



Update (mogelijke) behandeling voor Duchenne spierdystrofie

Annemieke Aartsma-Rus LUMC

Disclosures

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

Outline

- Oorzaak: gebrek aan dystrofine
- Gevolg: spierpathologie
- Therapie opties updates
 - Givinostat (voorwaardelijke goedkeuring EMA)
 - Elevidys (gen-therapie, NIET goedgekeurd door EMA)
 - Exon skipping (trials gaande / in voorbereiding)
 - Pijplijn klinische studies

Duchenne: geen dystrofine

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



Duchenne



Becker



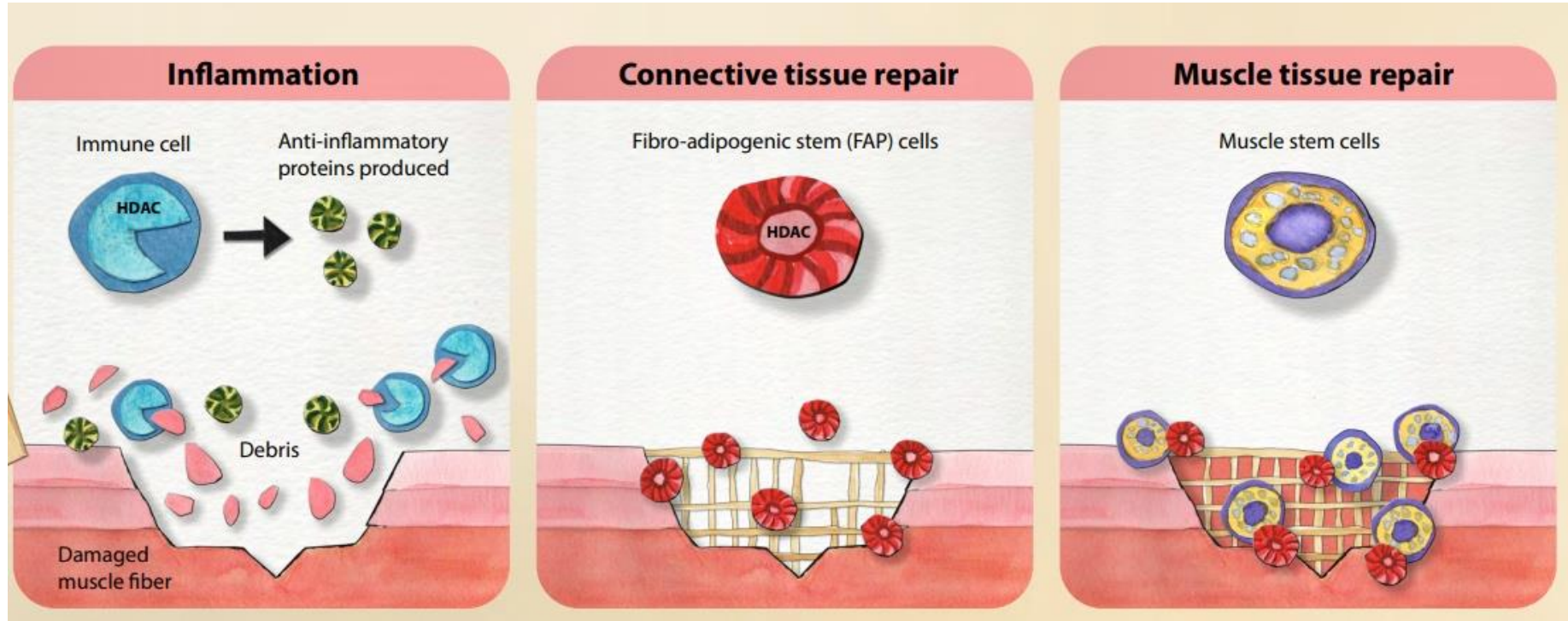
Givinostat – How does it work and what do we know so far for Duchenne?

Written by Annemieke Aartsma-Rus

Givinostat has been approved for the treatment of Duchenne muscular dystrophy patients aged 6 years of age and older by the FDA and evaluation by the EMA is ongoing. In this document, I try to explain how givinostat works.

