

Utrofinové modulátory pro léčbu Duchennovy svalové dystrofie (DMD): Aktualizace: Klinická studie SMT C1100

F. Muntoni¹, S. Spinty², H. Roper³, I. Hughes⁴, V. Ricotti¹, A. Bracchi⁵, B. Tejura⁵, D. Roblin⁵, K. Davies⁶, J. Tinsley⁵

1. Utrofinová modulace: Strategie modifikující onemocnění u všech pacientů s DMD

- Duchennova svalová dystrofie (DMD) je smrtelné, progresivní onemocnění poškozující svaly, které je způsobeno ztrátou dystrofinu v sarkolemální lokaci, mající za následek odumírání svalových vláken a postupný úbytek kosterního svalstva. V současné době není k dispozici žádná účinná léčba onemocnění DMD.
- Utrofin je protein funkcí odpovídající dystrofinu. Podílí se na vývoji zárodečnického svalstva a u svalstva dospělých má regenerační funkci.
- Utrofinová modulace, tj. přeprogramování utrofinové transkripce tak, že je utrofinová RNA i protein neustále tvořena i ve zralých vláknech, má být léčbou se schopností modifikovat onemocnění u všech pacientů s DMD – neohledě na jejich konkrétní dystrofinovou vadu (Tinsley et al. 1998: Nat Med; 4, 1444-4).
- Studie SMT C1100 s lidmi ex vivo a s myši in vivo ukazují, že koncentrace nad 200nM po dobu několika hodin během dne postačují k tomu, aby došlo alespoň ke dvojnásobné aktivaci utrofinového promotoru.
- Společnost Summit vyvíjí utrofinový modulátor v malé molekule pro ústní podání pro pacienty s DMD.
- Tento plakát obsahuje detailní informace o výsledcích prvních klinických studií s utrofinovým modulátorem SMT C1100 pro ústní podání.

Obr 1. (Popisky grafického znázornění po směru hodin): Satelitní buňka, Myonukleus, Mikrofibrily, dystrofin utrofin, Bez dystrofinu. Kontinuální cyklus regenerace a degenerace, Jednotlivé zdravé vlákno, Opravené vlákno Nezralý vývoj, Poškozené vlákno Myoblasty se začínají spojovat, Poškozené vlákno např. cvičení Aktivace satelitní buňky Formování nových myoblastů, Jednotlivé zdravé vlákno.

2. Úspěšná studie SMT C1100 se zdravými dobrovolníky, fáze 1

- Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 1 se 48 mužskými probandy hodnotila bezpečnost, tolerabilitu a farmakokinetiku při ústním podání - jednorázovém vzestupném a při vícenásobných dávkách SMT C1100.
- Formulace v orální vodní suspenzi byla bezpečná a dobře snášená při všech dávkách a byla vhodná pro použití u dětských pacientů.
- Mezi jednotlivými subjekty byly pozorovány velké rozdíly.
- Hladiny SMT C1100 se stabilizovaly po 3-4 dnech dávkování na úrovni okolo 70% původní dávky.
- Výrazně nižší expozice SMT C1100 byla pozorována při podání na lačno ve srovnání s podáním po jídle, s AUClast a Cmax: 5.2 (95% CI: 3.3, 8.2) a 4.8 (95% CI: 3.3, 7.0)-krát vyšší, v daném pořadí, ve stavu po jídle v porovnání se stavem na lačno.

Obrázek 2: Průměrná farmakokinetika 200mg/kg SMT C1100 s podáním po jídle vs. SMT C1100 s podáním po 12ti hodinovém půstu

3. Fáze 1b: Design studie

- Studie se základnou ve VB - 4 místa: Londýn, Liverpool, Birmingham, Manchester
- Zapsáno 12 chodících pacientů s DMD ve věku 5 – 11 let
- 3 zvyšující se dávkové kohorty, 4 pacienti na kohortu:
 - 50mg/kg BID, 100 mg/kg BID, 100 mg/kg TID
- 10 dnů orálního podávání
- S podáním „ideálně do 10ti minut před/po konzumaci jídla“

Primární koncové body: tolerabilita, bezpečnost

Sekundární koncové body: Koncentrace léčiva (farmakokinetika) SMT C1100 a metabolitů

4. Výsledky fáze 1b: Bezpečnost a farmakokinetika

- Bezpečnost: Primární koncové body studie dosaženy
 - látka SMT C1100 byla bezpečná a byla dobře snášena u všech subjektů
 - shoda u pacientů byla 100%
- Farmakokinetika
 - pozorovány byly vysoké individuální rozdíly hladin léku v plasmě
 - 2 ze 12 chlapců měli dobré hladiny SMT C1100 v plasmě, kt. odpovídaly dvojnásobné aktivaci utrofinové modulace
 - u 10 ze 12 chlapců byly hladiny v plasmě nižší a blížily se hladinám podobným zdravým dospělým dobrovolníkům, kteří měli půst (Obr. 3)

