

Dva rozhovory.

Klinické skúšky preskoku exónu 51 ako spôsobu liečby Duchenneovej muskulárnej dystrofie

Úvod profesora Reinhardta Rüdela z Univerzity v meste Ulm, Nemecko.

Muskulárna dystrofia je jedným z najhorších ochorení na svete. Jej najbežnejšia forma, nazvaná po francúzskom doktorovi Guillaumeovi Duchenneovi, je dedičným recesívnym ochorením prenášaným na chromozóme X (tento spôsob dedičnosti je možno lepšie známy pri hemofílii): matky sú prenášačky ochorenia a ich synovia sú týmto ochorením postihnutí. Duchenneova muskulárna dystrofia (DMD) je najbežnejším detským monogenetickým ochorením. Postihnutý je približne jeden chlapec z 3 500, pričom je relatívne bežný vznik nových mutácií. Ochorenie spôsobuje vcelku rýchlu stratu sily všetkých kostrových svalov a chlapci sa na konci svojej prvej životnej dekády stávajú závislí na invalidnom vozíku. Pred nástupom asistovaného dýchania obyčajne zomierali na zlyhanie pľúc pred uplynutím svojej druhej životnej dekády. Najhoršie zo všetkého je to, že dodnes akákoľvek liečba DMD neexistuje.

Počas viac ako sto rokov od prvého popisu tohto hrozného ochorenia sme stále nepoznali jeho patológiu. Dúfali však, že s objavením zodpovedného zmutovaného génu a s objavením jeho neznámych genetických produktov, by mohlo okamžite nasledovať objavenie liečby DMD.

Je to už viac ako dvadsať rokov, čo bol zmienený gén a jeho genetické produkty objavený a my stále ešte žiadnu liečbu nemáme.

To je pre mnohých rodičov chlapcov s DMD, ktorí zúfalo čakajú na sľubovanú liečbu, zatiaľ čo ich synovia pred ich očami slabnú, veľmi ničivé. Prečo postupuje výskum tak pomaly? Počas dlhého obdobia skutočne nebolo do prebiehajúceho výskumu na hľadanie liečby svalovej dystrofie zainteresovaných príliš veľa vedcov, pretože výskumníci jednoducho nevedeli, kde majú začať pracovať najskôr. Testovanie mnohých klasických farmaceutických výrobkov ich vykreslilo ako

nepoužiteľné pre liečbu DMD.

Dnes, na prahu obdobia molekulárnej biológie, naznačil zintenzívnený výskum aspoň niekoľko možných smerov, ktorými by sa mohol ďalej uberať s cieľom skúmať rôzne spôsoby liečby. Ale každý z týchto smerov sa zdal byť komplikovaný, neľahký a oveľa náročnejší na prekonanie, než ako výskumníci a doktori predpokladali. A rodičia z toho boli buď zúfalí alebo zúriví.

V tejto situácii sa Günter Scheuerbrandt, nemecký biochemik, ktorý bol dlhé roky zapojený do vývoja a aplikovania jednoduchých metód včasnej diagnostiky svalovej dystrofie, rozhodol prevziať na seba úlohu človeka, ktorý vysvetľuje a zároveň človeka, ktorý utešuje, a to všetko smerom na komunitu pacientov a ich rodičov plnú rôznych očakávaní.

Títo ľudia so skúsenosťami v oblasti každodennej starostlivosti o takto chorých pacientov, nerozumeli tomu, čo sa odohráva na poli výskumu. Kráčali tunelom bez toho, aby videli na jeho konci svetielko. Nikto im nevysvetlil, prečo ten výskum trvá tak nečakane dlhý čas. Günter ich však písaním správ, v ktorých vysvetľuje zložitosti výskumu takým jazykom, ktorému rozumejú aj laici, minimálne opäť uistil, že ich zúfalé prosby po usilovnom a intenzívnom výskume boli vypočuté.

Aby mohol tieto správy písať, vyvinul Günter za týmto účelom svoj vlastný spôsob, kedy sa zúčastňuje najpodstatnejších stretnutí zainteresovaných výskumníkov a robí na nich svoje rozhovory s rôznymi zainteresovanými osobami o ich dosiahnutých či problémových metách a o ich nádejach. Tieto rozhovory potom prepíše, rozošle ich konkrétnym ľuďom, s ktorými sa zhováral, na schválenie a potom ich distribuuje prostredníctvom e-mailu, svojej internetovej stránky alebo ich prezentuje na stretnutiach rodičovských organizácií.

Táto dobročinná aktivita, z ktorej profitujú tak, pacienti, rodičia, lekári ako aj výskumníci, bola

nedávno uznaná zo strany rodičov, ako aj zo strany vedcov. Na základe nominácie od rodičov detí s DMD v Nemecku bol Günter vo februári 2009 ocenený nemeckým krížom za zásluhy (Bundesverdienstkreuz). Medailu prevzal z rúk nemeckého prezidenta. Iba o mesiac neskôr dostal od Talianskej akadémie Gaetána Conteho, ktorá sa zaoberá výskumom priechne pruhovalného svalstva (t.j. ide o vedeckú a lekársku inštitúciu), Cenu Gaetána Conteho za rok 2009, ktorá je pomenovaná po talianskom lekárovi, ktorý ako prvý popísal svalovú dystrofiu.

Táto novšia cena mu bola odovzdaná v marci 2009 na stretnutí Stredomorskej spoločnosti pre myológiu na Cypre. Po ceremónii si našiel čas urobiť rozhovor s Prof. Kate Bushbyovou, riaditeľkou Európskej výskumnej siete nervosvalových ochorení TREAT-NMD, o aktuálnom stave vo vývoji liečby svalovej dystrofie s použitím antisense oligonukleotidov (AOov). O niečo neskôr, na stretnutí nemeckých rodičov, urobil rozhovor aj s doktormi Hansom Schikanom a Judith van Deutekomovou, generálnym riaditeľom a vedúcou výskumu holandskej farmaceutickej spoločnosti Prosensa, ktorá je zapojená do komerčného vývoja AOov.

Prečítaním nasledujúcich dvoch rozhovorov si osviežite informácie o tom, kde sa momentálne spomínaný výskum nachádza a súčasne Vám tieto rozhovory ilustrujú spôsob, akým Günter prekladá vedomosti, výsledky, problémy a nádeje vedcov do jazyka obyčajných ľudí, ktorých za ten čas naučil nesporne mnoho nového z oblasti molekulárnej biochémie.

