



LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

Overzicht therapie ontwikkeling Duchenne

21 juni 2014



Outline

- Korte introductie
- Focus op nieuwe ontwikkelingen
- Veel meer gaande (www.treat-nmd.eu)
 - Vragen a.m.rus@lumc.nl



[Home](#) | [Membership](#) | [Newsletter](#) | [Intranet](#) | [Events](#) | [Cookies](#) | [Contact](#)

About TREAT-NMD

All about the network

Resources

Tools and infrastructure

Research

Scientific and clinical

Care

Global best practice

Industry

Service overview

Disease Information

DMD

Overview



About DMD



Care standards



Patient registries



Research overview



Research overview

The aim of this overview is to inform patients and parents about the different therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy currently under investigation, to describe the advantages and disadvantages of each approach and to list the hurdles that have to be overcome before these approaches can be applied to patients.

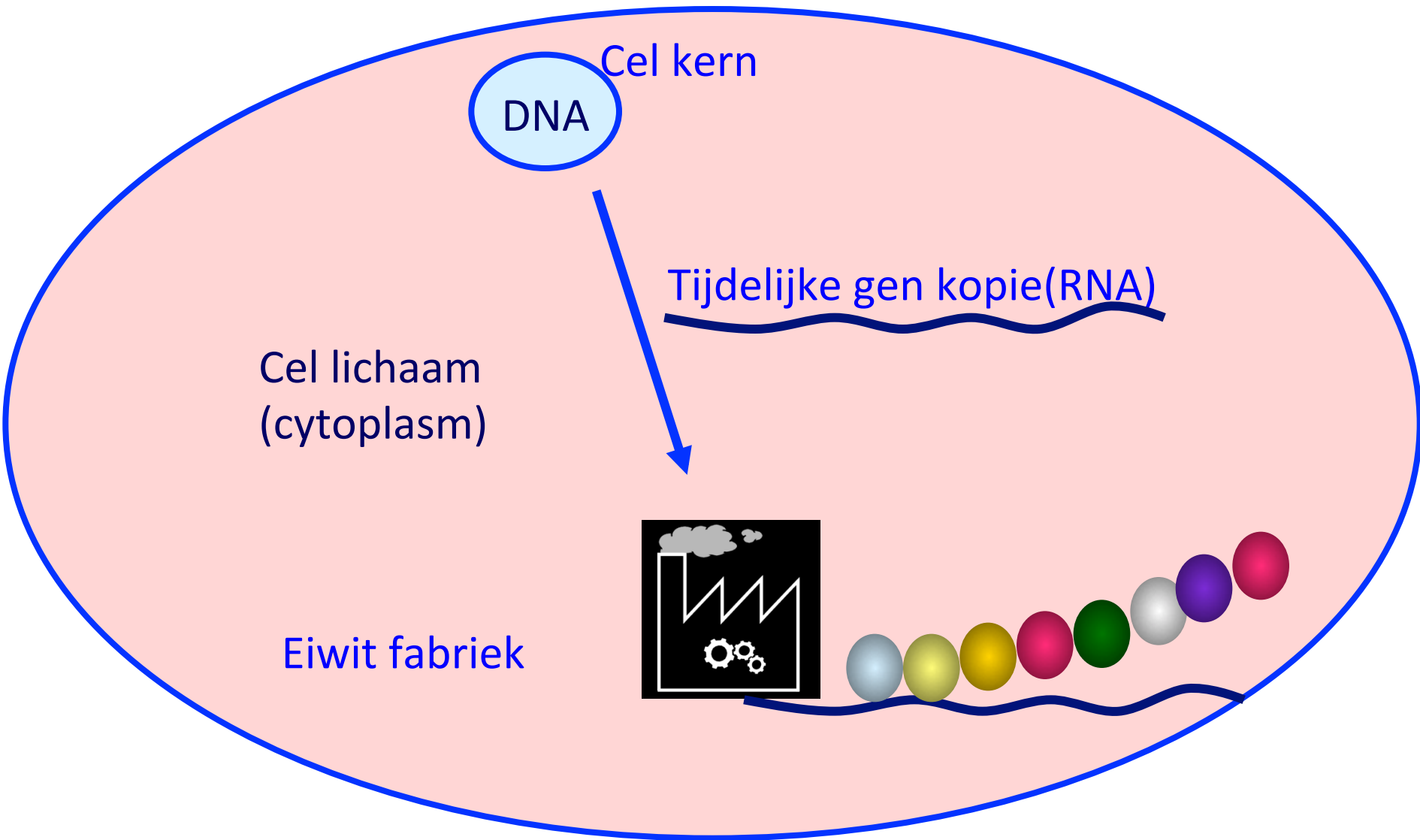
A complementary overview of Duchenne therapies written in several languages by Dr Günter Scheuerbrandt can also be found in this section on DMD. A link can be found at the bottom of the submenu on the left of this page.



Overzicht

- Korte introductie over cellen en genen
- Cel therapie en genoom editing
- Utrofine opregulatie
- Exon skippen
- Ataluren

