

DMD onderzoek overzicht

Het overzicht is geschreven door Annemieke Aartsma-Rus (Professor, Leids Universitair Medisch Centrum) en vertaald door Minou Verhaeg (wetenschapscoördinator, Duchenne Parent Project NL). Het originele overzicht in het Engels, bijgewerkt in december 2024, 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), Action Duchenne, Duchenne UK en Duchenne Parent Project aps (Italië) voor reiskosten, die het mogelijk maken om jaarlijkse internationale bijeenkomsten bij te wonen in de UK, VS en Italië.

Dit overzicht in het Nederlands is in december 2024 bijgewerkt.

1. Introductie

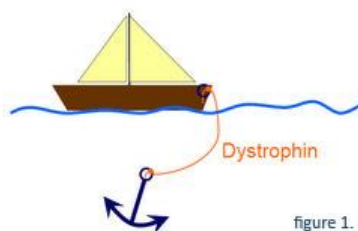
Het doel van dit overzicht is om patiënten en ouders te informeren over de verschillende therapieën voor de Duchenne spierdystrofie (DMD) die momenteel worden onderzocht in klinische trials of na goedkeuring, om de voor- en nadelen van elke aanpak te beschrijven en om de hindernissen op te sommen die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

Opmerking

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



figure 2.

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.

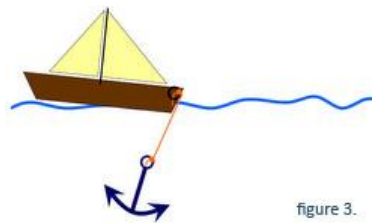


figure 3.

Figuur 3

1.2 Therapeutische ontwikkelingen

Er zijn talrijke 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 de [TREAT-NMD adviescommissie voor therapieën \(TACT\)](#).

2. Gentherapie

Huidige status:

Goedgekeurd in de VS. De microdystrofine-gentherapie van Sarapta (Elevidys, delandistrogene moxeparvovec) is goedgekeurd door Food and Drug Administration (FDA in VS) voor ambulante patiënten vanaf 4 jaar oud zonder een deletie waarbij exon 8 of 9 betrokken is. Elevidys heeft versnelde goedkeuring ontvangen van de FDA voor niet-ambulante Duchenne patiënten 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 voor niet-ambulante patiënten. Goedkeuring voor ambulante patiënten was gebaseerd op een bevestigende klinische studie waar het primaire eindpunt niet behaald is (zie hieronder voor meer details).

Doel:

Een gezond gen leveren aan Duchenne-spiers 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 gentherapie 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 bij voorkeur serotypen gebruikt die naar de skeletspieren en het hart gaan.

AAV-virussen zijn niet exclusief voor het hart en de spieren, een groot deel gaat naar de lever.

AAV-virussen veroorzaken geen ziektes bij een natuurlijke infectie, maar met gentherapie wordt een zeer grote hoeveelheid virus geïnjecteerd, wat voor (ernstige) bijwerkingen kan zorgen.

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 – Immunrespons

Omdat het lichaam niet weet dat het AAV-microdystrofine goede bedoelingen heeft, zal er een immunoreactie op de virussen plaatsvinden.

Oplossing 4

Om de immunoreactie te verminderen worden hoge doses van corticosteroiden gegeven wanneer de AAV-microdystrofine wordt toegediend. Ondanks de corticosteroiden zal er nog steeds een immunoreactie plaatsvinden door de AAV, gezien de extreem grote hoeveelheid virale deeltjes die gebruikt worden bij gen therapie (100,00 miljard virusdeeltjes per kg lichaamsgewicht)

Ter overweging

Veel mensen zijn geïnfecteerd geweest met een subtype van AAV (serotype). 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-microdystrofine-gentherapie, 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 immuunrespons op de AAV-deeltjes te vermijden worden onderzocht, men zou bijvoorbeeld de antilichamen eruit kunnen filteren. Dit proces wordt plasmaferese genoemd. Voorlopig zijn Duchenne-patiënten met antilichamen tegen AAV uitgesloten van klinische studies met AAV-microdystrofine of behandeling met microdystrofine. Naast de immuunreactie veroorzaakt door de AAV, ontwikkelen sommige patiënten ook een immuunreactie door de microdystrofine. Zie hieronder voor meer informatie.

2.1 Componenten van een virale vector voor gentherapie

Het gentherapieproduct bestaat uit de virale vector (AAV) en het gen dat wordt toegediend. Voor Duchenne is dit een microdystrofinegen met een 'volumen switch' (promotor) die ervoor zorgt dat de microdystrofine alleen in spierweefsel wordt aangemaakt. Er lopen momenteel onderzoeken met vijf variaties van AAV-microdystrofine. Deze variaties verschillen in het type AAV dat wordt gebruikt, de delen van dystrofine die zijn geselecteerd voor de microdystrofineversies en de gen 'switch' die wordt gebruikt om een juiste expressie van de microdystrofine in de skeletspieren en het hart te garanderen.