Prof. Dr. Dr. h. c. Reinhardt Rüdell bol až do svojho odchodu do dôchodku pred piatimi rokmi riaditeľom Oddelenia všeobecnej fyziológie na univerzite v meste Ulm v Nemecku. Vykonával tu výskum niekoľkých svalových ochorení, predovšetkým dedičných ochorení vybudenia svalov. Počas dlhých rokov bol vedúcim nemeckej organizácie muskulárnych dystrofikov (DGM) a prezidentom organizácie EAMDA (European Alliance of Muscular Dystrophy Associations). Stále je aktívne činný v písaní a vo verejnom vystupovaní o problémoch a nádejach mužov, žien a detí trpiacich jednou z mnohých svalových dystrofií. On sám má jednu svalovú dystrofiu, svalovú atrofiu, takže vie, čo to znamená žiť a pracovať na invalidnom vozíku.

Günter Scheuerbrandt

Rozhovor s profesorkou Kate Bushbyovou Koordinátorka TREAT-NMD, Newcastle upon Tyne, Spojené Kráľovstvo (UK)

Tento rozhovor som ja, Günter Scheuerbrandt, PhD., zaznamenal v Nikózii na Cypre dňa 21.3.2009 na deviatom kongrese Stredomorskej myologickej spoločnosti. Text je upravenou skrátenou verziou rozhovoru. Zo strany Prof. Bushbyovej bol odsúhlasený ako informácia pre pacientov, ich rodiny a poskytovateľov starostlivosti. Moje otázky sú písané kurzívou, odpovede Prof. Bushbyovej sú normálnym písmom.

Lokálne a systémové skúšky na preskok exónu 51 v mRNA u chlapcov s DMD boli a sú vykonávané holandskou spoločnosťou Prosensa v Leidene, Leuvene a Göteborgu a americkou spoločnosťou AVI BioPharma v Londýne a Newcastli s pomocou konzorcia MDEX, ktorého si vedúcou členkou. Profesor Rudolf Korinthenberg z Detskej nemocnice vo Freiburgu mi povedal, že je v rámci desiatich nemeckých klinických centier pripravený pomôcť buď Prosense alebo AVI s ďalšími rozsiahlymi a kľúčovými klinickými skúškami.

Sieť TREAT-NMD, ktorej je Rudolf a jeho tím kľúčovým partnerom, je potešená záujmom o ňu zo strany odborníkov z tohto odvetvia, predovšetkým v otázkach realizovateľnosti a budúcich štúdií. Bolo by fantastické, keby tieto budúce štúdie boli koordinované Rudolfovým tímom.

Ak dnes získavajú spoločnosti peniaze z vonku, napr. z verejných zdrojov, ako sú napr. ministerstvá zdravotníctva a pod., nebude to v budúcnosti problém, keď už budú zarábať peniaze?

Vždy existuje spolupráca medzi farmaceutickými spoločnosťami a verejnými inštitúciami, prispievajúcimi na vyvíjané lieky. Pomáha to posúvať celý vývojový proces dopredu.

Keďže som za moje správy dostal od nášho prezidenta Horsta Köhlera nemeckú medailu za zásluhy, môžem sa teraz prihovoriť niektorým nemeckým politikom na vysokej úrovni. Povedal som im, že pre rozsiahlu skúšku so 100 chlapcami s DMD budeme potrebovať okolo dvoch miliónov eur. Ale zdá sa byť príliš

komplikované získať nejaké peniaze mimo tradičnej cesty vypisovania žiadostí, čo trvá roky.

Áno, získať peniaze z verejných zdrojov zaberie veľa času a spoločnosti na výrobu liečiv musia tiež súhlasiť s podstúpením celej cesty získavania verejných zdrojov na spoločné projekty. Ako vieš, technikou preskoku exónu sa zaoberajú najmä spoločnosti Prosensa a AVI. Vyvíjajú technológiu a vybrali si sami, že podstúpia prebiehajúce skúšky. Skutočne veríme, že sa vyvinie partnerstvo, ktoré v budúcnosti umožní vývoj nových skúšok.

V tlačovej správe AVI som videl, že tvoje lokálne skúšky boli ukončené, a že za chvíľu budú dostupné výsledky.

Výsledky už boli spísané. Náš rukopis je v štádiu predkladania. Čoskoro vyjde aj publikácia.

Sú vaše výsledky pozitívne alebo nie? Sú lepšie ako výsledky holandských lokálnych skúšok, ktoré publikovali na konci roka 2007 v New England Journal of Medicine?

Áno, naše výsledky sú pozitívne. Skutočne ich však nemôžeme porovnávať s holandskými, pretože spôsob, akým sme skúšku robili, bol trocha odlišný. Napríklad nám bolo dovolené vykonať svalovú biopsiu z rovnakého svalu extensor digitorum brevis aj na druhej chlapcovej nohe. Do jedného svalu bol vpichnutý liek (AO) a do druhého len solný roztok, kvôli kontrole. Kontrola je kvôli základnej úrovni dystrofinu u niektorých chlapcov veľmi dôležitá. Potrebujeme na 100 % vedieť, že výsledky, ktoré vidíme po liečbe, sú definitívne vyššie oproti základnému stavu. Pri nízkych dávkach neboli naše výsledky až také dobré, ale pri desať násobne vyšších dávkach boli oveľa lepšie. Dystrofin bol viditeľný vo významnom množstve svalových vlákien.

Nedávno sa začala vaša ďalšia, tentoraz systémová skúška. Z toho, čo povedal Francesco Muntoni na stretnutí ActionDuchenne v Londýne v novembri 2008 som si vypočítal, že skúška bude skončená okolo augusta 2009. Dá sa k nej už dnes niečo povedať?

Skúška skončí neskôr ako v auguste. Dúfame, že

to bude tento rok. Zatiaľ dostali injekcie dvaja pacienti. Je teda trocha predčasné čokoľvek hovoriť.

Budete vykonávať viaceré biopsie, aby ste videli, či je liek aktívny vo všetkých svaloch?

Nie, nemáme to dovolené. Vykonáme iba jednu biopsiu, z bicepsu. Táto vzorka bude porovnaná so vzorkou odobratou pred skúškou.

