

Dos entrevistas.

Pruebas clínicas para omitir el exón 51 como una terapia para distrofia muscular Duchenne.

Introducción por el Profesor Reinhardt Rüdell, de la Universidad de Ulm, Alemania.

La distrofia muscular es una de las más malas enfermedades del mundo. Su forma más común, nombrada a honor del médico francés Guillaume Duchenne, se hereda con un rasgo recesivo, ligado al cromosoma X (un modo de herencia tal vez más conocido de su existencia también en la hemofilia): las madres son las transmisoras de la enfermedad, y sus hijos varones son los pacientes afectados. La distrofia muscular Duchenne es el trastorno monogenético más común de la infancia - aproximadamente uno de cada 3,500 niños se ve afectado, y nuevas mutaciones son relativamente comunes. La enfermedad conduce a una pérdida bastante rápida de la fuerza de todos los músculos esqueléticos, los niños afectados usan silla de ruedas al final de la primera década de vida, y, antes de la introducción de la ventilación asistida, solían morir de insuficiencia respiratoria antes del final de la segunda década. Lo peor de todo es que, hasta ahora, no hay una verdadera cura alguna.

Durante más de 100 años después de su primera descripción, no sabíamos la patología de esta terrible enfermedad, pero esperábamos que con el descubrimiento del gen responsable que estaba mutado, y con el descubrimiento del producto desconocidos de su gen, el tratamiento de la enfermedad seguiría inmediatamente.

Ahora han pasado más de 20 años que el gen fue detectado, y poco después que su producto génico se encontró, y todavía no tenemos cura el día de hoy.

Esto es indignante para muchos de los padres de los niños con Duchenne que desesperadamente esperan la promesa de tratamiento mientras ven a sus hijos deteriorarse. ¿Por qué la investigación progresa tan lentamente? Durante mucho tiempo, realmente no hubo mucha investigación en el tratamiento de la distrofia muscular, porque los investigadores no sabían desde que ángulo atacar la enfermedad: todos los muchos productos farmacéuticos clásicos probados demostraron ser inútiles.

Ahora, con el advenimiento de la biología molecular, la intensa investigación al menos a reconocido varias posibles rutas junto con nuevas formas de tratamiento se podrían desarrollar. Pero cada una de estas rutas resultó ser de piedra, que serán mucho más lentas de negociar que cualquiera que los investigadores y los médicos habían previsto. Los padres se volvieron desesperados o furiosos.

En esta situación, Günter Scheuerbrandt, un bioquímico alemán que se había durante mucho tiempo comprometido con el desarrollo y la aplicación de un método sencillo para el diagnóstico precoz de la distrofia muscular, decidió asumir un papel que podría compararse a la vez como un intérprete y un confortador de la comunidad en espera de pacientes y padres.

Ellos - experimentando las cuestiones del cuidado de cada día de los enfermos - no entendían lo que estaba sucediendo en la escena de la investigación. Que marchaban

a través de un túnel sin ver ninguna luz. Nadie les explicaba, por qué la investigación era tan inesperadamente larga. Günter, sin embargo, se tomó la tarea de escribir cartas en las que las dificultades de la investigación se explicaban en un lenguaje comprensible también para los no doctos, y por lo menos les dio la tranquilidad de que su grito angustiado de las arduas investigaciones se escuchó.

Para componer estas cartas, Günter desarrolló su método de asistir a la mayoría de las reuniones de investigadores relevantes y entrevistar ahí a los protagonistas sobre sus logros, sus obstáculos, sus propias esperanzas. Entonces transcribió estas entrevistas, envió los textos resultantes a los respectivos entrevistados para su aprobación y luego distribuidos a través de correo electrónico, en su página web y en conferencias en las reuniones de las asociaciones de padres.

Esta actividad beneficiosa, a partir de la cual los pacientes, padres, médicos, así como los investigadores continuamente se están beneficiando, recientemente ha sido reconocida tanto por los padres como investigadores. Tras la designación de una pareja alemana de padres de Duchenne le fue concedida la Bundesverdienstkreuz (Cruz Federal del Mérito) por el Presidente de la República Federal de Alemania en febrero de 2009. Sólo un mes más tarde, recibió de la Academia Italiana Gaetano Conte para la Investigación del Músculo Estriado, es decir, los doctores y la institución de investigadores, el Premio Gaetano Conte 2009, el nombre del médico italiano que fue el primero en describir la distrofia muscular.