Obrázek 3: Hladiny v plasmě u 5ti zdravých dospělých (po půstu) (200mg/kg) a u 10ti chlapců s DMD (100mg/kg), kteří nedosáhli hodnot v plasmě dostačujících pro utrofinovou aktivaci. Popisky grafu: čas po podání (h), modrá: po půstu, červená: s jídlem

5. Výsledky fáze 1b: Pozorování enzymů souvisejících s poškozením svalové membrány

- Kreatinfosfokináza (CPK), aminotransferázy - aspartát aminotransferáza a alanin aminotransferáza jsou v krvi chlapců s DMD výrazně zvýšené, s největší pravděpodobností je to z důvodu narušení svalové membrány, k němuž dochází z důvodu nedostatku dystrofinu, což vede ke shromažďování enzymů v krvi
- Další serologické markery jaterní funkce jako je gama-glutamyltransferáza, alkalinfosfatáza a albumin by měly být v průběhu času dostatečně stabilní

Pozorování – údaje z fáze 1B

- Konkomitantní redukce hodnot CPK, ALT a AST v plasmě byla pozorována společně se statisticky významným snížením u všech 3 enzymů v porovnání s počátečními hodnotami během 11ti dnů podávání (Obr. 4). Další hodnocení tohoto jevu v rámci randomizované zaslepené studie poskytne další ujasnění.
- Hladiny těchto 3 enzymů v plasmě se po ukončení léčby navrátily směrem k počátečním hodnotám (Obr. 4)
- Další jaterní markery GGT, ALK a ALB nevykazovali žádné výrazné změny v rámci stejného dávkovacího období (Obr. 4)
- Výsledek je konzistentní s léčbou SMT C1100 v modelu s mdx myši, které vykazovaly výrazný pokles hladin CPK v plasmě po 15ti denním podávání jednorázové každodenní dávky SMT C1100 (Tinsley et al. PLoS ONE, 6 (4), 2011).

Obrázek 4: Obr 4: Přehled průměrného poklesu oproti výchozímu měření (Odhad, symbol kostička) s horními a dolními limity určitosti na 95% (symbol kosočtverec) v každém časovém bodě po podání (den 7. a 12.) a při dalším sledování (Sledování 3 dny po dokončení dávkování).

Popisky grafu - nahoře: Pokles oproti výchozímu stavu, Vzestup oproti výchozímu stavu Dole: Poměrové srovnání k výchozímu stavu (Odhad a 95% CI), 7. den, 12. den, Další sledování Odhad, Limity určitosti na 95%

6. Další kroky: Cílem jsou všichni pacienti s DMD

- Budoucí klinické studie se SMT C1100 budou modifikovány tak, aby reflektovaly větší porozumění společnosti Summit významu diety a dalších faktorů, které potenciálně ovlivňují onemocnění.
- Budeme se snažit určit optimální způsob, jak se vypořádat s variabilitou účinku léku prostřednictvím:
 - dietních opatření a/nebo
 - změnou lékové formulace
- Zároveň společnost Summit určila formulace SMT C1100, které zvyšují expozici ve studiích se zvířaty zaměřenými na farmakokinetiku v porovnání se stávající vodní mikrofluidizovanou formulací SMT C1100.
- Zahájení další studie s pacienty se nyní očekává ve 4. čtvrtletí roku 2014

7. Shrnutí

- Utrofinová modulace má potenciál léčit všechny pacienty s DMD neohledě na jejich dystrofinovou mutaci.
- SMT C1100 je prvním utrofinovým modulátorem, který vstoupil do fáze klinických studií s DMD.
- Studie fáze 1b zaměřená na zjišťování dávky a bezpečnost a farmakokinetiku u chlapců s DMD prokázala, že je látka bezpečná a dobře snášená.
- Konkomitantní redukce enzymových markerů poškození svalových membrán v plasmě byla pozorována u většiny chlapců, což může souviset s účinky SMT C1100.

Podrobné kontakty:

1. Dubowitz Neuromuscular Centre, UCL Institute of Child Health, London UK; 2. Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, UK; 3. Birmingham Heritlands Hospital, Birmingham, UK; 4. Royal Manchester Children's Hospital, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, UK; 5. Summit plc, Abingdon, UK; 6. MRC Functional Genomics Unit, Department of Physiology Anatomy and Genetics, University of Oxford, UK. Další informace na: DMD@summitplc.com | www.summitplc.com | Twitter: @summitplc