



LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

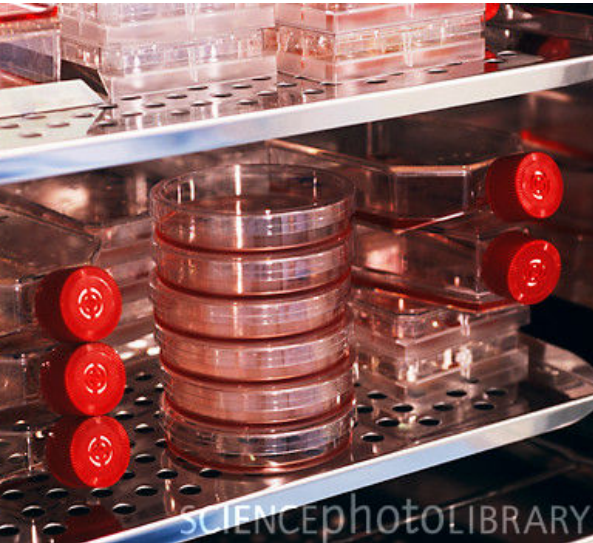
Geneesmiddelen ontwikkeling

21 juni 2014



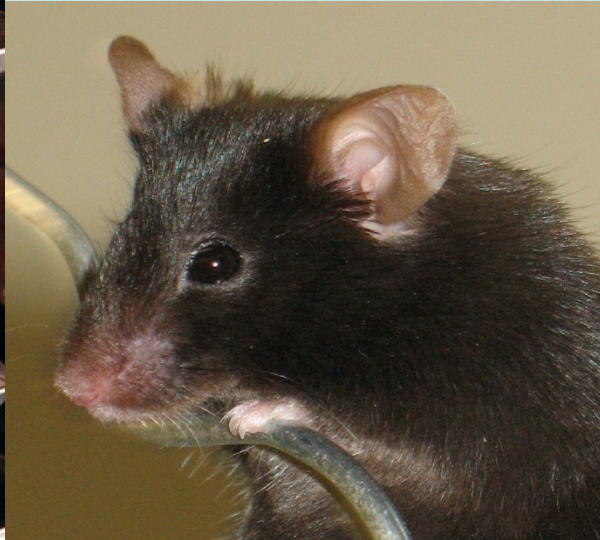
Therapeutic development

Cultured Cells



- First test
- Feasibility
- Small numbers
- No circulation
- No immunity
- No organs

Animal models



- *Mdx* mouse
 - No dystrophin
 - Organs, immunity
- Limitation
- Regenerates well
 - High metabolism

Patients



Phase 1/2

- Safety
- No control group

Phase 2-3:

