



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](http://www.treat-nmd.eu))
  - Vragen [a.m.rus@lumc.nl](mailto: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.

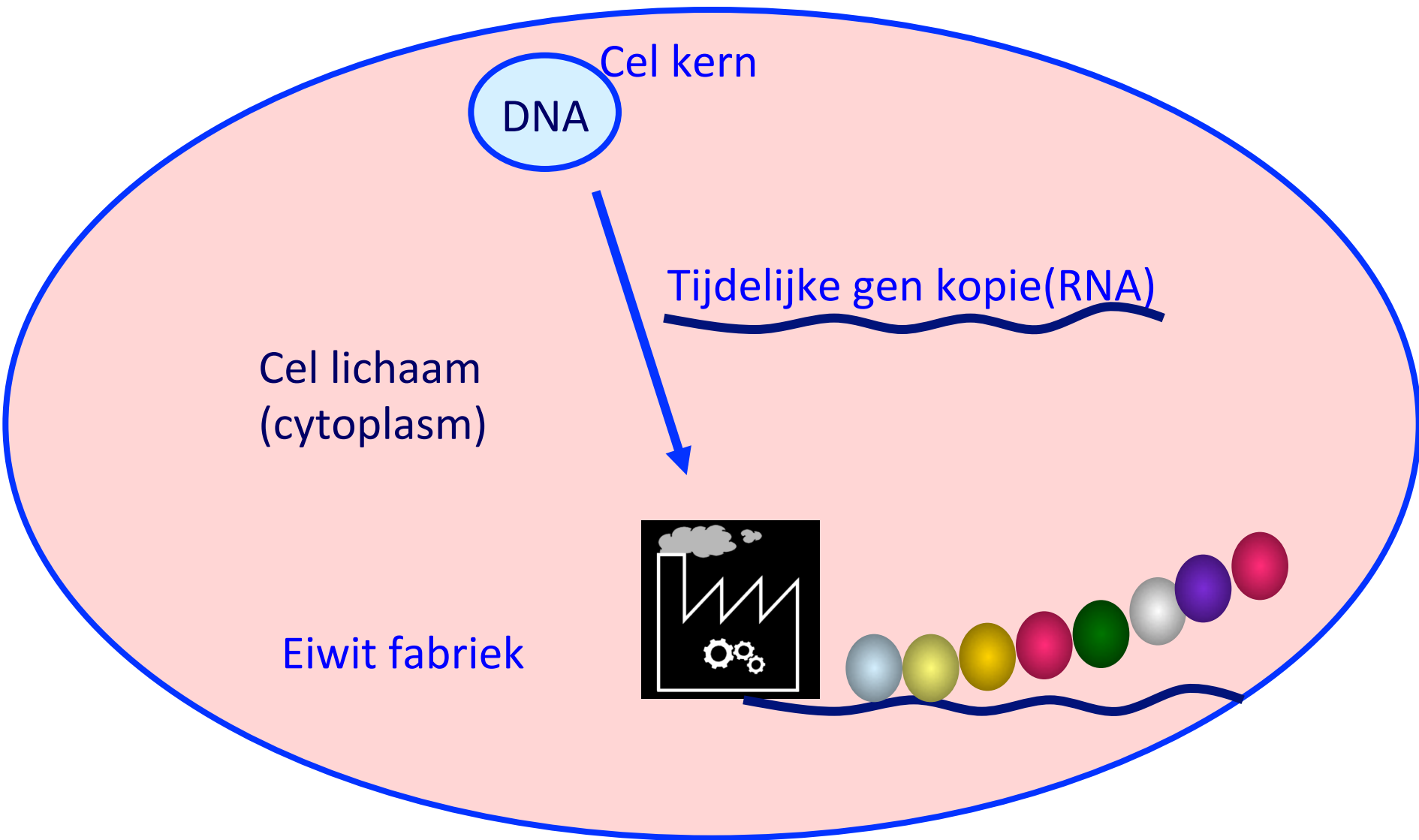
A complementary overview of Duchenne therapies written in several languages by Dr Günter Scheuerbrandt can also be found in this section on DMD. A link can be found at the bottom of the submenu on the left of this page.