Este último premio fue otorgado a él en la reunión de la Sociedad Mediterránea de Miología en Chipre en marzo de 2009. Después de la ceremonia, encontró el tiempo para entrevistar a la Profesora Kate Bushby, Director de la red europea de investigación neuromuscular TREAT-NMD, sobre el estado actual del desarrollo de una terapia de distrofia muscular utilizando oligonucleótidos en antisentido (AO). No mucho más tarde, en una reunión alemana de padres, también se entrevistó con los doctores Hans Schikan y Judith van Deutekom, CEO y Director de Investigación, respectivamente, de la empresa farmacéutica holandesa Prosensa, que participan en el desarrollo comercial de AONs para el tratamiento de la distrofia muscular.

Lea las siguientes dos últimas entrevistas de Günter que le pondrán al día de donde está la investigación actual y, al mismo tiempo, ilustra el método de Günter Scheuerbrandt de traducir los conocimientos, logros, problemas y esperanzas de los investigadores al lenguaje de las personas no doctas a quienes ha enseñado mientras tanto una gran cantidad de bioquímica molecular.

El Prof. Dr. Dr.h.c. Reinhardt Rüdell era, hasta su jubilación hace cinco años, director del Departamento de Fisiología General en la Universidad de Ulm, Alemania, donde realiza investigaciones sobre varias enfermedades musculares, en particular sobre las enfermedades

hereditarias de excitación muscular. Durante muchos años fue presidente de la asociación de distrofia muscular alemana, DGM, y presidente de la EAMDA, la Alianza Europea de Asociaciones de Distrofia Muscular. Él todavía está participando activamente en la escritura y hablar pública-

mente de los problemas y esperanzas de los hombres, mujeres y niños que sufren de una de las muchas enfermedades musculares. Él mismo tiene una, una atrofia muscular, por lo que él sabe lo que significa vivir y trabajar en una silla de ruedas. GS

Entrevista a la Profesora Kate Bushby Coordinadora de TREAT-NMD, Newcastle upon Tyne, RU

Grabé esta entrevista en Nicosia en Chipre por mi, **Guenter Scheuerbrandt** PhD., el 21 de marzo de 2009 en el 9º Congreso de la Sociedad Mediterránea de Miología. El siguiente texto es una versión abreviada y editada de la entrevista hablada. Ha sido aprobada por Kate Bushby para usted, los pacientes, sus familias y sus cuidadores. Mis preguntas están escritas en cursiva, las respuestas de Kate Bushby están en letra normal.

Pruebas clínicas locales y sistémicas para omitir el exón 51 del ARNm en chicos con Duchenne han sido y están siendo realizadas por la compañía holandesa Prosensa en Leiden, Liuven, y Gotemburgo, y por la empresa norteamericana AVI BioPharma en Londres y Newcastle con la ayuda del Consorcio MDEX del que usted es un miembro líder. El Profesor Rudolf Korinthenberg en el Hospital Infantil en Freiburg me dijo que está dispuesto a ayudar ya sea Prosensa o AVI a realizar las próximas grandes y pivotaes pruebas clínicas con su organización de 10 centros clínicos alemanes.

La red TREAT-NMD, en la que Rudolf y su equipo son un socio clave, está muy satisfecha con el nivel de interés de la industria en la red, en particular para las consultas de viabilidad y estudios en relación con el futuro. Sería fantástico si estos futuros estudios fueran coordinados por el equipo de Rudolf.

Si las empresas obtienen fondos exteriores de fuentes públicas como departamentos de salud más o menos ¿No habrá problemas cuando se gane dinero?

A menudo existe la colaboración entre las compañías farmacéuticas y los financiadores públicos para el desarrollo de fármacos. Que contribuye a hacer avanzar el proceso.

Porque obtuve la medalla al mérito de Alemania por mis informes de nuestro presidente Horst Köhler, ahora puedo hablar con algunos políticos alemanes de alto nivel. Yo les dije que vamos a necesitar alrededor de dos millones de euros para un gran ensayo con 100 niños con Duchenne. Pero parece ser muy difícil conseguir cualquier cosa fuera de la manera normal de las aplicaciones, y que lleva años.