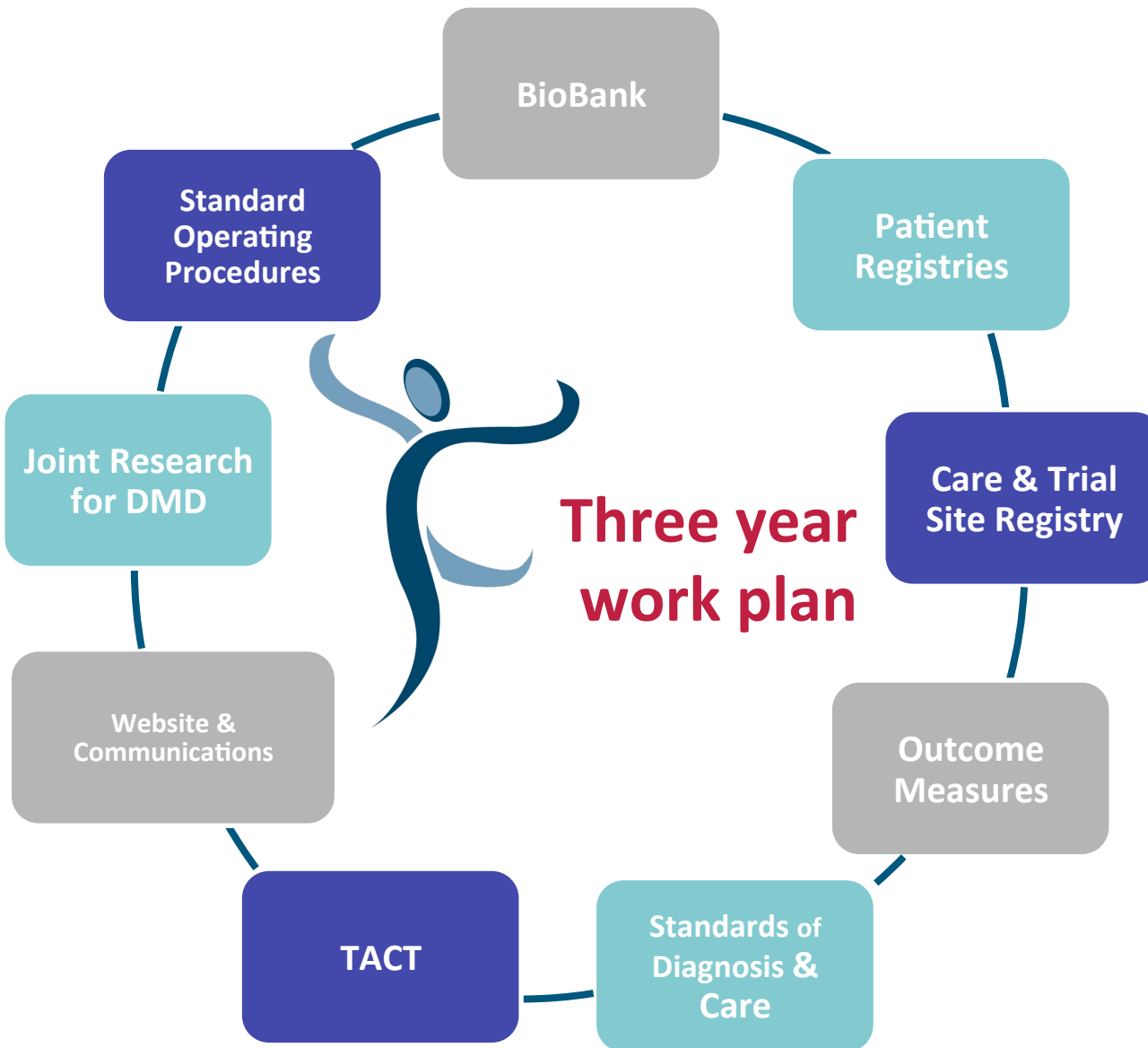
- Effective?
- Long term safety?

Action Plan

3 year plan

Milestone-driven
approach

Maintains network
momentum & establish
new goals





Networking towards clinical application of antisense-mediated exon skipping in rare diseases

Annemieke Aartsma-Rus

Leiden University Medical Center, the Netherlands

COST Domain - Biomedicine and Molecular Biosciences (BMBS)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



1 21 February 2013
2 EMA/CHMP/236981/2011
3 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

4 **Guideline on the clinical investigation of medicinal**
5 **products for the treatment of Duchenne and Becker**
6 **muscular dystrophy**

7 **Draft**

8

Draft Agreed by CNS Working Party	January 2013
Adopted by CHMP for release for consultation	21 February 2013
Start of public consultation	1st March 2013
End of consultation (deadline for comments)	31 August 2013

9

EMA Guideline

- Doel: richtlijnen verschaffen voor het evalueren voor mogelijke therapieën voor DMD en BMD
 - Dienen gebruikt te worden met andere EMA richtlijnen
 - Belangrijk voor DMD klinische studies
 - Belangrijk dat er een eenduidige respons kwam vanuit het veld
- ➔ Meeting met stakeholders

June 21st meeting in London

- Alle key stakeholders aanwezig (60)
 - Patienten organisaties (7), academici, clinici, industrie (12!) & regulators
- Vier sessies
 - What is clinically meaningful and how to measure this
 - Methods for efficacy measurement: strength vs function
 - Biochemical outcome measures and biomarkers
 - Strategy and design of clinical studies: extrapolation to other stages of the disease

TREAT-NMD/COST/Parent project effort

Timeline

- April** Publication draft guidelines
- May** Discussion amongst experts by TC (coordinated by TREAT-NMD)
- June** Premeeting on outcome measures in Rome (coordinated by Eugenio)
- June** Meeting in London June 21 to discuss with EMA
- July** Collection of comments (TREAT-NMD, Stephen Lynn)
- August** Submission of comments (TREAT-NMD)
- Now** Preparation of manuscript

Patienten betrokkenheid in regulation



- FDA policy forum en guidelines
- Brainstorm sessie met alle key stakeholders (26 mei)
- Grote meeting met EMA in 2015 gepland
- Ouders DE aangewezen personen om regulators uit te leggen wat DMD is!