# 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

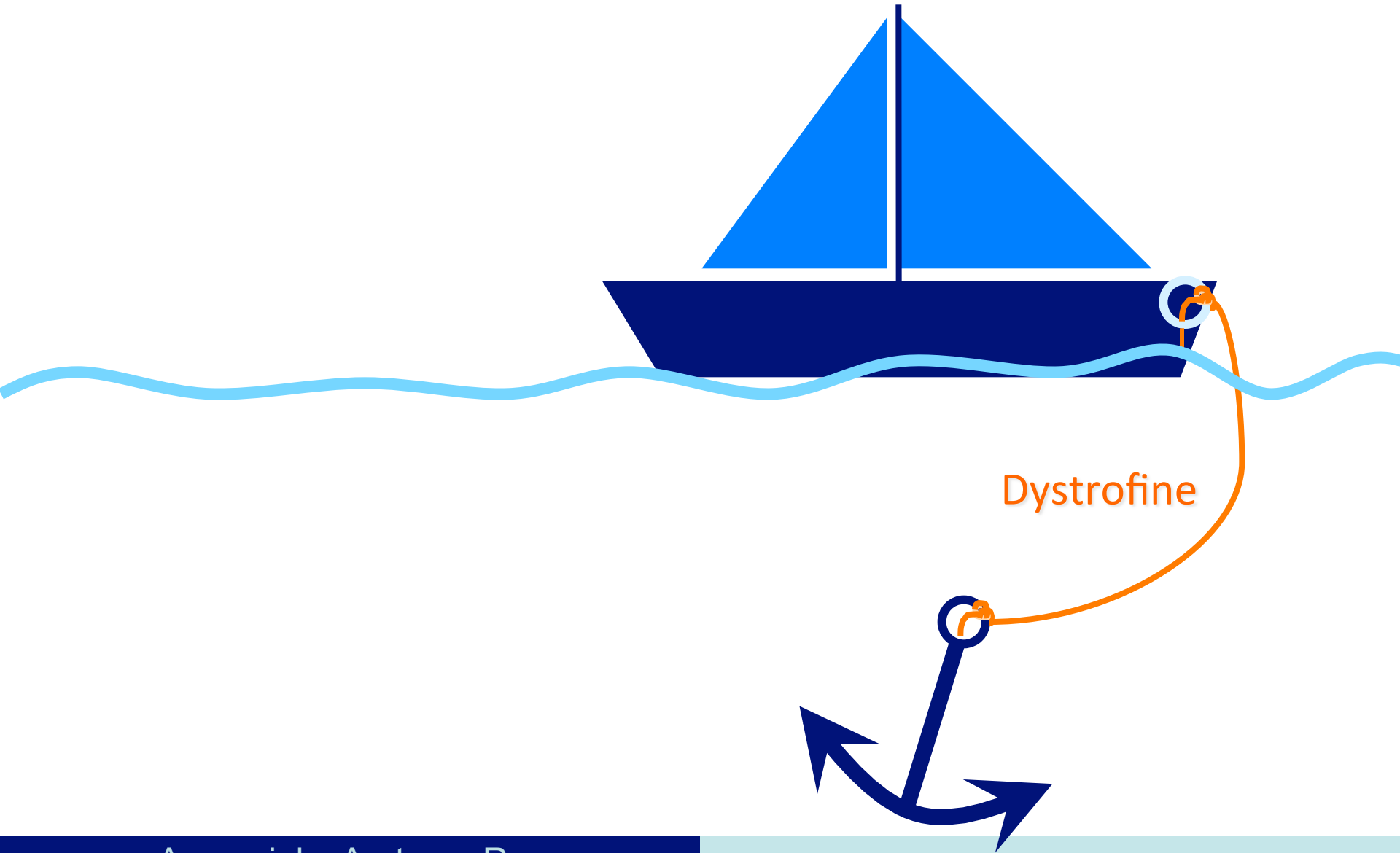


Fout in RNA kopie

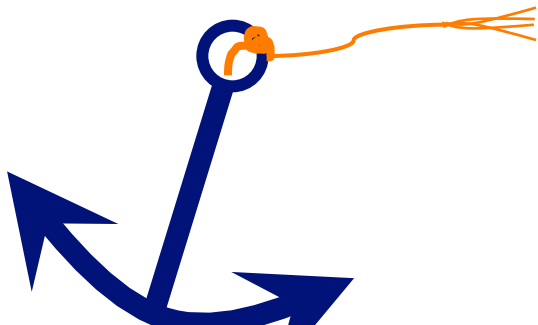
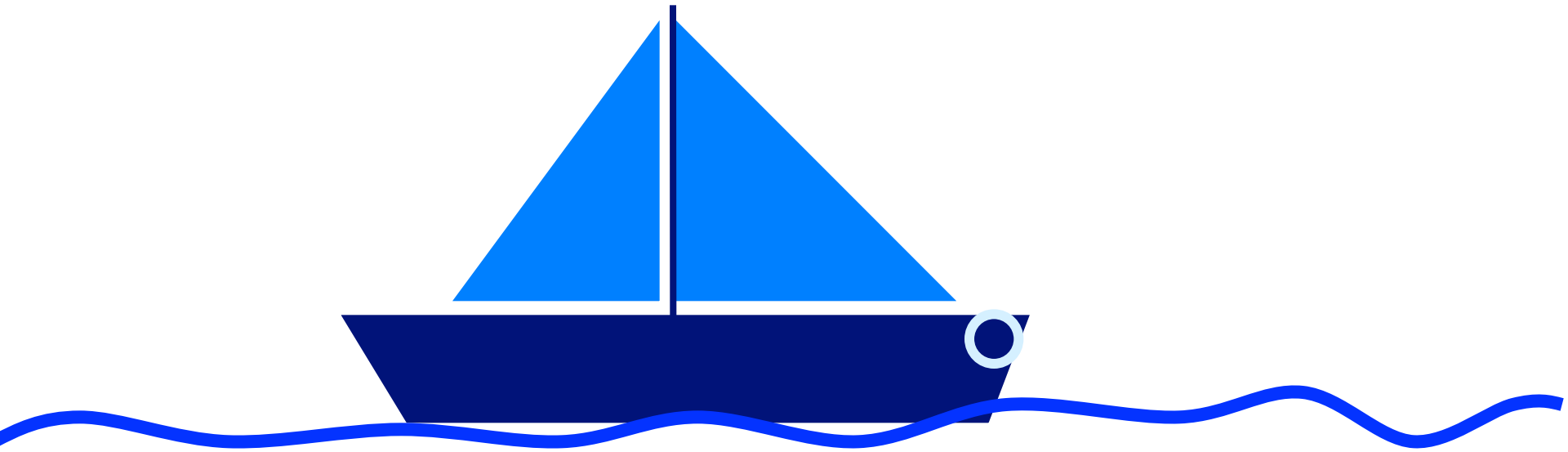


