



DUCHENNE CONGRES 2024

Corpus, Oegstgeest

Zaterdag 23 november



DUCHENNE
CONGRES



Annemieke Aartsma-Rus

Hoe werkt medicijn ontwikkeling en wat zit er in de
pijnlijn voor Duchenne?

Disclosures

- Employed by Leiden University Medical Center (LUMC), which has patents on exon skipping technology, some of which are licensed to BioMarin and sublicensed to Sarepta. As co-inventor, I am entitled to a share of royalties
- Ad hoc (past) consultant for: AstraZeneca; BioMarin Pharmaceuticals; Dyne; Eisai; Eli Lilly; Galapagos (Alpha Anomeric, Global Guidepoint and GLG consultancy, Grunenthal, Wave and BioClinica); PTC Therapeutics; REGENXBIO; Sarepta Therapeutics; SpliSense; Takeda & Italfarmaco. Remuneration paid to LUMC
- Member of the scientific advisory boards of: Hybridize Therapeutics; Sarepta Therapeutics; Silence Therapeutics & Sapreme. Remuneration paid to LUMC
- LUMC received speaker honoraria from: Anylam; BioMarin Pharmaceuticals; Pfizer; Italfarmaco, PTC Therapeutics

Outline

- Regulatorie systeem
- Context: dystrofine eiwit en gen en pathologie Duchenne
- Wat zit er in de pijplijn voor Duchenne?
 - Overzicht lopende klinische studies (in Nederland)
 - Focus op
 - Translarna
 - Vamorolone
 - Givinostat
 - Gen therapie

Regulatoire system

- **Goedkeuring**

- Kan nationaal (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)) of centraal European Medicines Agency (EMA)
- Voor zeldzame ziektes (zoals Duchenne) altijd via EMA
- Committee for Human Medicinal Products (CHMP) advies aan Europese Commissie (EC), EC keurt formeel goed
- CHMP kijkt naar benefit/risk nav data (preklinisch en klinisch)
- Belangrijk klinische studie: primaire eindpunt, secundaire eindpunten

- **Op de markt brengen** (1-2 jaar of langer in Nederland)

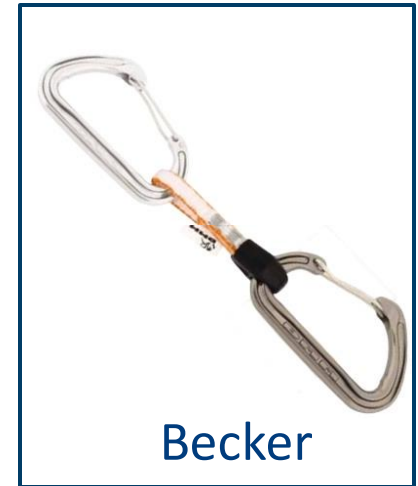
- Gebeurt land voor land nadat EC heeft goedgekeurd
- In Nederland ZIN (Zorginstituut Nederland)
- EMA kan goedkeuren, maar ZIN kan afkeuren voor markttoelating in Nederland