Gen → Eiwit



Genen en eiwitten

- Eiwitten zijn bouwstenen van ons lichaam
- Genen bevatten blauwdruk voor eiwit

Fout in Gen

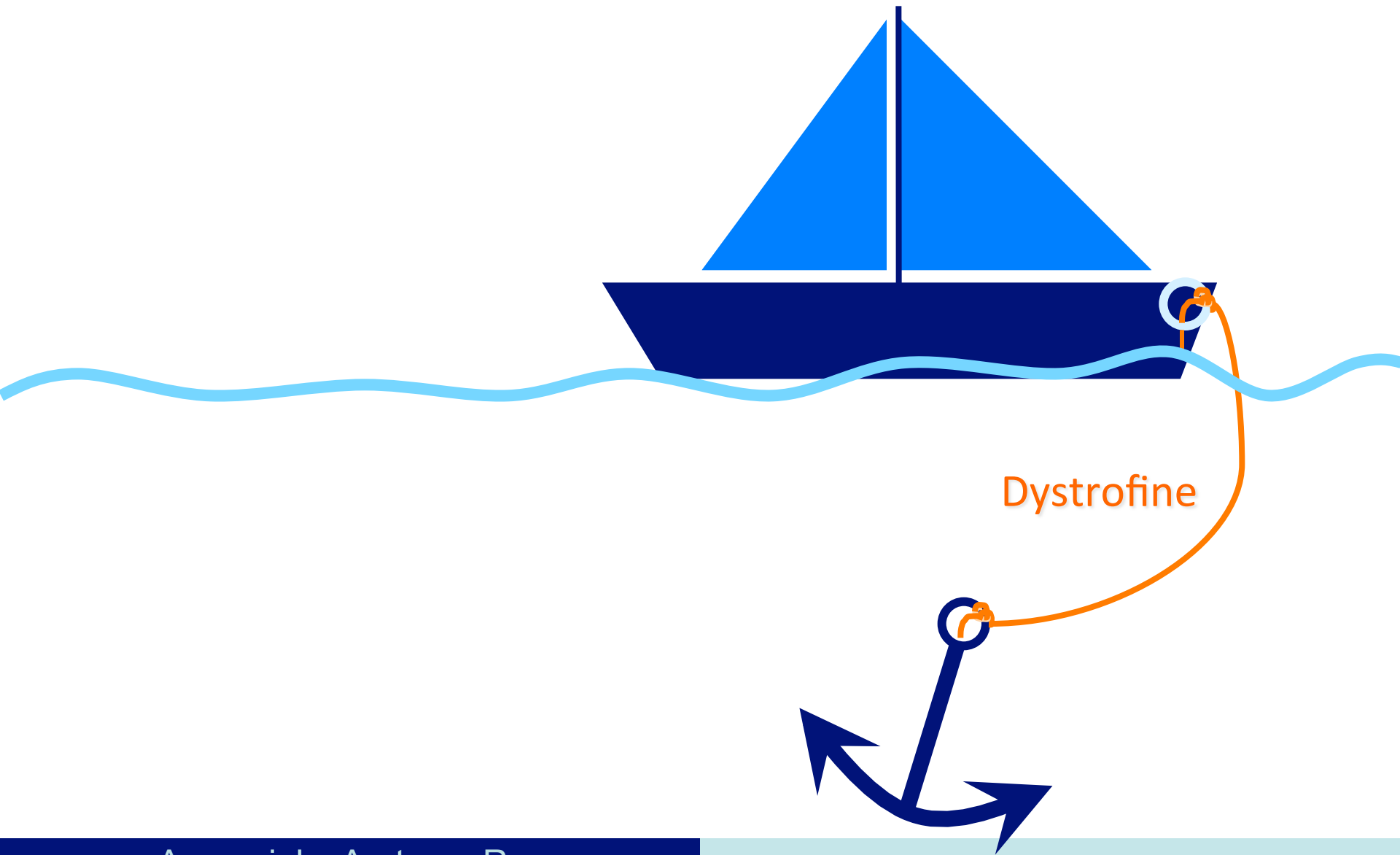


Fout in RNA kopie

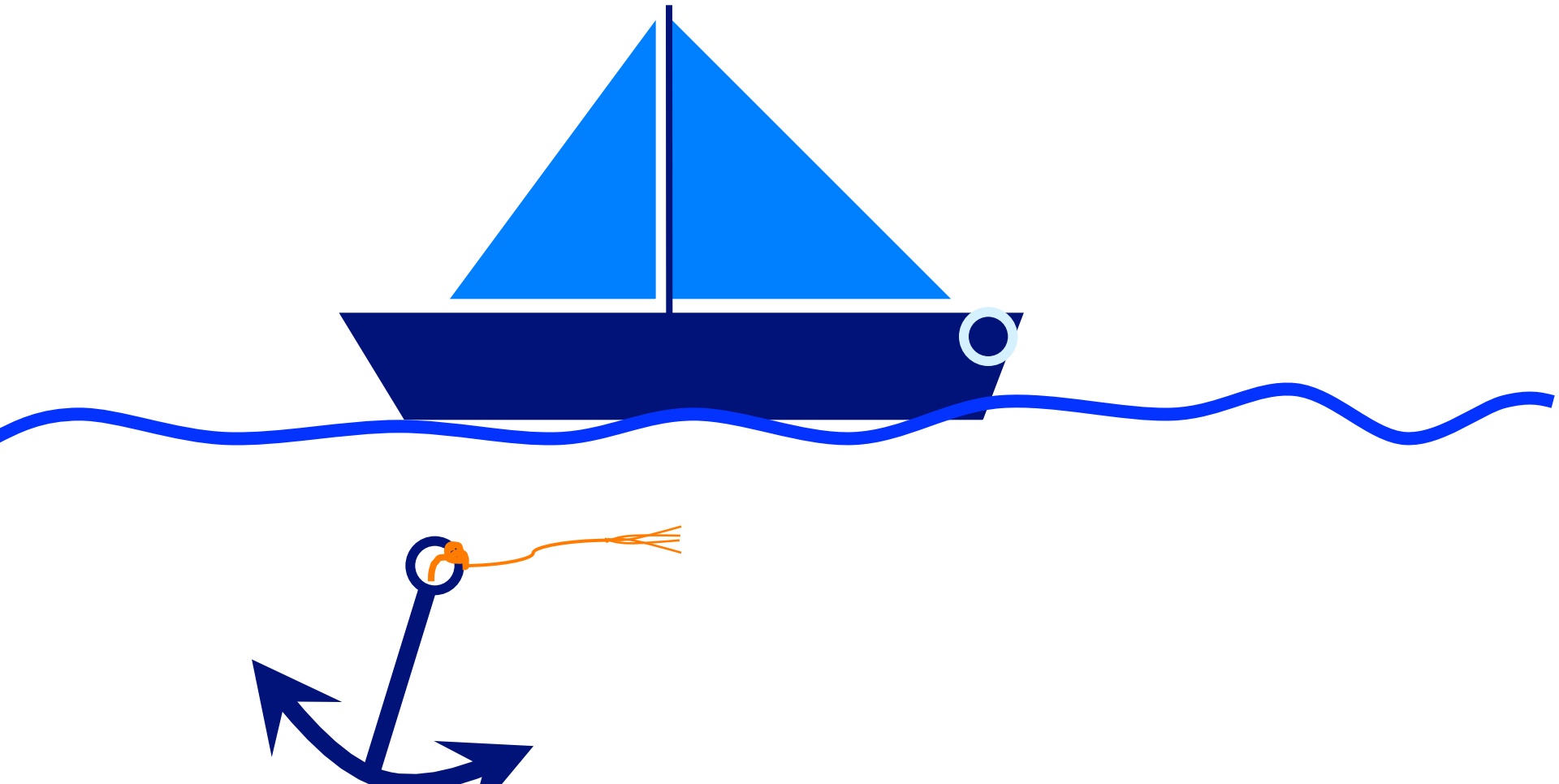


Fout in eiwit

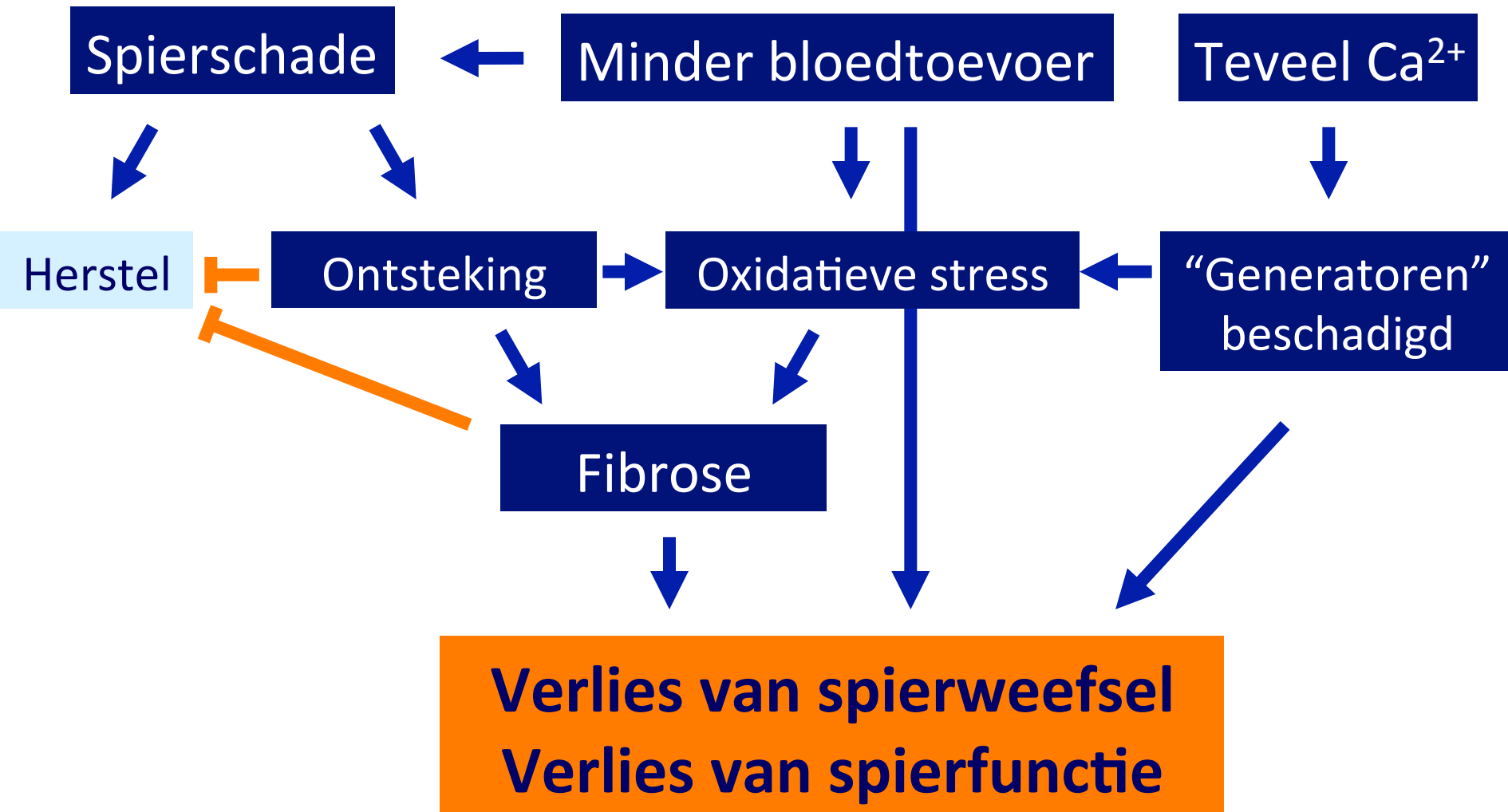
Dystrofine



Duchenne: geen functioneel dystrofine

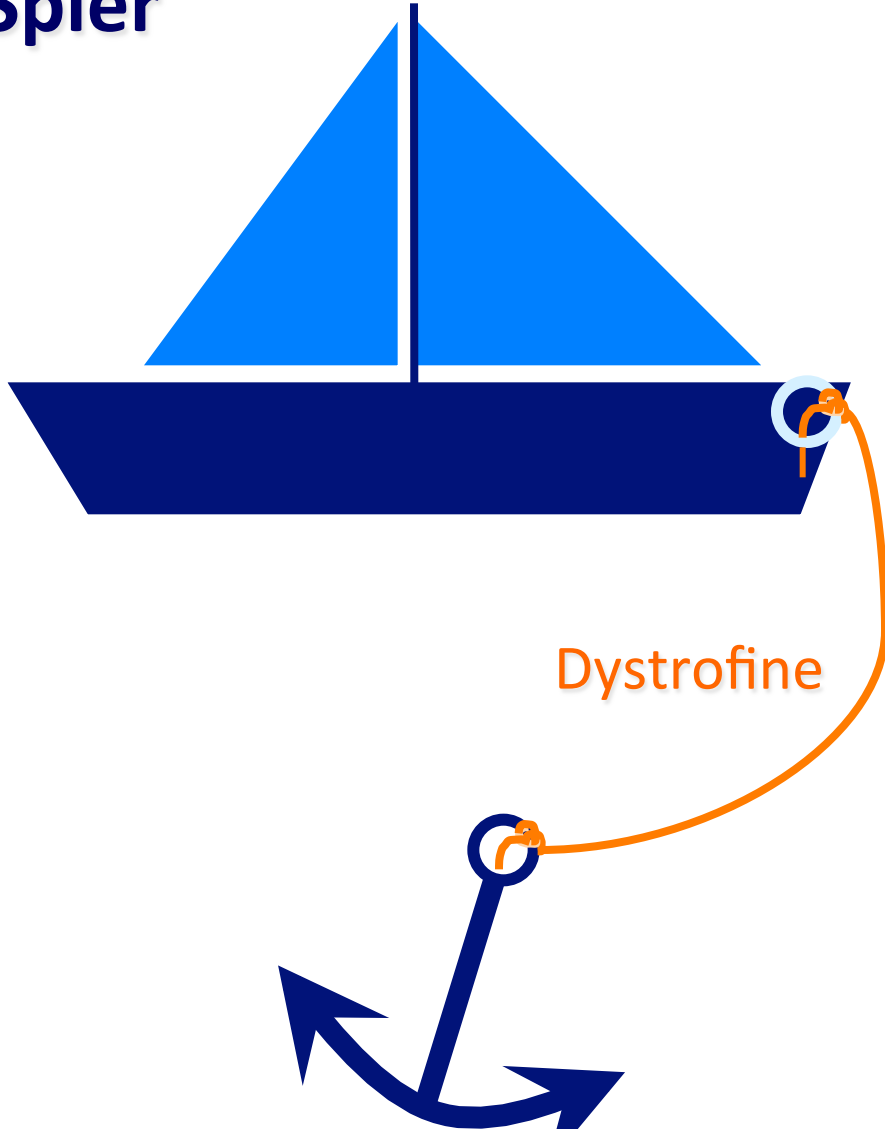


Geen functioneel dystrofine

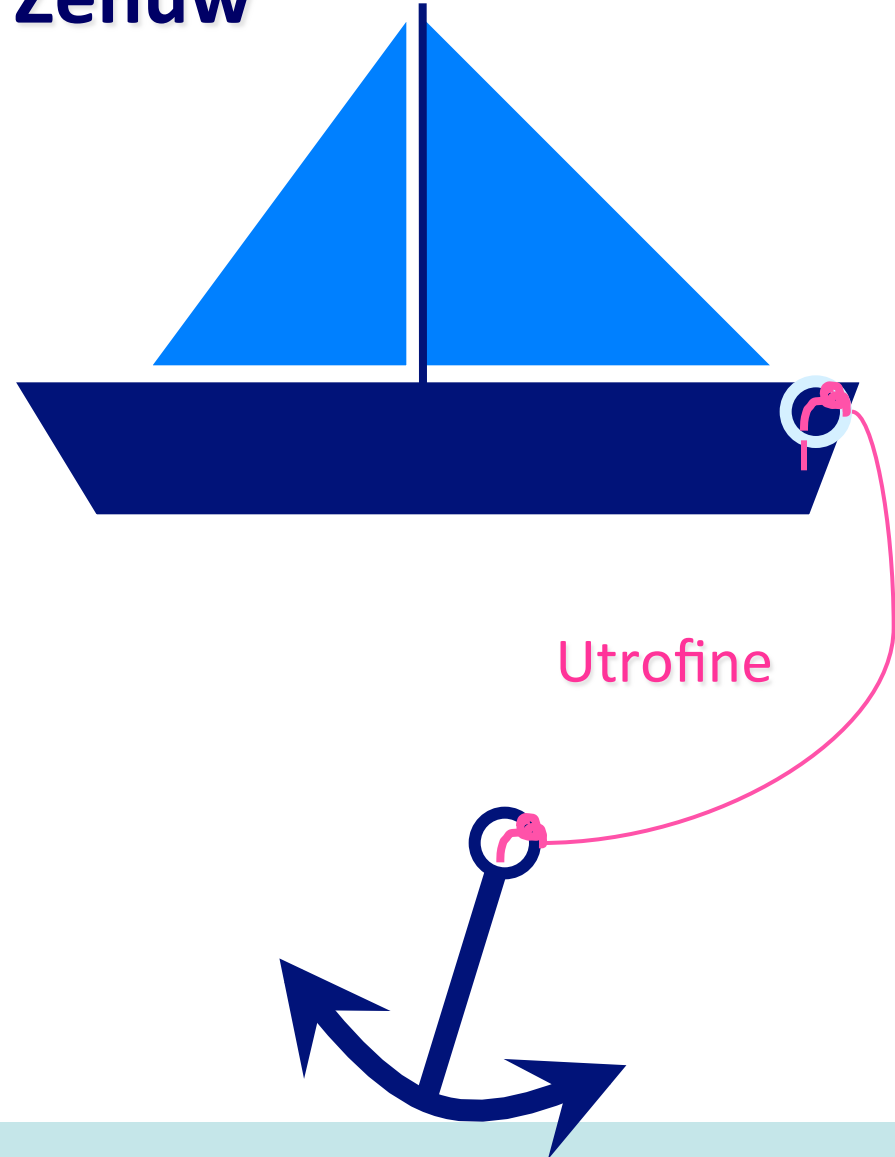


Utrofine opregulatie

Spier



Zenuw



Utrofine opregulatie

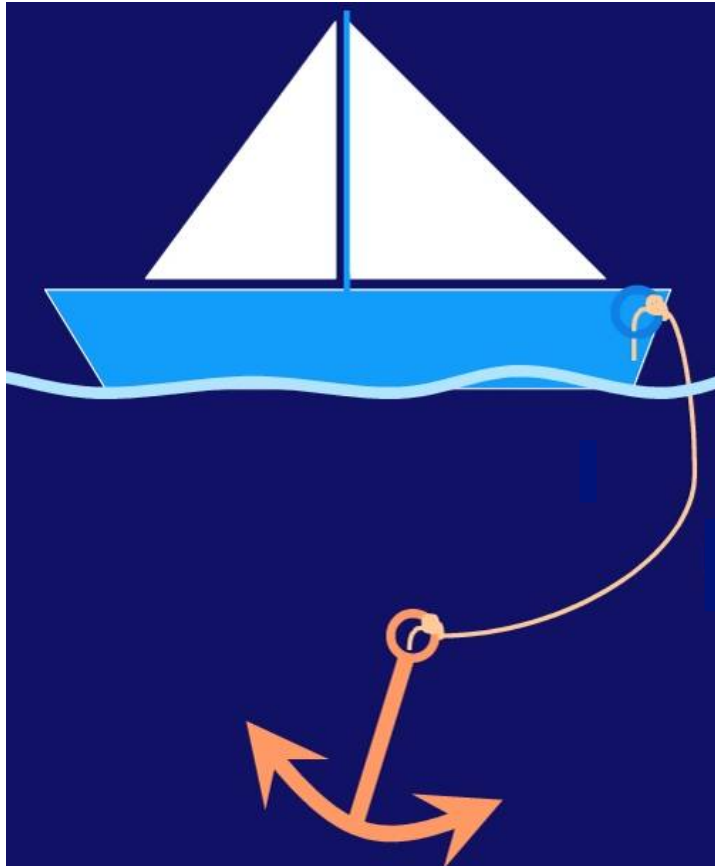
- Middel vinden om volume knop utrofine hoger te zetten: high throughput screening
