

## Duchennova Svalová dystrofie (DMD)

### Santhera vyvíjí lék pro Duchenneovu svalovou dystrofii

**Interview s Thomasem Meierem, PhD,  
vedoucím výzkumu v Santhera Pharmaceuticals Ltd.  
v Liestalu u Basileje, Švýcarsko**

Dr. Gunter Scheuerbrandt hovořil 11. ledna 2006 s Dr. Thomasem Meierem o výzkumu ve firmě Santhera Pharmaceutical, který by mohl vést k farmakologické léčbě Duchenneovy svalové dystrofie (DMD) v blízké budoucnosti. Následující text je zkráceným přepisem nahraného interview. To bylo autorizováno Dr. Meierem pro informování postižených rodin a jejich lékařů. Otázky Dr. Scheuerbrandta jsou psány italikou.

*Dr. Meiere děkuji Vám, že jste souhlasil s tím, že vysvětlíte rodičům dětí s DMD jaké úsilí věnuje Vaše firma tomu, aby našla lék, který by významně zpomalil svalovou degeneraci.*

Santhera má klinický a předklinický program zaměřený na vývoj léku pro léčbu DMD a podobných chorob. Nejdříve bych rád vysvětlil náš předklinický program pro vývoj kalpain inhibitorů, to jest látek, které ovlivňují degradaci svalových bílkovin. Poté budu hovořit o klinické studii týkající se našeho čelného produktem SNT-MC17/idebenone. Už nějakou dobu zkoušíme SNT-MC17 pro diagnózu Friedreich's Ataxia. Na základě toho jak SNT-MC17 funguje věříme, že by to mohlo zlepšit funkci srdce a kosterního svalstva pacientů s DMD.

Příčinou DMD je absence funkčního dystrofinu což je bílkovina zpevňující membránu svalových buněk. Důsledkem jeho absence je to, že svalová membrána je nestabilní a děravá což způsobuje nekontrolovatelné prosakování vápníku do svalových buněk. To vede k aktivaci enzymu kalpain, který štěpí svalové bílkoviny. Kalpainy má důležitou roli ve zdravé buňce, udržují rovnováhu mezi tvorbou a odbouráváním bílkovin. V pokusech na zvířatech jsme dokázali, že potlačením tvorby velkého množství kalpainu ve svalových buňkách je možno výrazně omezit typické symptomy DMD.

Program vývoje kalpain inhibitorů jsme začali před 3 lety. Jeden z velkých problémů, kterému jsme čelili bylo dopravení dostatečného množství kalpain inhibitoru do svalových buněk, aby vůbec bylo dosaženo potřebného terapeutického efektu. Proto jsme vytvořili komplexní medicínsko-terapeutický program, který nám umožnil vylepšovat kalpain inhibitory krok za krokem. Mezitím jsme testovali více než 800 různých chemických látek, většinu z nich na buňkách kulturách a asi 50 na mdx myších (standartní zvířecí model DMD). Nejslibnější kalpain inhibitory nyní pokračují do předklinické fáze vývoje. Použitím kalpain inhibitorů se snažíme udržet integritu svalových bílkovin a buněk a tím zlepšit jejich funkčnost.

*Takže látky, které teď prochází předklinickými testy, jsou kalpain inhibitory?*

Ano, všechny látky, které teď vyvíjíme pro DMD, jsou kalpain inhibitory. Právě teď vstupují do fáze formálního předklinického vývoje a prochází toxikologickými studiemi, které jsou vyžadovány regulačními orgány. Předpokládáme, že potřebnou dokumentaci příslušným institucím v Evropě a

USA odešleme začátkem roku 2007, pak můžeme začít pokusy na lidech.

Doteď jsme testovali kalpain inhibitory jen na mdx myších. Po čtyř až osmi týdenní léčbě jsme pozorovali jasné zlepšení histologie různých svalů. Pak jsme provedli dlouhodobé testy inhibitorů na mdx myších za použití počítačem kontrolovaných běhacích kol. Viděli jsme, že myši léčené kalpain inhibitory běhaly podstatně lépe než neléčené myši. Výkonnosti zdravých myší ale dosaženo nebylo. Musíme si ale uvědomit, že mdx myši nejsou věrný model lidské choroby. V porovnání s nemocnými dětmi mdx myši jsou "příliš zdravé". Myši, vzhledem k tomu, že jsou malá zvířata s malou váhou, nezatěžují tolik své svaly, proto typické příznaky choroby u nich nejsou tak zřetelné jako u lidí. U psů se choroba projevuje daleko výrazněji a u lidí dokonce ještě víc. Přesto výrazné zlepšení svalstva mdx myší způsobené našimi kalpain inhibitory je důležité zjištění.