Očakávate nejaké zlepšenie funkčnosti svalov?

V skutočnosti nie. Ale musíme meraním funkčnosti a sily svalov odskúšať, či nie sú skúšobnou liečbou poškodené. Toto ale nie je skúška účinnosti. Trvá to iba dvanásť týždňov.

Čo sa stane potom, budete potrebovať ďalšiu skúšku?

Áno, bude to riadená kontrolná skúška, teda skúška, pri ktorej musíme na spoľahlivé stanovenie účinnosti použiť placebo.

A nebolo by možné urobiť to súčasne s Holanďanmi, aby sa dali v rovnakom čase porovnať dva typy liekov?

Z teoretického hľadiska by to malo veľký zmysel. Ale nemyslím si, že by to spoločnosti chceli urobiť. Je oveľa pravdepodobnejšie, že by radšej chceli dokončiť svoj výskum nezávisle.

Ale nebolo by potom v takom prípade potrebné podávať placebo len zopár deťom?

Pravdepodobne áno, ale záviselo by to od toho, ako by bola skúška navrhnutá. Je pravdepodobné, že ak budú oba lieky pripravené a dostupné na trhu, tak vedci ich porovnajú.

Holanďania nedávno publikovali štúdiu s porovnaním dvoch typov lieku, v ktorej hovoria, že ich účinok je približne rovnaký.

Bolí to testy vykonávané v laboratóriách a na myšiach, nie na ľuďoch. A to nie je konečná odpoveď. Je však veľmi upokojujúce vidieť sľubný potenciál zo strany oboch liekov.

Holanďania majú prvý zoznam exónov, ktoré je v ďalšom kroku potrebné preskočiť. Nepovedala AVI vo svojej tlačovej správe, že preskok ďalšieho exónu, na ktorom bude pracovať, bude exón 50?

Vyzerá to tak. Povedali mi, že sa pozerajú na delécie u rôznych pacientov, aby stanovili ďalšiu dôležitú skupinu pacientov, ktorých exón by mal byť preskočený.

Nebolo to už urobené Annemieke Aartsma-Rusovou v Leidene?

Náš zoznam je troška odlišný, pretože je postavený na výsledkoch globálneho registra TREAT-NMD. Partnerom TREAT-NMD v prispievaní do svetovej databázy DMD je asi 30 krajín. Dnes tam je zapísaných cez 8 500 registrovaných osôb. Všetci títo registrovaní pacienti sa zaujímajú o účasť na skúškach a preto sú dostupné aj niektoré ich klinické informácie. Čoskoro bude na internetovej stránke TREAT-NMD dostupný ich celkový prehľad.

Budete potrebovať pre ďalšie skúšky nové povolenia?

Pre každú skúšku potrebuješ nové povolenie. Proces získania povolenia smerom od lokálnych po systémové skúšky bol pomerne priamočiary. Išlo to rýchlejšie ako pri získavaní povolení pre prvú skúšku, kedy sme pracovali s novým liekom a s novou technológiou. Získanie povolenia pre systémovú skúšku bolo pre nás oveľa jednoduchšie.

Myslíš, že ďalší postup bude tiež jednoduchší?

Áno, bude jednoduchší. Regulátori by nikdy neschválili prvotné skúšky, keby nemali šancu na úspech. Je teda dôležité, aby bolo viacero skúšok v počiatočnom štádiu. Túto jeseň budeme s agentúrami EMEA a FDA na stretnutí vedenom TREAT-NMD diskutovať o nariadeniach o liečbe pomocou antisense liekov.

Teda rozhovory pokračujú. Ako to vyzerá? Zaujímajú sa o ne aj regulátori?

Hovoríme s nimi, ale nevieme, čo sa stane. Ale určite, zaujímajú sa o to, aby nám pomohli.

Kto sú ľudia, ktorí rozhodujú o tom, či dostane skúška povolenie alebo nie?

Sú to vysoko kvalifikovaní farmakológovia a pediatri. Sú to skúsení ľudia. Vieme to posúdiť na základe diskusií o skúškach liekov na spinálnu muskulárnu atrofiu.

Neskúšala AVI realizovať svoje skúšky aj v USA?

Som si istá, že majú plány presunúť svoje skúšky aj do USA. Až dodnes však bolo o tomto probléme zložitejšie presvedčiť americkú agentúru FDA ako európsku agentúru EMEA.

Je to dôvod, prečo robíte v Spojenom Kráľovstve tie dve skúšky?

Áno, čiastočne.

Môžu sa na ďalších skúškach zúčastňovať aj deti mimo Spojeného Kráľovstva?

Pri prebiehajúcich skúškach si nemyslím, že je praktické dochádzať z iných krajín, pretože deti sa musia kvôli injekciám ukázať každý týždeň. Musí im byť odobratých veľa krvných vzoriek. Rodiny musia žiť v blízkosti klinických centier. Bolo by lepšie mať viac skúšobných lokalít v iných krajinách, predovšetkým keď prejdeme ku skúmaniu účinnosti. Zo strany TREAT-NMD sú možné miesta budúcich skúšok priebežne identifikované a skúmané. Sami vidíme, ako je komplikované zúčastniť sa na skúške s PTC. Rodiny musia upraviť celý svoj životný rytmus, dokonca aj keď žijú blízko. Dokonca aj pre ne je takáto účasť komplikovaná.



Profesorka Kate Bushbyová, MD.

Z celého sveta dostávam žiadosti o účasť na skúškach. Dokonca aj ľudia z Argentíny či Sibíru by radi prišli.

Viem si to predstaviť, ale mali by si uvedomiť, že skúška je len skúška. Pri skúškach účinnosti môže ich dieťa dostávať dokonca iba placebo. Nemôže im to pomôcť a môžu sa dokonca vyskytnúť neočakávané vedľajšie účinky. Skúšky sú skutočne ťažká práca.

Vždy im vysvetľujem, že deti, ktoré sa zúčastnia skúšok, z nich nemajú žiaden priamy úžitok. Ale ak by zostali so mnou v kontakte, dostávali by aspoň moje správy. V mojich anglických, nemeckých a španielskych mailing listoch mám viac ako 1 000 adries, takže dokážu veľmi ľahko zistiť, či je pre ich deti niečo pripravené.