Samenvatting van de klinische ontwikkeling

Tot nu toe zijn >600 Duchenne-patiënten behandeld met AAV-microdystrofine (in klinische trials of commercieel). Gedetailleerde bevindingen van elke studie en resultaten worden hieronder per bedrijf weergegeven. De algemene bevindingen zijn echter als volgt:

- Microdystrofine wordt hersteld in 5-80% van de spiervezels op een niveau van 1-90% van normaal. Hogere doses virus resulteren in hogere niveaus van microdystrofine.
- AAV-gentherapie kan leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals ernstige misselijkheid en braken, leverschade, ontsteking in het hart (myocarditis), voorbijgaand nierfalen en dood.
 - Een type bijwerking, trombotische micro-angiopathie (TMA), lijkt primair door AAV9 veroorzaakt te worden, gezien dit type AAV een specifiek deel van de immuunreactie activeert (aanvullende activatie). TMA wordt geassocieerd met nierfalen en een afname in bloedplaatjes en problemen met rode bloedcellen. Helaas zijn er tot op heden 4 Duchenne patiënten overleden na het verkrijgen van AAV therapie. Alle patiënten kregen AAV9.
- De kans op deze bijwerkingen neemt toe naarmate er grotere hoeveelheden virussen worden gebruikt. Oudere patiënten zijn over het algemeen zwaarder, waardoor zij meer virusdeeltjes ontvangen. Hierdoor hebben oudere patiënten een grotere kans op bijwerkingen. Verder zijn oudere patiënten minder in staat om met de ernstige bijwerkingen om te gaan door de ademhalings en hart pathologie.

2.2 Immuunrespons op microdystrofine

Bij een subgroep van patiënten trad een immuunrespons op het microdystrofine op, resulterend in rhabdomyolyse (afbraak van spieren) en myocarditis (ontsteking van het hart). Dit lijkt geassocieerd te zijn met deleties aan het begin van het DMD-gen.

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 consensus 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 en de meeste van deze deleties komen 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 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 sluiten patiënten uit met een deletie waarbij exon 9-13 of 29-30 betrokken is. Sarepta/Roche sluiten patiënten uit met een deletie waarbij 1-17 of exon 45 betrokken is. Solid Biosciences zal waarschijnlijk patiënten met deleties waarbij exon 8-13 en 42-45 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 Klinische studies

2.3.1 SareptaRoche (SRP-9001/delandistrogene moxeparvovec/Elevidys)

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

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

In deze klinische studie kregen 20 patiënten SRP-9001 en 21 patiënten een placebo (om SRP-9001 te krijgen 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*' - 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 lopende 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% microdystrofie 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 corticosteroïden die ook de ziekteprogressie kunnen vertragen.

3. *Een placebo-gecontroleerd trial waarin de veiligheid en efficiëntie in ambulante patienten van 4 tot 8 jaar oud werd getest (EMBARK)*

Dit is een 'cruciale' studie die moest 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. Resultaten lieten na een jaar geen significante verbetering zien op het primaire eindpunt; de North Star Ambulatory Assessment scale, voor behandelde patienten ten opzichte van de placebo behandelde patienten. In sommige secundaire uitkomstmaten waren wel significante verschillen te zien, zoals in de tijd om op te staan vanaf de grond, de 10 meter loop test en de passnelheid.

Ondanks dat de bevestigende studie het primaire eindpunt niet heeft behaald, heeft Elevidys volledige goedkeuring gekregen van de FDA. De behandeling is ook beschikbaar in verschillende landen in het Midden-Oosten. De EMA evalueert momenteel de toelating in Europa.

Er lopen momenteel meerdere klinische trials omtrent Elevidys:

- Een lopende placebogecontroleerde fase 3 [studie](#) in ambulante en niet-ambulante patiënten (ENVISION).
- Een lopende open-label [studie](#) in Europa voor patienten onder de 4 jaar, gecoördineerd door Roche
- Een lopende open-label [studie](#) in patienten die immuun zijn voor AAV74, waar extra immuussuppressors (imlifidase) gebruikt zullen worden
- 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.

2.3.2 [Pfizer](#)

Tegelijkertijd is Pfizer fordadistrogene movaparvovec (voorheen PF06939926) aan het ontwikkelen. Verschillende klinische studies zijn uitgevoerd met dit middel:

Een klinische [studie](#) is voltooid waarbij twee verschillende doses AAV-microdystrofie 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 op de virusdeeltjes. Één patient ontwikkelde TMA, wat resulteerde in nierschade. Deze patiënt werd bij in 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 bij deze en andere klinische studies met fordadistrogene movaparvovec inmiddels aangepast.

