednison 0,75 mg/kg/d

Placebo

2 groepen in tweede periode

Vamorolone 2 en 6 mg/kg/d



Eindpunten

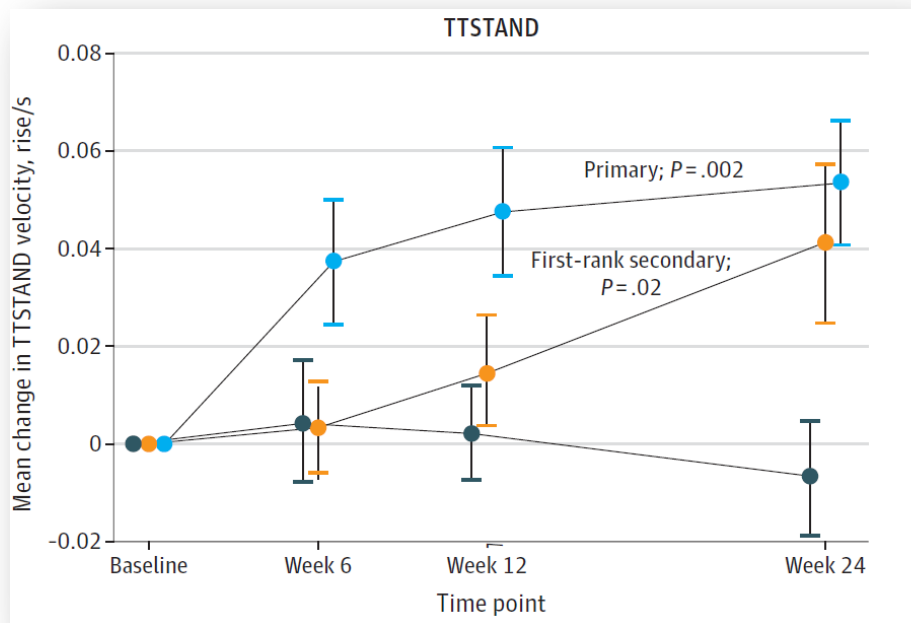
1. Verandering in tijd om van lig tot staan te komen (aantal per seconde)
2. Verandering NSAA, 6 minuten looptest en andere tijdstesten