Fout in eiwit

# Dystrofine



# Duchenne: geen functioneel dystrofine

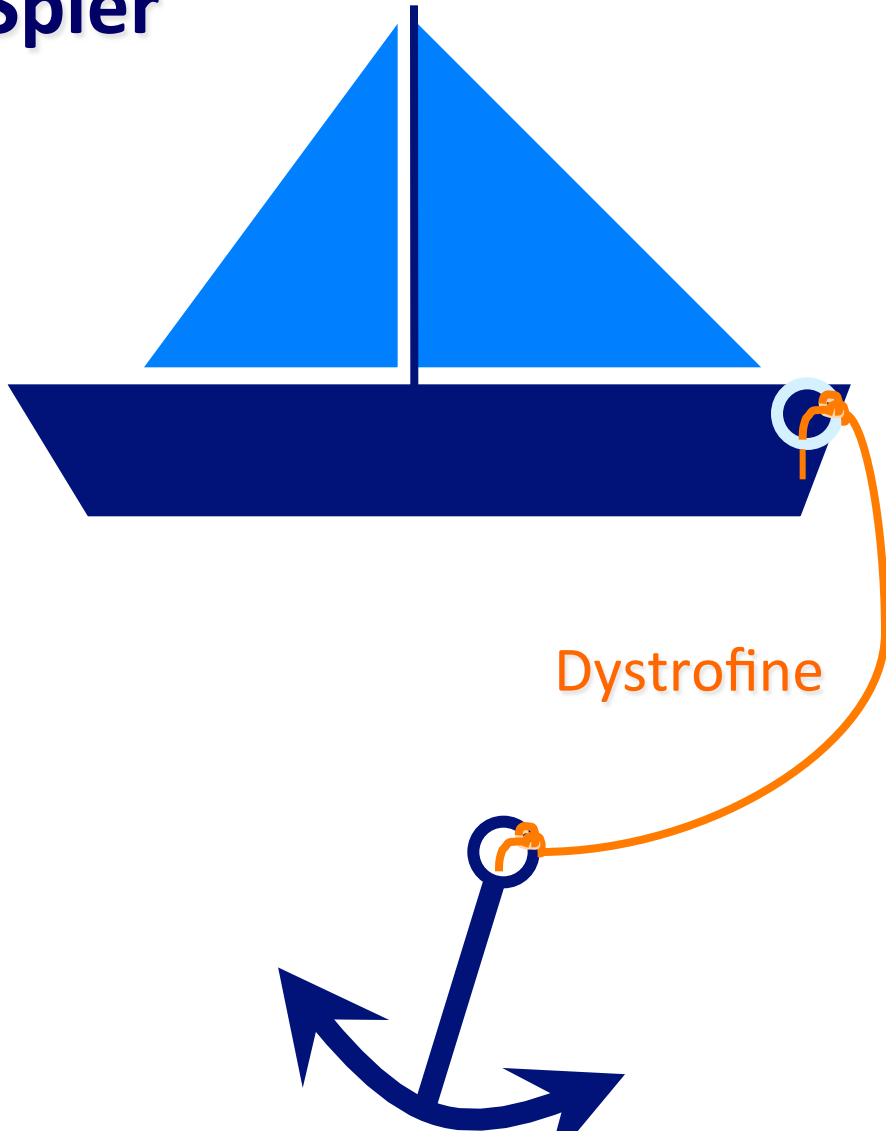




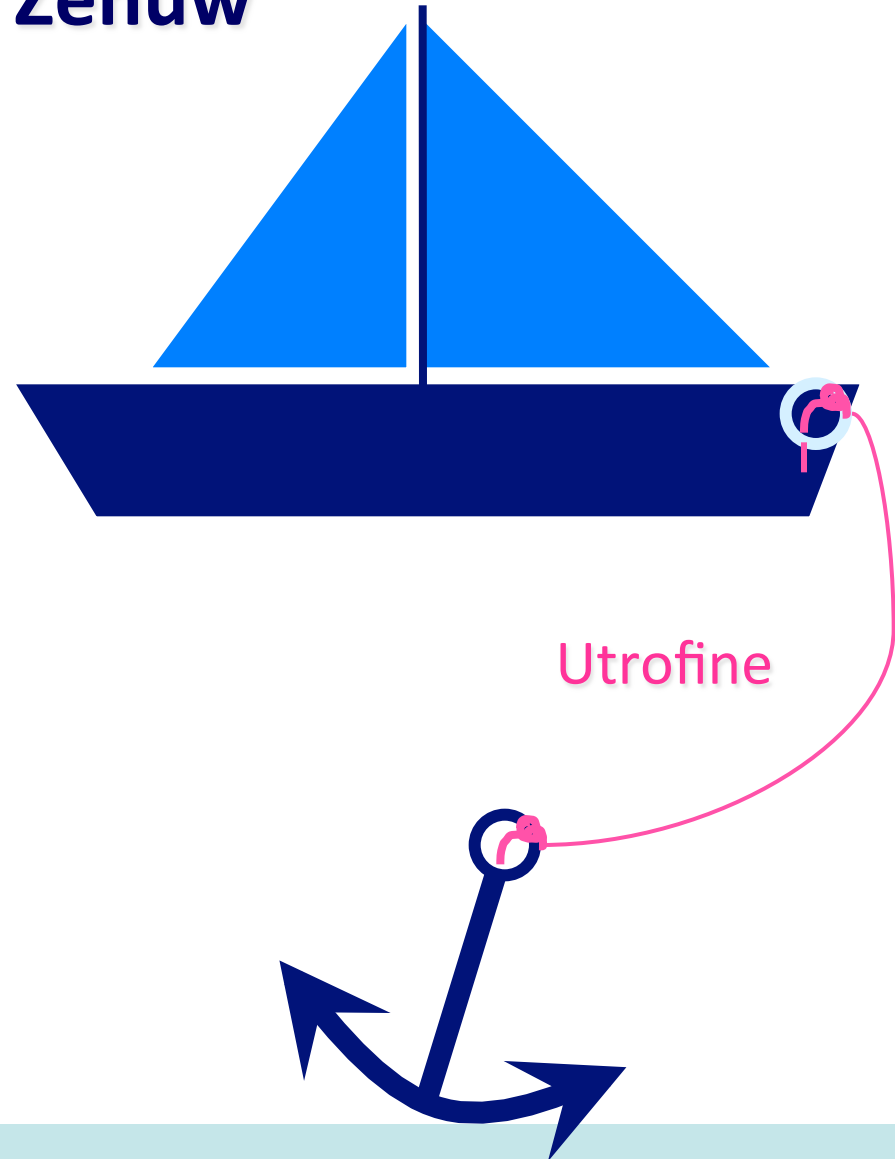


# Utrofne opregulatie

**Spier**



**Zenuw**



# Utrofine opregulatie

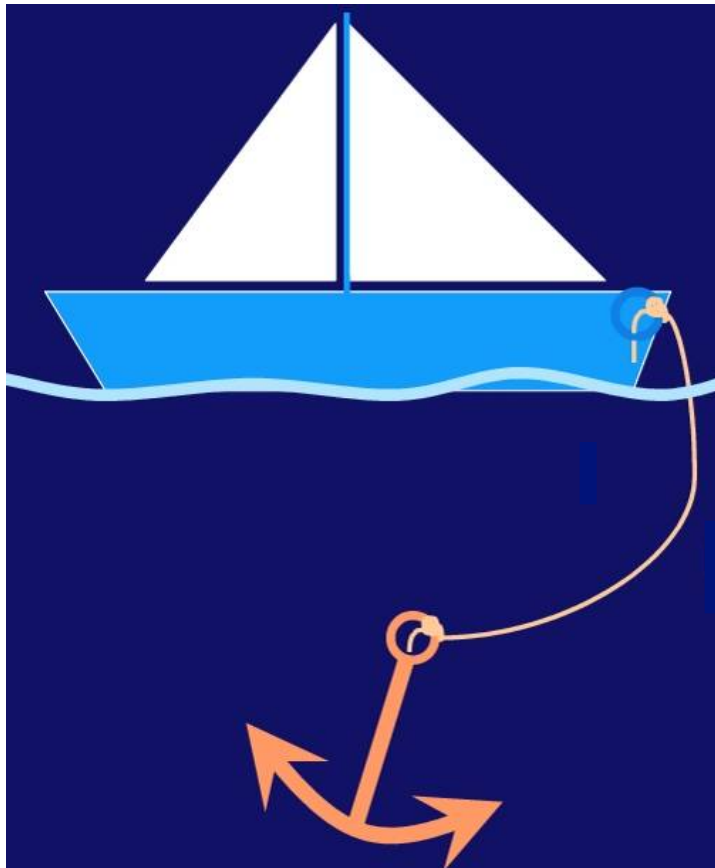
- Middel vinden om volume knop utrofine hoger te zetten: high throughput screening
- Kandidaat compounds getest in cel/muismodellen
- SMNT C1100 getest in gezonde vrijwilligers
  - Nieuwe formulering: genoeg opname met maaltijd
- Test in 12 DMD patiënten (oplopende dosering)
  - Veilig
  - 2 patiënten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

# Utrofine vs. Dystrofine

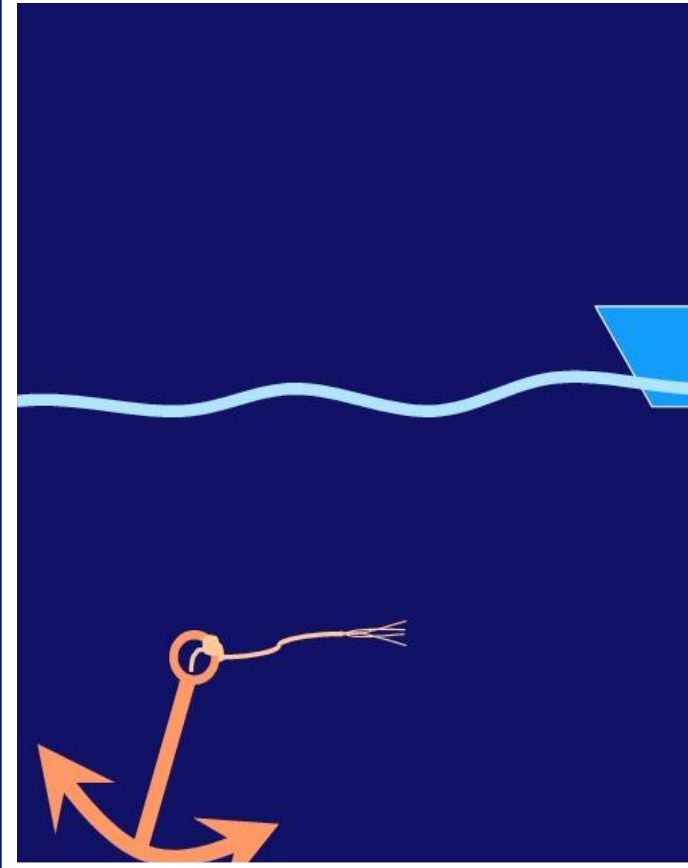
- Lijken op elkaar maar niet identiek
- Utrorfine kan veel functies van dystrofine overnemen, maar niet alle
  - Wel: fysieke verbinding celskelet en bindweefsel
  - Niet: bloedtoevoer reguleren tijdens contractie
  - Niet: generatoren (mitochondriën) recrutereren