Uit een kleuringanalyse van dystrofie op een biopsie die twee maanden na de behandeling werd genomen, bleek dat ~38% van de vezels microdystrofie 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% and ~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, Genethon, Regenxbio en Sarepta niet mogelijk. Wanneer patiënten werden vergeleken met externe natuurlijk beloop data, lieten 16 behandelde ambulante patiënten een verbetering zien na 2 jaar behandeling in de North Star Ambulatory Assessment scale en de tijd om op te staan vanaf de vloer.

Ook heeft een placebogecontroleerd [onderzoek](#) met 99 patiënten plaatsgevonden om hun microdystrofine AAV verder te evalueren. Het primaire eindpunt is niet behaald in deze [studie](#): na 1 jaar hadden behandelde patiënten vergelijkbare scores op de North Star Ambulatory Assesment scale in vergelijking met de placebo groep. Ook was er geen verschil zichtbaar in secundaire eindpunten. Micro-dystrofine werd wel geproduceerd in de skeletspieren van de behandelde patiënten. [Pfizer](#) heeft op basis van deze resultaten besloten de ontwikkeling van fordadistrogene movaparvovec te stoppen. Zij zullen de patiënten die de gen therapie hebben gehad blijven volgen voor het evalueren van de lange termijn veiligheid in een open-label [studie](#).

De klinische trials in [oudere](#) ambulante en niet-ambulante patineten en in [2-3 jaar](#) oude patiënten zijn gelijktijdig stopgezet. Zij zullen de patiënten die de gen therapie hebben gehad blijven volgen voor het evalueren van de lange termijn veiligheid in een open-label [studie](#).

2.3.3 [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 ([SGT-003](#)) voor een betere levering aan de spieren. Dit wordt nu geëvalueerd in een [klinische studie](#).

2.3.4 [Genethon](#)

[Genethon](#) is in 2021 in Europa een klinische studie gestart met AAV-microdystrofine-gentherapie. Micro-dystrofine levels van 15-85% werden gemeten in biopten. Hoewel normaliter een daling in de North Star Ambulatory Assessment scale wordt verwacht (gebaseerd op natuurlijk beloop controles), laten de behandelde patiënten een stablisatie van de score zien over 1-2 jaar. Genethon verwacht een pivotal studie te starten met dit middel in 2025

2.3.5 [Regenxbio](#)

[REGENXBIO](#) is een klinisch onderzoek [gestart](#) met hun AAV8 micro-dystrofine gentherapie product RGX-202. Tot op heden zijn 3 patiënten behandeld met een lage dosis en 2 patiënten

met een hoge dosis. Micro-dystrofine levels variëren tussen de 11% en 83%. Patienten laten een verbetering zien in de North Star Ambulatory Assessment schaal in vergelijking met hun initiële score, in tegenstelling tot de verwachte daling van de score (gebaseerd op natuurlijk beloop controles).

Regenxbio heeft een nieuwe trial [gepland](#) met hun compound om de veiligheid en effectiviteit te bevestigen.

2.4 Ter overweging

2.4.0 Verschillen tussen functioneel effecten in open-label studies en placebogecontroleerde studies

De fase 1/2 trials met gentherapie zijn normaliter open label studies waar de functie van de patienten wordt vergeleken met de basis levels en de natuurlijk beloop controles. Fase 3 trials worden vergeleken met placebo groepen.

Als er een verbetering wordt gezien in de North Star Ambulatory Assessment schaal in de fase 1/2 trials, is het belangrijk om 2 dingen in gedachte te houden: 1. Jonge Duchenne patienten laten vaak een toename in de NSAA schaal zien door groei en ontwikkeling. 2. Patienten die gentherapie ontvangen in klinische trials krijgen hogere steroïde concentraties dan normaal, wat ook een functie heeft op het functioneren van de spieren. Hierdoor is het mogelijk dat een toename in de NSAA score niet door de gentherapie wordt veroorzaakt en in ieder geval niet enkel door de gentherapie.

In placebo gecontroleerde trials waar placebo groepen ook een verhoogde steroïde dosis ontvangen, kan de NSAA score beter vergeleken worden. Tot op heden hebben micro-dystrofine gen therapieën geen verbetering laten zien op basis van de NSAA score. Echter waren deze trials relatief kort (1 jaar) en gedaan in jonge patienten, waar een verbetering van de NSAA score verwacht wordt. Het therapeutisch effect van micro-dystrofine ligt echter niet in de verbetering van spierfunctie, maar in de vertraging van het ziekte verloop. Om deze reden betekent het feit dat er geen behandel effect zichtbaar was na een observatie periode van 1 jaar niet noodzakelijk dat micro-dystrofine geen therapeutische effecten heeft.