Sí, obtener dinero público toma mucho tiempo, y también las compañías farmacéuticas tienen que ponerse de acuerdo que vayas por el camino de acceso a los fondos públicos para un proyecto de colaboración. Como usted sabe, la omisión de exón es principalmente hecha por Prosensa y AVI. Ellos son el desarrollador de la tecnología y los que eligieron hacer estas pruebas en curso. Realmente espero que las asociaciones se desarrollen, lo que permitirá el desarrollo de nuevos ensayos en el futuro.

Vi en un comunicado de prensa de AVI de que su prueba local había sido terminada, y que los resultados están disponibles ahora.

Los resultados se han redactado. Nuestro manuscrito se encuentra en proceso de ser presentado. La publicación

debe salir pronto.

Sus resultados son positivos, ¿o no es así? ¿Son mejores que los resultados holandeses en su prueba local que se publicaron a finales de 2007 en el New England Journal of Medicine?

Sí, nuestros resultados son positivos. Realmente no podemos compararlos con los resultados holandeses, porque la forma en que hicimos la prueba fue ligeramente diferente. Por ejemplo, se nos permitió tomar una biopsia del mismo músculo EDB del chico de la otra pierna. Un músculo se inyectó con el fármaco antisentido y el otro con sólo una solución salina, para tener un control. El control es muy importante, porque hay un antecedente de nivel de distrofina en algunos pacientes con Duchenne. Es necesario determinar que lo que estamos viendo tras el tratamiento es definitivamente más elevado que el antecedente. Con la dosis baja, nuestros resultados no eran tan buenos, pero con la dosis 10 veces más alta, fueron mucho mejor. Distrofina fue visible en una parte importante de las fibras musculares.

Su próxima prueba, la sistémica, ya se ha iniciado. De lo que dijo Francesco Muntoni en la reunión de Action Duchenne en Londres el pasado mes de noviembre, he calculado que este estudio estará listo aproximadamente en el mes de agosto de este año. ¿Puede ya ser dicho algo?

La prueba se finalizara después de agosto, pero esperamos que estará lista este año. Dos pacientes se han inyectado hasta el momento. Por lo tanto, es un poco pronto para decir algo.

¿Y harán múltiples biopsias para ver que tanto el fármaco es activo en posiblemente todos los músculos?

No, no se nos permitió eso. Habrá sólo una biopsia después, del bíceps. Esto se compara con una biopsia tomada antes del tratamiento.

¿Espera alguna mejoría de la función muscular?

No realmente. Pero porque tenemos que comprobar que los músculos no están dañados por el tratamiento, medimos la función y fuerza muscular. Pero este no es un ensayo de eficacia. Dura sólo 12 semanas.

¿Qué va a pasar después, se necesita otra prueba?

Sí, y será una prueba controlada, una prueba en la que tenemos que utilizar un placebo para determinar la fiabilidad de la eficacia.

¿Y esto no se puede hacer junto con los holandeses para comparar los dos tipos de fármaco al mismo tiempo?

Desde el punto de vista académico tendría mucho sentido. Pero no creo que las empresas hicieran eso. Lo más probable es que en lugar de eso completen sus ensayos independientemente.

¿Pero uno entonces no puede necesitar dar placebo a muchos menos niños?

Posiblemente, podría depender del diseño del ensayo. Es más probable que cuando ambos medicamentos estén listos y en el mercado, los académicos pueden hacer una comparación.

Los holandeses han publicado un documento sobre la comparación de los dos tipos de fármaco donde ellos dicen que su efecto es aproximadamente el mismo.

Eran ensayos realizados en el laboratorio y con ratones, no con seres humanos. Y esa no es la respuesta final. Sin embargo, es muy tranquilizador ver promesa con ambos fármacos.

Los holandeses tienen una así llamada primera lista para los próximos exones que se omitirán. ¿No dijo AVI en su comunicado de prensa que su próximo exón cuya omisión se desarrollará será el exón 50?

Al parecer es probable este sea el caso. Ellos me han dicho que están buscando en las delecciones de los diferentes pacientes para determinar el próximo grupo importante de pacientes cuyos exones deben ser omitidos.

¿Esto ya no se ha hecho por Annemieke Aartsma-Rus en Leiden?