Ja by som dokonca povedala, že ľudia, ktorí sa zúčastňujú skúšok, sú väčšinou v nevýhode. Pretože musia prejsť mnohými útrapami aby sme sa dostali k niečomu, čo bude pomáhať niekomu úplne inému, ak sa však preukáže, že to bude naozaj účinné. Skutočne sme veľmi vďační všetkým rodinám a chlapcom, ktorí vložili všetok svoj čas a úsilie do účasti na týchto štúdiách, o ktorých si s nádejou myslíme, že posunú veci dopredu.

Vedela by si povedať, ako dlho bude trvať, kým bude dostupný prvý liek na preskok exónu 51? Gerard Platenburg mi v rozhovore v júli v minulom roku vo Filadelfii povedal, že by to mohlo trvať okolo štyroch rokov.

Áno, mohlo by to byť tak nejako. Ale je veľmi ťažké to čo i len odhadnúť.

Ak by sa dali preskočiť dokonca všetky exóny, dalo by sa vyliečiť takmer 83% chlapcov s DMD. Ale existujú aj iné spôsoby liečby, ako napr. zvýšenie regulácie utrofínu, ktoré by potom mohli byť kombinované s liečbou preskokom exónu.

Áno, tieto kombinácie by boli jedným zo spôsobov, ako zvýšiť účinnosť. Snád by mohli nejakí súkromní investori alebo nadácie poskytnúť prostriedky na vývoj liekov na preskok exónu pre malé skupiny pacientov, ak by to nemohli urobiť komerčné spoločnosti.

Sú morfolína drahšie ako 2'O-metyly?

Obe sú drahé. Spoločnosť Genzyme predáva svoje lieky na vzácnu nervovosvalovú Pompeho chorobu za tisícky a tisícky dolárov ročne. Ktovie, možno bude preskok exónu podobne nákladný, alebo bude lacnejší. Ak zo systémových skúšok vstúdu veľkolepé výsledky, potom sa možno nejaký súkromný investor pridá. Ale ak výsledky nebudú také úžasné, nemuselo by sa to stať. Až doteraz je všetko len experiment s veľkou skupinou popisovaných nových liekov. PTC124 je iný, je to len jedna malá molekula, o ktorú sa musí výrobca starať.

A je vodná asi len pre 15% pacientov. Je PTC124 skutočne funkčná?

Dnes to nikto nevie. Musíme počkať až na koniec skúšky.

Niekedy ma oslovia ja pacienti s BMD. Oni sú práve tam, kde by chceli byť chlapci s DMD. Ale farmakologické metódy by mohli pomôcť aj im?

Áno, to je pravda. Aj oni chcú zlepšiť svoju situáciu.

Ďakujem za odpovede na moje otázky. Mohla by si prosím uzavrieť tento rozhovor niekoľkými poslednými slovami pre pacientov s DMD a pre ich rodiny, pre tých, ktorí ho budú čítať?

Rada by som len povedala, že sme čakali mnoho rokov, kým budeme schopní hovoriť o prebiehajúcich klinických skúškach. V týchto podmienkach je to veľmi vzrušujúca nová éra.

Profesorka Kate Bushbyová, MD.

Koordinátorka TREAT-NMD

Inštitút ľudskej genetiky (Institute of Human Genetics)

University of Newcastle

Medzinárodné centrum života (International Centre for Life)

Newcastle upon Tyne, NE1 3BZ, Spojené Kráľovstvo (UK)

kate.bushby@newcastle.ac.uk

www.treat-nmd.eu

Rozhovor s Hansom Schikanom, PharmD., generálnym riaditeľom a Judith van Deutekomovou, PhD., vedúcou výskumu; obaja zo spoločnosti Prosensa BV, Leiden v Holandsku.

Tento rozhovor som ja, Günter Scheuerbrandt, PhD., zaznamenal dňa 16.5.2009 v meste Bochum v Nemecku na výročnom stretnutí nemeckej organizácie Parent Project Muscular Dystrophy, ktorá sa volá **Aktion Benni & Co.** Text je upravenou skrátenou verziou rozhovoru. Zo strany doktora Schikana a doktorky van Deutekomovej bol odsúhlasený ako informácia pre pacientov, ich rodiny a poskytovateľov starostlivosti. Moje otázky sú písané kurzívou, odpovede sú normálnym písmom.

Technika preskoku exónu a aktuálny stav klinických skúšok na preskok exónu51 v mRNA ľudského génu dystrofínu, sú detailne popísané v mojej poslednej výskumnej správe, ktorú si môžete pozrieť na mojej internetovej stránke www.duchenne-information.eu¹. Čitateľ tohto rozhovoru by sa mal asi najprv pozrieť na túto správu. Na tomto mieste by som chcel prebrať budúcnosť, t.j. ďalší vývoj preskoku exónu ako Vášho spôsobu liečby DMD.

Takže, začnime s Vašou druhou klinickou skúškou. Bola to systémová skúška, kedy boli podávané potenciálne medikamenty (antisense oligá) vo forme injekcií do krvného obehu chlapcov. Bola už táto skúška ukončená?

Všetci dvanásť chlapci boli liečení podkožnými injekciami a od všetkých boli odobraté svalovou

biopsiou vzorky svalov. Všetci momentálne pracujeme na výsledkoch, analyzovaní vzoriek z biopsií a krvných vzoriek. Zhromaždenie všetkých údajov potrvá niekoľko mesiacov.

Bola to systémová skúška, ktorej cieľom bolo ukázať, či antisense oligá zasiahli všetky svaly, vrátane srdcových a dýchacích. Odoberali ste svalové vzorky biopsiou po skončení skúšky z viacerých typov svalov?

Biopsiu sme urobili iba z jedného svalu. Bol to sval tibialis anterior na holeni. Robili sme tak preto, aby sme chlapcov trápili čo najmenej. Ak v tejto vzorke nájdeme nový dystrofín, tak môžeme predpokladať, že sa nový dystrofín prejavuje a syntetizuje aj v iných svaloch.

Ale nemali by ste vedecký dôkaz, že nový dystrofín sa objavil vo všetkých svaloch.

To je pravda. Ak by sme mali preukázať zlepšenie funkčnosti svalov pri každom jednom svale, mali by sme mať skutočný vedecký dôkaz. Z našich systémových štúdií na myšiach sme vedeli, že nový dystrofín sa prejavil všade. Pred spustením tejto štúdie sme zistili správny preskok exónu aj v rôznych tkanivách u opíc, na ktorých sa vykonávali nevyhnutné štúdie toxicity. To nás presvedčilo, že oligá by sa mohli rozšíriť do celého tela pacienta.