2.4.1 Levensduur van AAV micro-dystrofine gentherapie

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 onwaarschijnlijk dat AAV-gemedieerde toediening van microdystrofine een 'eenmalige behandeling' voor Duchenne zal zijn.

2.5 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. Mutatie specifieke behandelingen

Exon skipping en stop codon readthrough zijn mutatie specifieke technieken. Dit betekent dat ze enkel voor een subset patienten met een specifieke mutatie zullen werken (zie onderstaande

pagina's voor meer informatie). Om te weten of een Duchenne patient in aanmerking komt voor exon skipping of stop codon readthrough is het belangrijk om exact te weten wat voor soort mutatie de ziekte heeft veroorzaakt.

3.1 Exon skipping

Stand van zaken

Vier exon skipping medicaties zijn momenteel goedgekeurd in de VS (eteplirsen, golodirsen, casimersen en viltolarsen) en een in Japan (viltolarsen). Deze middelen hebben versnelde goedkeuring ontvangen gebaseerd op hun vermogen tot het herstellen van lage levels dystrofine. Studies zijn nog gaande om aan te tonen of deze levels aan dystrofine ook de ziekteprogressie vertragen.

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 geskippt 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 geskippt moet worden voor een bepaalde mutatie.

Hoewel exon-skipping gunstig zou zijn voor de meeste mutaties, zijn er enkele uitzonderingen.

3.1.0 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.

3.1.1 Ter overweging

Gezien exon skipping als doel heeft om dystrofine te herstellen, gebruiken de ontwikkelaars de analyse van dystrofine levels als een uitkomstmaat om te bepalen of de medicatie werkt. Dit wordt gedaan met een techniek genaamd Western blotten, waar de hoeveelheid en lengte van dystrofine wordt vergeleken met een referentie monster (controle spier). Gezien de hoeveelheid dystrofine in controle spieren erg kan variëren, is het lastig om dystrofine levels tussen verschillende ontwikkelaars en studies te vergelijken. Enkel wanneer een analyse is gedaan door hetzelfde bedrijf kunnen de dystrofine levels direct vergeleken worden.

3.1.2 Toegelaten exon skipping middelen (PMOs)

3.1.2.1 Eteplirsen (Exon 51 skipping)

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.

Klinische studies met Eteplirsen

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 ambulant 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 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.

Een klinische [studie](#) in Europa in patiënten tussen de 6 maanden en 4 jaar oud is voltooid en laat zien dat de behandeling goed getolereerd wordt in jonge patiënten.

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 (100 en 200 mg/kg/week), zoals verzocht door de FDA.

3.1.2.2 Golodirsen (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 katheters 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. Momenteel loopt er een klinische [studie](#) om de functionele effecten van golodirsen te bepalen.

3.1.2.3 Viltolarsen (exon 53 skipping)

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 spierbiopsen 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](#). Een bevestigende [studie](#) werd uitgevoerd waar patiënten wekelijkse injecties met viltolarsen (80 mg/kg) of placebo kregen. Het primaire eindpunt, de tijd om op te staan vanaf de vloer, van de studie werd niet behaald, gezien er geen verschillen zichtbaar waren tussen de behandelde patiënten en de placebo groep. Een meer gedetailleerde analyse wordt momenteel uitgevoerd. Ook is een [klinische studie](#) gaande waar ambulante en niet-ambulante patiënten worden behandeld met viltolarsen.

3.1.2.4 Casimersen (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 spierbiopsie van de met casimersen behandelde patiënten liet een toename van dystrofieniveaus 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.

3.1.3 Overige studies met PMOs:

3.1.3.1 Brogirdirsen (exon 44 skipping)

NS-Pharma is een klinische [studie](#) gestart met NS-089 in Japan. Dit is een PMO gericht op exon 44. Een open-label studie werd uitgevoerd in 6 ambulante patiënten in Japan. Deze patiënten kregen wekelijks een intraveneuze infusie van 40 mg/kg of 80 mg/kg brogirdirsen. Resultaten van de studie zijn gesubmit naar [MedRXIV](#) (geen peer-review). Patiënten lieten een verhoging van 10% zien in dystrofine levels bij de 40 mg/kg dosis, en een verhoging van 15% voor de 80 mg/kg dosis.

Opvallend is dat patiënten die exon 44 skipping nodig hebben al een hoger basis level aan dystrofine hebben, gezien exon 44 skipping ook spontaan plaatsvindt. Mogelijk zorgt dit proces ervoor dat expressie van dystrofine na exon 44 skipping verder wordt verhoogd (zie ook [AXC1044](#)).