# Exon skippen

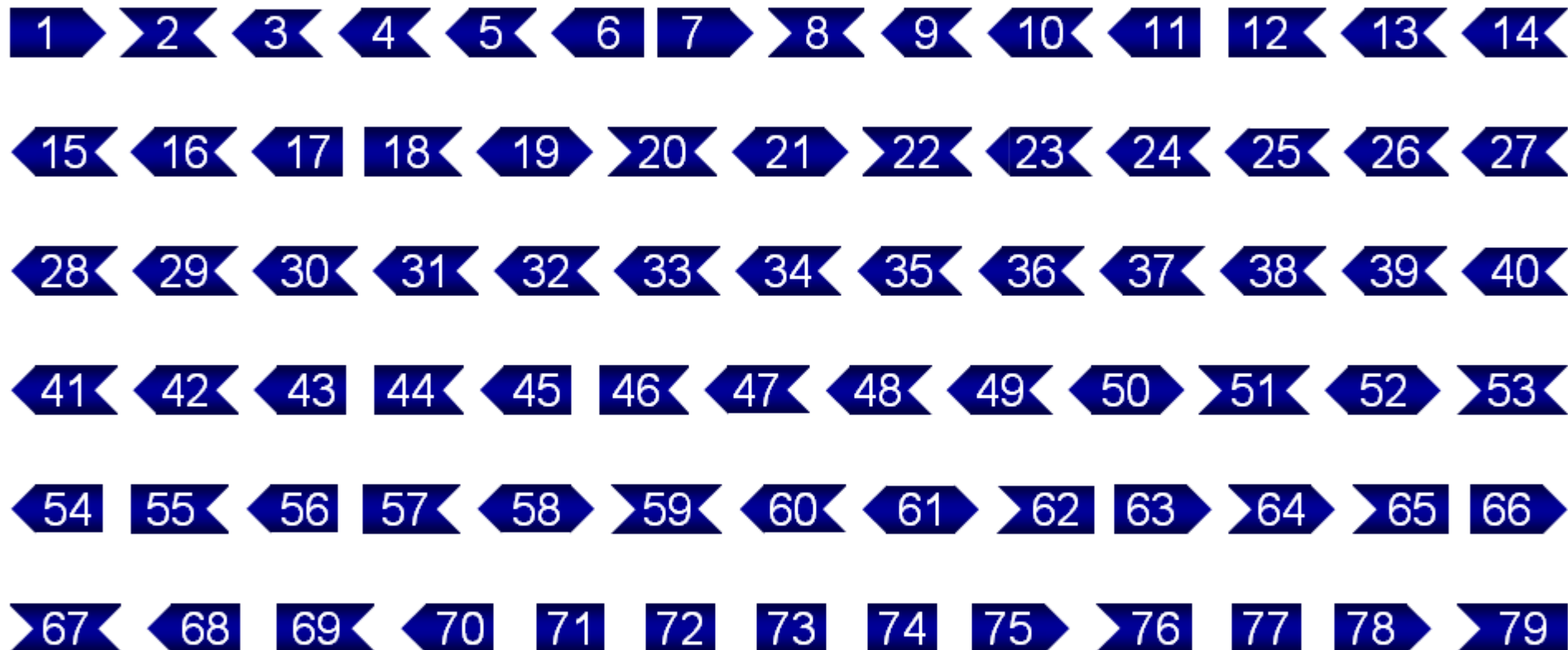
Normal



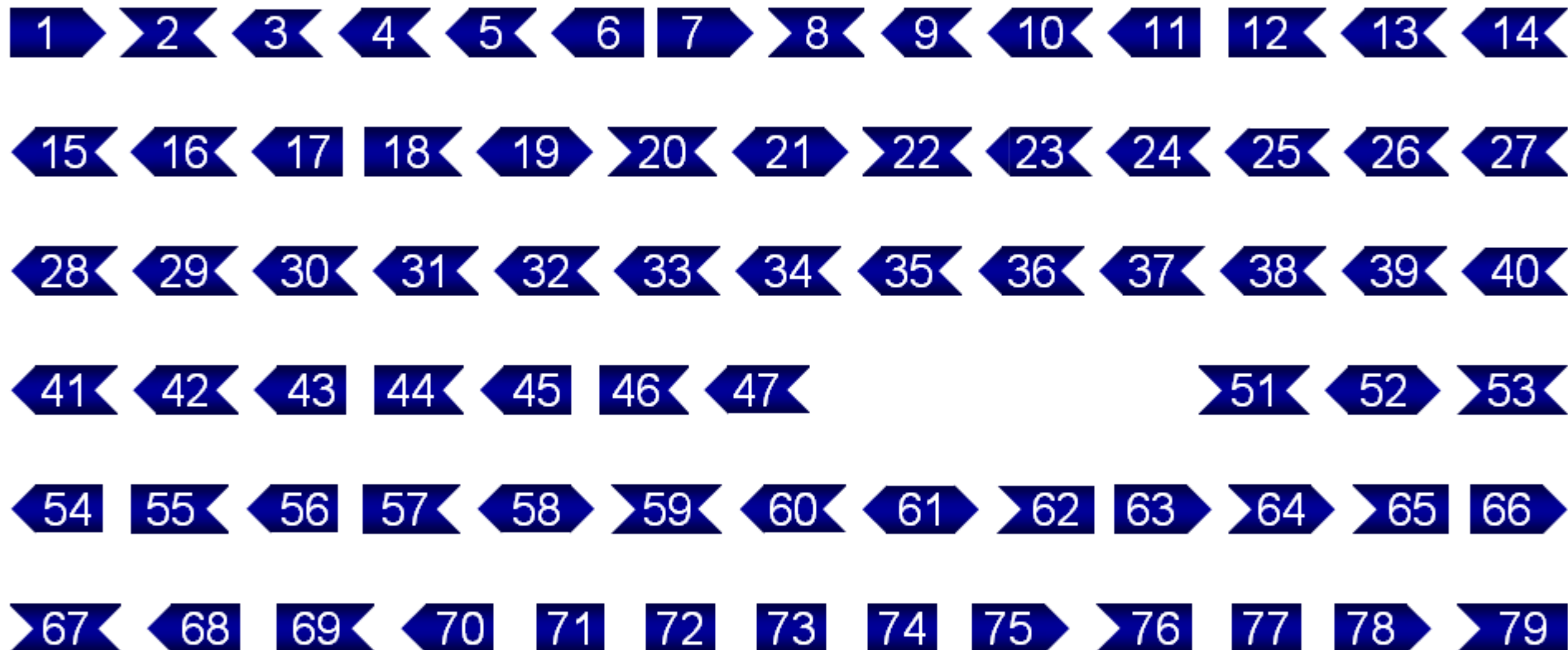
Duchenne



# Dystrofine gen



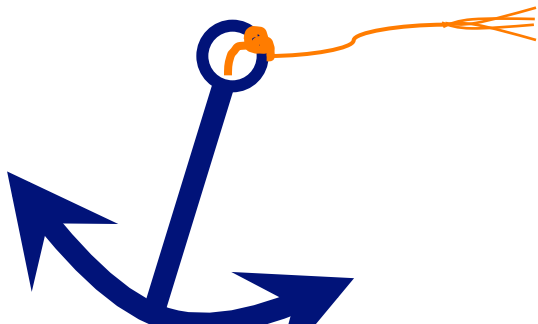
# Duchenne: genetische code verstoord



# Duchenne: Genetische code verstoord

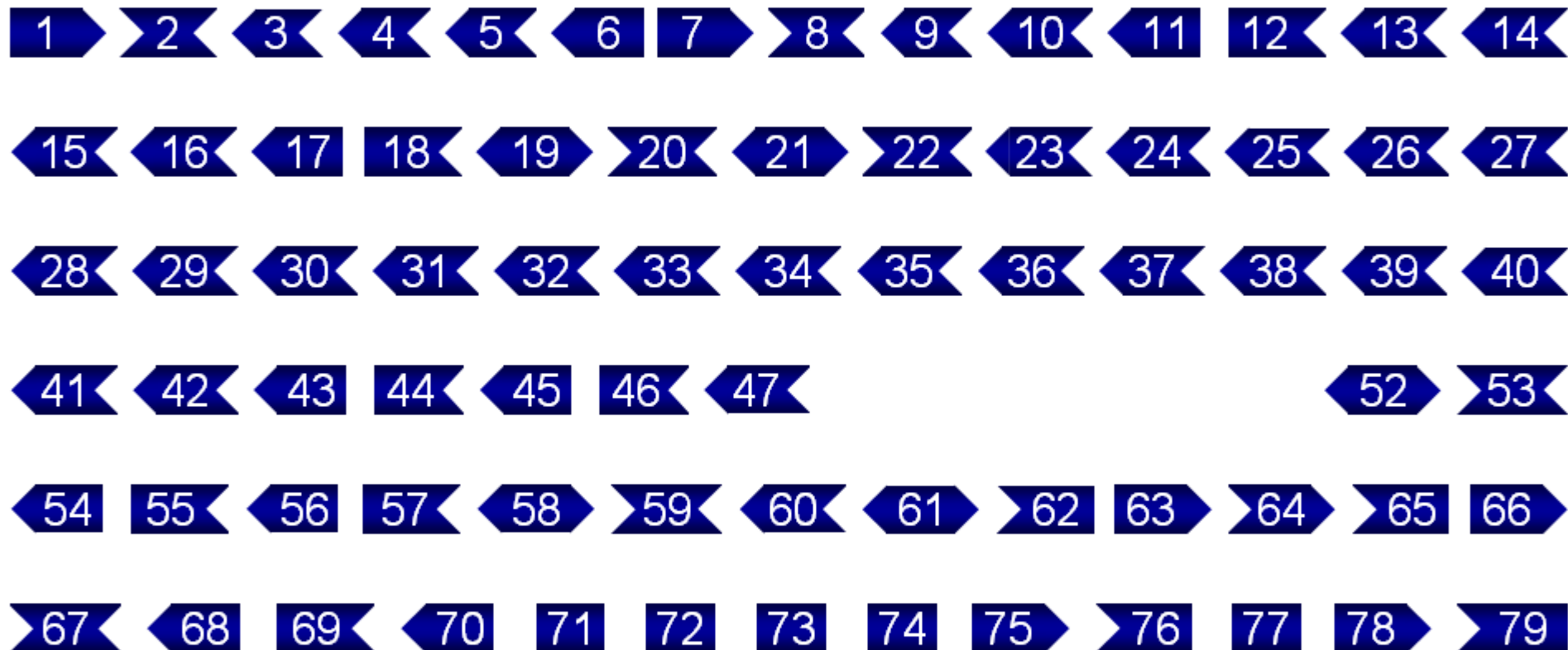


Eiwit vertaling stopt vroegtijdig



Dystrofine niet functioneel

# Becker: genetische code behouden





# Becker: genetische code behouden

Exon 46

Exon 47

Exon 52

Exon 53



Eiwit vertaling gaat door

Dystrofine deels functioneel  
Minder snel ziekteproces

# 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

PRO  ENSA

 SAREPTA  
THERAPEUTICS


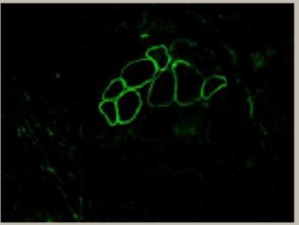

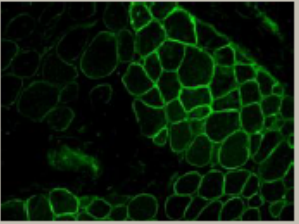