Ale merali ste aj funkčnosť svalov? Videli ste nejaké zlepšenie?

Na to bolo príliš skoro, pretože sme podali iba päť injekcií. Tie vytvoria stabilný stav až po určitom čase a uvedenú úroveň sme ešte

¹ Pozn. prekl.: spomínaná správa je tiež preložená do slovenčiny a je dostupná spolu s inými podobnými textami a správami na stránke www.omdvsr.sk

nedosiahli. Bolo by príliš skoro načrtávať tu nejaké závery. V ďalšej veľkej skúške budeme mať možnosť efektívne merať aj funkčnosť svalov.

Takže v tomto momente neexistuje reálne zlepšenie funkčnosti?

Nechceme dávať žiadne nádeje ešte pred tým, ako budeme mať zhromaždené všetky údaje. Vyjsť s nejakými údajmi bez toho, že by sme ich mali do hĺbky zanalyzované, by nebolo opodstatnené. Očakávame, že údaje budeme prezentovať na stretnutí World Muscle Society v Ženeve v septembri 2009.

Kedy budete publikovať výsledky Vašej systémovej štúdie?

Publikovanie bude nasledovať hneď po prezentácii v Ženeve. Veríme, že to nezaberie opäť jeden celý rok, ako to bolo s publikovaním našej prvej skúšky v časopise New England Journal of Medicine v decembri roku 2007. Bola to len vnútro svalová štúdia, ktorej cieľom nebolo preukázať liečebný účinok. Aj tak sme ale boli mnohokrát citovaní inými výskumníkmi. náš nový rukopis predložíme zrejme opäť nejakému prestížnemu lekárskeho časopisu.

Pri ďalšej, tentoraz veľkej štúdiu so 100 až 150 pacientmi musíte byť presvedčení o tom, že systémove liečenie pomocou 2'O-metylov skutočne funguje.

Vnútro svalová lokálna štúdia, ako iste vieš, nám poskytla veľmi príjemné výsledky. Za predpokladu, že systémove štúdia nám dá rovnako príjemné výsledky, bude najdôležitejším ďalším krokom ukázať, že pôsobenie dystrofinu bude viesť k zlepšeniu funkčnosti. Koľko chlapcov skúšku podstúpi je ešte predmetom diskusií. Ale bude to väčšia skúška.

Bude to medzinárodná skúška? Veľmi sa zaujímate o možnosť účasti nemeckých pacientov. V Nemecku neprebíha príliš veľký výskum DMD. Jedinou výnimkou bola štúdia s cyklosporínom, ktorú vykonával Prof. Korinthenberg vo Freiburgu na 150 pacientoch.

Myslím si, že Nemecko by sa malo zúčastniť, pretože je to jedna z najväčších krajín Európy. Chceme ale vedieť, koľko pacientov je tam skutočne k dispozícii, a ktorí z nich žijú v blízkosti klinických centier, aby nemuseli cestovať na dlhé vzdialenosti. Chceme na

maximálnu možnú mieru znížiť trápenie účastníkov.



Hans Schikan GCP, PharmD.

Profesor Korinthenberg povedal, že na určenie toho, ktorí pacienti z Nemecka by sa mohli skúšky zúčastniť, by sa malo nazrieť do databanky TREAT-NMD. Asi 13% z možných 2 500 nemeckých pacientov by mohlo potrebovať preskočiť exón 51. Samozrejme, účasť bude závisieť aj na veku a od toho, či budú musieť byť schopní chôdze.

Áno, budeme počúvať rady TREAT-NMD. Stále diskutujeme o špecifických kritériách na účasť v skúške. To platí aj pre vek. Účelom skúšky je študovať na dobre zadefinovanej vzorke pacientov, či vykážeme významné zlepšenie funkčnosti svalov v porovnaní s použitím placebo. Do úvahy budú vzaté výsledky aktuálnej štúdie, ako aj výsledky iných skúšok, ako bola veľká skúška s PTC124.

Jeden z najdôležitejších výstupných parametrov v klinických skúškach pri nervovosvalových ochoreniach je štandardizovaný šesťminútový test chôdze, ktorý je pri tomto type skúšok rozšírený. Ak je toto jedným z výstupných parametrov, ktorý potrebujeme, potom by bola schopnosť chôdze jednou z požiadaviek na účasť v skúške. Ale ešte raz, doteraz sme sa definitívne nerozhodli.

Takže chlapci musia byť chodiaci, a to minimálne 6 minút vkuse?

Pravdepodobne áno, ale aj ja by som chcel niečo povedať (Hans Schikan). Prišiel som z firmy Genzyme a pracoval som s Myozýmom, čo je liek na Pompeho chorobu. Čo sme si všimli na rodičoch, ktorí chceli, aby sa ich deti zúčastnili klinickej skúšky - a čomu ja veľmi dobre rozumiem - bolo to, že keď bolo dieťa schopné prejsť určitú minimálnu vzdialenosť, tak niektoré rodiny svoje deti trénovali, aby splňali kritériá na účasť v skúške. Potom ale boli deti na začiatku skúšky veľmi dobré, no na konci už menej. To spôsobovalo nespoľahlivosť výsledkov.

Je teda dôležité, že o riadnych podmienkach skúšky diskutujeme. Aby sme dosiahli skutočne najlepšiu možnú štúdiu, musíme skutočne úzko spolupracovať - rodičovské organizácie aj vedci.

Akým spôsobom sa môžu zúčastniť nemeckí pacienti?

My sami nechceme vyberať pacientov. Ako sponzor skúšky ju navrhujeme spolu s vedcami. Potom sa nájdú určité klinické pracoviská, ktoré by nám mohli pri realizácii skúšky pomôcť, a ktoré majú riadne skúsenosti vo vykonávaní testov. Budeme musieť vedieť, koľko pacientov vhodných na preskok exónu 51 žije v ich okolí. Potom nie my, ale vedci a vyšetrovatelia na danom mieste začnú prehl'adávať danú populáciu pacientov a začnú vyberať chlapcov, ktorí sa zúčastnia skúšky.

Budete mať kvôli tejto veľkej skúške aj komisiu, podobne, ako to spravili pri svojich skúškach Briti?