3.1.3.2 Exon skipping van een enkele exon duplicatie

Sarepta voert een klinische [studie](#) uit voor exon 45, 51 en 53 skipping in patiënten met een duplicatie van exon 45 (casimersen), exon 51 (eteplirsen) en exon 53 (golodirsen). Resultaten zijn gepresenteerd op congressen en laten dystrofie restoratie zien na behandeling.

3.1.4 Verhogen van de weefsel opname met korte peptiden

3.1.4.1 Vesleteplirsen

Eteplirsen (exon 51 skipping) zorgt enkel voor een kleine verhoging van de hoeveelheid dystrofine. Er is ruimte voor verbetering van AONs. Een strategie die gebruikt wordt om AONs te verbeteren is door een korte, positief geladen peptide aan de AON te linken. Deze peptide verhoogt de opname van de AON in weefsel, en dus ook in de spieren. Sarepta heeft een variant van eteplirsen [getest](#) met een peptide-aanpassing (SRP-5051 of vesleteplirsen). Resultaten van biopsies na 12 weken behandeling via maandelijks dosering van 30 mg/kg vesleteplirsen lieten ongeveer 2% dystrofine zien in 4 Duchenne patiënten. Een verlaging van magnesium in het bloed werd geconstateerd (hypomagnesiëmie) en behandeld met magnesium supplementen. In deel B van de klinische studie werd een grotere groep patiënten behandeld met 30 mg/kg vesleteplirsen per maand. Door een nieuw geval van hypomagnesiëmie werd de studie [tijdelijk gepauzeerd](#). Na 7 maanden behandeling lieten [biopsies](#) ongeveer 5% dystrofine zien in 20 patiënten. Lage concentraties van magnesium en calcium werden gemeten in het bloed en behandeld met supplementen.

In oktober 2024 heeft Sarepta [aangekondigd](#) dat ze de ontwikkelingen van vesleteplirsen stoppen in verband met veiligheidsoverwegingen, gezien nierschade tussen de behandelmomenten door niet herstelde en de nierfunctie achteruitgang.

3.1.4.2 PGN-EDO51

PepGen ontwikkelt een vergelijkbare medicatie (peptide gelinkte PMO) genaamd PGN-EDO51. De stof is getest in gezonde vrijwilligers en klinische trials voor Duchenne patiënten worden momenteel uitgevoerd. Exon skipping vond plaats in gezonde vrijwilligers en [niet-menselijke primaten](#), echter werd ook hypomagnesiëmie geconstateerd.

Voorlopige resultaten van een dosisbepalingsstudie laten exon 51 skipping zien en een kleine verhoging van dystrofine expressie (0.3%) voor patiënten behandeld met een maandelijks dosis van 5 mg/kg voor 3 maanden. Doseringen van 10 mg/kg worden momenteel getest en doseringen van 20 mg/kg zijn geplan. Tot op hede wordt de behandeling goed getolereerd.

3.1.4.3 ENTR-601-44

Entrada ontwikkeld ENTR-601-44, een PMO met een EEV peptide gericht op exon 44 skipping. De aminozuren van deze peptide zijn kleiner dan van vesleleplirsen en PGN-ED051, en is de peptide circulair wat naar verwachting zou moeten zorgen voor betere levering aan de spieren en lagere toxiciteit. ENTR-601-44 wordt momenteel getest in gezonde vrijwilligers in de [UK](#) en klinische studies met Duchenne patiënten worden gepland.

3.1.5 Verhogen van de weefsel opname met transferrine receptor antilichamen

AONs kunnen ook specifiek aan de spieren en het hart geleverd worden door de AONs te conjugeren met transferrin receptor antilichamen. De transferrin receptor (TfR1) komt hoog tot expressie in de spiercellen en het hart, waar de receptor het transport van ijzer in de cellen faciliteert. De antilichamen binden aan de receptor en faciliteren zo de opname van de AON, zonder de verder functie van de receptor te verstoren.

3.1.5.1 DYNE-251 (exon 51 skipping)

Dyne Therapeutics heeft een PMO met een antilichaam fragment dat herkent wordt door de transferrin receptor in ontwikkeling die exon 51 target, [DYNE-251](#). [Resultaten](#) laten zien dat patiënten die 6 maanden behandeld werden met een maandelijkse dosis van 5 mg/kg DYNE-251 0.9% meer dystrofine produceerde, terwijl de patiënten die behandeld werden met [10](#) of [20](#) mg/kg 3 tot 3.7% meer dystrofine produceerde. Patiënten die 40 mg/kg ontvingen ondervonden bijwerkingen, waarschijnlijk gerelateerd aan de DYNE-251. Patiënten zijn geheel hersteld van de bijwerkingen. Patiënten die voor langere tijd met 10 of 20 mg/kg werden behandeld lieten verbeteringen zien in de spierfunctie, zichtbaar in meerdere uitkomstmaten.