Již dříve jsme se v Santheře rozhodli, že se zaměříme na farmakologické metody léčby svalových dystrofií. Podle našeho názoru v současnosti jsou genové nebo buňkové terapie jsou stále příliš nebezpečné a obtížné. Santhera koncentruje své úsilí na klasický farmakologický výzkum nervosvalových chorob. Pravděpodobně se nám dostane méně pozornosti, ale daleko přesněji víme co musíme splnit, abychom dosáhli schválení léku na DMD. Doba potřebná na vývoj se tím výrazně zkracuje a nový účinný lék může být vyvinut daleko rychleji než tomu je v případě buněčných nebo genových terapií.

*Bude potřeba kalpain inhibitory podávat injekčně nebo budou ve formě pilulek?*

Momentálně zjišťujeme jestli kalpain inhibitory budou aplikovatelné orálně. V současnosti probíhají ve firmě i u externích spolupracovníků pokusy. Ale již teď víme, že kalpain inhibitory jsou u myší účinné při podkožních injekcích.

*To znamená, že pokud pilulky nebude možno použít lék bude muset být podáván podkožní injekcí. Ovlivní to jen svaly v okolí vpichu?*

Ne, naše kalpain inhibitory působí systematicky, to znamená v celém těle. Například pokud dáme myši injekci do krku lék je aktivní i v nohách.

*Jaké jsou vaše plány na tento rok?*

Pracujeme na vhodném složení kalpain inhibitorů, které by konečně mohly být použity pro léčbu nemocných. Musíme jich vyrobit podstatně víc než přive, hlavně kvůli toxikologickým testům. To je plán na letošní rok. Očekáváme, že budeme mít výsledky předklinické studie do konce tohoto roku. Pokud budou všechny výsledky pozitivní předložíme potřebné dokumenty regulačním orgánům na ověření. Klinická studie může začít ihned jakmile regulační orgány akceptují tyto výsledky.

*Jak staré budou muset být děti, které se budou účastnit pokusů?*

Věk účastníků pokusů bude záležet na mnoha faktorech včetně povahy případných vedlejších účinků. Teď je ještě příliš brzy na debatu o detailech klinických pokusů.

*Tolik o vaší práci na kalpain inhibitech. Povězte si teď něco o vašem pokročilejším programu týkajícím se idebenone.*

Idebenone, interně nazývaný SNT-MC17, je nyní ve fázi klinického ověřování na pacientech s diagnózou FRDA (Friedrich's Ataxia). U pacientů s FRDA bývá často diagnostikována kardiomyopatie, která v mnoha případech ohrožuje život pacientů. Naše firma v současnosti provádí klinickou studii, která je podkladem pro získání povolení v Evropě a USA k použití SNT-MC17 pro tuto indikaci. Teď právě probíhá fáze III na přibližně 200 pacientech s FRDA v Německu, Velké Británii a Holandsku.

Ale srdeční sval je poškozen i u starších pacientů s DMD. Proto jsme iniciovali klinický program s SNT-MC17 pro léčbu kardiomyopatie u pacientů s DMD. Minulý rok v říjnu jsme začali klinickou studii fází IIa v Belgii. Zamýšlíme vzít na tuto studii 21 chlapců s DMD z nichž 14 bude dostávat SNT-MC17 zatímco dalších 7 jen placebo. Tato "slepá" (to jestli dostává lék nebo placebo netuší ani pacient ani lékař, který mu jej dává) studie s placebem musí být provedena pro každý potenciální nový lék.

*Také zde Vám musím položit otázku jestli bude nutno podávat lék injekčně?*

SNT-MC17 bude podáván ve formě tablet. Momentálně testujeme dávkování 3x denně jedna tableta.