Vamorolone trial – resultaten van 24 weken

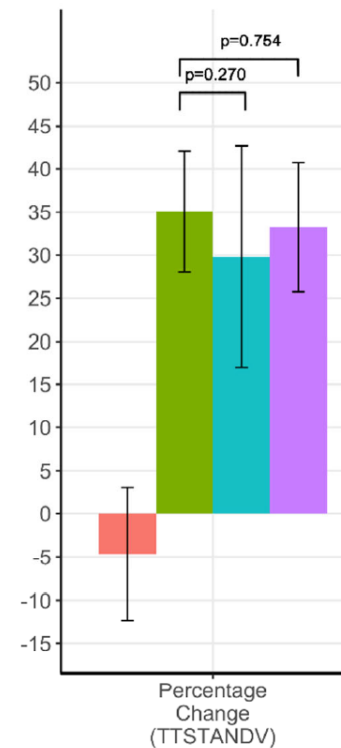
121 deelnemers

114 met compleet vervolg tot en met week 24

Beter dan placebo - vergelijkbaar met dagelijks prednison

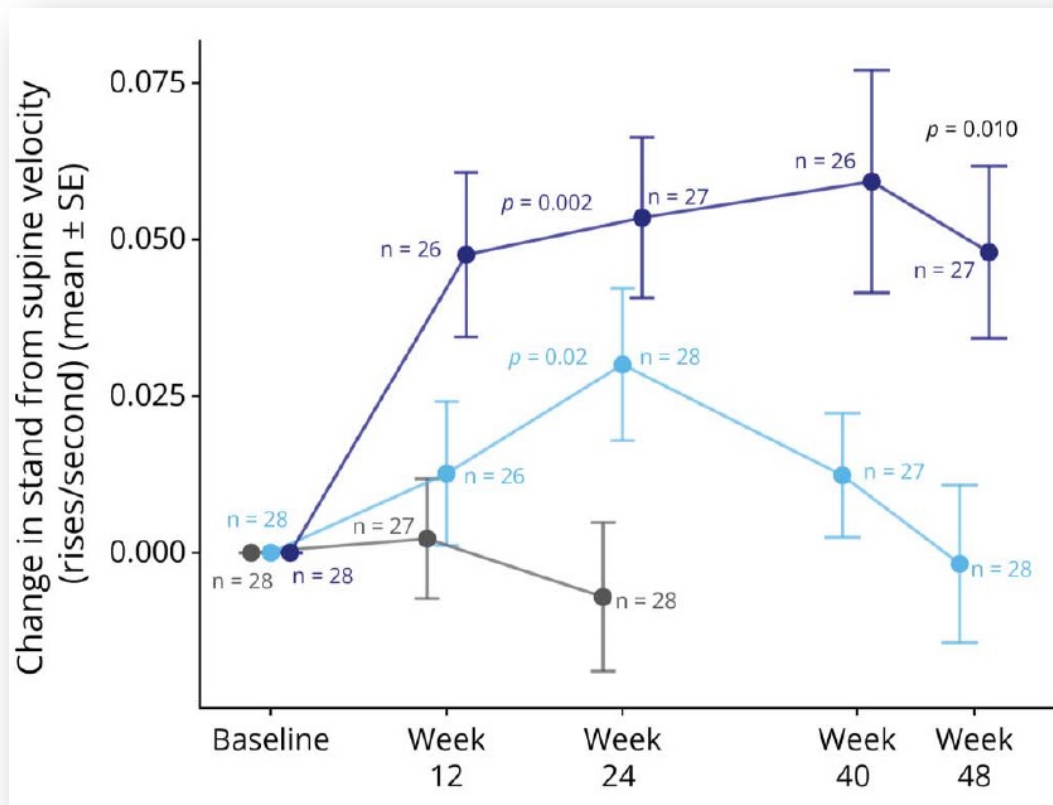


- Placebo (n=28)
- Vamorolone, 2 mg/kg/d (n=30)
- Vamorolone, 6 mg/kg/d (n=28)

