

**® NOVÉ PERSPEKTIVY
TERAPIE DMD/BMD**

P. Vondráček

Parent Project CZ



**Klinika dětské neurologie,
MU a FN Brno**



© 2009 – 2015

© Historický přelom v možnostech léčby nervosvalových chorob?

© Probíhají + plánována klinická hodnocení nových preparátů a terapeutických metod

© Duchenneova / Beckerova svalová dystrofie (DMD/BMD)

© Nejen medicínský ale také socioekonomický problém vyspělých zemí

© Jsme na to připraveni??

Incidence DMD....1:3500 chlapců

Incidence BMD....1:17000 chlapců

Prevalence DMD/BMD

® v USA (300 milionů) 15 000

® v ČR (10 milionů) 500

® v SR (5 milionů) 250

**chlapců + minimálně stejný
počet asymptomatických
přenašeček**

Současný stav

- ® Zlatý standard – ENMC, Leiden, Nizozemí (www.enmc.org)
- ® Zvýšení doby přežití z 19 na 28-30 roků
- ® Komplexní multioborové péče (dětského neurologa, ortopeda, fyzioterapeuta, kardiologa, pneumologa, dietologa, anesteziologa)
- ® Fyzioterapie, kompenzační pomůcky, kortikosteroidy (prednison, prednisolon, deflazacort), potravinové doplňky (Protandim).

Budoucí terapie DMD/BMD

1) Fáze modifikující terapie

- ® Nastolení rovnováhy mezi degenerací a regenerací svalů
 - ® Zastavení progresse svalových atrofií
 - ® Stabilizace stavu do doby zavedení účinnější léčby
- 2009-2015**



2) Fáze kauzální terapie

® Reparace defektu v dystrofinovém genu s kompletním obnovením syntézy plně funkčního dystrofinu (genová terapie)

Aktuálně probíhající klinické studie

® 1) PTC 124 (Ataluren), fáze IIb
bodové mutace (PTC Therapeutics –
37 center)

® 2) AVI 4658 (PMO), fáze I/II
exon skipping (AVI Biopharma –
Londýn, UK)

® 3) PRO051, fáze I/II – exon skipping
(Prosenza - BE, NL, Švédsko)

® 4) SNT-MC17/ idebenone (Catena)
(Santhera Pharmaceuticals, Švýcarsko)



® 1) PTC 124 (Ataluren)

® Ovlivnění nonsense bodových mutací (10-15% DMD) na úrovni posttranskripčních kontrolních mechanismů a translace (předčasný stop kodon)

® malá molekula v solubilní formě, aplikace per os 3x denně

® Orphan Drug – FDA,
(PTC Therapeutics, USA)

®



® 1) PTC 124 (Ataluren)

® Fáze IIb KH aktuálně probíhá

® ve 37 centrech na 4 kontinentech

® 174 DMD a BMD chlapců

® 1 rok medikace (2/2008 – 4/2010)