Nuestra lista es ligeramente diferente, porque se basa en los resultados del registro mundial TREAT-NMD. Alrededor de 30 países están asociados con TREAT-NMD para contribuir a la base de datos mundial de DMD que en la actualidad tiene más de 8,500 registrantes. Todos los pacientes incluidos en estos registros están interesados en participar en los ensayos, y alguna información clínica básica sobre ellos también está disponible. Una revisión de la información estará disponible en el sitio web de TREAT-NMD muy pronto.

¿Se necesitan nuevas aprobaciones para la próxima prueba?

Por cada prueba, es necesaria una aprobación específica. De la prueba local hasta la sistémica fue poco difícil. Fue más rápido que para la primera prueba en la que había un nuevo fármaco y una nueva tecnología. La aprobación de la segunda, la prueba sistémica, fue mucho más fácil para nosotros.

¿Cree usted que para los próximos pasos será también más fácil?

Sí, será más fácil. Los reguladores no habrían aprobado una primera prueba si no había una perspectiva. Por lo tanto, es importante que haya más pruebas en trámite. Vamos a discutir la regulación del tratamiento en antisentido con las agencias EMEA y FDA en el próximo otoño en una reunión liderada por TREAT-NMD.

Por lo tanto, las conversaciones están en curso, y ¿cómo se ven? ¿Están los reguladores interesados?

Estamos hablando con ellos, pero no sabemos qué va a pasar. Pero seguro, que están interesados en ayudarnos.

¿Quiénes son las personas que deciden aprobar o no una prueba clínica?

Son muy competentes farmacólogo y pediatras. Son personas con experiencia. Sabemos esto de los debates acerca de los ensayos para atrofia muscular espinal.

¿AVI no trata de hacer sus pruebas en los Estados Unidos también?

Estoy segura de que ellos tienen planes para trasladar sus ensayos a los EUA, también. Hasta ahora, la FDA en los Estados ha sido menos fácil de allegar sobre esta cuestión que la europea EMEA.

¿Es esa la razón por la que están haciendo las dos pruebas en el Reino Unido?

Sí, en parte.

En las próximas pruebas, ¿pueden niños desde fuera del Reino Unido participar?

Para la presente prueba, no creo que sea práctico venir de otro país, porque los niños tienen que estar allí cada semana para sus inyecciones. Tienen que tomarles un montón de muestras de sangre. Las familias tienen que vivir cerca de los centros clínicos. Sería mejor tener más centros de ensayo en otros países, especialmente a medida que avanzamos en estudios de eficacia. Sitios posibles de prueba se están identificando y seleccionando por TREAT-NMD. Vemos cómo es complicado tomar parte en una prueba con la prueba de PTC. Las familias tienen que poner su vida en suspenso, incluso si viven cerca. Incluso para ellos es difícil participar.

Tengo pedidos de todo el mundo. Incluso personas procedentes de Siberia y Argentina de que les gustaría ir.

Puedo imaginarlo, pero deben darse cuenta de que las pruebas sólo son pruebas. En las pruebas de eficacia, su niño puede incluso recibir placebo. Es posible que no les ayude y puede haber efectos secundarios imprevistos. Las pruebas son realmente un trabajo duro.



Profesora Kate Bushby, MD.

Siempre se los digo a ellos, que los niños participantes no reciben ningún beneficio directo. Pero si permanecen en contacto conmigo, tendrán mis informes. Tengo más de 1,000 direcciones en listas de correo electrónico en Inglés, Alemán y Español, de manera que puedo encontrarlos rápido cuando esté listo algo para sus hijos.

Yo diría incluso que la gente en las pruebas esta casi en desventaja. Porque tienen que pasar por un problema

para llegar a algo que todo el mundo se beneficiara de el más tarde, siempre que se demuestre que funciona. Estamos muy agradecidos de hecho con las familias y los niños que se toman todo el tiempo y esfuerzo en participar en estos estudios, lo que realmente espero mueva las cosas hacia adelante para todos.

¿Puede decir sobre cuánto tiempo tomará hasta que el primer fármaco para omitir el exón-51 estará listo? Gerard Platenburg había dicho en mi entrevista con él el pasado mes de julio en Filadelfia, que tomaría unos cuatro años.

Sí podría ser algo como eso. Pero es muy difícil dar incluso una estimación.