Áno, je to štandardný spôsob koordinácie skúšky. Bude zriadená dohl'adová komisia a špeciálna bezpečnostná komisia, aby sa zabránilo chybám.

Bola už Vaša skúška schválená Európskou agentúrou EMEA?

Nepotrebujeme jej súhlas, ale súhlas etických komisií z tých krajín, v ktorých bude skúška prebiehať. V tomto momente nie je nevyhnutný celoeurópsky súhlas. Ale už sme s regulačnými autoritami diskutovali, aby sme zistili, aké by mohlo byť najlepšie plánovanie. Najskôr pozerajú na dizajn skúšky a keď už máme aj výsledky zo skorších štúdií, pravdepodobne od nich dostaneme súhlas oveľa jednoduchšie. Náš liek na preskok exónu dostal označenie tzv.

„orphan drug“². Preto máme pri tom najoptimálnejším navrhovaní štúdie od regulátorov veľkú podporu.

Máte tzv. prvý zoznam ôsmich exónov (exón 51 a sedem iných), pre ktoré by ste radi vyvinuli medikamenty vyvolávajúce ich preskok. Mali by ste pre každý z týchto exónov prejsť všetkými tromi štádiami klinických skúšok? Alebo regulátori svoje nároky na neskôr skúšané exóny zmiernia?

TREAT-NMD bude organizovať stretnutia s agentúrou EMEA, kde sa bude hovoriť o výstupných parametroch a snád' aj o potrebe opakovaného vykonávania celého procesu vývoja pre každý jeden exón. Snád' existujú spôsoby, ktoré umožnia rýchlejšiu dostupnosť všetkých nosičov na preskok exónu. Najdôležitejšou vecou je bezpečnosť našich pacientov, preto budú musieť byť predklinické testy vykonávané pre každý jeden exón. Dá sa ale predstaviť, že keď je stanovená bezpečnosť, tak sa môžu na základe určitej úrovne pôsobenia znovu objaveného dystrofinu prijať predpoklady o zlepšení funkčnosti svalov. Myslíme si, že je vynikajúce, že sa takéto rozhovory s regulátormi uskutočňujú, pretože pre vzácnejšie mutácie bude počet pacientov príliš nízky, takže bude prakticky nemožné vykonávať podobné skúšky pre iba 50 pacientov alebo aj pre menej. Mohli by dokonca vzniknúť námietky voči vyhľadávaniu pacientov so vzácnymi mutáciami.

Našou prvoradou prioritou je teraz preukázať, že preskok exónu 51 bude naozaj fungovať, a že bude viesť k zlepšeniu funkčnosti. Ak to tak bude, pomohlo by to urýchliť celý schvaľovací proces.

Ale môže trvať tri až štyri roky, kým sa dostanete do štádia, že regulátor povie „pokračujte, vyrobte to a predávajúte to“.

Vývoj akéhokoľvek lieku trvá dlhý čas, niekedy aj 15 rokov. Aj my už pracujeme s preskokom exónu dlhý čas, niečo cez desať rokov. Keď sa pozrieš, ako to postupuje, je tu určitá nádej, že naozaj už za niekoľko rokov tu budeme mať niečo, čo bude skutočne fungovať.

Máme tiež niečo okolo 20 000 iných génov. Aj keď Vám regulátori dovoľia pokračovať, keď im preukázate, že medikament nie je toxický, môže

² liek na vzácne ochorenia so špeciálnymi postupmi pri schvaľovaní klinických skúšok pred jeho uvedením na trh

sa neskôr stať niečo s niektorým iným génom.

Čo sa týka špecifickosti ľudského genómu, môžeme sa pozrieť na dnes známu postupnosť celého ľudského génu a môžeme skontrolovať, či sa nejaký z nami pripravených olíg pre väčšinu exónov dystrofínu nepripojí na sekvencie niekde inde v tomto genóme. Ak sa tak stane, jednoducho môžeme sekvenciu oliga o niečo predĺžiť alebo nebudeme toto konkrétne oligo používať vôbec.

Preskok ktorého exónu budete ďalej vyvíjať? 44?

Áno, bude to 44. Sme tesne pred spustením systémovej skúšky vo fáze I až IIA, ktorá je podobná súčasnej skúške s exónom 51. Nebudeme robiť lokálnu - vnútro svalovú - skúšku.

A čo iné exóny na Vašom prioritnom zozname? 45, 53, 46, 52, 50 a 43?

Teraz musíme sústrediť všetky naše zdroje na to, aby sme zaistili, že naše prvé produkty sa dostanú k pacientom. Spoločnosť potom môže rásť a my sa môžeme poobzerať po ostatných možnostiach preskoku exónov pri DMD alebo iných ochoreniach, ako aj na moduláciu RNA. Ale našou prioritou je skutočne uistiť sa, že sme čoskoro schopní pacientom niečo priniesť.

Používate 2'O-metyly, pretože s nimi máte veľa skúseností. Niekedy sa ale morfolína zdajú byť účinnejšie. A uverejnili ste štúdie, kde hovoríte, že oba typy sú v myšiach viac-menej rovnako účinné. Budete teda aj naďalej používať 2'O-metyly?

V našej štúdii z roku 2008 sme priamo porovnali účinnosť 2'O-metyllov a morfolínov pri preskoku exónu 23 v mdx myšiach. Pri preskoku tohto exónu sa javil morfolíno lepšie, ale treba si uvedomiť, že to bol model myši. Nevyzerá to ako pravdivé tvrdenie aj pri ostatných exónoch. Tiež sme sa pozreli na distribúciu a ukladanie zlúčenín v ostatných tkanivách. Videli sme, že morfolína sa viac ukladajú v obličkách a v pečeni. To zvyšuje riziko vedľajších účinkov. Preto sa teda stále lepšie cítime s 2'O-metylmi. A ani výsledky s ľudskými exónmi nám nedávajú dôvod na to, aby sme prešli k morfolínam.

2'O-metyly sa ľahšie dostávajú do srdca, nie?

Áno, vyzerá to tak. Ale aj toto bolo študované iba na myšiach. Musíme sa vystríhať

zovšeobecňovaniu údajov, ktoré sme doteraz získali z myšich modelov.

Existujú aj tri ďalšie typy antisense olíg. Nedávno bol publikovaný tretí typ - oktaguanidín.