*Jak staré děti je potřeba na tuto studii?*

Této studii se zúčastní děti ve věku mezi deseti a šestnácti lety. Nemůžeme vzít mladší pacienty protože alespoň minimální kardiomyopatie musí být diagnostikována na začátku studie, aby bylo možno detekovat případný terapeutický efekt léku. U těchto DMD pacientů měříme srdce velmi přesnými metodami, které nám umožňují sledovat jeho funkční změny po dobu trvání studie. Dále pečlivě vyhodnocujeme potenciální terapeutický efekt SNT-MC17 na svalovou výkonnost pacientů sledováním řady parametrů.

*Kde byla tato technika vyvinuta?*

Tato technika byla vyvinuta hlavně na universitě V Leuven (Belgie), kde to bylo použito pro studii FRDA. Profesori v této nemocnici mají velké zkušenosti s

Dopplerovou metodou zobrazováním tkání, kterou v této studii také používáme.

*Kde proběhne studie?*

Také na universitě v Leuven a to pod vedením profesora Gunnar Buyse. Předpokládáme, že brzy ukončíme nábor pacientů, potom to bude trvat asi 1 rok než poslední pacient projde celou procedurou.

*To bude začátkem roku 2007, potom bude potřeba data analyzovat.*

Doufáme, že vyhodnocení proběhne celkem rychle vzhledem k tomu, že máme pouze 21 pacientů. Vyhodnocení bude provedeno uznávanou výzkumnou organizací. Očekáváme, že budeme vědět do osmi týdnů po ukončení studie jestli SNT-MC17 má nějaký efekt nebo ne.

*Vy ale doufáte, že SNT-MC17 bude mít pozitivní účinky nejen na srdce ale také na kosterní svalstvo. Nakonec, srdce je také sval.*

Ano. Primárním cílem naší studie je zlepšení srdeční činnosti. Kromě toho ale také sledujeme vliv léku na kosterní svalstvo. Lékaři na Leuvenké universitě používají kvantitativní metody měření svalové síly. Například u jednoho z těchto zařízení dítě musí zvedat nohu proti odporu a současně na obrazovce počítače vidí jak moc se pohne míč nebo jak letadlo přelétá hory. Toto pomáhá motivovat děti podstupovat tyto testy. Tyto použité metody jsou standartizovány a využívány v mnoha dalších nemocnicích. Dalšími vyhodnocovacími metodami jsou ruční měření svalové výkonnosti prováděné fyzioterapeuty, vyhodnocování kreatinkinázy (CK) a dalších parametrů z krve. Nejzajímavější výsledek bude zřejmě vliv SNT-MC17 na svalovou výkonnost a vytrvalost.

*Jestliže vidíte pozitivní výsledky na této úrovni znamená to, že zřejmě zjistíte terapeutický efekt.*

Ano.

*Je potřeba III fáze?*

Budeme na toto téma hovořit s příslušnými orgány jakmile budou zanalyzována data z IIa fáze. Zřejmě budeme muset udělat další studii protože v současnosti testujeme pouze jedno dávkování SNT-MC17. Pravděpodobně budeme požádáni ať uděláme testy s různým dávkováním na více pacientech. Byl bych překvapen kdyby SNT-MC17 byl povolen jen na základě jedné IIa studie. To by bylo velmi neobvyklé.

*Bude fáze III trvat také tak dlouho?*

Jestliže dostaneme jasný výsledek po šesti měsících budeme mít určitě možnost zkrátit tuto studii. V tomto okamžiku ale schválně plánujeme dlouhodobou studii, abychom maximalizovali šanci detekovat terapeutický efekt.

*To znamená, že tak během tří let, pokud vše půjde dobře což je s otázkou, by se dalo uvažovat o zavedení SNT-MC17 jako léku pro léčbu DMD.*

Ano, ale vše co můžu teď říct s určitostí je, že výsledky z nyní probíhající IIa fáze budou s velkou pravděpodobností známy ve druhém čtvrtletí 2007.

*Rodiny bude také zajímat jak se lék dostane k pacientům.*

Plánujeme sami plně vyvinout SNT-MC17 pro léčbu DMD, projít schvalovací procedurou a uvést lék na trh.