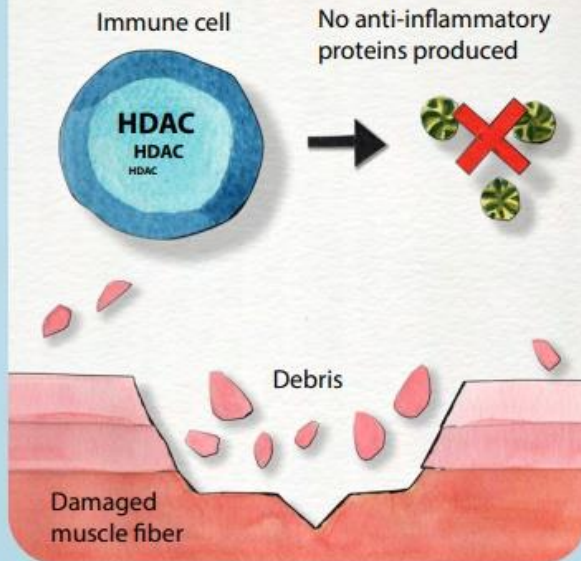


Spierherstel bij gezonde personen

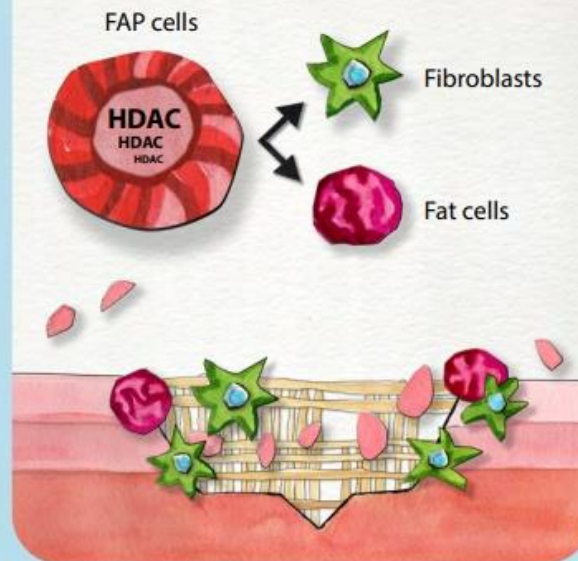


Spierherstel verstoord bij Duchenne

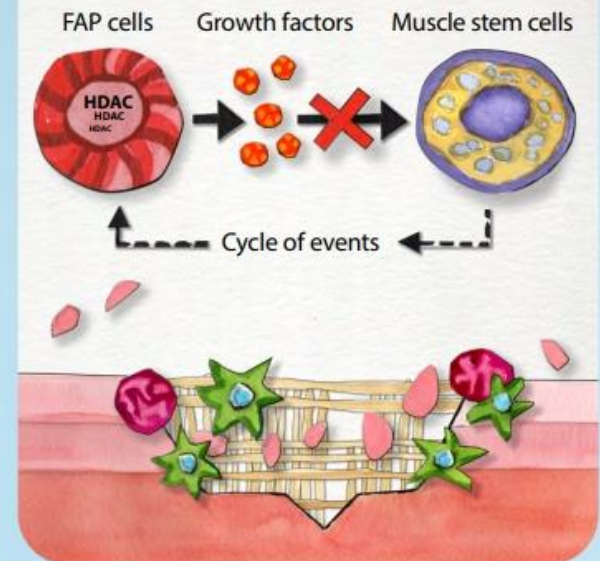
Chronic inflammation



Over production



Impaired muscle tissue repair

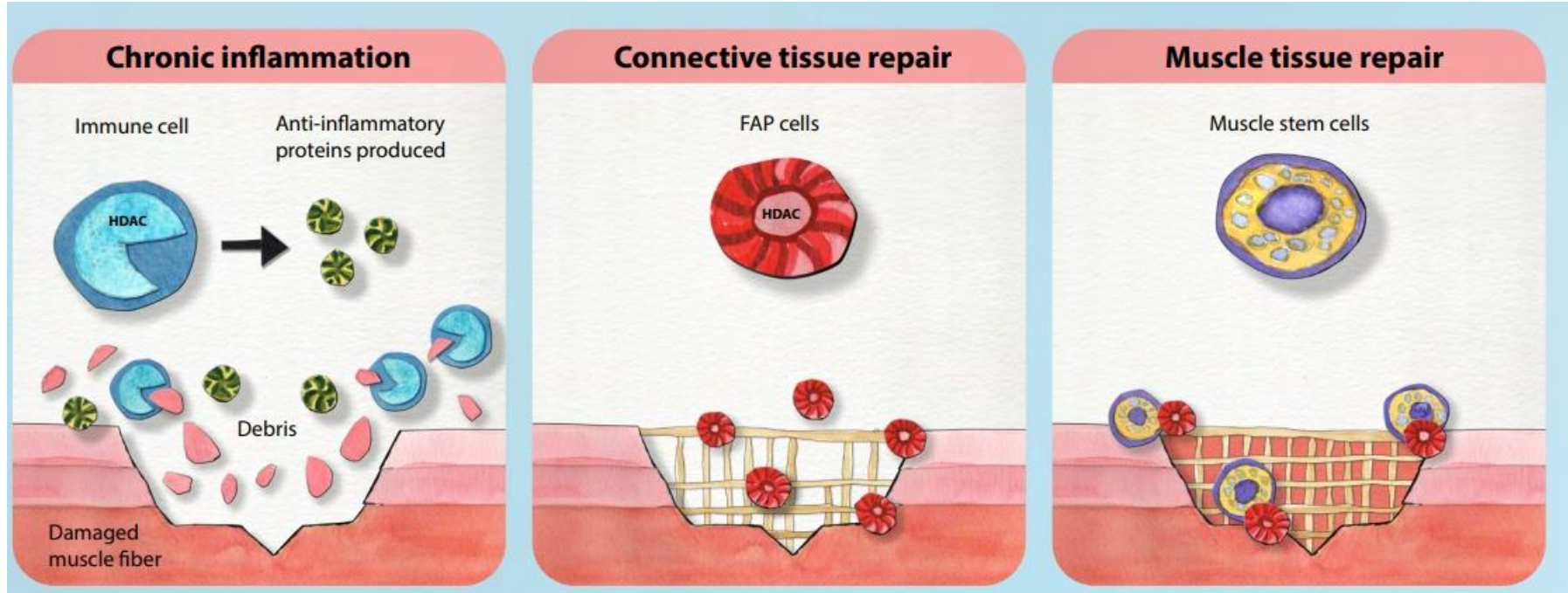


HDAC: Histon acetylatie en deacetylatie

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



HDCA remmen bij Duchenne



HDAC remmers getest in mdx muizen

- Studie gepubliceerd in 2013 <https://molmed.biomedcentral.com/articles/10.2119/molmed.2013.00011>
- Mdx muizen behandeld met 1, 5 of 10 mg/kg/day givinostat
- Vanaf 6 weken, 8 muizen per groep, 3 maanden behandeld
- Minder fibrose (dosis afhankelijk, maar ook al bij 1 mg)
- Minder ontstekingscellen (bij 5 en 10 mg)
- Minder spierschade (1 en 10 mg)
- Beter uithoudingsvermogen op de treadmill (alle doses)

Givinostat trials in patienten

- Fase 1b/2: minder fibrose (biopt baseline vs 12 maanden givinostat)
- Fase 3 (ambulant, >6 jaar)
 - Primary endpoint gehaald (4 stair climb)
 - Secondary endpoints trends of significante verbetering
- Bijwerkingen
 - Diarree en misselijkheid
 - Daling bloedplaatjes
 - Verhoging triglyceriden
 - QT verlenging (hartslag) → kan leiden tot verhoogde hartslag en hartritmestoornis
 - Dosis aanpassing nodig voor deel patiënten

Givinostat stand van zaken

- FDA goedgekeurd voor 6 jaar en ouder
- Voorwaardelijke goedkeuring door EMA voor ambulante patienten 6 jaar en ouder die steroïden gebruiken
- Proces voor op de markt brengen is gaande
 - Duurt lang
 - Geen garantie EMA goedkeuring → NL markttoelating
- Early access programma in NL in voorbereiding