Wat is een biomarker?

Een biomarker is iets dat objectief gemeten kan worden en kan worden geëvalueerd als een indicatie van normale biologische processen of een farmacologische respons op een therapeutische interventie

Biomarker types

- Diagnostische biomarkers
 - Er is iets mis
- Prognostische biomarkers
 - Voorspelling ziekte progressie (mild/ernstig)
- Therapeutische “monitor” biomarkers
 - Voorspellen of een therapie werkt/gaat werken
- Een biomarker kan zowel diagnostisch, prognostisch en therapeutisch zijn, maar dit is meestal niet het geval

Biomarkers die al gebruikt worden

- Diagnostische biomarkers
 - Serum creatine kinase (CK)
 - Verhoogd in jonge DMD patiënten
 - Niet ziekte specifiek
 - Indicatie voor spierschade
 - Helpt klinici bij stellen diagnose
 - Gen analyse nodig om diagnose te bevestigen (DMD mutatie)

Biomarker onderzoek DMD

- Prognostische biomarkers
 - Stratificatie in klinische studies
 - Onderzoek gaande
 - DNA variaties (SNPs) in genen betrokken bij ontsteking kunnen beïnvloeden op welke leeftijd patiënten in een rolstoel komen
 - Osteopontin
 - LTBP4
- Uitdagingen:
 - Welke genen onderzoek?
 - Grote cohorten nodig om te bevestigen

Biomarker onderzoek voor DMD

- Therapeutische biomarkers
 - Therapeutisch monitoren
 - Identificeren responders
 - Voor studie (meer homogene populatie)
 - Tijdens studie (doorbehandelen subgroep)
 - Farmacodynamische biomarker
 - Surrogate endpoint

Biomarker onderzoek voor DMD

- Farmacodynamische biomarkers
 - Werkte de behandeling zoals bedoeld?
 - Bevestiging werkingsmechanisme behandeling
 - BV dystrofine herstel voor exon skippen of ataluren of verminderde fibrose voor een antioxidant
- **Zelfs als de biomarker laat zien dat een behandeling werkt, kan het alleen als een surrogate endpoint worden gebruikt als er een sterke correlatie is aangetoond met 'klinisch effect' met voldoende data**

Biomarker onderzoek voor DMD

- Surrogate endpoints
 - Correlatie met 'klinisch effect' (nu of in toekomst)
 - Een middel dat gebruikt kan worden om het proces van beschikbaar brengen op de markt te versnellen
 - Voordeel: kortere studies mogelijk en minder afhankelijke van motivatie dan functionele tests
 - Momenteel is er geen surrogate endpoint voor DMD

Waarom dystrofine geen surrogate endpoint is

- Duchenne patienten verliezen spierweefsel
- Wordt vervangen door vet en bindweefsel
- Als behandeling begint is er nog maar een deel spierweefsel over
- Dystrofine herstel leidt niet tot herstel spierweefsel
- Regulators keuren alleen medicijnen goed die leiden tot klinisch effect
- Dystrofine herstel op een moment leidt mogelijk niet tot klinisch effect als er al teveel spierweefsel verloren gegaan is

Surrogate endpoint 'wishlist'

- Niet/minimaal invasief (MRI/Serum/Urine)
- Meetbaar op gestandaardiseerde manier
- Onderscheid maken tussen gezond en DMD
 - B.V. hoger/lager in DMD dan gezond
- Correleren met ziekte ernst
 - CK geen goede marker
 - Eerst verhoogd, later niet meer
- Veranderen door behandeling
- Link met met werkingsmechanisme behandeling

Hoe kunnen ouders/patienten helpen?

- Deelname in natuurlijk beloop studies (DNA, serum, urine)
- Sponsoren management serum samples
- Betrokken bij management serum samples (gatekeeper)