Si uno pudiera saltar casi todos los exones, se podría tratar el 83% de todos los niños con Duchenne. Pero hay otras posibilidades de tratamiento, como aumento de la utrofina, que luego podría incluso ser combinado con omisión de exón.

Sí, este tipo de combinación sería una forma de mejorar la eficacia. Para el desarrollo de fármacos antisentido potenciales para pequeños grupos objetivo, tal vez algunos inversores privados o fundaciones podrían proporcionar los fondos para el desarrollo de fármaco de omisión de exón para pequeños grupos de pacientes, si las empresas comerciales no pueden hacer esto.

Y ¿Los morfolinós son más caros que los 2'O-metilós?

Ambos son costosos. La compañía Genzyme comercializa su medicamento para la rara enfermedad neuromuscular de Pompe por muchos miles de dólares por año. Nadie sabe si la omisión de exón podría ser igual de cara, o podría ser mucho más barata. Si los ensayos sistémicos producen resultados espectaculares, entonces quizás, algu-

nos inversores privados a la larga vendrán. Pero si no son espectaculares, esto podría no suceder. Hasta ahora todo es solo un experimento para un gran grupo de nuevos medicamentos. El PTC124 es diferente, es sólo una pequeña molécula que el fabricante ha de cuidar.

Y sólo en el 15% de los pacientes. ¿El PTC124 está realmente funcionando?

Nadie sabe aún. Tenemos que esperar hasta el final de la prueba.

A veces me contactan pacientes con Becker. Ellos ya están donde los niños Duchenne quieren estar. Pero los métodos farmacológicos pudieran ayudarlos a ellos.

Sí, eso es cierto. Pero ellos quieren mejorar su situación también.

Gracias por responder a mis preguntas. ¿Podría concluir esta entrevista con algunas palabras finales a los pacientes con Duchenne y sus familias que lean esta entrevista?

Sólo quisiera decir que hemos esperado durante muchos años para poder hablar de las pruebas clínicas en curso. Esta es una muy emocionante nueva era para esta condición.

Professor Kate Bushby, MD.

TREAT-NMD Coordinator
Institute of Human Genetics
University of Newcastle
International Centre for Life
Newcastle upon Tyne, NE1 3BZ, Reino Unido
kate.bushby@newcastle.ac.uk
www.treat-nmd.eu

Entrevista a Hans Schikan PharmD, Jefe Ejecutivo Oficial, y Judith van Deutekom PhD, Jefe de Investigación, Prosensa BV, Leiden, Holanda.

Esta entrevista fue grabada por mí, **Guenter Scheuerbrandt PhD.**, el 16 de mayo de 2009 en la reunión anual del Parent Project Muscular Dystrophy alemán **Aktion Benni & Co.** en Bochum, en Alemania. El siguiente texto es una versión editada y abreviada de la entrevista hablada. Ha sido aprobado por los Dres. Schikan y van Deutekom para la información de los pacientes, sus familias y cuidadores. Mis preguntas están escritas en cursiva, las respuestas en letra normal.

La técnica de omisión de exón y el estado actual de las pruebas clínicas para omitir el exón 51 en el ARN mensajero del gen de la distrofina humana, se describen en detalle en mi nuevo informe de investigación que se puede ver en mis páginas de internet

www.duchenne-information.eu y los lectores de la entrevista deberán ver primero ese informe. Aquí, me gustaría debatir sobre el futuro, el desarrollo posterior de su acercamiento de omisión de exón para una terapia de distrofia muscular Duchenne.

Por lo tanto, vamos a comenzar con la segunda prueba clínica, la sistémica, en el que los fármacos potenciales, los oligos en antisentido, fueron inyectados en la circulación sanguínea de los niños. ¿Este proceso ha sido terminado ya?

Todos los 12 niños han sido tratados con inyecciones subcutáneas y todas las biopsias se están tomando. Todos

todavía estamos validando los resultados, analizando las biopsias y las muestras de sangre. Para obtener todos los datos juntos tomara un par de meses.

Esta será una prueba sistémica para ver si los oligos en antisentido han llegado a todos los músculos, también los del corazón y la función pulmonar. ¿Obtendrán biopsias tras el tratamiento de varios músculos?