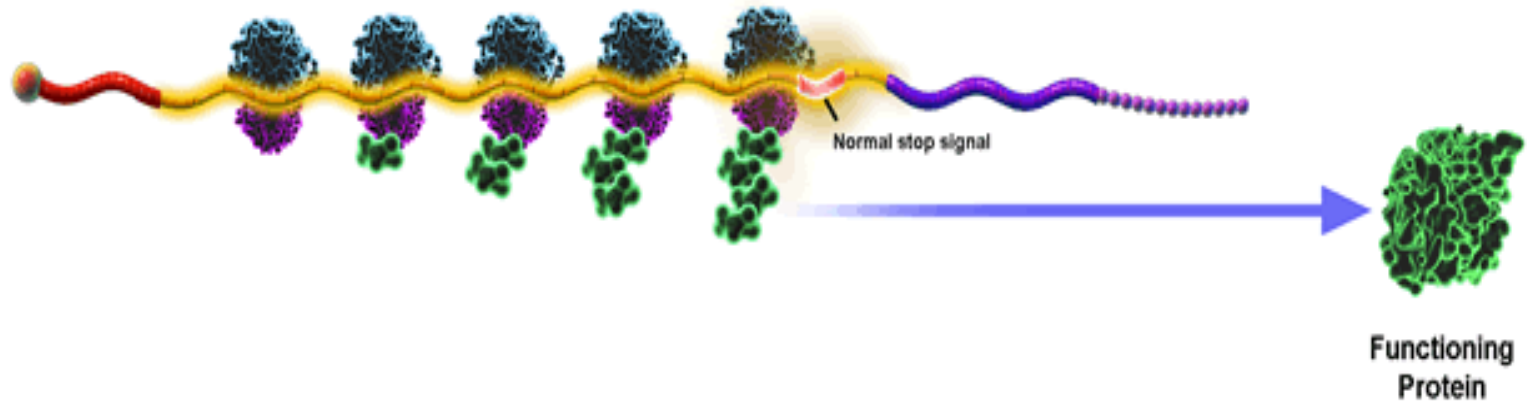
® Randomizace - 3 ramena
(nízká dávka PTC 124, vysoká dávka
PTC 124, placebo)

Indikační kritéria

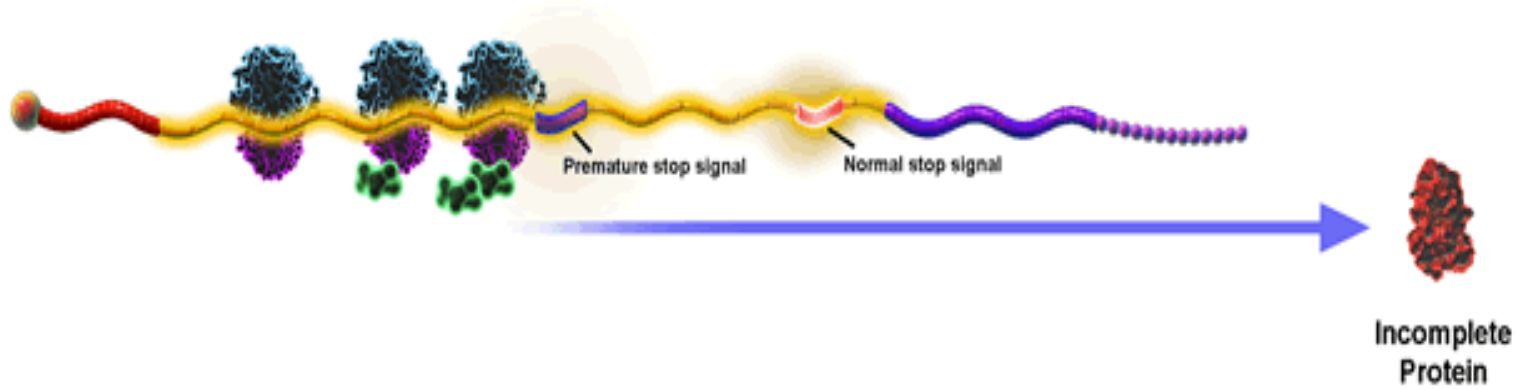
- ® Chlapci s DMD nebo BMD v důsledku bodové nonsense mutace
- ® Věk > 5 let
- ® Samostatná chůze > 75 m během 6 min testu chůze
- ® Hlavní parametr účinnosti – prodloužení vzdálenosti během 6 min testu chůze
- ® CZ+SK DMD/BMD databáze – 9 pacientů