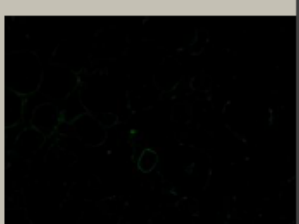
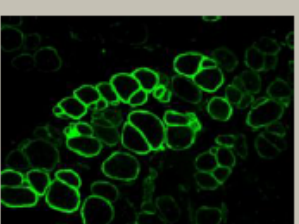
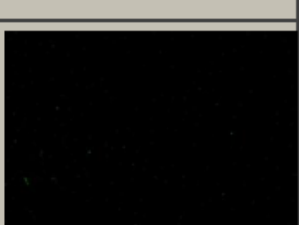
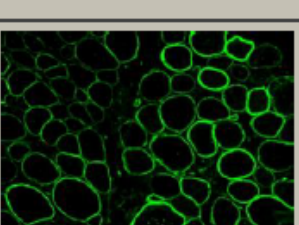
# Sarepta studie

Eteplirsen (30 and 50 mg/kg)

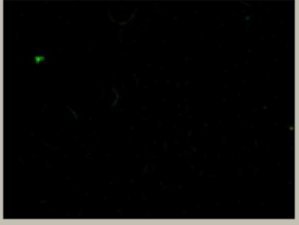
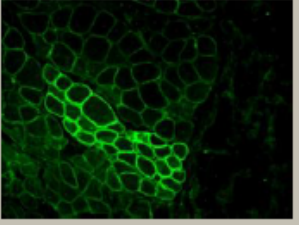
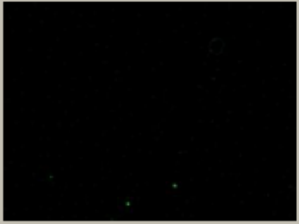
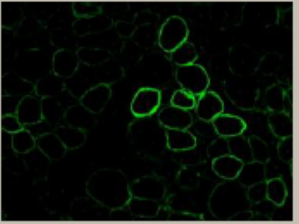

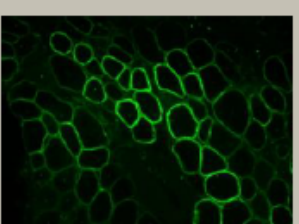
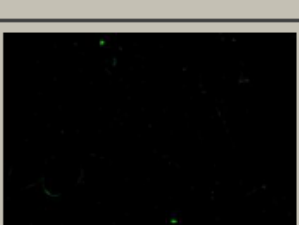

- Intraveneuze toediening
- (Eerdere studie: 20 mg/kg (12 weeks) niet genoeg)
- Wekelijks 12 weken 50 mg/kg: biopt
- Wekelijks 24 weken 30 mg/kg: biopt
- Wekelijks placebo 12 or 24 weken: biopt
- Na 24 weken behandeling: iedereen 30 or 50 mg/kg/week
- Patiënten behandeld voor >100 weken