Context dystrofine

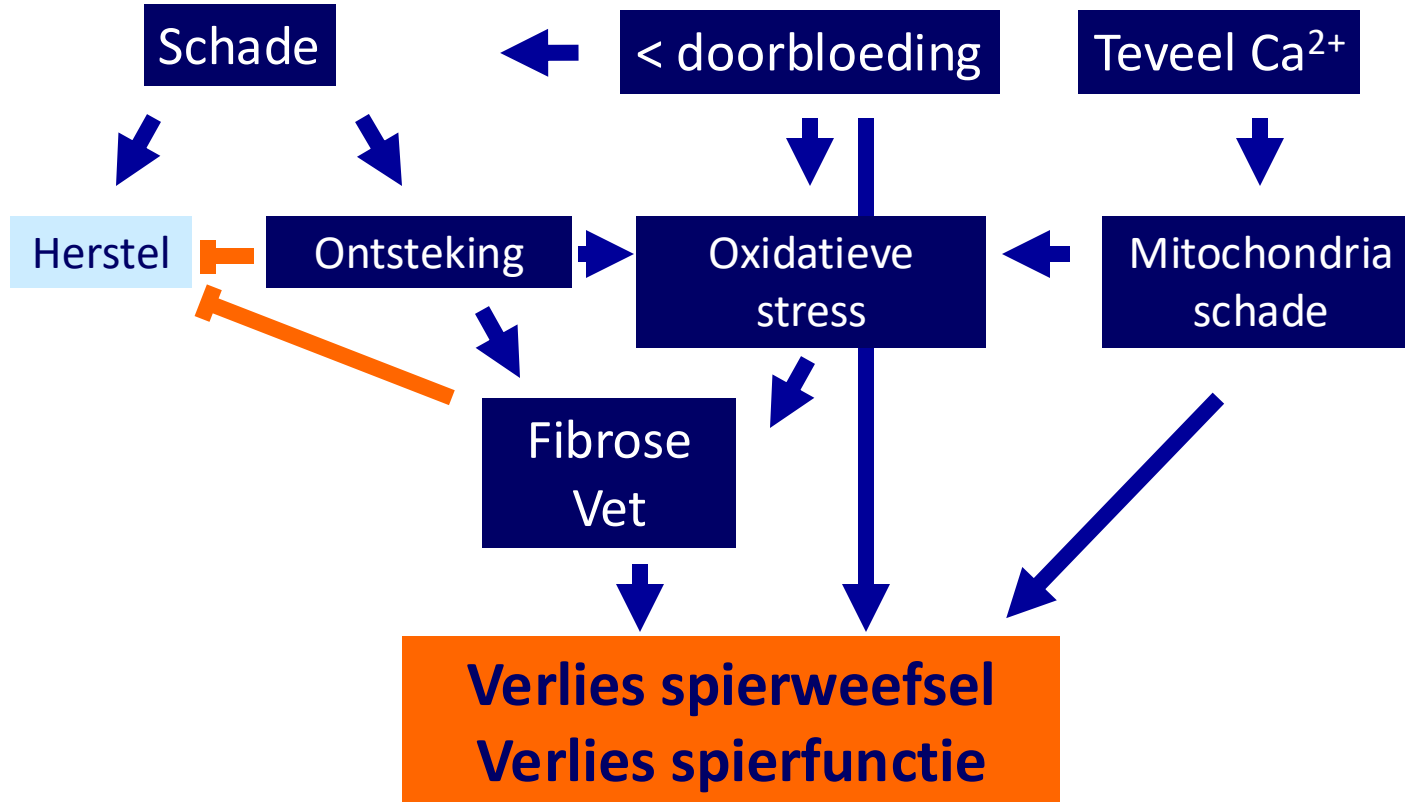
Eiwit en gen

Duchenne: geen dystrofine

- Dystrofine stabiliseert spiervezel bij contractie
- Geen dystrofine: continue schade
- Gevolg
 - Chronische ontsteking
 - Littekenweefsel (fibrose en vet)
 - Spierherstel geremd
 - Verlies spierweefsel en functie



Duchenne: Geen dystrofine



Therapie

- Oorzaak: gebrek aan dystrofine
- Gevolg: spierpathologie

- Therapie
 - Dystrofine herstel
 - Deels functioneel dystrofine
 - Ziekte processen minder ernstig/snel
 - Spierkwaliteit verbeteren

| Naam | Bedrijf | Methode | Status | NB |
|-----------------|----------------|---------------------|----------------|-------------------------|
| EDG-5506 | Edgewise | Myosine remmen | Recruterend | Becker |
| Givinostat | Italfarmaco | HDAC remmer | Recruterend | Duchenne, niet ambuland |
| | | | Open label | Duchenne, ambuland |
| | | | Vorbereiding | 2-6 jaar, Duchenne LUMC |
| BMN351 | BioMarin | Exon 51 skip | Recruterend | Duchenne |
| Viltolarsen | NS Pharma | Exon 53 skip | Open label | Ambuland |
| SRP-5051 | Sarepta | Exon 51 skip | Gestopt | Duchenne |

Met dank aan Yvonne Meijer-Krom

Stop codon read through

Translarna

Ataluren geschiedenis/update

- Alleen voor patienten met een stopmutatie (nonsense mutatie); niet voor deleties/inserties/duplicaties etc
- 2014 voorwaardelijke goedkeuring EMA
- 2021 voorwaardelijk op de markt in Nederland
- 2014: PTC moest extra data verzamelen in klinische studies EN patienten volgen die ataluren commercieel kregen (real world evidence)
- 1e klinische studie: primaire eindpunt niet gehaald
- Voorwaardelijke goedkeuring verlengd, nieuwe bevestigende studie doen
- 2e klinische studie: primaire eindpunt weer niet gehaald