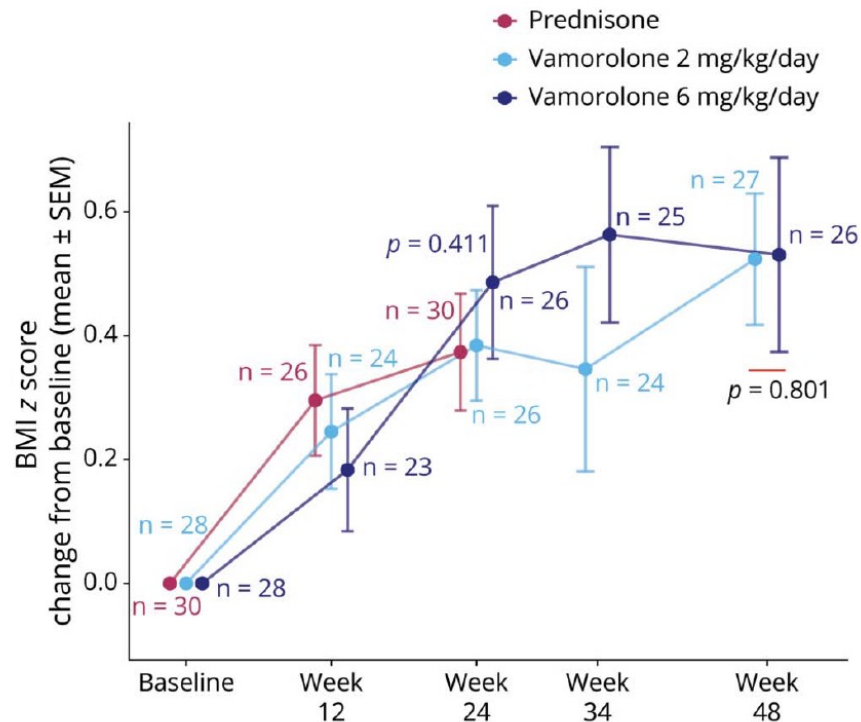
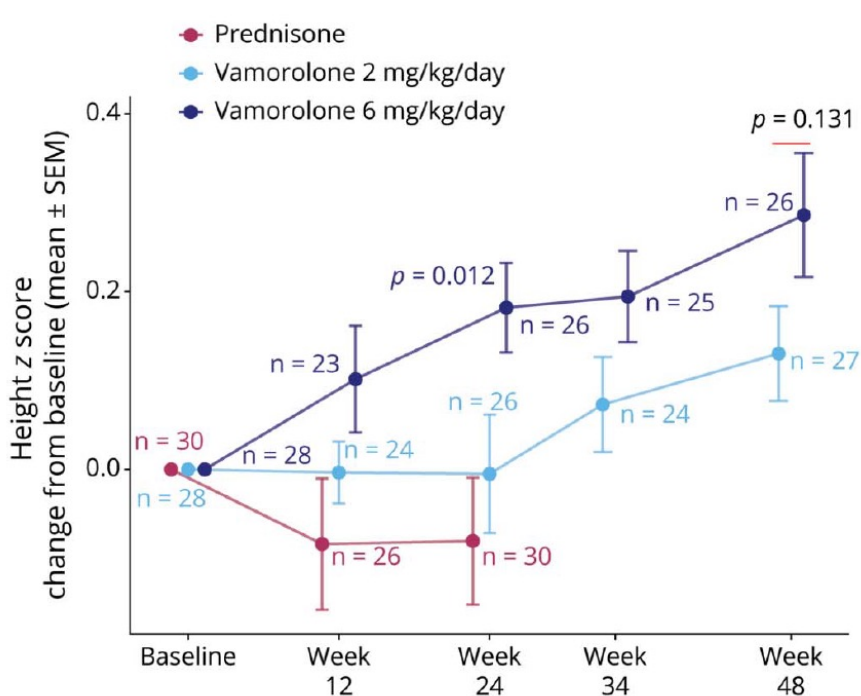


- Placebo
- Prednison 0.75 mg/kg/day
- Vamorolone 2.0 mg/kg/day
- Vamorolone 6.0 mg/kg/day

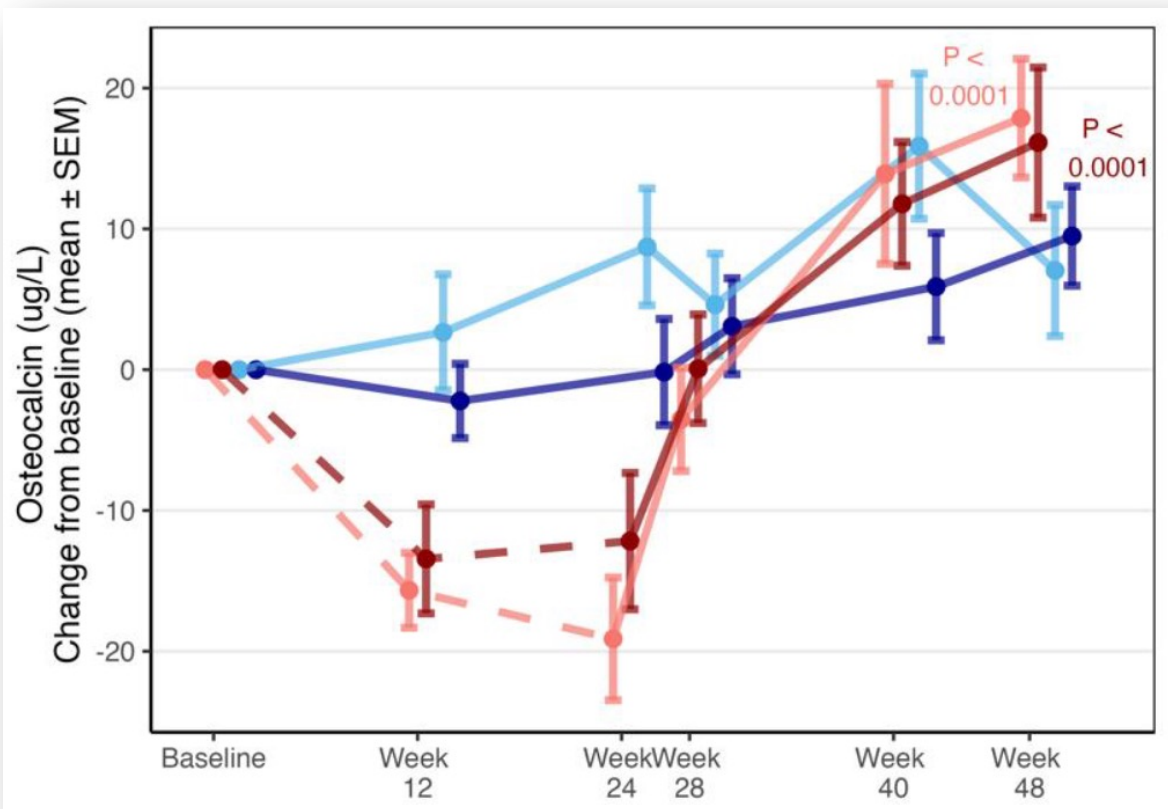
Vamorolone trial – resultaten van 48 weken