# Dystrofine analyse

## 50 MG/KG

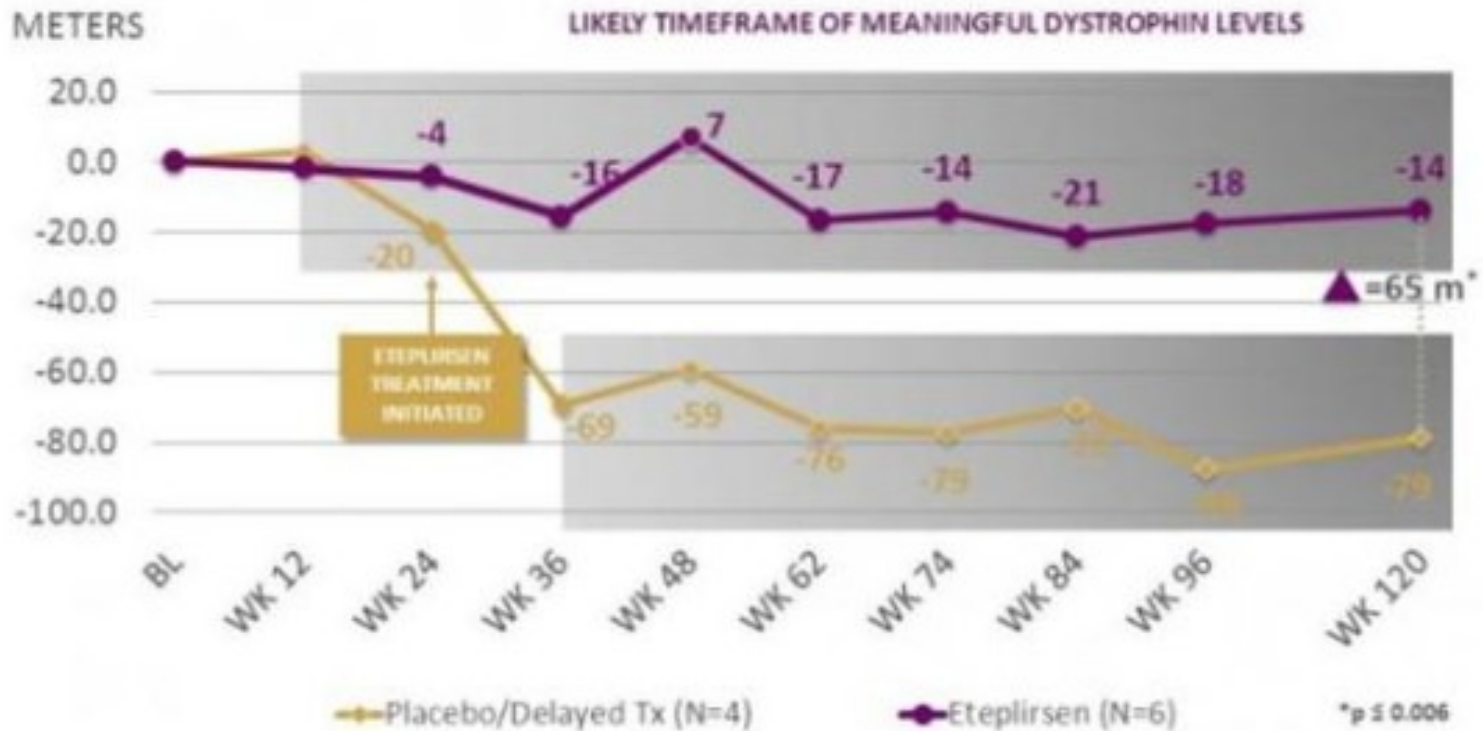
Patient	Pre-Tx	48 wks of Tx
03		
04		
12		
15		

## 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
- Eteplirsen studies starten in jonge patiënten en oudere patiënten
- Grotere eteplirsen studie beginnen
- Natuurlijk beloop studie beginnen
- Exon 53 skip studie in Engeland
- Voorbereiding voor exon 45, 44 en 52 skip studies