Sólo se hará biopsia de un musculo, el músculo tibialis anterior de la espinilla para mantener la carga para los muchachos al mínimo como sea posible. Si nos encontramos con nuevos distrofina allí, podemos concluir que la nueva distrofina se expresa, sintetiza, en otros músculos también.

Pero usted no tiene una prueba científica de que todos los músculos tienen nueva distrofina.

Eso es verdad. Usted tendría una verdadera prueba científica si demuestra mejoría de la función muscular en cada músculo. De nuestros estudios sistémicos en ratones,

sabíamos que había expresión de distrofina en todos lados. Además, antes de entrar en este estudio, encontramos correctos efectos de omisión de exón en diferentes tejidos en los monos que se utilizaron para llevar a cabo el necesario estudio de toxicidad. Que nos dio la sensación de confianza de que los oligos se extiendan por todo el cuerpo en los pacientes.

Pero, ¿usted medirá la función muscular, también? ¿Ha visto una mejora?

Es demasiado pronto, ya que sólo se han aplicado cinco inyecciones. Esto se crea con un estado de equilibrio después de un cierto tiempo, y no hemos alcanzado aún ese nivel. Sería demasiado pronto para sacar conclusiones allí. En el próximo ensayo de gran tamaño, tendremos la posibilidad de medir de manera efectiva la función muscular.

Así que en este momento, ¿no hay realmente una mejora de la función?

Bueno, no queremos crear ninguna esperanza si no tenemos todos los datos. Salir demasiado pronto con todos los datos sin haberlos analizado en profundidad no estaría justificado. Esperamos presentar los datos en la reunión de la Sociedad Mundial de Musculo en Ginebra en septiembre.

¿Cuándo va a publicar los resultados de su prueba sistémica?

La publicación seguirá después del anuncio en Ginebra. Esperamos que no tenga de nuevo que pasar un año, como la publicación de nuestro primer ensayo publicado en el New England Journal of Medicine en diciembre de 2007. Pero eso fue un estudio intramuscular que no pretendía demostrar beneficios clínicos. Sin embargo, tenemos un montón de citas por otros investigadores. Probablemente vamos a presentar nuestro nuevo manuscrito de nuevo en una de las principales revistas médicas.

Ahora, para el próximo estudio más amplio y con 100-150 pacientes, debe tener la certeza de que el tratamiento sistémico con los 2'O-metilos realmente funciona.

La prueba intramuscular, la local, ha dado muy buenos resultados. Esperamos que la prueba sistémica también de buenos resultados, el más importante siguiente paso será demostrar que la expresión de distrofina conducirá a la mejora funcional. Cuántos niños serían tratados ahora está en discusión, pero será una gran prueba.

Esta será una prueba internacional, ¿sí? Estamos muy interesados de que pacientes de Alemania participen. No hay mucha investigación de Duchenne hecha en Alemania. Una excepción fue el estudio con ciclosporina en Friburgo que el Profesor Korinthenberg realizo con 150 pacientes.

Creo que Alemania debería incluirse porque es uno de los países más grandes en Europa. Pero queremos saber cuántos pacientes están disponibles y hay que vivir cerca de una clínica, de modo que no tengan que viajar largas distancias. Queremos reducir al mínimo la carga de la participación en la mayor medida posible.

El Profesor Korinthenberg dice que para determinar qué pacientes alemanes podrían participar se debe mirar en los bancos de datos TREAT-NMD. Alrededor del 13% de los posiblemente 2,500 pacientes alemanes necesitaría omitirse el exón 51. Pero, obviamente, la participación dependerá de su edad y todavía es capaz de caminar.

Sí, vamos a escuchar el consejo de TREAT-NMD. Estamos aún discutiendo los criterios de inclusión que

serán específicos. Esto también cuenta para los criterios de edad. El objetivo del ensayo es estudiar en una muy bien definida población de pacientes si podemos demostrar mejora funcional significativa en comparación con un placebo. Y los resultados del presente ensayo se tendrán en cuenta y también los de otros ensayos, como el grande con PTC124.

Uno de los más importantes parámetros de resultados en ensayos clínicos para enfermedades neuromusculares es la prueba estandarizada de 6 minutos caminando, que es ampliamente utilizada en muchos ensayos para enfermedades musculares. Si este es uno de los parámetros de resultados que necesitamos, entonces, la ambulación sería un requisito. Una vez más, no hemos hecho nuestra decisión final aún.