Vamorolone - effecten op lengte & body mass index



Vamorolone - effecten op botten



Meest voorkomend (medicatie hoeft niet de oorzaak te zijn)

- Luchtweginfecties

- Braken

- Hoest

- Koorts

- Diaree

Veroorzaakt door medicatie

- Onderdrukking van de bijnierfunctie

- Boller gezicht (Cushing)

Bij overgang prednison naar vamorolone

- Minder gedragsproblemen

- Minder maag-darmklachten

N = 21

Vergeleken met 75 patienten uit CINRG (zonder NSAA) en 110 uit NorthStar UK (met NSAA).

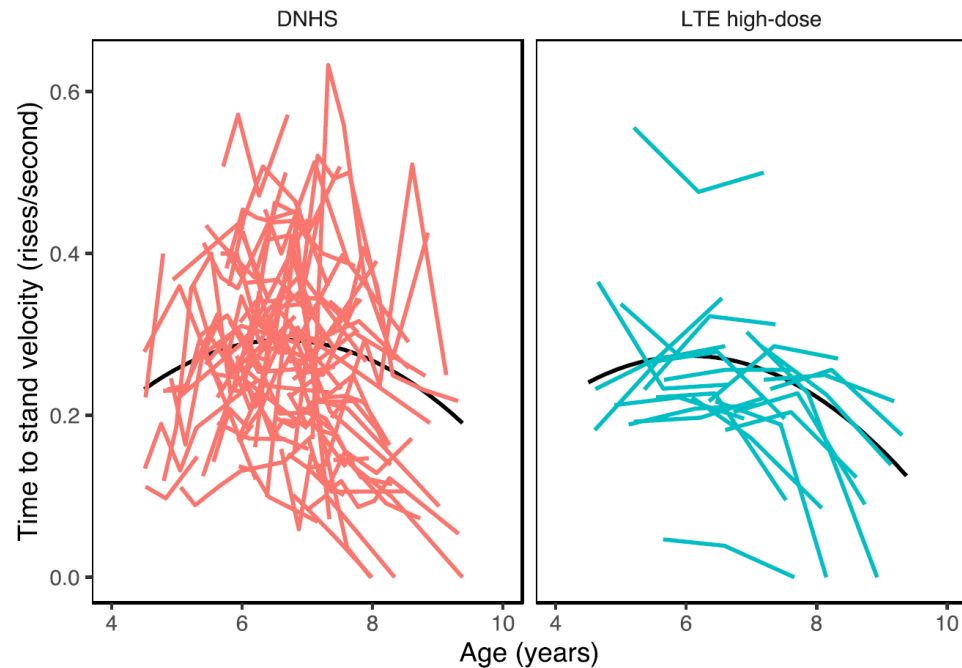
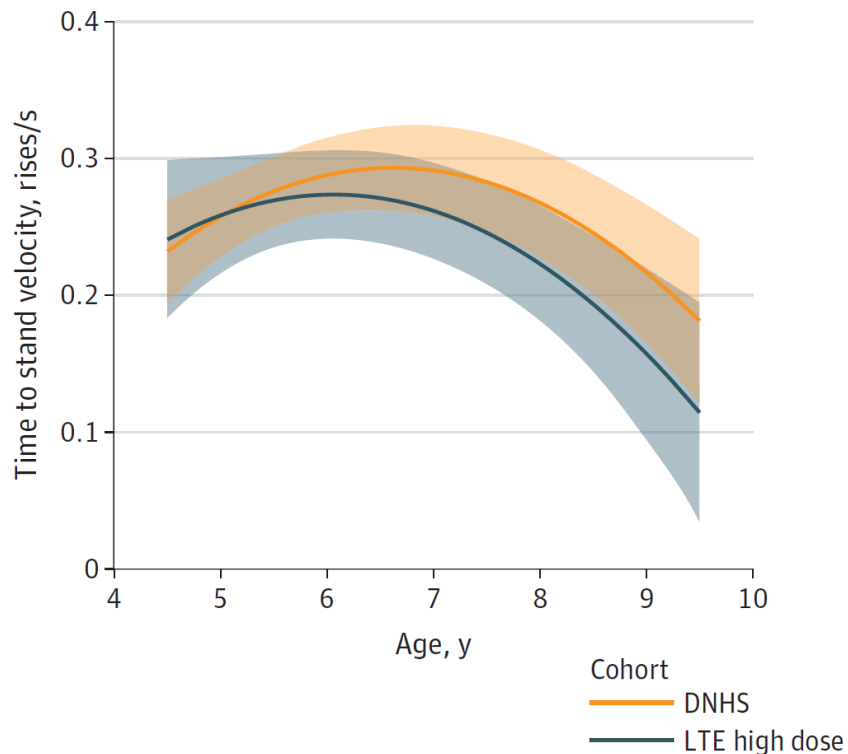