3.1.5.2 Delpacibart zotadirsen (exon 44 skipping)

Avidity voert een klinische studie uit met delpacibart zotadirsen AXC-1044, een PMO gericht op exon 44, die gelinkt is aan een antilichaam gericht op transferrin (voor verbeterde levering aan de spieren, vergelijkbaar met de Dyne strategie). Eerste [resultaten](#) laten een 25% verhoging in dystrofine zien na 3 maanden intraveneuze behandeling met 5 mg/kg delpacibart zotadirsen.

3.1.6 Verbetering van exon skipping met chemische modificaties

3.1.6.1 BMN351 (exon 51 skipping)

BioMarin ontwikkelt BMN351, een ASO met een andere ruggengraat dan de goedgekeurde exon-skipping geneesmiddelen (fosforothioaat). Dit zorgt voor een betere biologische beschikbaarheid van de AON, waardoor lagere doses kunnen worden gebruikt. Echter, deze ruggengraat kan ook bijwerkingen veroorzaken (zie het drisapersen kopje hieronder). BMN351 leidde tot dystrofineherstel in een [muismodel](#) met een gemuteerde versie van het menselijke dystrofinegen. BioMarin voert nu een klinische studie uit met BMN351 bij Duchenne-patiënten.

3.1.6.2 SQY51 (exon 51 skipping)

Synthena heeft een AON in ontwikkeling met een 'tricyclo DNA' chemie die exon 51 target. Er wordt momenteel een klinische [studie](#) gehouden in Frankrijk voor SQY51 in Duchenne patiënten.

3.1.6.3 WVE-N531

Wave voert een klinische [studie](#) uit met WVE-N531, een ASO met een betere biobeschikbaarheid dan de PMO chemie. Een interne analyse liet zien dat na 24 weken of tweewekelijkse

behandeling met 10 mg/kg WVE-N531, patiënten 5.5% meer dystrofine [produceerde](#). De behandeling werd goed getolereerd.

3.1.6.4 [Renadrisen \(exon 51 skipping\)](#)

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 aangegeven te stoppen met de ontwikkeling van dit middel.

3.1.7 [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 gentherapie 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% na 12 maanden behandeling.

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](#).

3.1.8 [Andere exonen](#)

Er lopen preklinische onderzoeken bij verschillende bedrijven die actief zijn op het exon skipping gebied om exon skipping middelen voor 50, 52, 54 en 55 te identificeren.

3.1.8.1 *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).

3.1.8.2 *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 dystrofineniveaus in biopsieën. Daarom is de ontwikkeling van suvodirsen [stopgezet](#).

De 2OMePS 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 ambulant 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 worden geïnterpreteerd.

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 bij met drisapersen behandelde patiënten 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 versnelde goedkeuring aangevraagd bij de FDA en een 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.

3.2 Stop codon readthrough medicatie

3.2.0 Ataluren en gentamicine

Huidige stand van zaken

Ataluren heeft conditionele goedkeuring ontvangen van de EMA for de behandeling van ambulante Duchenne patienten vanaf 2 jaar oud met een nonsense mutatie. In 2023 heeft de EMA aangegeven de goedkeuring niet te verlengen. Ataluren zal waarschijnlijk van de markt gehaald worden in EMA landen. Deze keuze heeft geen impact op landen buiten de EU waar ataluren op de markt is.

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 aminoglycosiden klasse).

3.2.0.1 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 Fraslarna™ _____ 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.¹

3.2.0.2 Klinische studie - ataluren

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

¹ 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.

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

Op basis van deze resultaten heeft PTC een aanvraag ingediend om volledige (in plaats van voorwaardelijke) markttoelating bij de EMA te verkrijgen en een handelsvergunning bij de FDA. Op 15 september 2023 kondigde de EMA aan dat het CHMP had besloten geen volledige markttoelating te verlenen en ook de voorwaardelijke goedkeuring voor ataluren niet te verlengen. PTC ging in beroep tegen dit besluit, waarna de EMA de gegevens opnieuw heeft geëvalueerd. Op 26 januari 2024 kondigde de EMA aan dat het CHMP, ook na herbeoordeling, aanbeveelt de voorwaardelijke goedkeuring niet te verlengen. Dit besluit wacht nog op bevestiging door de Europese Commissie. Tegelijkertijd heeft PTC een nieuwe geneesmiddelenaanvraag ingediend bij de FDA, die momenteel wordt beoordeeld.