Klinische studie 2

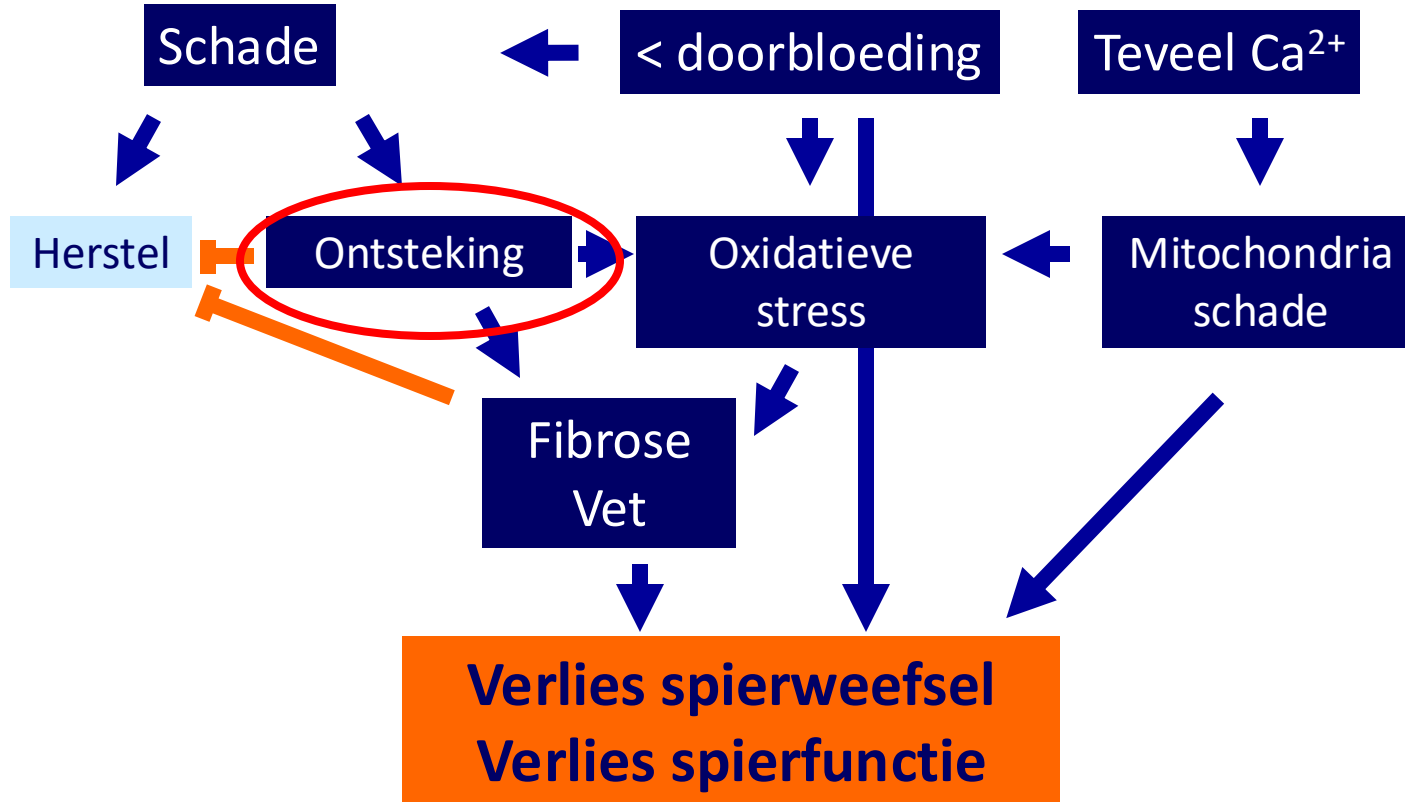
- Patienten 72 weken behandeld met placebo of ataluren
- Primaire eindpunt: 6 minuten looptest
- Bevinding: 14 meter meer voor ataluren groep
 - Statistisch significant
 - Niet klinische relevant (30 meter of meer)
- Stride data (real-world evidence)
- Behandelde patienten 3 jaar later in rolstoel vergeleken met natuurlijk beloop