Early access programma

- In afwachting evaluatie ZIN; bekostigd door de farmaceut
- Alleen voor indicatie (ambulante jongens 6 jaar en ouder)
- Stopt als het vergoed wordt → dan via vergoeding voor indicatie
- In voorbereiding binnen het Duchenne Centrum Nederland
 - Opstarten is intensief voor familie en centra (7 extra bloedafnames) → capaciteit waarborgen
 - Overeenkomsten opstellen met farmaceut & IGJ toestemming
 - Hopelijk begin 2026 van start
 - Afweging: niet ambulante studie (1.5 jaar mogelijk placebo) vs early access programma (mogelijk kort als ambulantie verloren gaat)

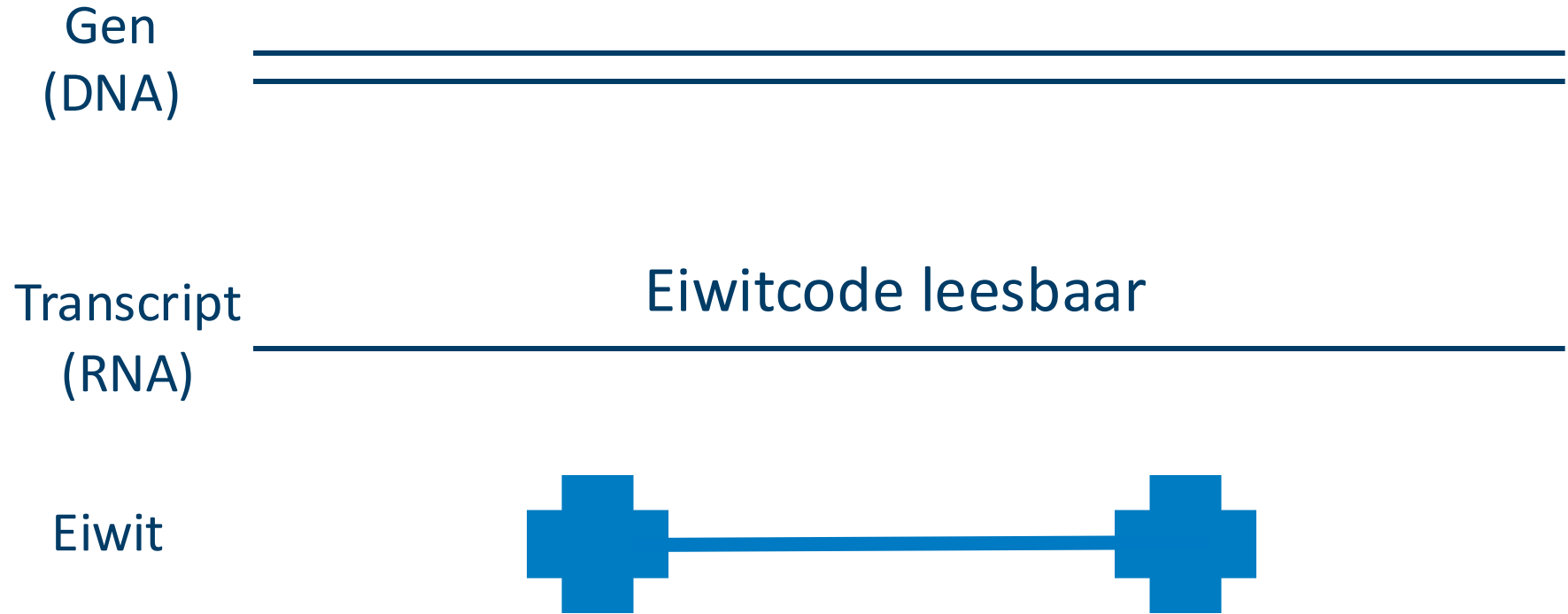
Samenvatting

- Givinostat remt HDAC enzymen
- Hierdoor verloopt het ziekte proces trager in muizen
- Verwachting voor Duchenne patiënten
 - Geen genezing (dystrofine nog steeds afwezig)
 - Hopelijk ook remming ziekteproces
 - Kost tijd voor een functioneel effect merkbaar is
 - Tijdstip van behandelen belangrijk
 - Verloren functies komen niet terug & 'point of no return'