4. Celtherapie

Huidige status

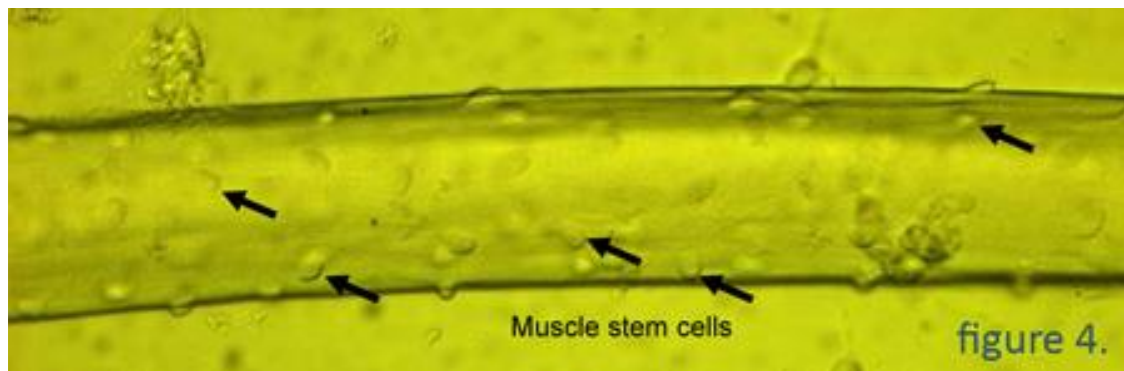
Preklinisch; hoewel bedrijven stamcel behandelingen aanbieden (tegen een hoge prijs), is er momenteel geen bewijs dat dit effectief is in Duchenne patiënten.

Doel

Om aan Duchenne-spieren spiercellen 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

Spiersen bestaan uit spiervezels die zich niet delen en spierstamcellen die bovenop 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 spierencellen 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 dystrofie-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 cm²) (artikelen [Tremblay](#) en [Skuk](#)). De behandeling was veilig en dystrofie-positieve vezels konden waargenomen worden in een biops 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.

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.

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 nu 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 in een andere persoon).

Oplossing 6a

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: 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". Verschillende types 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 dystrofie 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.

4.1 [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.

5. [Medicijnen voor indirecte pathologie](#)

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

5.1 Corticosteroiden (Ontstekingsremmende medicijnen)

Huidige status

Corticosteroiden maken deel uit van de zorgstandaarden (standards of care).

Handelsvergunning voor vamorolone gedaan 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. Immuuncellen 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.

5.1.0 Klinische studies

Twee soorten corticosteroiden worden door Duchenne-patiënten gebruikt: deflazacort en prednison of de actieve metaboliet 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 schema, 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.

5.1.0.1 Ter overweging

Het is zeer waarschijnlijk dat corticosteroïden 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 corticosteroïden (zie bijvoorbeeld hieronder in de paragraaf over 'Cyclosporine'), onderstreept dit idee.

Uitdaging 1

Het is niet bekend wanneer patiënten het beste met corticosteroïden 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.

5.1.0.2 *Vamorolone (Agamree)*

Chronisch gebruik van corticosteroïden 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. Vamorolone bindt aan de glucocorticoid receptor, net als prednison en deflazacort, en remt de ontsteking. Prednison en deflazacort zijn mineraalcorticoiden receptor agonisten, waardoor de bloeddruk verhoogd wordt. Verder kunnen deze stoffen de celkern betreden en expressie van vele genen beïnvloeden. Hierdoor worden veel van de bijwerkingen veroorzaakt. Vamorolone is een antagonist van de mineraalcorticoid receptor en verlaagt hierdoor de bloeddruk (een extra voordeel voor patiënten met hartproblemen). Vamorolone kan de celkern niet betreden en heeft naar verwachting dus minder bijwerkingen.

De ontwikkeling wordt tegenwoordig gecoördineerd door Santhera. In het *mdx*-muismodel was vamorolone behandeling even effectief als prednison behandeling, maar waren er geen bijwerkingen van vertraagde groei en osteoporose. 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 spierfunctie 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 botontwikkeling of lengte van de patiënten vergeleken met placebo, terwijl prednison vergeleken met placebo resulteerde in verhoogde botontwikkeling (meer afbraak dan opbouw) en verminderde groei. Vamorolone heeft wel een vergelijkbaar effect op gewichtstoename in vergelijking met prednison en deflazacort. Op basis van deze resultaten zijn er handelsvergunningen toegekend bij zowel EMA als FDA.² Het middel wordt verkocht onder de naam Agamree.

² 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.

5.1.0.3 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.

5.1.0.4 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.

5.1.0.5 Getest maar niet werkzaam

Edasalonexent

CAT-1004 (edasalonexent) 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](#). Edasalonexent 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 edasalonexent werden behandeld, waren er geen significante verbeteringen in de NSAA of getimede functietests vergeleken met de placebogroep.

Cyclosporine

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. 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.

5.2 Medicijnen om de bindweefselvorming (fibrose) en oxidatieve stress te verminderen

Huidige status

Er lopen klinische onderzoeken met verschillende anti-fibrotische verbindingen. 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.