Klinische studie 2

- CHMP focust op klinische studies, minder op real world evidence
- Geen bewijs dat ataluren therapeutisch effect heeft in Duchenne op basis van klinische studies: voorwaardelijke goedkeuring NIET verlengd
- Moet van de markt af
- Meerdere malen opnieuw geevalueerd → nog steeds nee
- EC heeft dit nu bevestigd → gaat in NL (en EU) van de markt
- In VK heeft PTC aparte discussie hierover (Brexit)
- Evaluatie bij FDA is gaande (kan andere uitkomst geven dan EMA)

Vamorolone

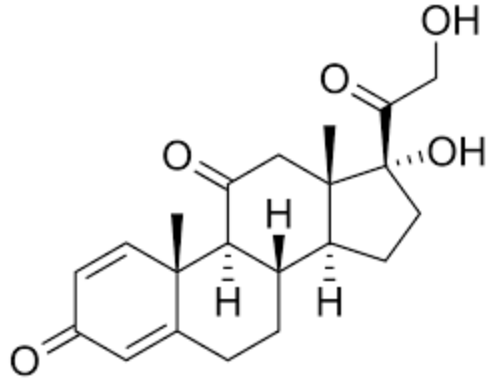
Duchenne: Geen dystrofine



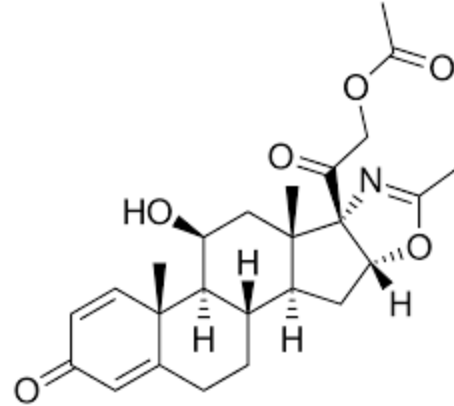
Glucocorticosteroiden

- Binden glucocorticoïde receptor → remmen ontsteking, beschermen tegen spierschade
- Binden mineraalcorticoïde receptor → agonist: hoge bloeddruk
- Onderdrukken cortisol productie bijniere
 - Stress dosering nodig
 - Bijwerkingen
- Kunnen naar de celkern reizen en genen activeren
 - **Bijwerkingen**

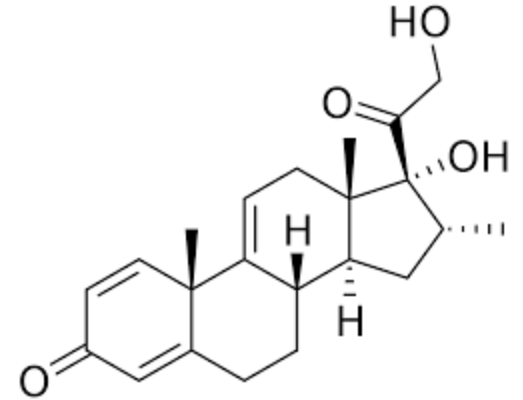
Glucocorticosteroiden



Prednisone



Deflazacort



Vamorolone

Vamorolone

- Bind glucocorticoïde receptor → remt ontsteking, beschermt tegen spierschade
- Mineralocorticoïde antagonist → lage bloeddruk
- Onderdrukt cortisol productie bijniere
 - Stress dosering
 - Bijwerkingen
- **Gaat niet naar de celkern** → geen activatie genen
 - Minder bijwerkingen

Klinische studies

- Patienten 4 jaar en ouder
 - Effect op kracht en functie vergelijkbaar dagelijks prednison
 - Vooralsnog minder bijwerkingen
 - Geen tekenen van osteoporose of remming groei
 - Maar: gewichtstoename vergelijkbaar prednison
- Goedgekeurd door EMA en FDA, CHMP goedgekeurd voor 4 jaar en ouder (geen maximum leeftijd)
- Marketing nu land voor land → In Nederland nog niet op de markt
- Lange termijn effecten nog niet bekend