Ak sa pozrieme späť o dvadsať rokov na všetky rôzne prístupy pri preskoku exónu pri DMD, tak uvidíme, že atraktívne boli viaceré výskumy. A mohli by existovať možno aj lepšie, ktoré dosiahnu lepšie výsledky. Ale optimalizovanie a modifikovanie týchto ďalších olíg bude tiež trvať niekoľko rokov.



Judith C. T. van Deutekomová, PhD.

A čo financovanie Vašej ďalšej veľkej skúšky? Bude všetko platiť Prosenza? Potrebujete ešte nejaké peniaze?

Peňazí nemáme dostatok, pretože momentálne netvoríme z výskumu žiaden zisk. Celý vývoj je veľmi nákladný. Máme množstvo top spoločností, ktoré sa zaoberajú rizikovým kapitálom, a ktoré nás podporujú a samozrejme máme pomoc Aktion Benni, Cure Duchenne a mnohých iných patientských a rodičovských organizácií. Stále však potrebujeme viac. Takisto aj pri „orphan“ liekoch je celý vývoj až po ich schválenie mimoriadne nákladný. A po schválení regulátorom nasleduje ďalší výskum, napríklad hľadanie veľkosti dávok na zlepšenie účinnosti. A to musí byť tiež financované. Áno, stále potrebujeme peniaze na dlhodobý rast Prosenzy, aby sme mohli v tomto výskume pokračovať.

Ale je pre ďalšie skúšky, o ktorých tu hovoríme, toto financovanie zabezpečené? Vo februári

tohto roku mi nemecká ministerka výskumu povedala, že ste dostali investíciu 18 miliónov €.

Tých 18 miliónov bola posledná investícia v decembri minulého roka. Ale na to, aby sme mohli daný liek registrovať, teda aby ho mohli začať používať prví pacienti, potrebujeme oveľa viac.

Máte okrem spomínaných spoločností aj súkromných investorov?

Áno, máme množstvo veľmi vážnych a etablovaných spoločností, ktoré nás podporujú. Sme presvedčení, že tak budú robiť aj naďalej. Chceme byť v dlhodobom horizonte stabilnou spoločnosťou. Naším cieľom je sprostredkovať liečbu pre maximálny počet pacientov.

Ale títo súkromní investori očakávajú návratnosť. Chcú niečo naspäť. Čo spoločnosti, ktoré Vám dávajú peniaze, musia sa im tieto peniaze vrátiť?

Boli by sme radi, keby výsledkom tejto práce, tohto partnerstva, bola efektívna liečba pre chlapcov. To by bola najväčšia návratnosť, v ktorú by sme snáď mohli dúfať, a ktorú by sme mohli pacientom ako aj ich organizáciám poskytnúť.

Aká drahá bude liečba preskokom exónu?

Mohli by sme sa pozrieť na liek spoločnosti Genzyme proti Pompeho chorobe. Je to liek pre menej ako 10 000 ľudí na celom svete. Tento liek bol na trh uvedený s cenou približne 300 000,- € na pacienta ročne.

Ne svete žije asi pol milióna chlapcov s DMD. Je to ľahké vypočítať, keď poznáte celkovú populáciu, pôrodnú krivku, priemerný vek a frekvenciu výskytu DMD.

Závisí to aj od toho, či budú všetci chlapci tak povediac dostupní. Mnohí žijú v krajinách bez optimálneho systému zdravotnej starostlivosti. Pompeho choroba sa dá ako príklad požiť pre krajiny západného sveta. Náklady na vývoj a výrobu sú samozrejme vysoké a je potrebné rozdeliť ich na všetkých dostupných pacientov, pretože čím menej pacientov s určitým ochorením, tým vyššie náklady na pacienta budú.

Pozrime sa na to aj z iného pohľadu. Liečba Pompeho choroby si vyžaduje vysoké náklady na pacienta. Nediskutuje sa o tom. Ak sa pozriete na skutočný počet pacientov, ktorí sú liečení, dopad

na celkový rozpočet na zdravotnú starostlivosť je pomerne nízky. Existujú ochorenia, pri ktorých sú desiatky tisíc pacientov liečených za určitú cenu. Existujú vzácne ochorenia, pri ktorých je veľmi málo pacientov liečených za oveľa vyššie náklady. Má sa pomáhať ľuďom s bežnejším ochorením viac ako tým, ktorí majú vzácne ochorenia? V prípade, že už sú dostupné vedomosti na rozbehnutie liečby vzácných ochorení majú ľudia s takýmto vzácnym ochorením rovnaké právo na liečbu ako ľudia s bežnejším ochorením.

A toto už bolo aj napísané?

Áno, ak sa pozriete na to, čo sa pokúša robiť Európska komisia, aby stimulovala spoločnosti do vývoja výskumu vzácných ochorení, tak už bolo prijatých mnoho krokov, ale mnoho práce sa ešte musí urobiť. V USA bol v roku 1983 opätovne prijatý zákon o „orphan“ liekoch, pred mnohými rokmi sa to celé začalo aj v Európe. V súčasnosti existuje v USA viac ako 3 000 oznámení o vývoji liečby pre vzácne ochorenia a asi 300 „orphan“ liekov je už pre pacientov dostupných. Ak sa pozriete do Európy, kde bola legislatíva prijatá oveľa neskôr, pre pacientov je dostupných asi iba 50 „orphan“ liekov. Spoločnosti však pracujú na viacerých podobných liekoch. Európa má teda čo doháňať. Potrebná je preto pokračujúca podpora lekárskeho výskumu „orphan“ ochorení.

Teraz sa pozrime do budúcnosti. Rodičia stále čakajú a mnohí si myslia, a dokonca to hovoria aj nahlas, že skutočne nezáleží na tom, či ešte pri použití antisense liekov existuje riziko. Dokonca aj keď tieto lieky nie sú na 100% bezpečné, tak DMD je také zlé a rýchlo postupujúce ochorenie, že pre svojich chlapcov potrebujú liečbu ešte predtým, ako pre nich bude úplne neskoro.

Musíme pracovať spoločne. Musíme pracovať s patientskými organizáciami, s lekármi, vyšetrovateľmi, s legislatívnymi autoritami a s akademickými výskumníkmi na univerzitách. Musíme pracovať s každým z nich, aby sme zaistili, že pacienti sa dostanú k lieku čo najrýchlejšie, akonáhle bude stanovená jeho bezpečnosť a účinnosť. Skutočne je potrebné, aby sme spolupracovali ako partneri.