Original Investigation | Neurology

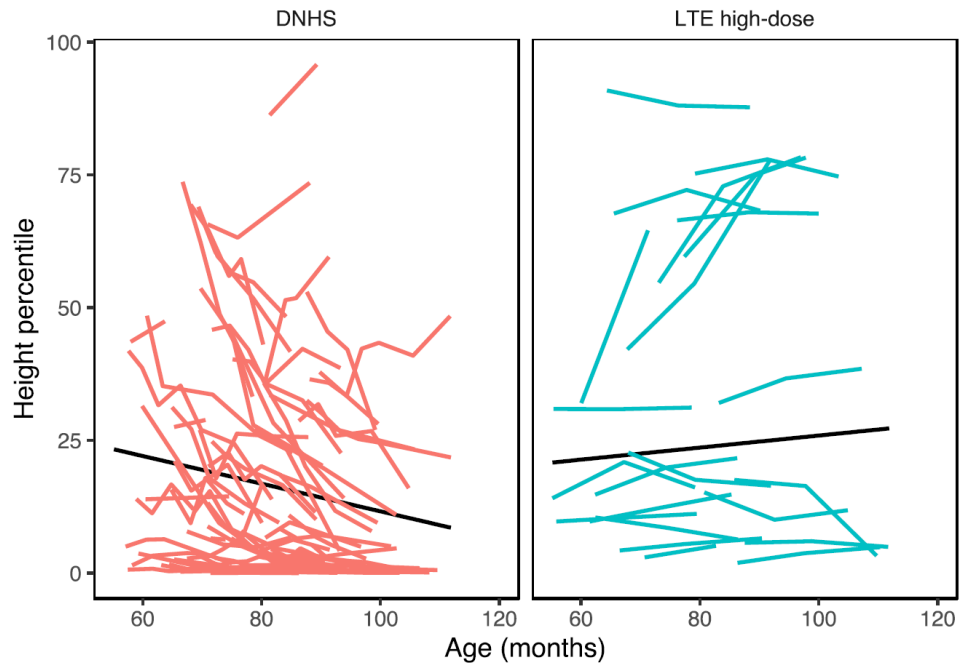
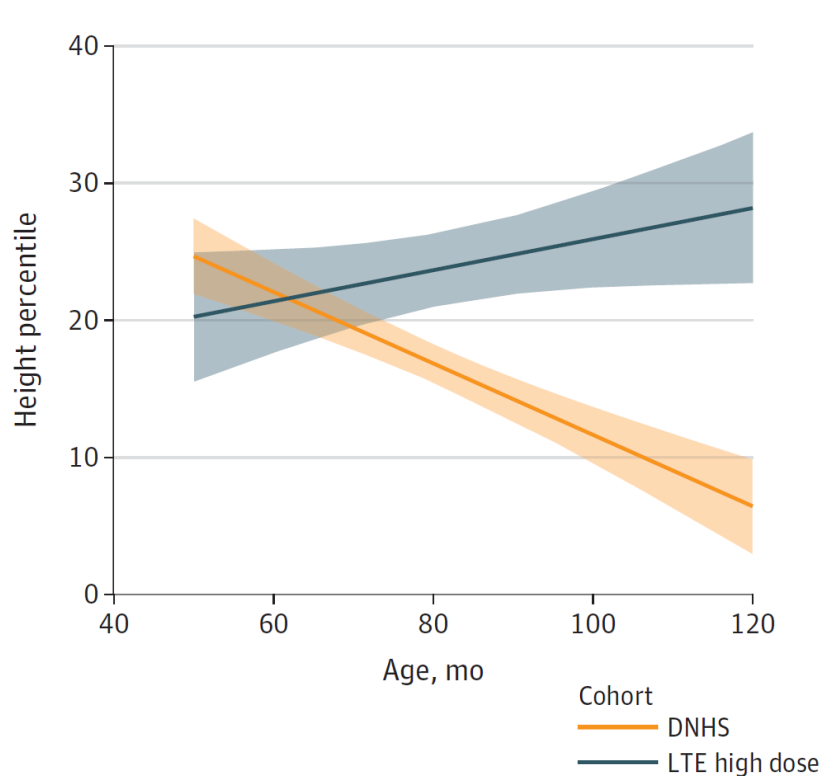
Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial

Jean K. Mah, MD; Paula R. Clemens, MD; Michela Guglieri, MD; Edward C. Smith, MD; Richard S. Finkel, MD; Mar Tulinius, MD; Yoram Nevo, MD; Monique M. Ryan, MMed, BS; Richard Webster, MBBS; Diana Castro, MD; Nancy L. Kuntz, MD; Craig M. McDonald, MD; Jesse M. Damsker, PhD; Benjamin D. Schwartz, MD, PhD; Laurel J. Mengle-Gaw, PhD; Stefan Jackowski, PhD; Georgia Stimpson, MS; Deborah A. Ridout, MS; Vandana Ayyar-Gupta, PhD; Giovanni Baranello, MD, PhD; Adnan Y. Manzur, MD; Francesco Muntoni, MD; Heather Gordish-Dressman, PhD; Mika Leinonen, MS; Leanne M. Ward, MD; Eric P. Hoffman, PhD; Utkarsh J. Dang, PhD; for the NorthStar UK Network and CINRG DNHS Investigators

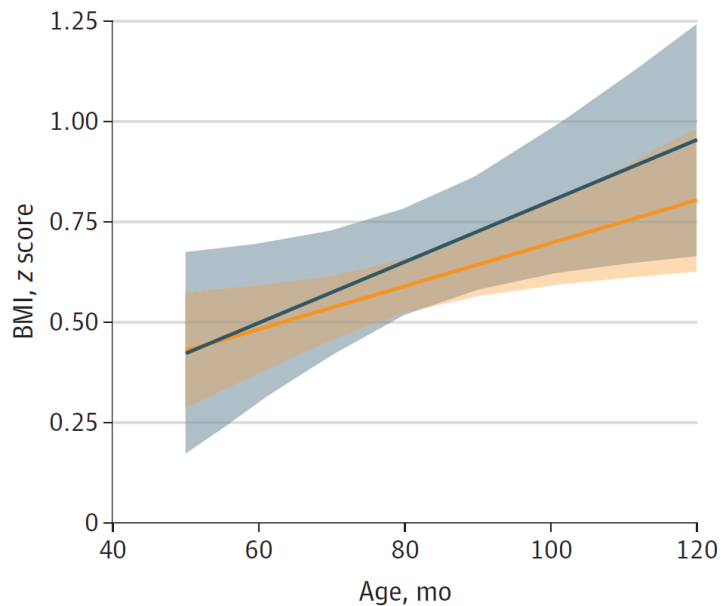
Vamorolone - effect na 30 maanden vergeleken met natuurlijk beloop