Hans GCP Schikan, PharmD

Así que los chicos deben ser ambulantes y capaces de caminar durante 6 minutos.

Sí, probablemente, pero me gustaría hacer un comentario; Yo (Hans Schikan) vengo de Genzyme y solía trabajar allí con Myozyme el fármaco contra la enfermedad de Pompe. Una de las cosas que encontramos cuando los padres querían que sus hijos participaran en los ensayos clínicos – de los que yo entiendo muy bien - y cuando había un cierto mínimo de distancia a caminar, algunas familias entrenaron a sus hijos para llegar a ser elegible para la prueba. Pero entonces los niños eran muy buenos al principio pero luego lo realizaban menos bien, y esto hace a los resultados poco fiables.

Por lo tanto, es importante que discutamos las condiciones adecuadas para la prueba. Y realmente debemos trabajar en estrecha colaboración, las asociaciones del paciente y los investigadores para llegar al estudio de la mejor manera posible.

¿De qué manera pueden participar los pacientes alemanes?

No vamos a seleccionar a los pacientes nosotros

mismos. Como patrocinadores de la prueba, vamos a diseñarla junto con los investigadores. Entonces, algunos sitios clínicos serán identificados, lo que podría ayudarnos a realizar la prueba y tener la experiencia correcta para hacer las mediciones. Tenemos que saber cuántos pacientes viven en sus alrededores, que son elegibles para omitir el exón 51. Los investigadores allí, no nosotros, entonces empezaran a buscar en esa población de pacientes y seleccionar a los niños que serán invitados a participar.

¿Va a haber también un comité para este gran ensayo como los británicos tienen para sus ensayos?

Sí, esa es la manera normal de la coordinar una prueba. Habrá un comité de supervisión, y un comité de seguridad especial para evitar cualquier error.

¿Su prueba ya ha sido aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos EMEA?

No necesitamos la aprobación de la EMEA, pero sí de los comités éticos en los distintos países en los que la prueba se hará. No hay una aprobación pan-Europea necesaria en este momento. Pero ya hemos tenido conversaciones con las autoridades reguladoras para ver cuál podría ser la mejor planificación. Vemos el diseño desde el principio, y si tenemos los resultados de un estudio anterior, es probable que diga "adelante" con más facilidad. Nuestro fármaco de omisión de exón ha recibido una designación de fármaco huérfano. Por lo tanto, es un gran apoyo por las autoridades reguladoras que nos ayudara a diseñar el estudio de la forma más óptima.

Usted tiene una llamada "primera lista" de 8 exones, 51 y 7 otros, para los que le gustaría desarrollar fármaco de omisión. ¿Tienen que pasar por todas las tres fases de ensayos clínicos cada uno de estos exones? O ¿las autoridades reguladoras relajan los requisitos para los posteriores?

Habrán reuniones, organizadas por TREAT-NMD, con la EMEA para analizar los resultados y parámetros y también si todo el desarrollo clínico se repetirá para cada exón. Quizás hay maneras en la que todos los agentes de omisión de exón se puedan volver disponibles más rápidamente. Lo más importante es la seguridad de nuestros pacientes, por lo tanto estudios pre-clínicos de seguridad se han hecho para cada exón. Pero uno se puede imaginar, cuando la seguridad está establecida, que una mejora funcional puede suponerse cuando un cierto nivel de expresión de distrofina se ha encontrado. Pensamos que es excelente que estas discusiones se están llevando a cabo, porque para las más raras mutaciones, el número de pacientes será tan pequeño que será prácticamente imposible hacer una aplicación normal de sólo 50 pacientes o menos. Uno también tendrá dificultades para localizar a los pacientes con mutaciones muy raras.

Nuestra máxima prioridad es ahora mostrar que la omisión del exón 51 realmente funciona y va a conducir a un mejora funcional. Si es que existe, ayudaría a acelerar todo el proceso de aprobación.

Pero podría tomar 3 o 4 años para tener a la omisión del exón-51 en el punto que los reguladores digan "vayan delante, háganlo y comercialícenlo".

El desarrollo de cualquier fármaco toma mucho tiempo, a veces 15 años. Ya estamos trabajando con la omisión de exón por un largo tiempo, más de 10 años. Si usted mira cómo va el desarrollo, hay base para la esperanza que, en efecto, dentro de pocos años, habrá algo que realmente

funcione.