HDAC inhibitie

Givinostat

Spierherstel

Schade

Betrokken cellen

1. Schade opruimen

MΦ

Macrofaag

2. Structuur herstellen

FAPs

Fibroadipogene precursor cel

3. Spierherstel

MuSc

Spier stamcel

Duchenne: chronische schade

Schade

Betrokken cellen

Schade opruimen

M Φ

Chronische ontsteking

Structuur herstellen

FAPs

FAPs in verkeerde modus
Maken **fibrose en vet**

Spierherstel faalt

MuSc

Spierherstel geremd
Spierstamcellen worden FAPs

Histon acetylatie

- Cellen kunnen activiteit eiwitten moduleren (turbostand of eco-mode)
 - Bv acetyl groep (HAT en HDAC voegen toe en verwijderen acetyl groep)
- In Duchenne zijn HDAC enzymen actiever: teveel acetyl groepen verwijderd
 - Eiwitten in verkeerde stand
 - Pathologie wordt erger
 - Ontsteking wordt niet geremd
 - Meer fibrose
 - Spierherstel onderdrukt
- Teveel HDAC activiteit verergert ziekte process
- → HDAC remmen maakt het beter?
 - Givinostat



HDAC remming voor Duchenne

Schade

Betrokken cellen

1. Schade opruimen

MΦ

Ontstekingscellen geremd
Minder spierschade

2. Structuur herstellen

FAPs

FAPs krijgen 'reset' in juiste modus
Ondersteunen spiercellen
Minder vet/fibrose

3. Spier herstellen

MuSc

Meer spierherstel

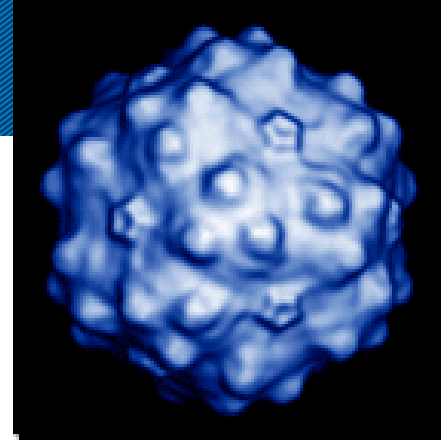
Givinostat klinische studies

- Fase 1b/2: minder fibrose in spierbiopten na 12 maanden
- Fase 3 (>6 jaar, ambulante)
 - Primaire eindpunt (4 stair climb) behaald
 - Secundaire eindpunten significant of trend verbetering
- FDA goedgekeurd voor 6 jaar en ouder
- Evaluatie door EMA gaande
- Als goedgekeurd door EMA, marketing in Nederland (kost tijd)
- Niet ambulante studie gaande, studie in <6 jaar voorbereid

Gen therapie

AAV micro-dystrofine

- Kopie van functioneel gen toevoegen aan spieren
 - Naar meerderheid vezels en spieren
- Gebruiken AAV (adeno associated virus)
- Klein virus → Micro-dystrofine (32% van totaal)



Minimalistische aanpak

ABD H_1 1/2/3 H_2 24 H_4 Cys

Sarepta & Roche (AAV74)/Genethon (AAV8)

ABD H_1 1/2 H_3 22/23/24 H_4 Cys

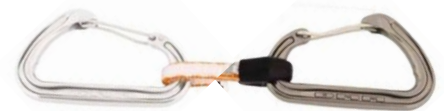
Pfizer (AAV9)

ABD H_1 1/16/17/23/24 H_4 Cys










































Solid (AAV9)

ABD H_1 1/2/3 H_2 24 H_4 Cys CT

RegenXBio (AAV8)



Verschillende AAVs

| Target tissue | Adeno-associated virus (AAV) serotype | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|
|  CNS/Retina |  AAV1 |  AAV2 |  AAV4 |  AAV5 |  AAV7 |  AAV8 |  AAV9 |  AAV10 |  AAV11 | |
|  Liver |  AAV2 |  AAV3 |  AAV5 |  AAV7 |  AAV8 |  AAV9 |  AAV10 |  AAV11 | | |
|  Lung |  AAV4 |  AAV5 |  AAV6 |  AAV9 |  AAV10 |  AAV12 | | | | |
|  Skeletal muscle |  AAV1 |  AAV2 |  AAV6 |  AAV7 |  AAV8 |  AAV9 |  AAV12 | | | |
|  Heart |  AAV1 |  AAV4 |  AAV6 |  AAV7 |  AAV8 |  AAV9 | | | | |