- Kandidaat compounds getest in cel/muismodellen
- SMNT C1100 getest in gezonde vrijwilligers
 - Nieuwe formulering: genoeg opname met maaltijd
- Test in 12 DMD patiënten (oplopende dosering)
 - Veilig
 - 2 patiënten opname voldoende (dieet invloed?)
 - CK lager
 - Eind 2014 nieuwe studie gepland

Utrofine vs. Dystrofine

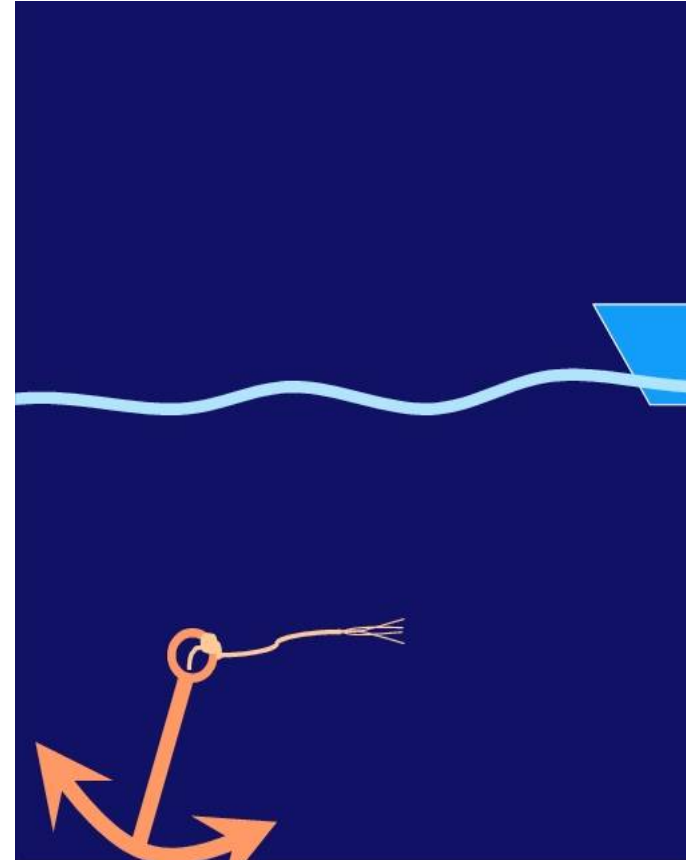
- Lijken op elkaar maar niet identiek
- Utrorfine kan veel functies van dystrofine overnemen, maar niet alle
 - Wel: fysieke verbinding celskelet en bindweefsel
 - Niet: bloedtoevoer reguleren tijdens contractie
 - Niet: generatoren (mitochondriën) recruter