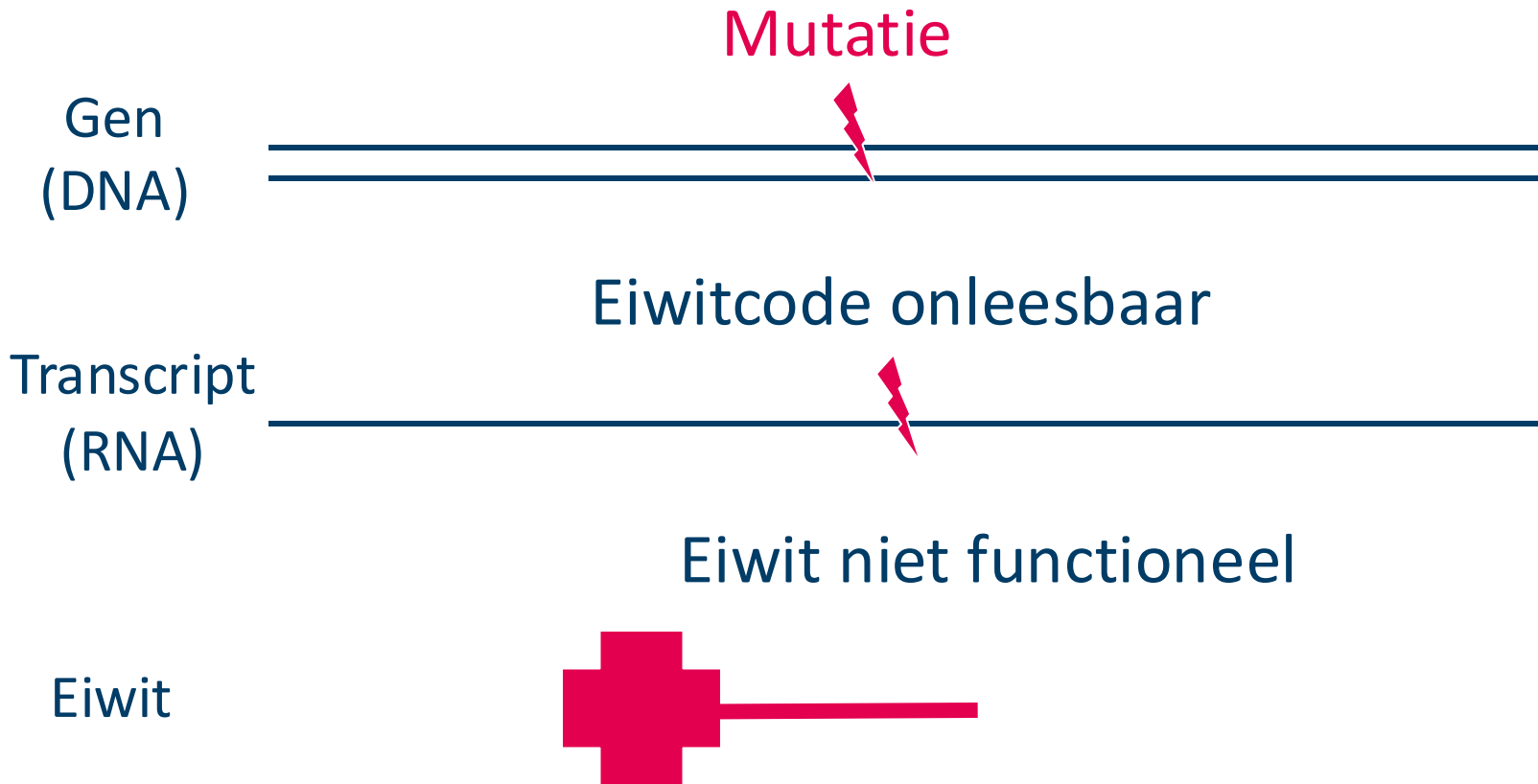
Gentherapie update (Elevidys)