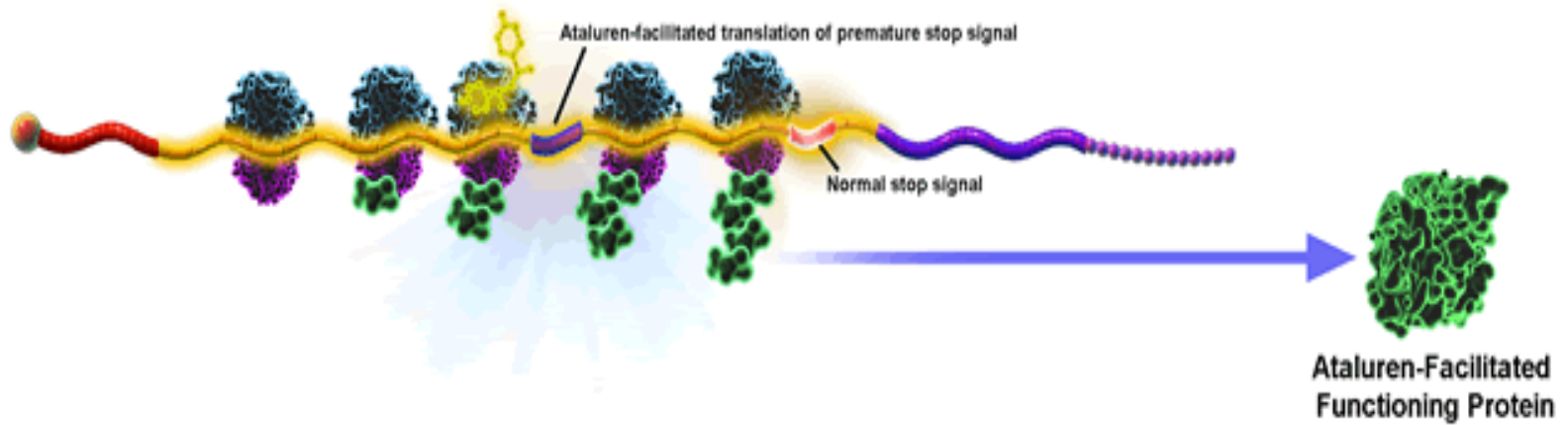
Normal Translation



Incomplete Translation



Ataluren-Facilitated Translation





Australie

Royal Children's Hospital
Parkville, Victoria
Institute For Neuromuscular
Research, The Children's Hospital at Westmead
Westmead, NSW

Belgie

University Hospital KU Leuven
Leuven, Belgium

Kanada

Alberta Children's Hospital
Calgary, Alberta

London Health Sciences Center
London, Ontario

British Columbia Children's Hospital
Vancouver, British Columbia

Francie

Service de Neuropediatrie, hôpital La Timone
Marseille

Neuromuscular center of Nantes
Nantes,

Groupe Hospitalier La Pitie-Salpetriere
Paris

Německo

University Clinic for Children, University of Essen
Essen,

University Hospital
Freiburg

Israel

Hadassah Medical Center, Hebrew University Hospital
Jerusalem



Itálie

Ospedale Maggiore Policlinico in Milan

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Rome, Italy•

UO. Complessa di Neuropsichiatria Infantile

Španělsko

Hospital Sant Joan de déu
Barcelona, Spain

Hospital Universitari La Fe
Valencia, Spain

Švédsko

Queen Silvia Children's Hospital
Goteburg, Sweden

Astrid Lindgren Pediatric Hospital
Stockholm, Sweden

Velká Británie

Imperial College London, Hammersmith Hospital
London, UK

University of Newcastle, Institute of Human Genetics
Newcastle, UK

Robert Jones and Agnes Hunt Orthopaedic NHS Trust
Shropshire, UK

USA

- University of California-Davis
Sacramento, CA • The Children's Hospital
Aurora, CO
- Child Neurology Center of Pensacola
Pensacola, FL • University of Iowa Healthcare
Iowa City, IA
- University of Kansas Medical Centre
Kansas City, KS
- Children's Hospital of Boston/Harvard Medical School
Boston, MA • University of Minnesota
Minneapolis, MN
- Washington University School of Medicine
Saint Louis, MO
- Duke University Medical Center
Durham, NC
- Columbia University Medical School
New York City, NY
- Cincinnati Children's Hospital
Cincinnati, OH
- Shriners Hospital for Children
Portland, OR
- Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, PA • Southwestern University
Dallas, TX
- University of Utah
Salt Lake City, UT