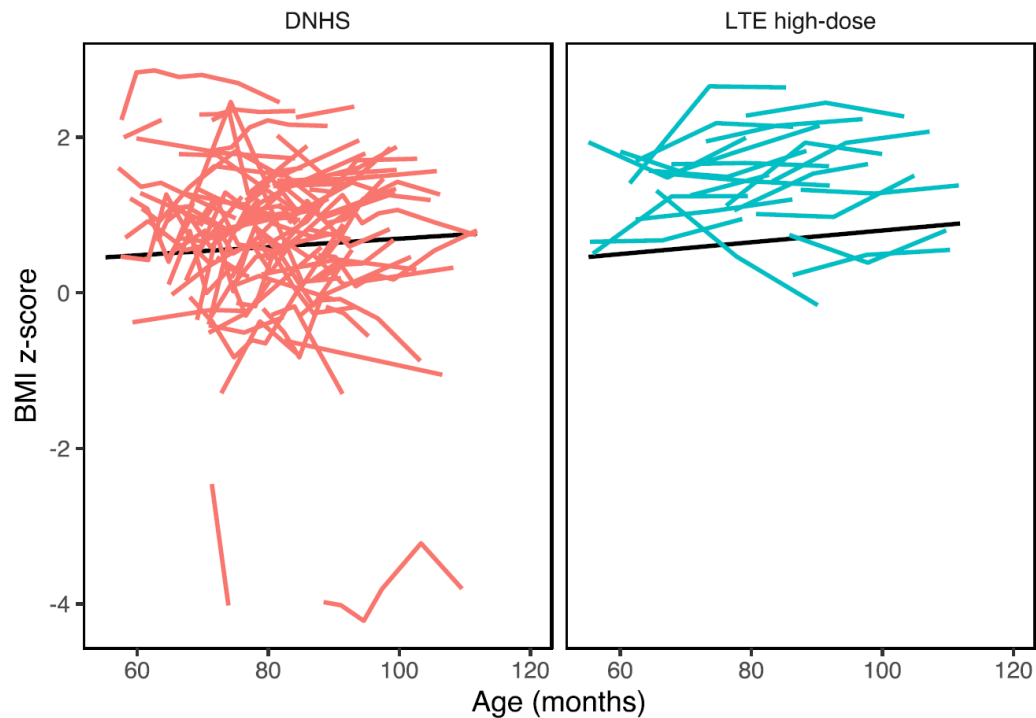
Vamorolone - effect na 30 maanden vergeleken met natuurlijk beloop



Vamorolone - effect na 30 maanden vergeleken met natuurlijk beloop



Cohort
— DNHS
— LTE high dose



- Spierfunctie vergelijkbaar met dagelijks prednison
- Body mass index vergelijkbaar met dagelijks prednison
- Lengtegroei beter dan met dagelijks prednison
- Effect op botten mogelijk beter (bloedwaarden, geen botdichtheidsmetingen)

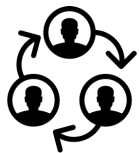
- Geen genezing
 - Er blijft motorische achteruitgang
 - Toename body mass index
- Lange termijn effecten niet zeker
 - Armfunctie
 - Longfunctie
 - Hart
- Bijwerkingen
 - Onderdrukking van de bijnier
- Hoge kosten