Hovoríme o novej oblasti. Pred 20 rokmi neboli vzácne ochorenia, vrátane DMD, vôbec liečené. A dnes môžeme vidieť množstvo aktivít na nájdenie liečby pre tieto ochorenia, vrátane

DMD. Musíme sa uistiť, že hľadáme najoptimálnejšiu cestu ako sprístupniť ovocie výskumu a vývoja pacientom čo najskôr. Teda vzájomná spolupráca je prvoradá. A radi by sme rodičom povedali, že v našej spoločnosti si sami každý deň pripomínáme, že niekde vonku sú ľudia, ktorí čakajú na výsledky nášho snaženia. Veľmi sme si toho vedomí. Cítíme, že máme veľkú zodpovednosť. Na tomto poli je veľa hráčov, ktorých partnerstvo je podstatné a my sme iba jedným z nich. Vyviníme maximálne úsilie, aby sme - dúfajme - v priebehu niekoľkých rokov priniesli pacientom niečo, čo im pomôže. Vo vývoji liekov sa nedá „železo zlomiť holými rukami“, ako hovoríme v Holandsku. Aby sme napredovali, musíme postupne vykonať množstvo krokov.

Podľa môjho názoru je technika preskoku exónu asi najďalej spomedzi približne 40 iných techník, o ktorých viem. Keď sa s bežnými ľuďmi rozprávam o génovej technológii, tak sú vystrašení zo všetkého, čo je so slovom gén spojené. Potom im však poviem: „ Čo by ste robili, keby ste mali chlapca s DMD, cystickou fibrózou alebo dokonca s rakovinou, pre ktorého by to bola jediná pomoc? “.

Preskokom exónu nemeníme gén samotný, iba meníme poškodenú genetickú informáciu, mRNA. Vlastne ju opravujeme.



Henry a Emil

Určite viete, že som vo februári dostal od nášho prezidenta Horsta Köhlera nemeckú medailu za zásluhy (Bundesverdienstkreuz). Zistil som, kto

pred tromi rokmi požiadal prezidenta, aby mi ju udelil. Bola to rodina s dvoma chlapcami s DMD. Jeden má šesť rokov a druhý tri roky. Potom, ako bol diagnostikovaný prvý chlapec, podstúpila matka genetický test, ktorý ukázal, že nie je nositeľkou DMD. A aj napriek tomu sa jej narodil druhý chlapec s DMD. Dalo by sa predpokladať, že má mozaicizmus zárodočných buniek s a bez mutácie. Takýto genetický mozaicizmus sa nedá diagnostikovať, avšak znamená len asi 10% riziko opakovania ochorenia.

Teraz mám možnosť rozprávať sa s množstvom politikov na vysokých miestach, ktorí sa starajú o deti so vzácnymi ochoreniami. Rozprával som tiež s ministerkou zdravotníctva Ullou Schmidtovou a ministerkou pre výskum Annette Schavanovou, ako aj so šiestimi členmi Bundestagu, nášho parlamentu. Všetkým týmto vplyvným ľuďom som povedal, že potrebujeme asi 2 milióny € na našu veľkú skúšku s nemeckými účastníkmi. Oni ale iba povedali, že musíme prejsť všetkými bežnými byrokratickými postupmi. A to by mohlo trvať roky. Čo mám ešte urobiť preto, aby som politikov presvedčil? Môžem im písať a s niektorými sa môžem aj priamo stretnúť.

To, čo už v súčasnosti robíš a spôsob, akým píšeš a rozprávaš o ochorení a o tom, čo sa deje na poli výskumu, už teraz vlieva rodinám novú nádej.

Som veľmi opatrný v tom, aby som v nich vyvolával falošné nádeje.

To je najdôležitejšie. A preto sme aj mi veľmi opatrní v tom, čo povieme. No získať väčšie verejné povedomie o DMD je tiež veľmi dôležité.

Tu môžeme spomenúť veľmi úspešnú akciu s názvom Theleton, ktorá prebieha vo Francúzsku a v USA.

Francúzska asociácia AFM je veľmi aktívna. Každý rok im prinesie Theleton viac ako 100 miliónov €. Sponzorujú aj rôzne spoločnosti a pomáhajú im na poli svalových ochorení.

Naša organizácia, Aktion Benni & Co. bola pomenovaná po Bennim Overovi, ktorý má dnes 20 rokov a nedarí sa mu veľmi dobre. Navrhol som tento názov jeho rodičom, keď rozbiehali činnosť organizácie v čase, keď mal Benni asi dva alebo tri roky. Všetko úsilie tejto rodiny a

d'alších 700 rodín, ktoré k nám teraz patria, bolo a je získať peniaze na výskum. Otázkou je tiež to, čo môžu samotní rodičia v skutočnosti dosiahnuť? Skúsia naškrabať asi 500 €, darujú ich organizácii Benni & Co. a potom väčšinu z týchto peňazí dostanete Vy. Ak sa pozriete na tých 18 miliónov, ako môže v skutočnosti pomôcť 500 alebo 1 000 €?

Sme skutočne veľmi radi za akúkoľvek podporu, ktorá sa nám dostáva pri našom úsilí nájsť liečbu na DMD. Každý príspevok môže pomôcť. Spoločne, ako partneri, snád' dokážeme nájsť riešenie na DMD.

Ďakujem za rozhovor, aj v mene rodičov a všetkých tých, ktorí ho budú čítať.

Hans GCP Schikan, PharmD.

Chief Executive Officer (generálny riaditeľ)

h.schikan@prosensa.nl

Judith C.T. van Deutekom, PhD.

Head of Research (vedúca výskumu)

j.vandeutekom@prosensa.nl

Prosensa Therapeutics BV

Wassenaarseweg 72

2333 AL Leiden

Holandsko

www.prosensa.nl

Günter Scheuerbrandt, PhD

Im Talgrund 2, D-79874 Breitenau, Germany

Tel. *49-7652-1777

E-Mail: gscheuerbrandt@t-online.de

Internet: www.duchenne-information.eu

Pre potreby Organizácie muskulárnych dystrofiíkov v SR

Preložil: Filip Zeman

Preklad neprešiel odbornou kontrolou.