2) AVI 4658 (PMO), fáze I/II

Exon – skipping vyvolaný antisense oligonukleotidy (AON – krátké sekvence syntetické RNA) na úrovni pre-mRNA splicingu

Skipping exonu 51 - ovlivnění delecí exonů 45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 50, 52-63 (85% případů DMD)

**Obnovení čtecího rámce translace -
Tvorba částečně funkčního dystrofinu -
konverze fenotypu DMD>BMD**



® 2) AVI 4658 (PMO), fáze I/II

® exon skipping indukovaný morfolinovými antisense oligonukleotidy (AON, PMO)

® 9 chlapců s DMD 12-17 let

® Začátek 10/2007

® (AVI BioPharma, USA + Dubowitz Neuromuscular Centre, Londýn, UK)

® Lokální IM aplikace AON do m.EDB

® Svalová biopsie před a rebiopsie za 1 měsíc po aplikaci

® Průkaz obnovené syntézy dystrofinu

® Následovat bude fáze II/III se systémovou (SC, IV) aplikací AON

TREAT - NMD

® Deletion Skippable by exon Number of patients

® del45_45	44	251
® del45_50	51	220
® del45_52	53	185
® del51_51	50	171
® del48_50	51	169

® Detailed results by country/national registry are given below:

®	Exon 44	Exon 45	Exon 50	Exon 51	Exon 53	all
® Belgium	11	18	11	36	14	90
® Bulgaria	2	3	0	2	2	9
® Czech Republic and						
® Slovakia	8	4	6	12	13	43
® France	110	138	57	154	138	597
® Germany	17	7	9	32	18	83
® Hungary	0	2	0	8	2	12
® Italy	7	7	9	10	12	45
® Japan	55	37	20	74	64	250
® Poland	24	72	12	60	61	229
® Portugal	9	16	7	23	7	62
® Spain	18	22	13	47	26	126
® Switzerland	2	5	5	11	6	29
® The Netherlands	11	1	4	7	9	32
® Turkey	43	38	41	87	65	274
® UK and Ireland	17	24	5	30	19	95
® USA	65	91	36	119	99	410
® All	399	485	235	712	555	2386