5.2.0 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). Een klinische [studie](#) bij ambulante patiënten is voltooid maar ook hier zijn de primaire eindpunten [niet behaald](#) (North Start Ambulatory scale).

5.2.1 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. Het is ontwikkeld door Astellas en een fase 1b klinische studie voor ambulante en niet-ambulante patiënten is [stopgezet](#) door logistieke redenen.

5.2.2 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.

5.2.3 Epicatechin

Epicatchine is een molecuul dat lijkt op een hormoon dat na inspanning geproduceerd wordt door de energie producerende organellen van de cellen (mitochondriën). Epicatchine resulteert in de productie van mitochondriën en verbeterde weefselregeneratie in diersmodellen 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 epicatchine 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.

5.2.4 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.

5.2.5 Getest maar niet werkzaam

5.2.5.1 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.

5.2.5.2 Idebenone

Doel

Littekenvorming verminderen.

Achtergrond

Vanwege het verlies van dystrofine staan de skelet- en hartspieren van Duchenne-patiënten onder voortdurende (oxidatieve) stress, wat weer een ander proces is dat 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 steroïden-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.

5.2.5.3 [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.

5.3 [Medicijnen om de spiermassa en kwaliteit te verbeteren](#)

Alternatieve manieren om de spierkwaliteit te verbeteren.

5.3.0 [HDAC-remming](#)

Huidige status

Handelsvergunning verkregen van FDA en in evaluatie bij de EMA.

Achtergrond

Ons lichaam bestaat uit eiwitten. De meeste van deze eiwitten worden gemaakt door onze cellen met behulp van genen als een genetische blauwdruk (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. Een vergelijkbare strategie wordt gebruikt door de cellen om eiwitten in 'turbo' of 'eco' modus te zetten.

Een van de enzymen die betrokken is bij het activeren van genen en het switchen van eiwitten tussen turbo en eco modus is HDAC (histone deacetylase). In Duchenne patiënten is het HDAC enzyme overactief, waardoor de regulatie van genen en eiwitten verstoord is. Hierdoor is er te veel ontsteking, te veel fibrose en een gebrek aan spierherstel.

HDAC-remmers zijn stoffen die de activiteit van de HDAC enzymen remmen en dus de ontsteking en fibrose remmen en het spierherstel bevorderen. Voor een gedetailleerde uitleg over HDAC en givinostat, zie deze [tekst](#), of deze [afbeelding](#).

5.3.0.1 [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 heeft givinostat (duvyzat) goedgekeurd op 21 maart 2024 voor Duchenne patiënten van 6 jaar en ouder. EMA evalueert toelating van givinostat momenteel.

Verdere klinische studies zijn gestart om givinostat te testen in niet-ambulante Duchenne patiënten en een studie met Becker musculaire dystrofie patiënten is afgerond. In Becker patiënten kon geen effect van de behandeling worden gemeten met betrekking tot fibrose na 1 jaar van behandeling (primaire eindpunt). Echter was er een trend zichtbaar in de spierkwaliteit, gemeten met MRI.

5.3.0.2 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.

Zie ook deze video gemaakt door Edgewise over spieren en hoe EDG5506 werkt:
<https://www.youtube.com/watch?v=SXHhPhiQpyc>

5.3.1 Normaliseren van de calciumhuishouding

Achtergrond

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.

5.3.2 Follistatine gentherapie

Doel

Om de spiermassa te vergroten door het tegenwerken van de spiergroeiremmers 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 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.

5.3.3 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.

5.3.4 Remming van myostatine

Doel

De spiermassa vergroten door de niveaus van de spiergroeiremmer 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 trapsteden 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

ambulante 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.

5.4 Normalisering van calcium homeostase

Achtergrond

Door het gebrek aan dystrofine in de spieren kan het calcium kanaal gaan lekken. Dit leidt tot abnormale calcium levels in de spieren en veroorzaakt spierschade, oxidatieve stress en fibrose. Rimeporide (van Esperare) kan calcium levels in de spieren normaliseren. Een fase 1 studie in DMD patiënten is voltooid en laat zien dat het medicijn goed getolereerd wordt. Esperare is een fase 2 studie aan het plannen voor vervolg testen in DMD patiënten.

5.5 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.

5.5.0 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.

5.5.1 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.

5.5.2 Stopgezet – Revatio (Sildenafil) en Tadalafil

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.

5.6 Medicijnen om de productie van utrofine te verhogen

Huidige status

Preklinische studies om nieuwe geneesmiddelen te identificeren om utrofine op te reguleren hebben primaire eindpunten niet behaald; preklinisch onderzoek richt zich op het identificeren van nieuwe middelen die utrofine expressie kunnen verhogen.

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.

5.6.0.1 Klinische studies (stopgezet)

Geneesmiddelen om de 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 terechtkwam 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.

5.6.0.2 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).