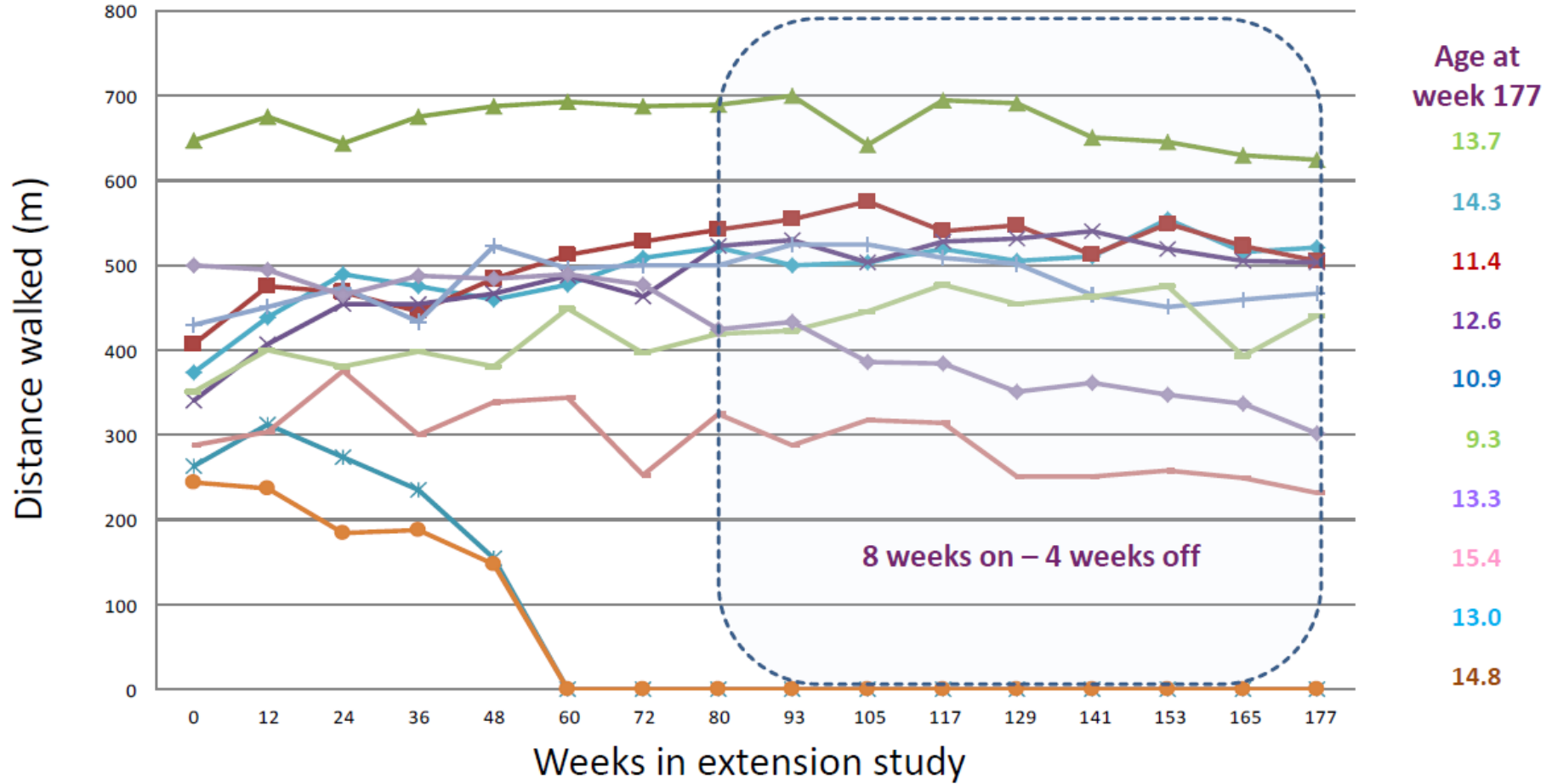
# GSK/Prosensa studie

- 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

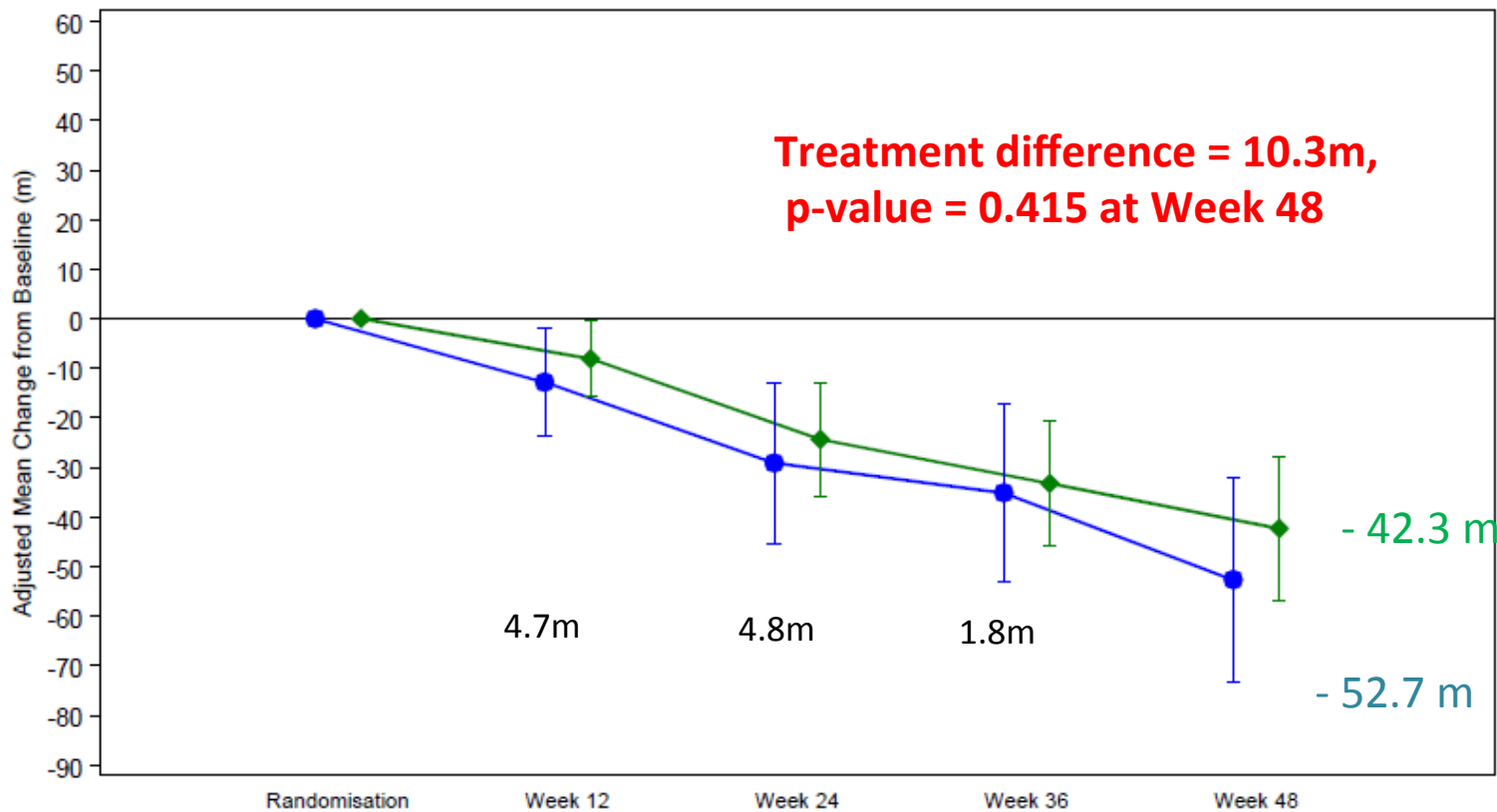
- Fase 2 (48 weken)
  - Jonge patienten
  - Verschillende doseringsschema's
  - Behandelde patienten lopen verder in 6MLT
- Fase 2 (24 weken)
- Jonge patienten
- Verschillende doses
- Behandelde patienten (6 mg/kg) lopen verder in 6MLT dan placebo of lage dosis (3 mg/kg)

# Placebo studies drisapersen

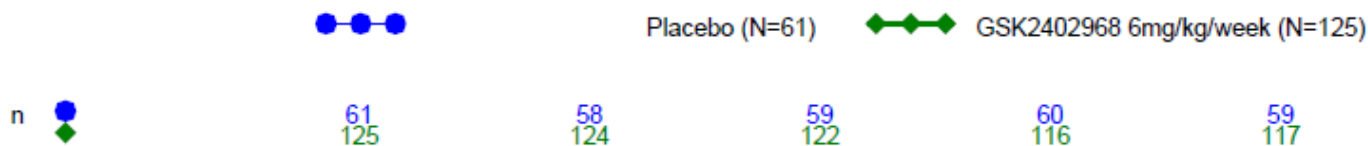
- Fase 3 (48 weken)
  - Patienten 5-16 jaar oud (186)
  - Wereldwijde studie
  - 6 mg/kg/week of placebo
  - Behandelde patiënten lopen nauwelijks verder dan placebo groep

# 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

- Herdoseren 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



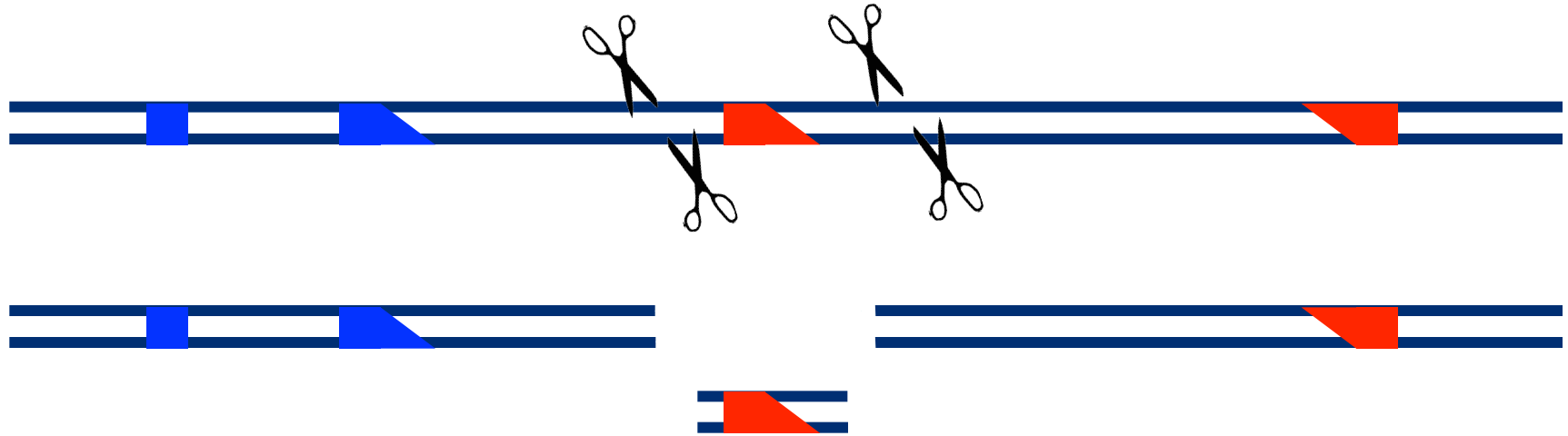
Herstel breuk met voorbeeld  
(Kleine mutaties corrigeren)



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

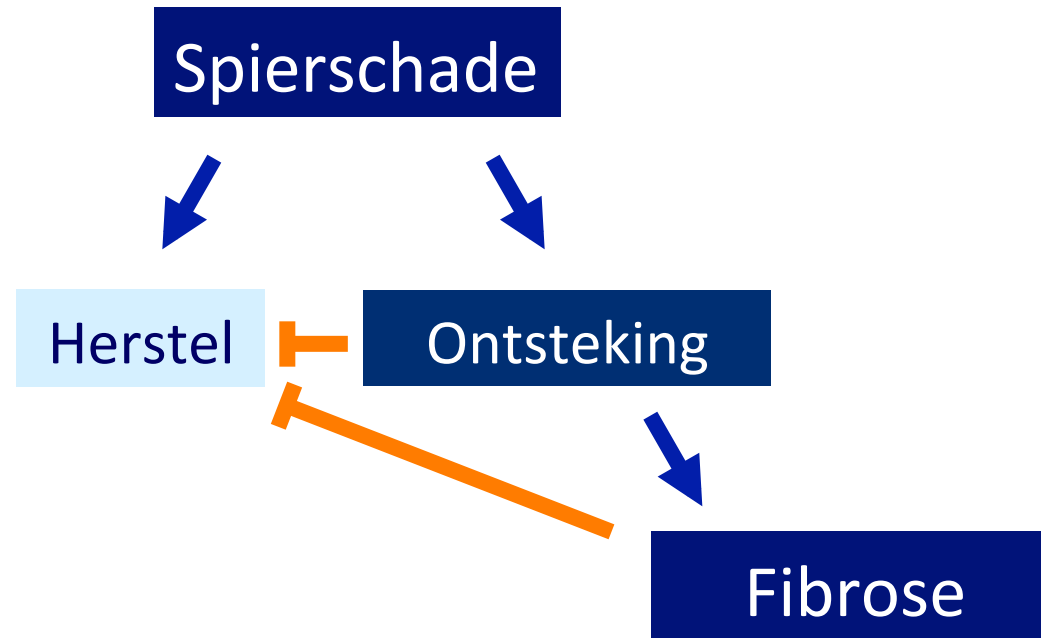


Exon is weg → Genetische code hersteld (zoals exon skippen)