Overwegingen

- AAV veroorzaakt normaal geen ziekte
- Gen therapie is niet 'normaal': VEEL meer virussen
- Dit leidt tot bijwerkingen
 - Vooral de lever krijgt veel virusdeeltjes
- Ontstekings reactie zelfs MET immuun suppressie
 - Voorbehandeling hoge dosis prednison
 - Alleen in patienten zonder antilichamen tegen AAV
 - Anders risico te hoog op zeer ernstige immuun reactie

Overzicht gen therapie (VS)

| Naam | Bedrijf | Status |
|---|---------------|---|
| Fordadistrogene movaparvovec | Pfizer | Klinische studie primaire eindpunt niet gehaald |
| Delandistrogene moxeparvovec (elevidys) | Sarepta/Roche | Goedgekeurd door FDA (volledig voor ambuland, voorwaardelijk voor niet-ambuland); klinische studie primaire eindpunt niet gehaald |
| SGT-003 | Solid | Fase 1/2 |
| SGT-001 | Solid | Gestopt |
| GNT-0004 | Genethon | Fase 1/2 |
| RGX-202 | RegenxBio | Fase 1/2 |

Stand van zaken

- Elevidys (Sarepta micro-dystrofine) goedgekeurd in VS
- Evaluatie EMA gaande (Roche coordineert buiten VS)
- Goedkeuring op basis van trials patienten 4 jaar en ouder
 - Dystrofine herstel → voorwaardelijk
 - Confirmatory studie haalde primaire eindpunt (NSAA) niet
 - Toch volledige goedkeuring
 - Secondaire eindpunten wel trend of significant effect
 - Voorwaardelijke goedkeuring niet ambulant
 - Deleties mogen geen exon 8-9 bevatten

Bijwerkingen (>600 Duchenne patienten)

- Klinische studies Solid, Pfizer, Sarepta/Roche, RegenXBio & Genethon
- Patienten zonder antilichamen tegen AAV
 - Dystrofine hersteld in skelet spier
 - Bijwerkingen
 - Misselijk, lever schade, nierfalen (tijdelijk), hartonsteking
 - 4 patienten overleden (allemaal AAV9, 3 Pfizer)
 - Hogere dosis → meer kans op ernstige bijwerkingen
 - Ouder → meer kans op ernstige bijwerkingen

- Acuut
 - Misselijkheid, lever schade, nierfalen, dood
- Later
 - Spierafbraak en ontsteking hart (myocarditis)
 - Autoimmuun reactie tegen micro-dystrofine
 - Alleen in subgroep patiënten
 - Deletie aan het begin van het gen
 - Waarom?

Immuun reactie micro-dystrofine

- Immuun systeem reageert op vreemde eiwitten
- Duchenne patienten hebben geen dystrofine
- Waarom niet iedereen een auto-immuun reactie?
- Bijna iedereen maakt kleine dystrofine vormen
- Veel patienten maken begin dystrofine
- Patienten met deletie begin gen: micro-dystrofine heeft onbekend stuk eiwit



Functionele data micro-dystrofine

- Micro-dystrofine wordt gemaakt (20% en meer)
- Eerst open label studies: patiënten verbeterden (4-7 jaar)
- Placebo-gecontroleerde studies Pfizer en Sarepta (1 jaar)
 - Geen verschil
 - Beide groepen verbeteren (hoge steroiden)
 - Verwacht geen verbetering: trager ziekte beloop
 - Testen in oudere patiënten en met langere klinische studies
 - Trager ziekte beloop

- Niet alle patienten reageren even goed
 - Sociale media vooral patienten die goed reageren
 - In publicaties ook patienten die minder goed reageren
- Geen permanent effect (herbehandeling kan niet)
 - Niet volledig functioneel: verliest micro-dystrofine
 - Wanneer niet meer genoeg voor functioneel effect?
- Bijwerkingen
 - Vooral maanden na behandeling
 - Oudere patienten mogelijk minder buffer

Samenvatting

- Er zit veel in de pijplijn
- Vamorolone goedgekeurd door EMA
- Translarna gaat van de markt af
- Gen therapie en givinostat momenteel ter evaluatie bij EMA

Thank you!