Exon skippen

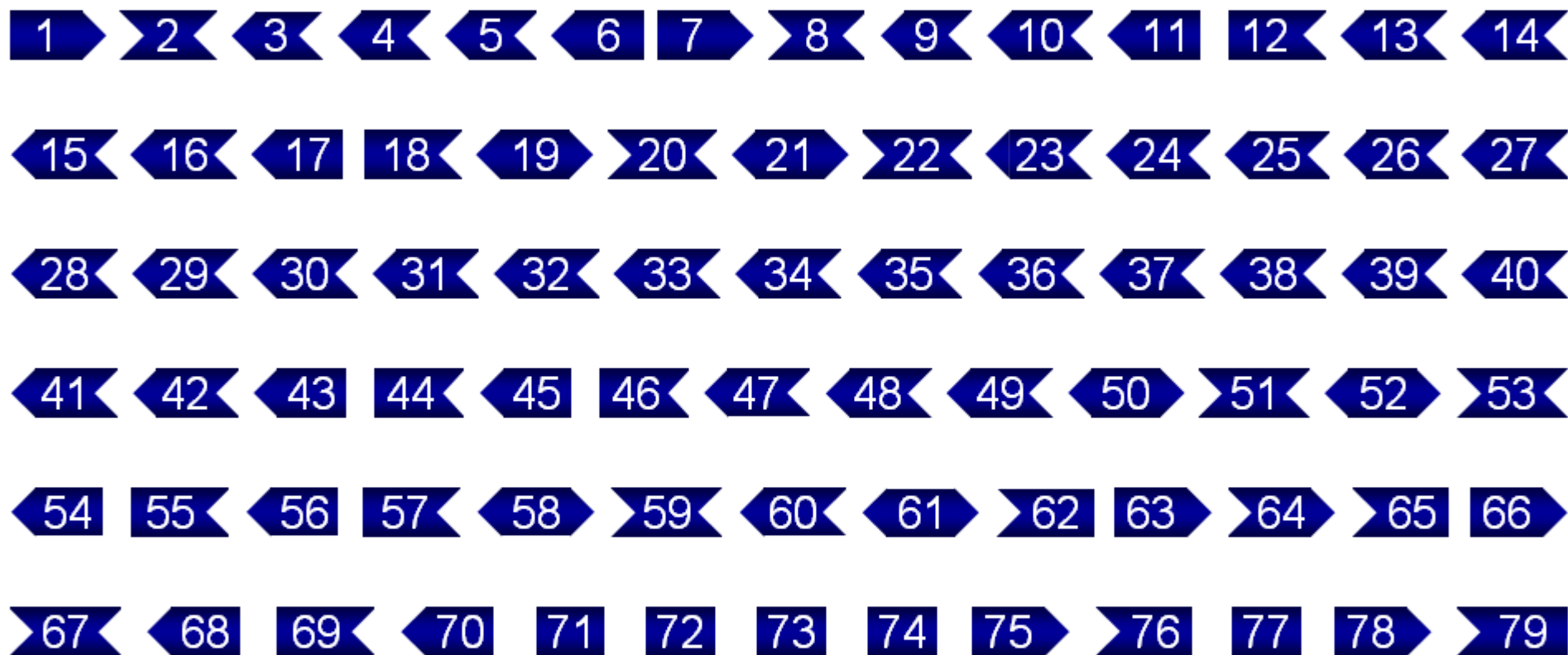
Normal



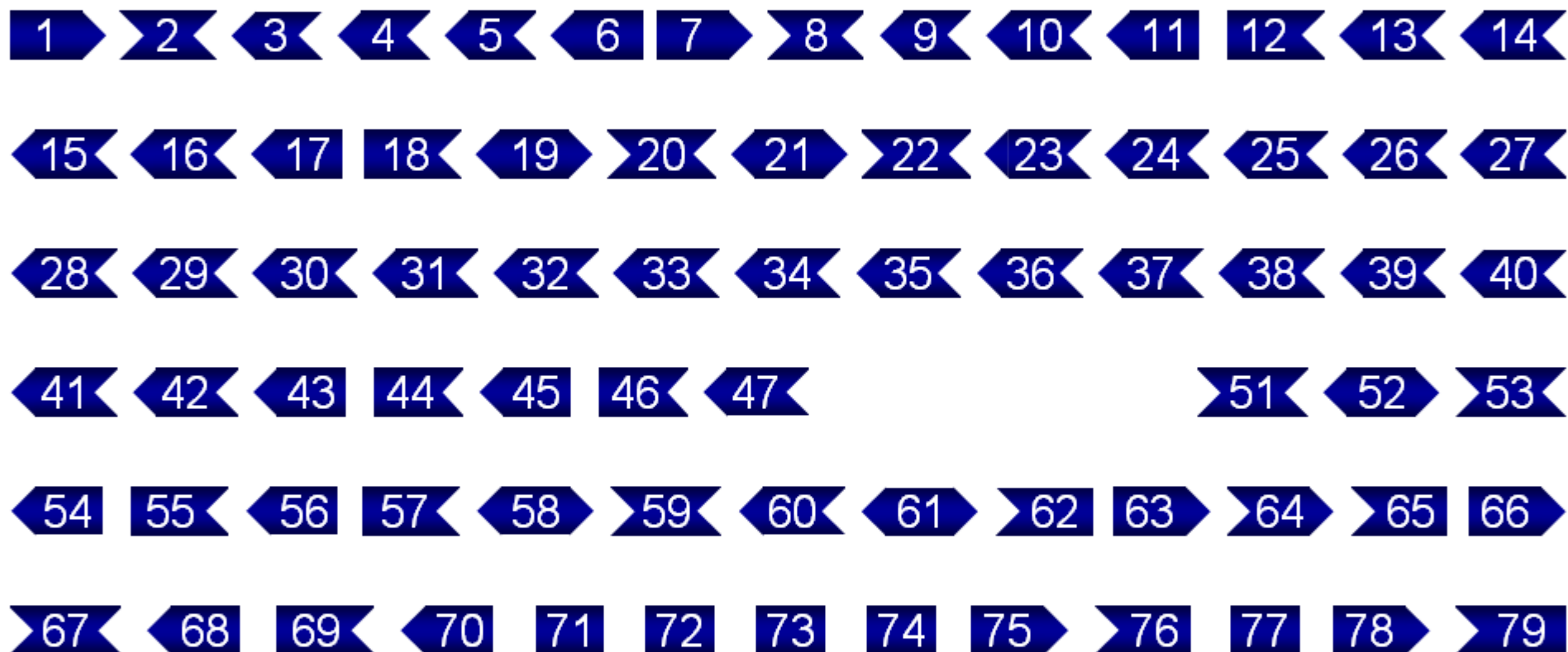
Duchenne



Dystrofine gen



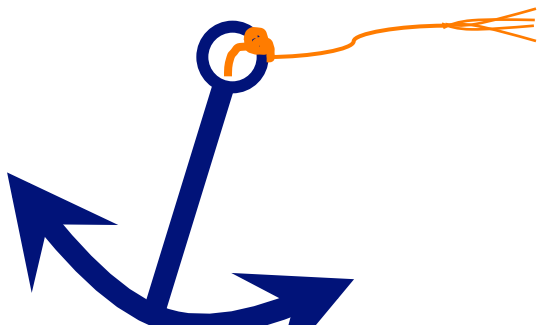
Duchenne: genetische code verstoord



Duchenne: Genetische code verstoord

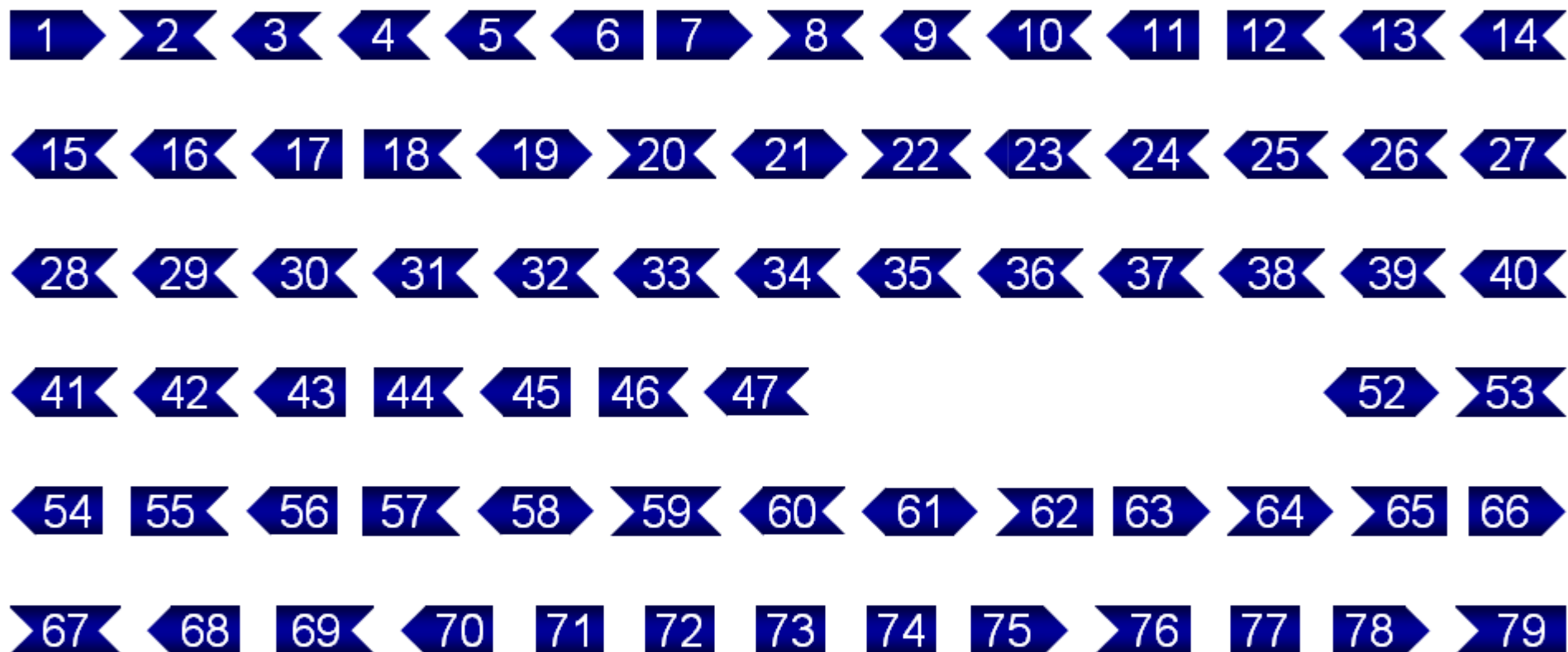


Eiwit vertaling stopt vroegtijdig

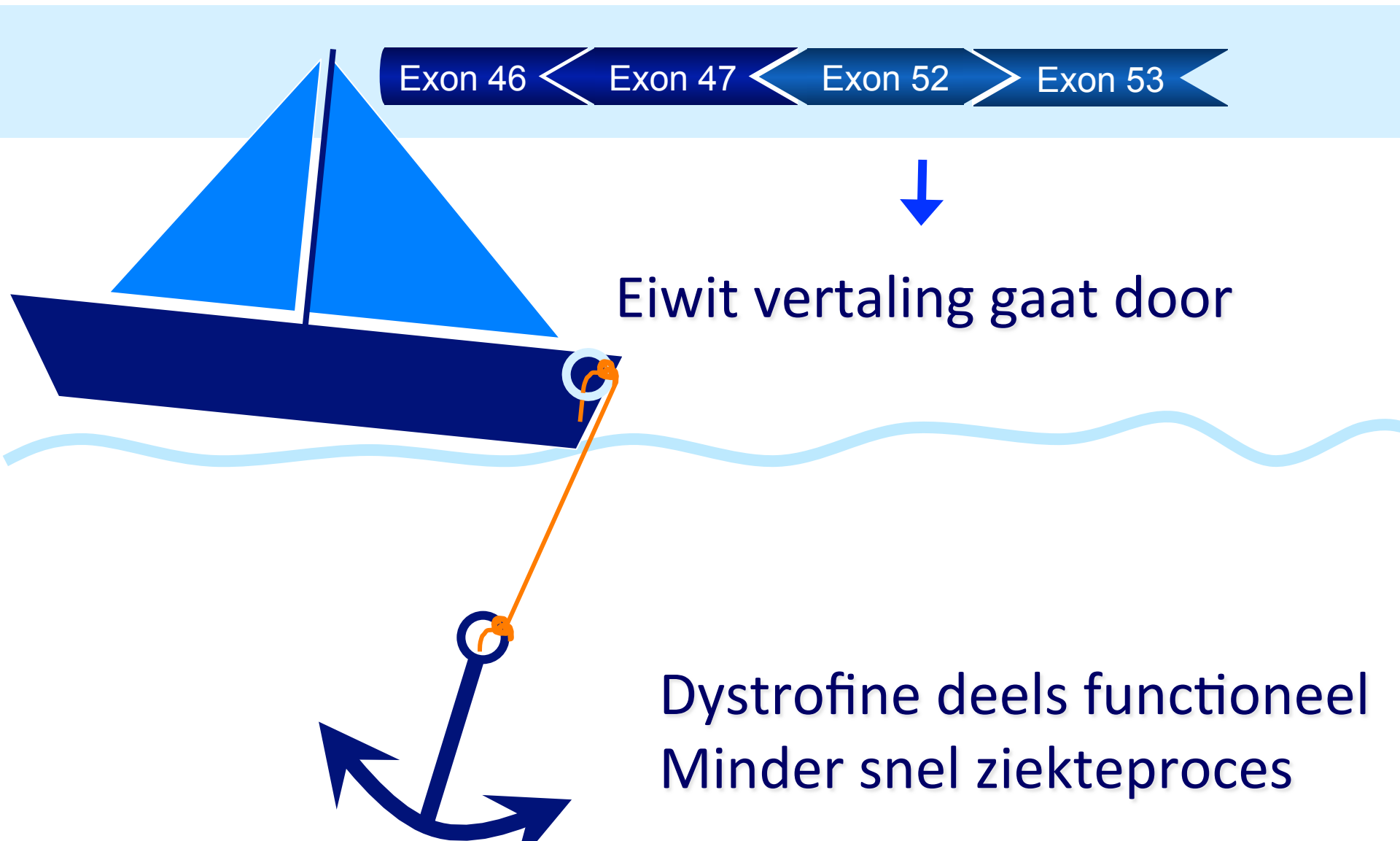


Dystrofine niet functioneel

Becker: genetische code behouden



Becker: genetische code behouden



Exon skippen: genetische code herstellen



Exon skip chemie

- Twee soorten AONs in klinische studies
- GSK/Prosensa: 2'-O-methyl phosphorothioate (drisapersen)
- Sarepta: phosphorodiamidate morpholino oligomers (eteplirsen)
- Exon 51



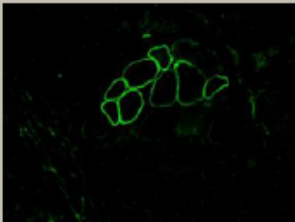