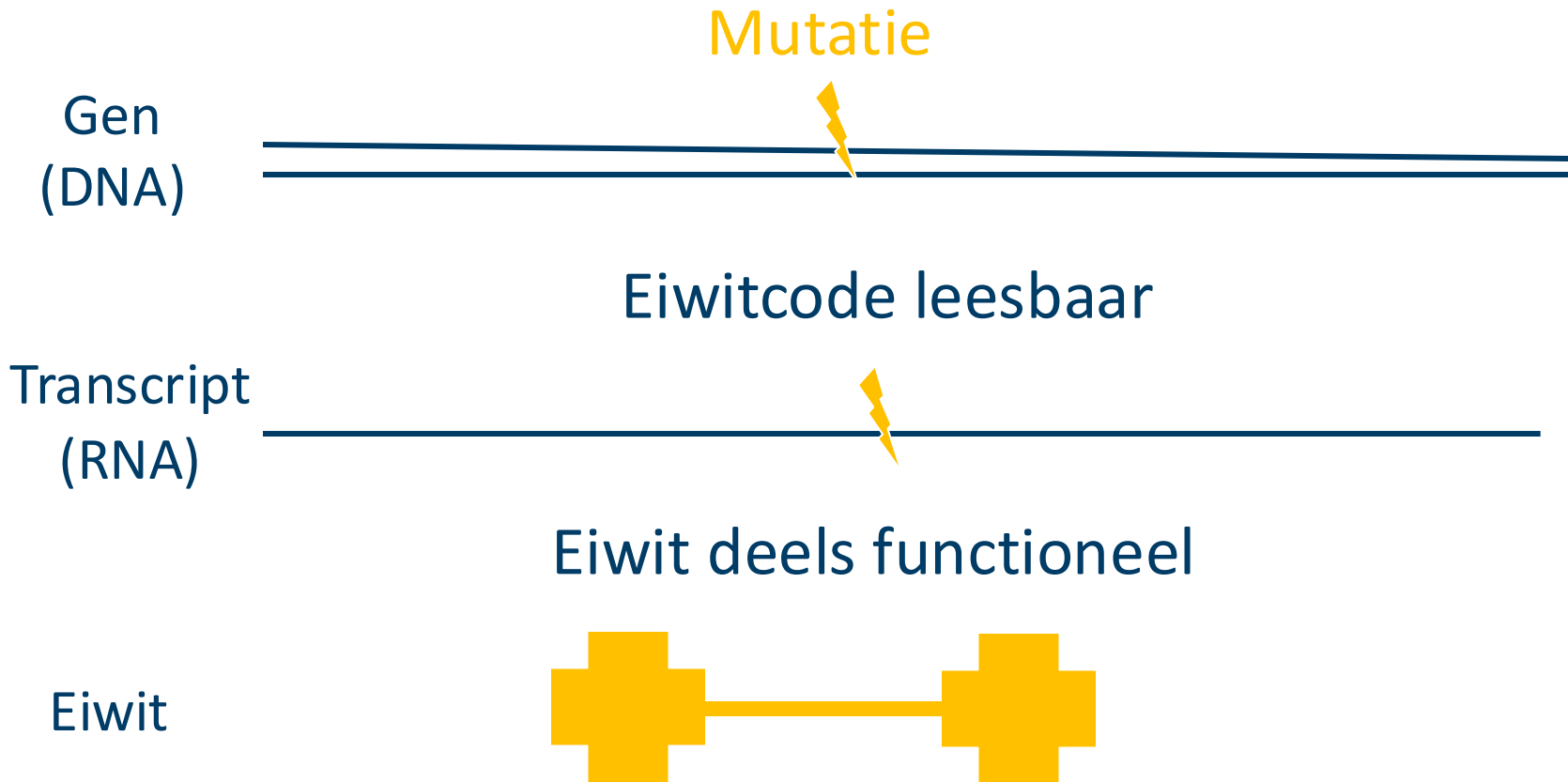
- Gen-therapie (AAV virus met micro-dystrofine gen)
- Goedgekeurd in VS (Sarepta)
 - Volledige goedkeuring lopende patiënten (primaire eindpunt trial niet behaald; zeer controversieel)
 - Voorlopige goedkeuring niet-ambulante patiënten
 - Recent 3 patiënten overleden aan leverfalen (2 Elevidys, 1 LGMD)
 - Trials/behandeling niet ambulante patiënten *on hold*
- Europa (Roche): dossier voor goedkeuring 4-7 jaar binnen EU (EMA)
- EMA CHMP heeft Elevidys **niet** goedgekeurd