# 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



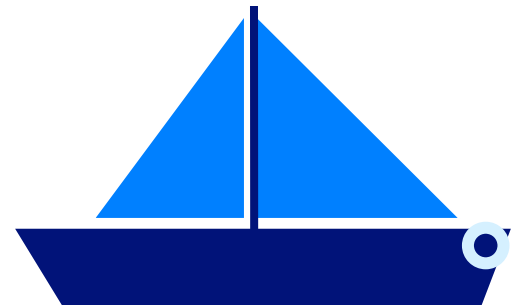
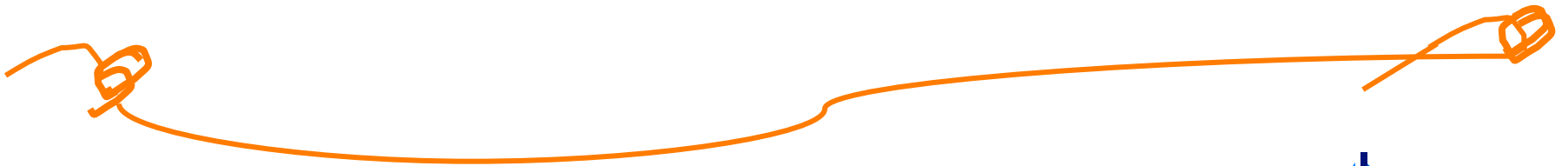
- Dystrofische spier is beschadigd (bindweefsel)
- Het beperkte aantal stam cellen dat de spier bereikt
  - Krijgt geen signalen om spier te worden
  - Krijgt signalen om ook bindweefsel te worden

# Stop codon readthrough



1

79



# PTC124/ataluren



PTC



1

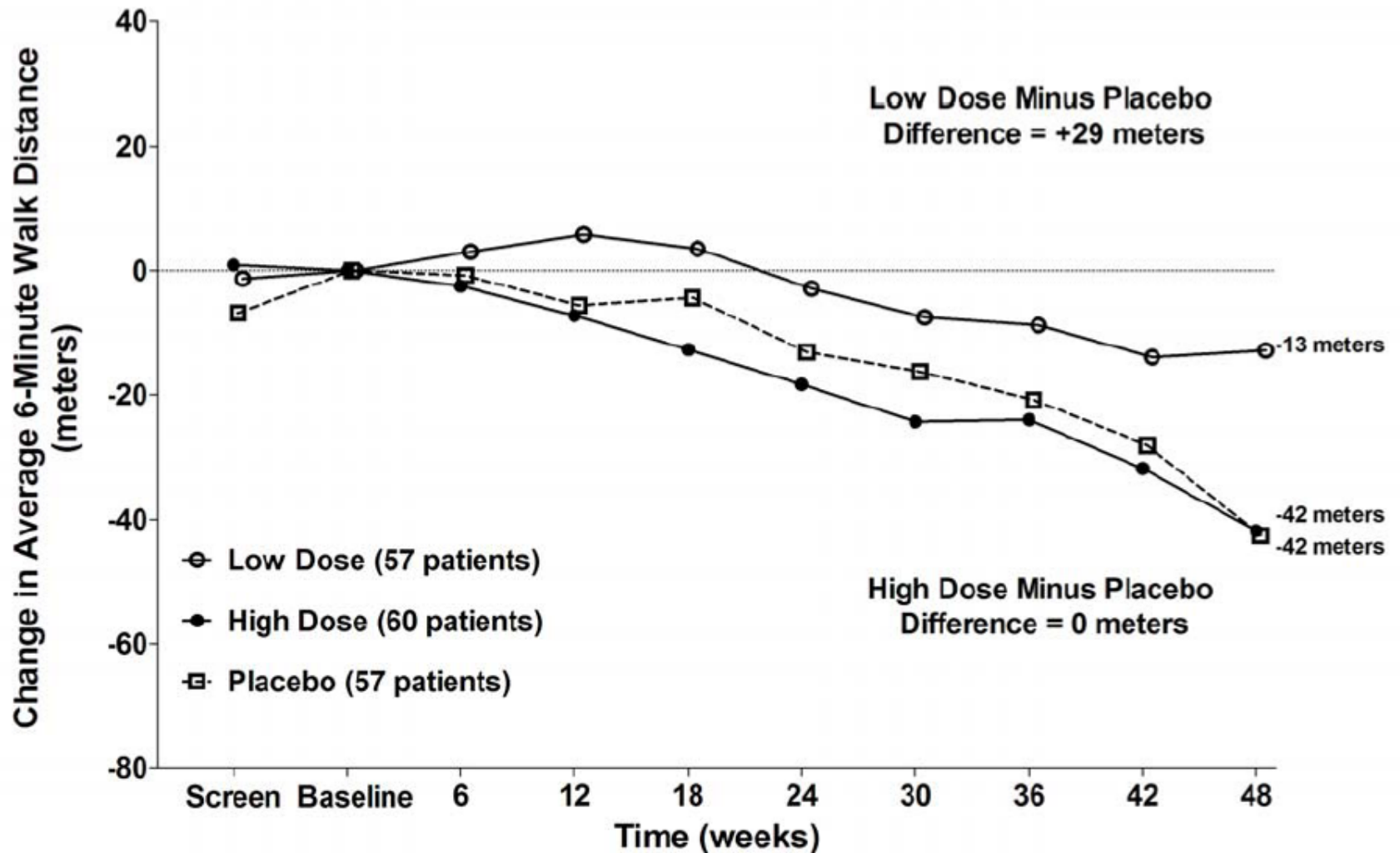
79

Cel negeert nieuwe stopsignaal  
Volledig eiwit wordt gemaakt



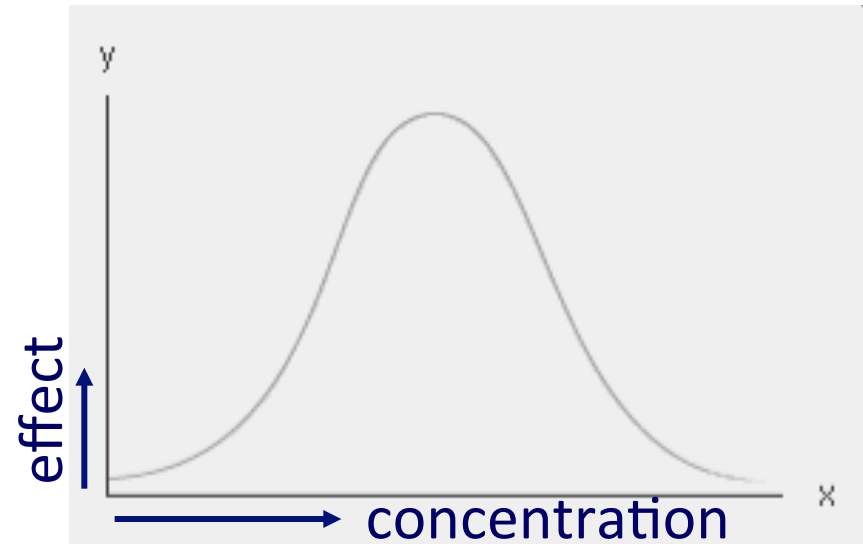
# PTC124/Ataluren

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



# PTC124/Ataluren dosering

- Dosering
  - 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



**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

# 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