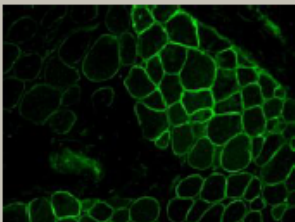
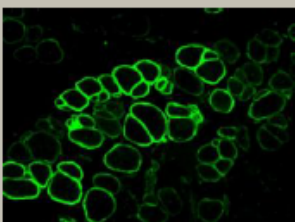
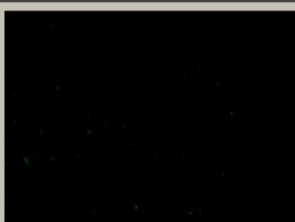
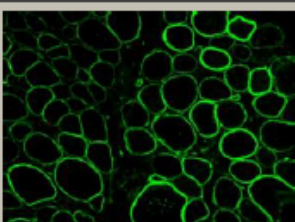
Sarepta studie

Eteplirsen (30 and 50 mg/kg)

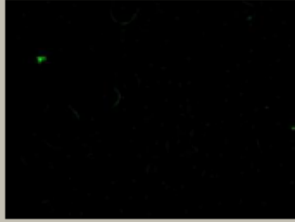
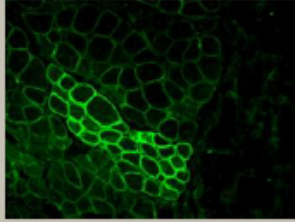
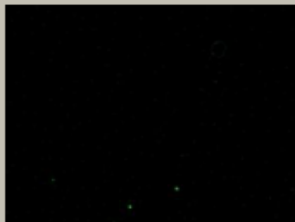
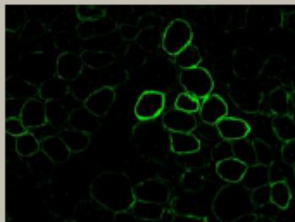
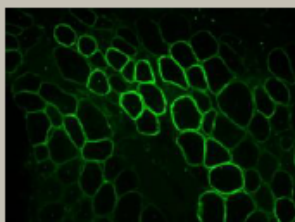
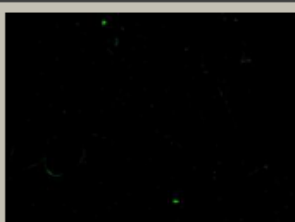
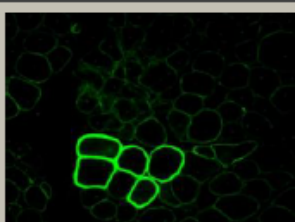
- Intraveneuze toediening
- (Eerdere studie: 20 mg/kg (12 weeks) niet genoeg)
- Wekelijks 12 weken 50 mg/kg: biopt
- Wekelijks 24 weken 30 mg/kg: biopt
- Wekelijks placebo 12 or 24 weken: biopt
- Na 24 weken behandeling: iedereen 30 or 50 mg/kg/week
- Patiënten behandeld voor >100 weken