Exon skippen (update)

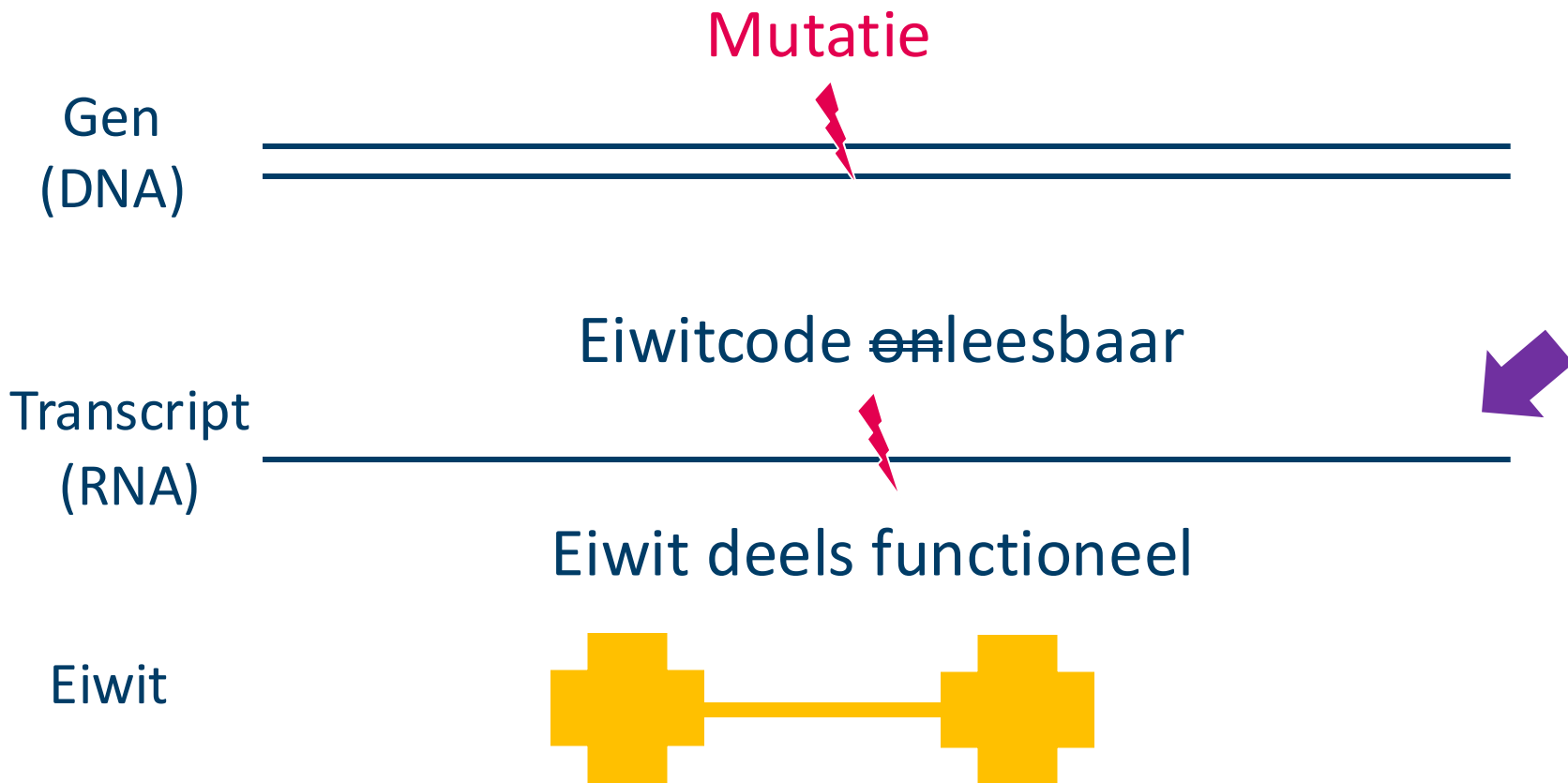


Duchenne





Exon skippen



Exon skipping

- Genetische code weer leesbaar maken
- Op gen transcript (RNA niveau) → niet permanent
- Gebruikt antisense oligonucleotides (ASO of AON)
- Mutatie afhankelijk → skippen exon X toepasbaar voor subgroep
- Stand van zaken
 - In VS: 4 goedgekeurde AONs voor exon 45, 51 en 53 (2)
 - Goedkeuring op basis van dystrofine herstel (<1%-5%)
 - Bewijs voor trager ziektebeloop in trials moet nog geleverd
 - Niet goed gekeurd in EU