Regulatoire proces

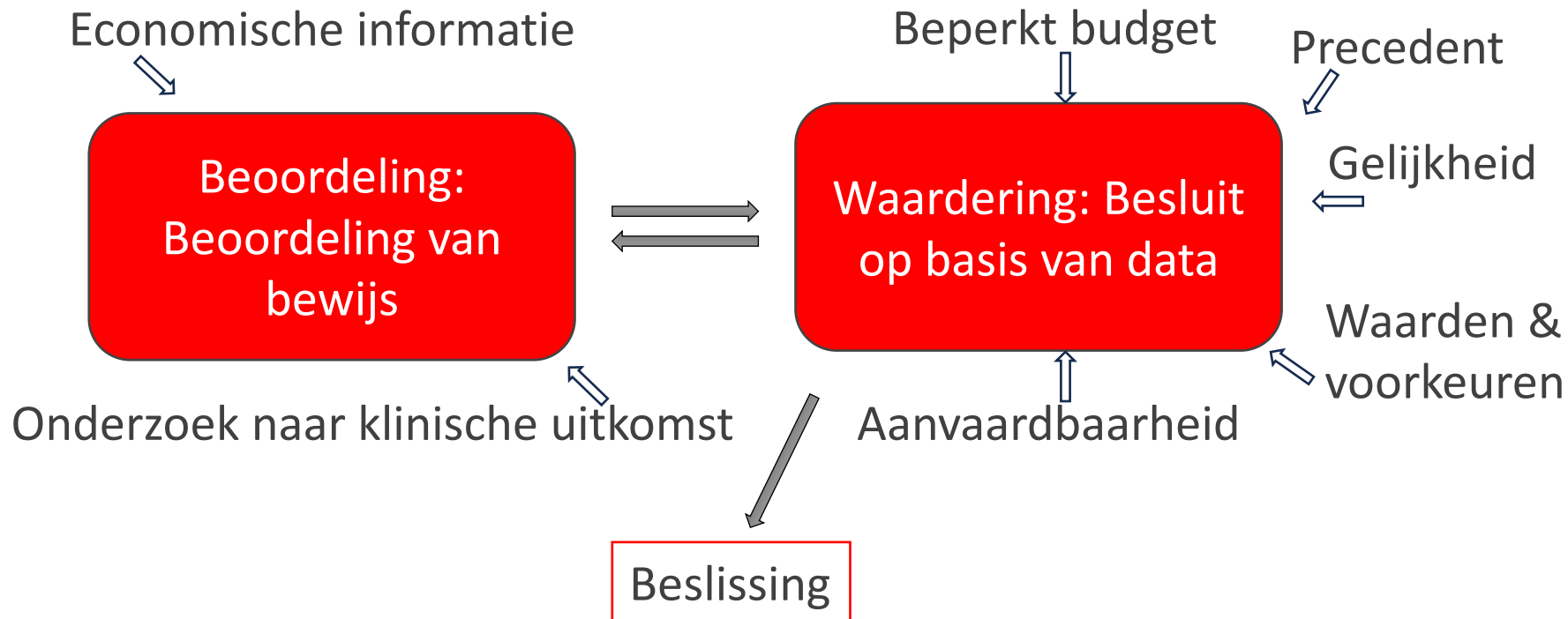
- Regulators evalueren ‘benefit – risk’ ratio
- Werking vs bijwerkingen vs ziekte ernst
- Op basis van data van klinische studie
 - Vergelijkbaar met prednison
 - Beter dan placebo
 - Getest in 4-7 jaar
- Zeldzame ziektes “Orphan Drug Designation”
 - Vamorolone sinds 2014

Regulatoire proces

- CHMP (committee for human medicinal products)
 - Ieder EU land 1 stem
- Positief oordeel 13 okt 2023
 - Voor patienten >4 jaar
 - Geen maximum leeftijd → extrapolatie gebruik steroïden in oudere patiënten
- EU goedkeuring 4 januari 2024
 - Herevaluatie orphan drug status
- Nu per land op de markt gebracht



HTA beoordeling





Proces in Nederland



Pre-registratie 



Goedkeuring
EMA 



Beoordeling
ZIN



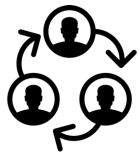
Onderhandelingen
VWS



Pakketinstroom



Gebruik van
medicijn



Vragen?