Dystrofine analyse

50 MG/KG

Patient	Pre-Tx	48 wks of Tx
03		
04		
12		
15		

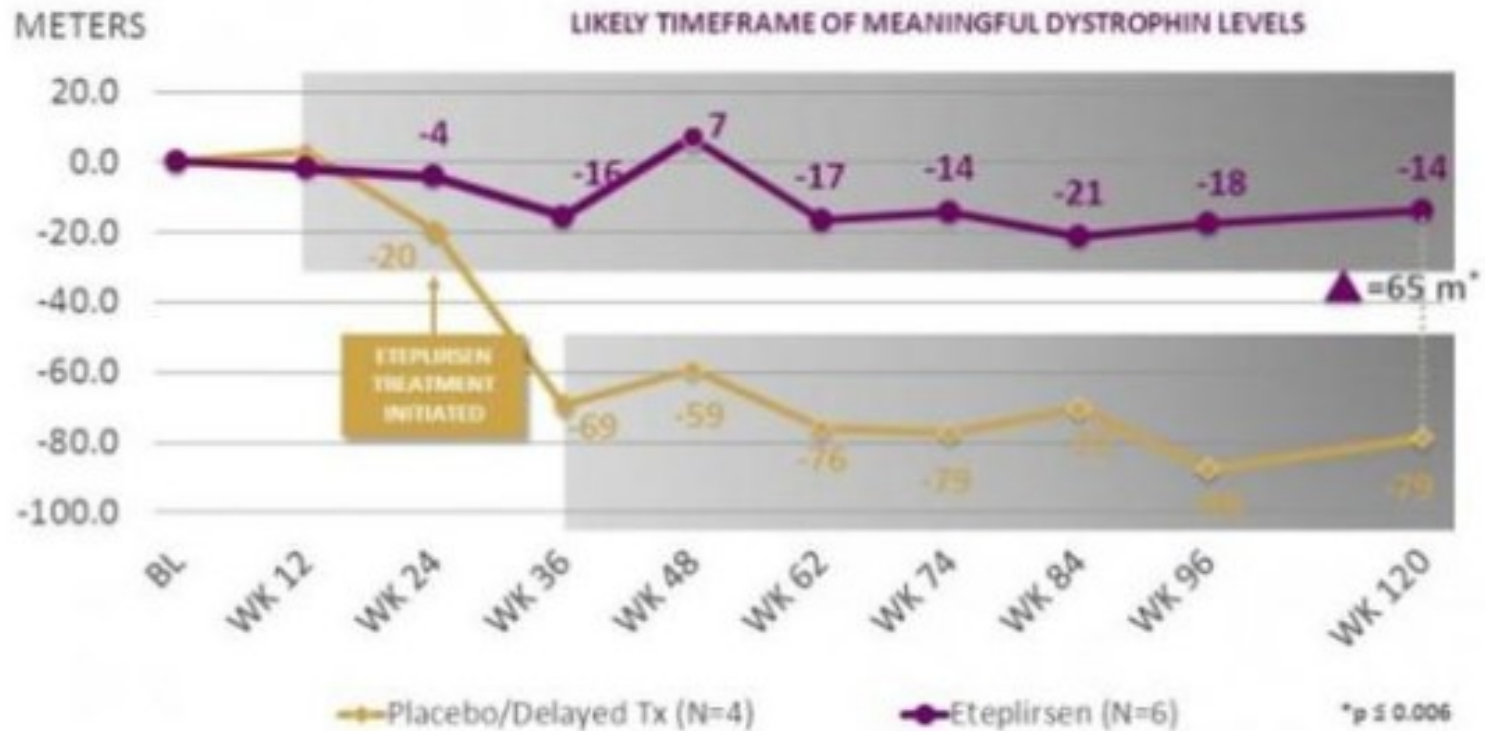
PLACEBO/DELAYED TX

Patient	Pre-Tx	24 wks of Tx
05 (50 mg/kg)		
13 (50 mg/kg)		
08 (30 mg/kg)		
07 (30 mg/kg)		

6 minuten looptest

6MWT CHANGE FROM BASELINE TO WEEK 120:

DATA BASED ON MAXIMUM 6MWT SCORE WHEN TEST WAS REPEATED



Note: Statistical analysis based on modified Intent-To-Treat Population using MMRM Test

Sarepta plannen voor 2014/15

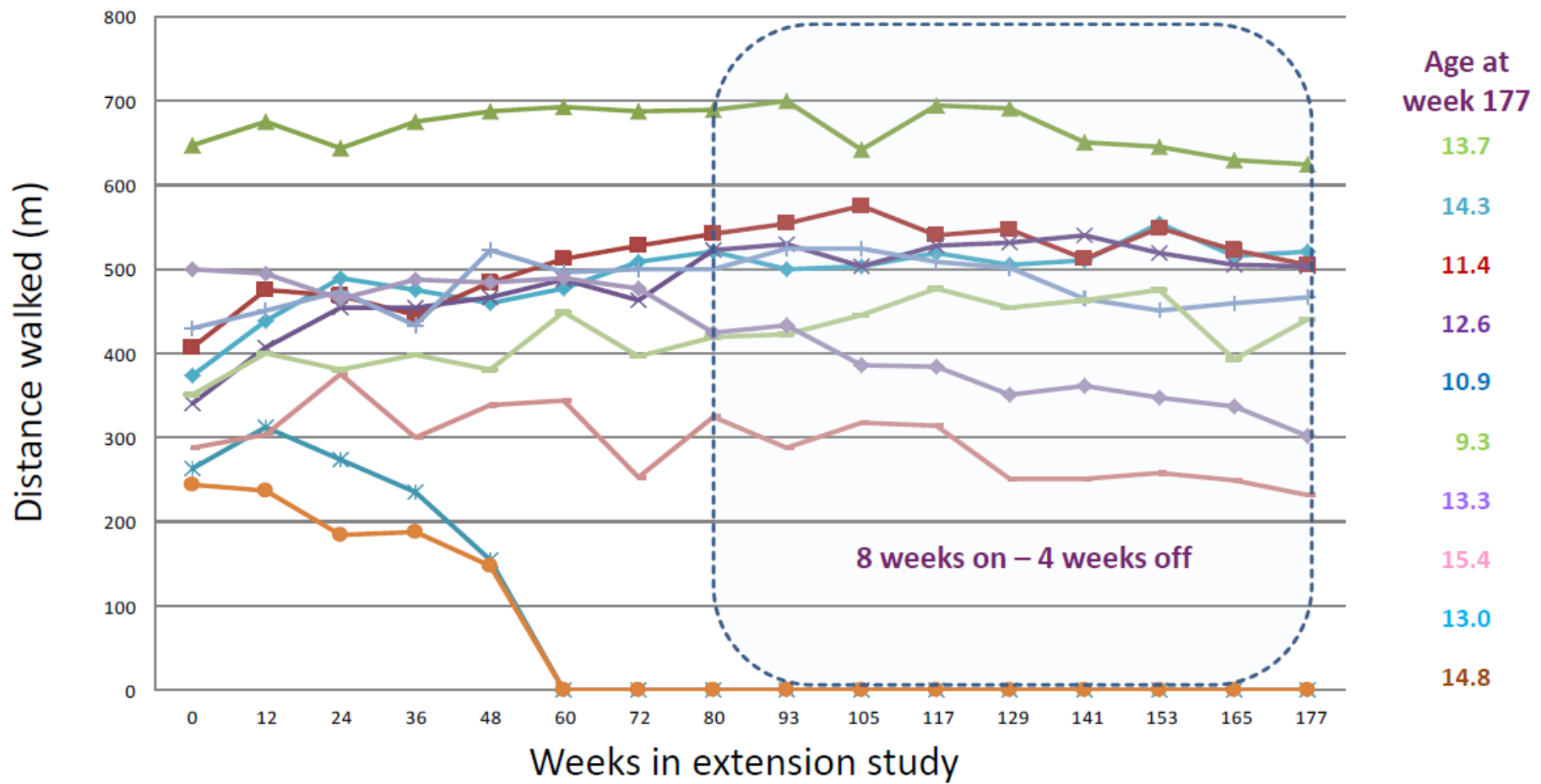
- Versnelde goedkeuring aanvragen in VS
- Eteplirsén studies starten in jonge patiënten en oudere patiënten
- Grotere eteplirsén studie beginnen
- Natuurlijk beloop studie beginnen
- Exon 53 skip studie in Engeland
- Voorbereiding voor exon 45, 44 en 52 skip studies

GSK/Prosensa studie

- Dosis optimalisatie test gedaan (onderhuids)
- Alle patiënten in extensie studie
- 6 mg/kg drisapirsen per week voor 72 weken
- 8 weken pauze
- Cycli van 8 weken op, 4 weken af
- Behandeld voor bijna 4 jaar

P R O  E N S A

Drisapersen DMD114673



Results appear to show delay of disease progression

Bijwerkingen

- Injectie reacties
- Eiwit in urine(reversibel)
- Verlaging aantal trombocyten
- Ook gevonden in andere klinische studies met 2'-O-methyl phosphorothioate AONs

Placebo studies drisapersen

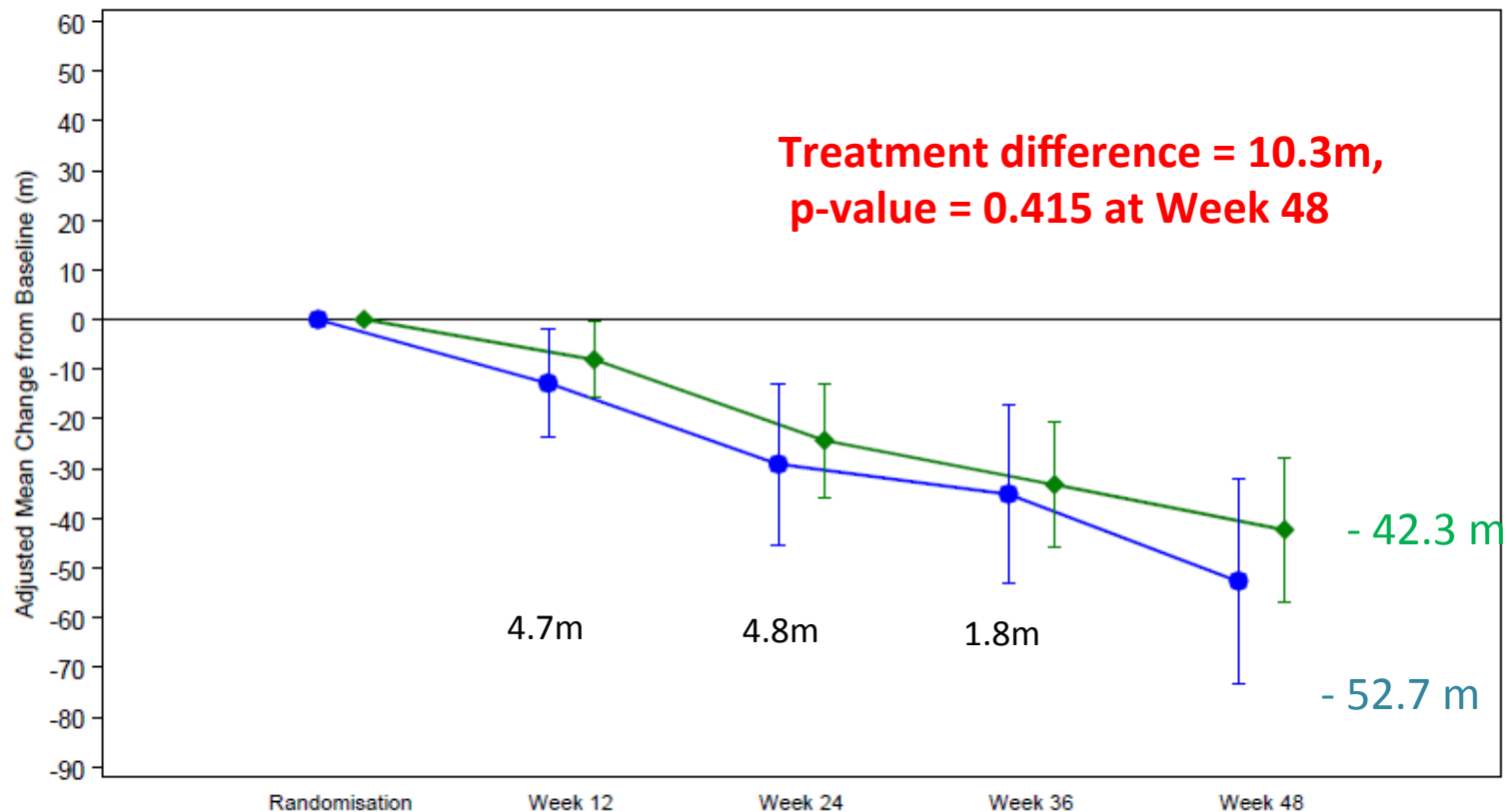
- Fase 2 (48 weken)
 - Jonge patienten
 - Verschillende doseringsschema's
 - Behandelde patienten lopen verder in 6MLT
- Fase 2 (24 weken)
- Jonge patienten
- Verschillende doses
- Behandelde patienten (6 mg/kg) lopen verder in 6MLT dan placebo of lage dosis (3 mg/kg)