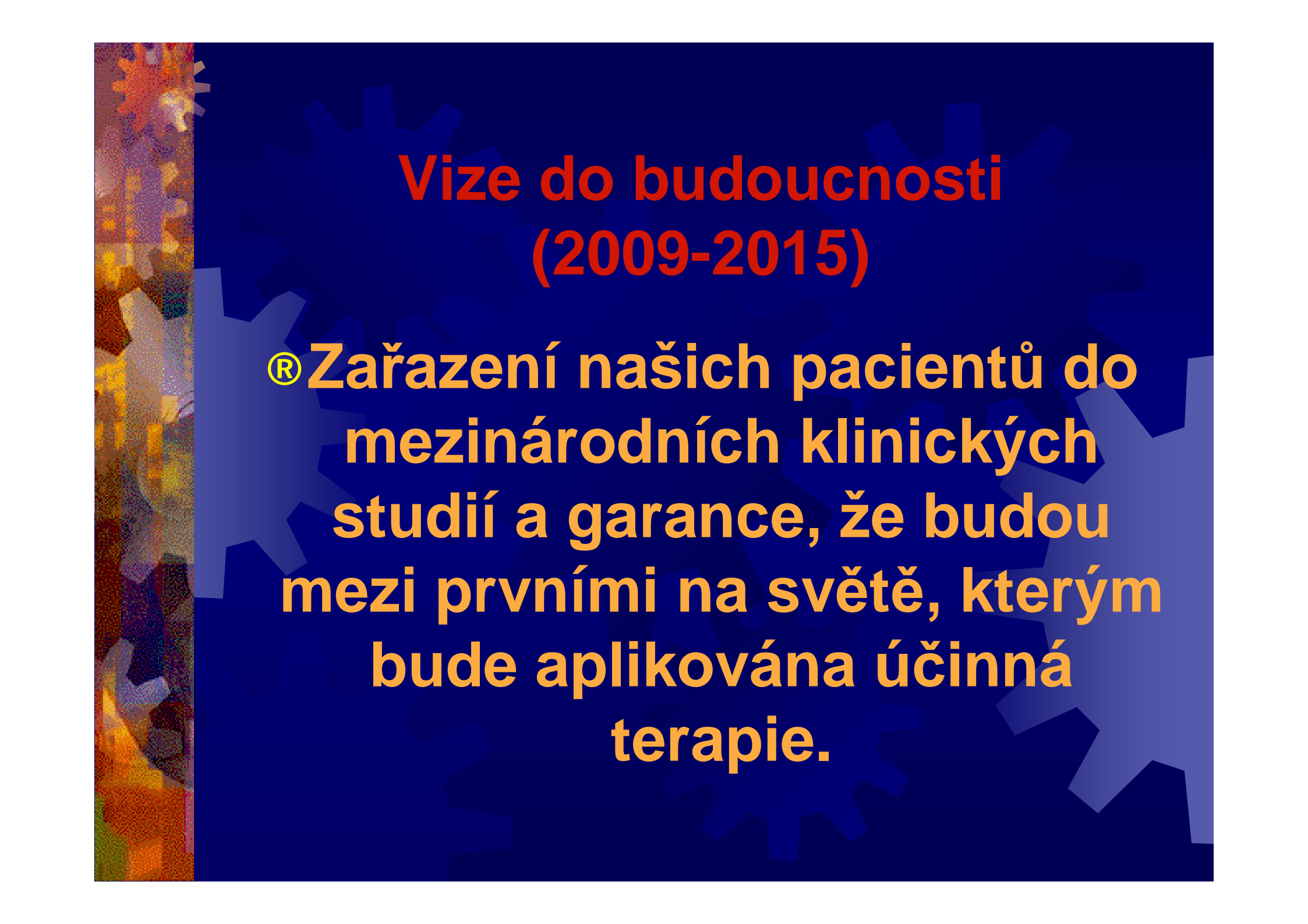
3) PRO051, fáze I/II

- ® **Skipping exonu 51 indukovaný 2' O methylovanými AON**
- ® **Prosensa NL, Leuven Belgie, Leiden NL.
Queen Silvia Children's Hospital, Goteborg,
Švédsko**
- ® **Začátek 5/2008**
- ® **12 chlapců s DMD, 5-15 let**
- ® **Systemová aplikace AON (1 inj.SC týdně)**

4) SNT-MC17/ idebenone (Catena) (Santhera Pharmaceuticals, Švýcarsko)

	Phase I	Phase II	Phase III	Filing	Market
Catena® (idebenone) in Canada Friedreich's Ataxia (FRDA)					
SNT-MC17/idebenone in Switzerland Friedreich's Ataxia (FRDA)					
SNT-MC17/idebenone in US, EU Friedreich's Ataxia (FRDA)					
SNT-MC17/idebenone Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)					
SNT-MC17/idebenone Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)					
JP-1730/fpamezole Dyskinesia in Parkinson's Disease (DPD)					
SNT-317/omigapil Congenital Muscular Dystrophy (CMD)					

 **CATENA.**



Vize do budoucnosti (2009-2015)

- ® Zařazení našich pacientů do mezinárodních klinických studií a garance, že budou mezi prvními na světě, kterým bude aplikována účinná terapie.



The National DMD/BMD Registry