Ruimte voor verbetering

- Testen of goedgekeurde AONs beloop vertragen (PMO chemistry)
 - Placebo-gecontroleerde studies (bv RACER53x, viltolarsen)
- **Chemische** aanpassingen om efficiëntie ASO te vergroten
 - Minder vaak toedienen, meer skip en dystrofine? (**BMN351**)
- Verbeteren **opname ASOs door cellen**
 - Arginine rijke peptides, nierschade bij versie 1.0; (**ENTR-601-045**)
- Verbetering opname door **spieren**
 - Antilichamen voor transferrin receptor 1 (**Dyne/Avidity**)

Trials voor exon skippen (wereldwijd)

Exon	Mutations	Approved (FDA)	Ongoing/recently stopped trials
51	14%	1 (eteplirsen)	6: Eteplirsen, Vesleteplirsen (stopped)  , PGN-EDO-51 (stopped), BMN351,  , SQY51, Dyne-251
45	9.0%	1 (casimersen)	2: Casimersen, ENTR-601-045 
53	8.1%	2 (golodirsen, viltolarsen)	3: Golodirsen, Viltolarsen (primary endpoint not met ) , WVE-531
44	7.6%	0	3: Brogodirsen, ENTR-601-044, AOC1044  (planned)
50	3.8%	0	2: NS-050/NCNP-03, ENTR-601-050 (planned)

Naam	Bedrijf	Methode	Status	NB
EDG-5506	Edgewise	Myosine remmer	Extensie	Becker
Givinostat	Italfarmaco	HDAC remmer	Lopend	Duchenne, niet ambulant
			Extentsie	Duchenne, ambulant
			Lopend (Q2 2026 cohort 2)	2-6 jaar, Duchenne LUMC
BMN351	BioMarin	Exon 51 skip	Lopend	Duchenne
Viltolarsen	NS Pharma	Exon 53 skip	Afrondend	Ambulant

Met dank aan Yvonne Meijer-Krom

Naam	Bedrijf	Methode	Status	NB
ENTR-601-045	Entrada	Exon 45 skip	Voorbereiding	Fase 1/2
ENTR-601-050	Entrada	Exon 50 skip	Voorbereiding	Fase 1/2
AOC1044	Avidity	Exon 44 skip	Voorbereiding	Fase 3 (met placebo arm)
SGT-003	Solid	Micro-dystrofine	Voorbereiding	Fase 3 (met placebo arm)

Met dank aan Yvonne Meijer-Krom

- Translarna: Negatief advies EMA geretificeerd door EC
 - Niet langer beschikbaar
- Vamorolone EMA goedgekeurd 2024
 - Compassionate use programme gaande
 - Vergoedingsprocedure ook gaande (kan jaren duren)

Samenvatting

- In de VS zijn exon skip en gen-therapie middelen goedgekeurd op basis van dystrofine herstel, in EU niet
- Hoe dan ook: ruimte voor verbetering: studies gaande
- Givinostat en vamorolone goedgekeurd maar nog niet in NL op de markt
- Geen van de therapieën (in ontwikkeling) geneest de ziekte; vertraging van ziektebeloop wordt beoogd
- Alles wordt gegeven bovenop de zorg

Thank you!



Vragen?

Email: a.m.rus@lumc.nl

Updates/more context/more compounds:

<https://www.treat-nmd.org/resources-and-support/research-overview/dmd/>

Geupdate Augustus 2025

Nederlandse vertaling:

[DMD-Research-overview-NL-2025.pdf](#)

Overzicht trials binnen het Duchenne expertise centrum (voor lopende trials met contact formulier:

[Archief Onderzoeken / research - duchenne_becker](#)