Placebo studies drisapersen

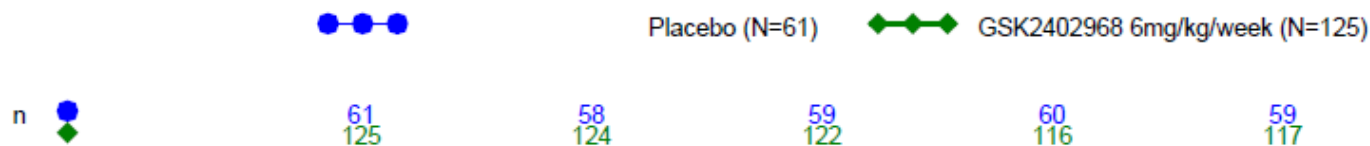
- Fase 3 (48 weken)
 - Patienten 5-16 jaar oud (186)
 - Wereldwijde studie
 - 6 mg/kg/week of placebo
 - Behandelde patiënten lopen nauwelijks verder dan placebo groep

Primary Endpoint: 6MWD

Adjusted Mean Change from Baseline (95% CI) in 6MWD (m) – Primary MMRM analysis
ITT Population



Curves offset for visualization



Model includes terms for Treatment, Visit, Treatment by Visit, Country Grouping, Baseline 6MWD and Baseline 6MWD by Visit.
A positive change from baseline indicates improvement.

En toen?

- Gedetailleerde analyse
- Jan 2014: GSK stopt drisapersen ontwikkeling
- Prosensa krijgt alle rechten terug
- Voorlopige analyse
 - Fase 3 patiënten verder gevorderde ziekte
 - 96 weken behandeling data beschikbaar voor deel patiënten (meer verschil)

Prosensa studies en plannen

Drisapersen

- Herdosereren van patiënten gepland voor Q3 2014
- Versnelde goedkeuring aanvragen bij FDA
- In gesprek met EMA

Exon 44

- Trial afgerond, extensie verwacht voor Q3/4 2014

Exon 45 and Exon 53

- Doseringsstudies gaande
- Tweede fase verwacht voor 2015

Preklinische werk:

- Exon 55 & exon 52 en zeldzame mutaties

Stam cel therapie

- Spierstamcellen
 - Blijven in bloedbaan na intraveneuze toediening
 - Blijven op injectie plaats na injectie in spier
- Stamcellen uit bot/vet/bloedvatwant
 - Gaan naar spier na intraveneuze toediening
 - Zeer inefficiënt
 - Cellen van gezonde donor: immuun reactie
 - Cellen van patiënt: geen immuun reactie
 - Moeten wel 'gecorrigeerd worden'

DNA editing

- DNA heeft een herstel mechanisme
- Geactiveerd door DNA schade
- Mechanisme gebruiken voor herstellen DNA fouten?

Mutatie



Voorbeeld met goed DNA informatie



DNA herstel systeem



Fout hersteld (in 1 cel)

DNA editing

- Probleem: herstel systeem zeer inefficiënt (1 in 1,000,000- 1,000,000,000 cellen)
 - Veel efficiënter als DNA is gebroken (1 in 10-1000 cellen)
- ➔ DNA breuken genereren bij de mutatie

DNA knip systeem

DNA scharen kunnen op specifieke locatie knippen



Schaar knipt bij de mutatie



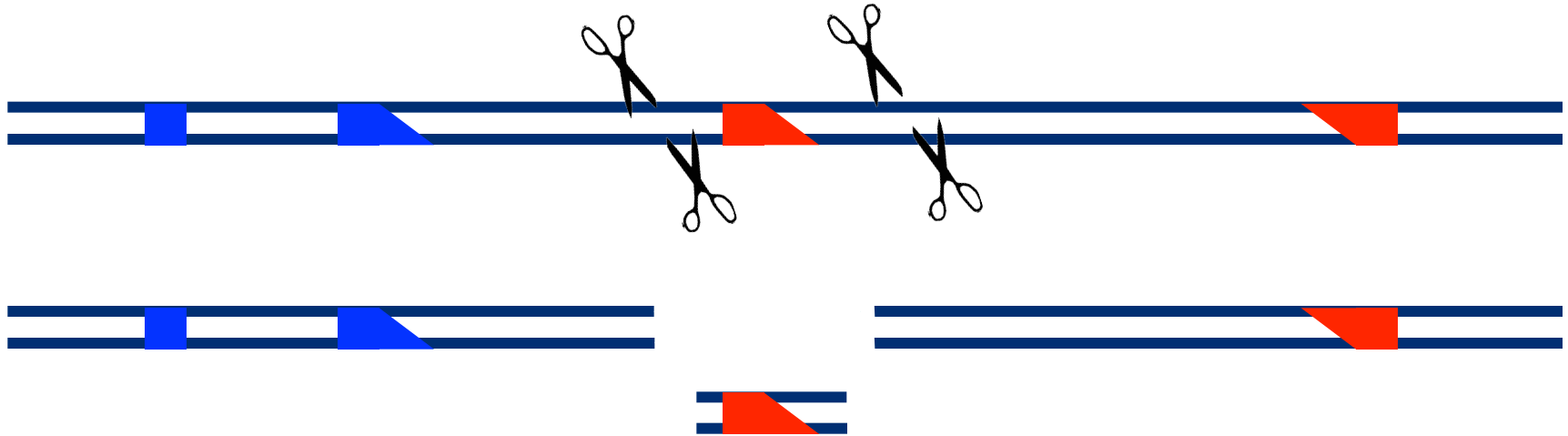
Herstel breuk met voorbeeld
(Kleine mutaties corrigeren)



Herstel breuk zonder voorbeeld
Kleine foutjes worden
geïntroduceerd
Kan genetische code herstellen
(als exon skippen)

DNA schaar systeem

Combinatie scharen voor wegknippen exon



Scharen knippen rondom exon

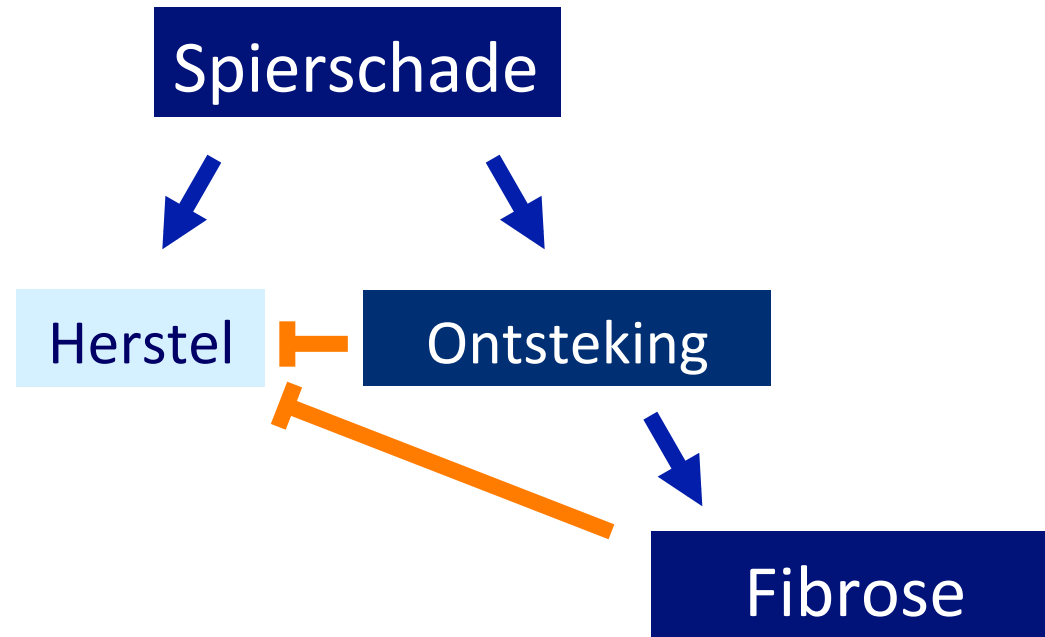


Exon is weg → Genetische code hersteld (zoals exon skippen)

DNA schaar systeem

- DNA scharen maken breuken in DNA
- Verschillende soorten scharen
 - Zinc Fingers, TALENs en RGNs
- Uitdaging: toediening aan spier
- Combinatie met cel therapie