*Plánujete schválení SNT-MC17 jak pro Evropu tak pro Spojené Státy.*

Správně. Teď probíhá studie v Evropě. Pokud bude úspěšná dalším krokem bude dohodnout se s evropskými úřady na schvalovací proceduru, která je povinná pro vzácné choroby. Pak budeme muset, jak již bylo řečeno, pravděpodobně naplánovat další testy, které kvůli potřebě velkého množství pacientů asi budeme muset dělat současně ve více zemích, možná současně v Evropě a USA.

*Jste schopni SNT-MC17 vyrábět?*

Ano, jsme schopni jej sami vyrábět a máme jej už několik stovek kilogramů vyrobených. Pro současné i plánované testy máme tablety již vyrobeny a to ve dvou různých koncentracích. Technický vývoj je téměř dokončen. Co chybí je jen důkaz účinnosti, který nás přiměje jít do schvalovacího procesu.

*Bude SNT-MC17 velmi drahý? Budou jej zdravotní pojišťovny proplácet?*

Momentálně nemůžeme o ceně nic říct. Ptal jste se ale také jestli lék na DMD bude proplácen zdravotními pojišťovnami. Osobně jsem přesvědčen, že pojišťovny budou hradit lék, který má ověřenou účinnost a je schválený. Pojišťovny nebudou v pozici, kdy by mohly odmítnout svým pacientům efektivní lék. Situace bude neporovnatelná s uváděním sedmnáctého léku proti bolesti hlavy na trh. SNT-MC17 bude, doufejme, konečně terapií na těžkou dětskou chorobu, která dosud není účinně léčitelná.

*Fakticky ale neměníte molekulární základ choroby, neovlivňujete gen.*

Správně. Jak již bylo zmíněno Santhera se nezabývá genovými nebo buněčnými terapiemi. S našimi farmakolo-

gickými metodami, naším SNT-MC17 a kalpain inhibitory, chceme zpomalit postup choroby, přesněji slábnutí svalstva u DMD. Nevěřím, že zastavíme úplně postup choroby. Ale pokud se nám podaří udržet nemocné děti chodit o několik let déle bude to velký úspěch.

*Ikdyž to nebude úplná léčba děti získají více času na to, aby se dočkaly úplné léčby.*

Ano. Naše léčba zvýší kvalitu života pacientů. Ještě bych rád řekl, že podle našeho názoru bude v budoucnu pro léčbu DMD současně použito víc než jen jeden lék nebo léčebná metoda. Dovolte mi pohlédnout dál do budoucna. Pravděpodobně jednoho dne budeme mít k dispozici léčbu na principu "exon skipping" s tím výsledkem, že jisté množství dystrofinu bude opět ve svalech vyráběno. Taková terapie pak může být kombinována s kalpain inhibitory, které zpomalí odbourávání buněčných bílkovin včetně dystrofinu. SNT-MC17 potom pomocí třetího mechanismulepší činnost srdce a redukuje celkové svalové ochabování. Tento přístup, kdy dochází k současnému ovlivňování několika buněčných a biochemických cest je stále budoucností, ale už je prodiskutován vědci a klinickými lékaři. Bude to pro ně výzva vyvinout optimální léčebný program s využitím všech technik, které, doufejme, budou dostupné v budoucnosti.

Vědci v Santhere momentálně soustředují své úsilí na schválení zmíněné terapeutické metody s cílem dostat ji co nejdříve k tisícům chlapců s DMD po celém světě.

*Jménem mnoha rodin s dětmi s DMD Vám velmi děkuji za toto interview. A přeji Vám a Vašemu týmu úspěch, tak aby se naše přání stala realitou.*

Profesor Dr. med. Rudolf Korinthenberg,  
Universitätskinderklinik Freiburg  
D-79106 Freiburg

Dr. rer. nat. Günter Scheuerbrandt  
Im Talgrund 2, D-79874 Breitenau  
E-Mail: [gscheuerbrandt@t-online.de](mailto:gscheuerbrandt@t-online.de)

Rodiny, které si přejí dostávat pravidelně zprávy z výzkumu, mohou emailem zažádat Dr. Scheuerbrandta

Přeložili a mírně upravili pro české rodiny a pacienty: Pavlína Petrásková, Miroslav Stuchlík