Niche

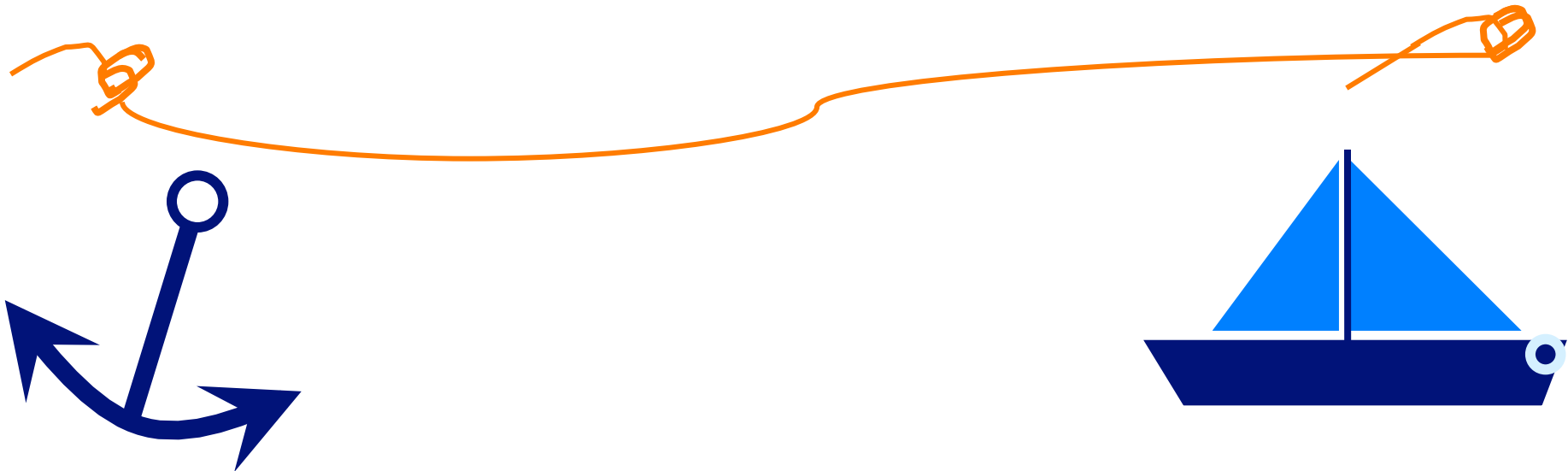


- Dystrofische spier is beschadigd (bindweefsel)
- Het beperkte aantal stam cellen dat de spier bereikt
 - Krijgt geen signalen om spier te worden
 - Krijgt signalen om ook bindweefsel te worden

Stop codon readthrough



79



PTC124/ataluren



PTC



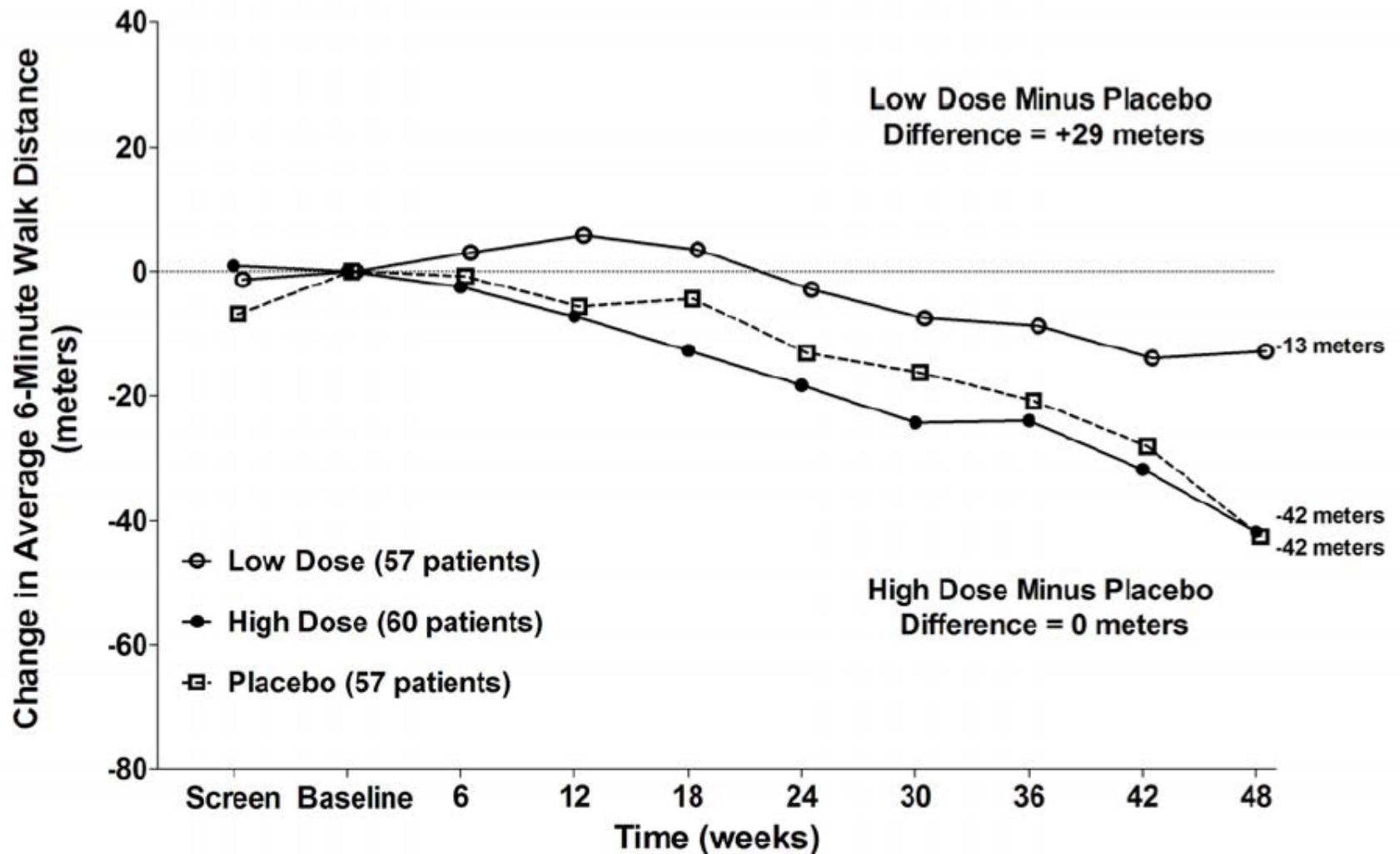
1

79

Cel negeert nieuwe stopsignaal
Volledig eiwit wordt gemaakt

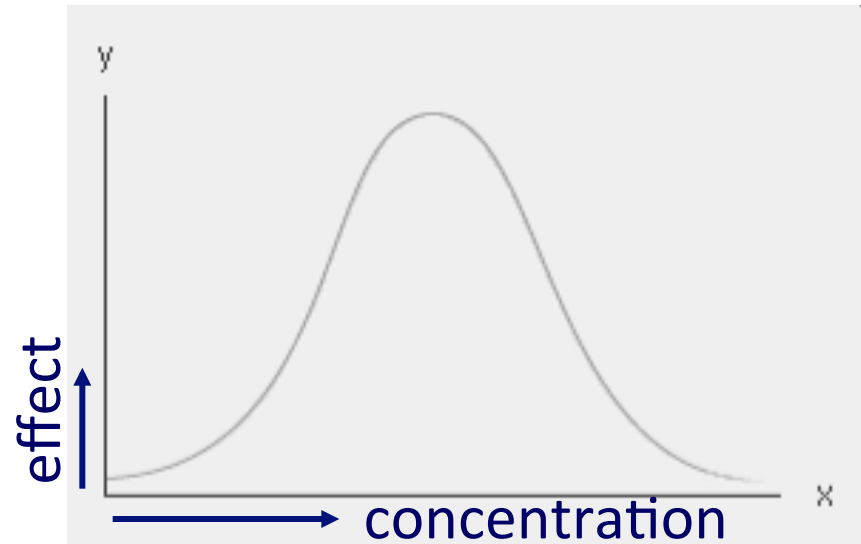
PTC124/Ataluren

Figure 1: Difference between the treatment groups in the average 6MWD through 48 weeks of treatment



PTC124/Ataluren dosering

- Dosing
 - Bell shaped curve
- Verdere analyse studie
 - Subgroepen
 - Serum niveaus ataluren
- Extensie studie herstart in VS en Europa
- Fase 3 studie gaande in VS en Europa (220 pat)
- Conditional approval aangevraagd bij EMA



Ataluren (translarna) goedgekeurd!



Lopende patienten >5 jaar

PTC THERAPEUTICS RECEIVES POSITIVE OPINION FROM CHMP FOR TRANSLARNA™ (ATALUREN)

- The first treatment for the underlying cause of Duchenne muscular dystrophy -

SOUTH PLAINFIELD, NJ – May 23, 2014 – PTC Therapeutics, Inc. (NASDAQ: PTCT) today announced that following its request for re-examination, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) has adopted a positive opinion regarding the company's application for a conditional

44 | TREAT-NMD

BioBank

Standard
Operating
Procedures

Patient
Registries

Joint
Research

Care & Trial
Site Registry

**Three year
work plan**

Website &
Communications

Outcome
Measures

TACT

Standards of
Diagnosis &
Care



2007-2011

EU funded Network

2012 onwards

Alliance funded
through multiple
streams with global
partners & membership

Governance

Chair – Annemieke Aartsma-
Rus

Vice Chair – Eric Hoffman

Executive Committee

Supported by academic
advisory board (“task force”)
of NMD leaders

exonskipping.eu

cost

EUROPEAN COOPERATION IN SCIENCE AND TECHNOLOGY

Samenvatting

- Duchenne patienten maken geen dystrofine
- Leidt tot chronische spierschade
- Sommige mogelijke therapieën zijn mutatie specifiek
- Veel bekend over Duchenne → veel onderzoek gesponsord door ouder organisaties
- Nog geen therapie
- Betere zorg grote impact op kwaliteit van leven en overleving