Tenemos unos 20,000 genes. Incluso si las autoridades les permiten seguir adelante después de que primero demostraron que no es tóxico, algo puede suceder más tarde con uno de los otros genes.

En cuanto a la especificidad en el genoma, podemos ver ahora en la conocida secuencia de todo el genoma humano y comprobar si uno u otros oligos en antisentido que preparamos para la mayoría de los exones de la distrofina, pudieran unirse a las secuencias en el resto del genoma. Si es así, se podría alargar su secuencia un poco o no usar ese particular oligo para un desarrollo posterior.

La omisión de cual exón desarrollarían después, ¿el 44?

Sí, el 44, estamos a punto de iniciar una fase I-II de prueba sistémica similar a la actual prueba del exón 51. No vamos a hacer la prueba local, intramuscular.

¿Qué hay de los otros exones 45, 53, 46, 52, 50, y 43 en su lista de prioridades?

Realmente tenemos que destinar todos nuestros recursos a garantizar que los primeros productos puedan llegar a los pacientes. La empresa puede crecer y podemos buscar muchas más posibilidades de omisión de exón en Duchenne u otras enfermedades y la modulación de ARN también. Pero nuestra primera prioridad es asegurarnos de que podemos aportar algo a los pacientes en breve.

Están utilizando los oligos 2'O-metilos ya que tienen tanta experiencia con ellos. Pero a veces, los morfolinicos parecen ser más eficientes. Han publicado resultados de que ambos tipos son más o menos activos de manera similar en los ratones. ¿Van a seguir utilizando 2'O-metilos?

En nuestro documento de 2008, comparamos directamente la eficacia de los 2'O-metilos y morfolinicos para omitir el exón 23 en el ratón mdx. Para omitir ese exón, los morfolinicos parecen ser ligeramente mejores que los 2'O-metilos, pero esto fue en un modelo murino. No parece ser cierto para otros exones. También se analizó la biodistribución y acumulación de los compuestos en otros tejidos. Vimos que más morfolinicos iban al riñón y el hígado que los 2'O-metilos. Lo que aumenta el riesgo de efectos secundarios. Por lo tanto, nos sentimos todavía muy a gusto con los 2'O-metilos. Y los resultados en los exones humanos no nos dan una razón para cambiar.

Los 2'O-metilos entran mejor en el corazón, ¿no?

Sí, por lo que parece. Pero también sólo se estudió en los ratones. Tenemos que tener cuidado de generalizar los datos que hemos encontrado hasta ahora en ratones.

En la actualidad existen tres tipos de oligos en antisentido, el tercero que acaba de ser publicado, los morfolinicos octa-guanidina.

Si miramos hacia atrás en 20 años a partir de ahora a todos los diferentes enfoques hacia la omisión de exón en Duchenne, vamos a ver muchas más actividades de investigación que fueron atraídas. Y podría posiblemente ser mejor que lograr los mejores resultados también. Pero también tomara varios años para optimizar y modificar estos otros oligos.

¿Qué hay de la financiación de su próximo gran estudio? ¿Prosensa pagara por todo? ¿Necesitan dinero extra?

No tenemos suficiente dinero, porque aún no genera algún ingreso la investigación. Todo el desarrollo es muy costoso. Tenemos un número de empresas de alto nivel

que nos están apoyando y, por supuesto, la ayuda de Aktion Benni, de Cure Duchenne, y de muchas otras organizaciones, pero todavía necesitamos más. También para fármacos huérfanos, todo el desarrollo hasta la aprobación es muy costoso. Y entonces, después de la aprobación reglamentaria, habrá más seguimiento de la investigación, por ejemplo, para encontrar diferentes dosis para mejorar la eficacia. Y que tiene que ser financiado, también. Sí, todavía necesitamos más recursos para el crecimiento a largo plazo de Prosensa para llevar más adelante esta investigación.



Judith C. T. van Deutekom, PhD

Pero para la próxima prueba de la que estamos hablando, ¿está garantizada su financiación? En febrero de este año, la ministra alemana de Investigación, Annette Schavan, me dijo que ustedes tienen 18 millones de euros de inversión.

Los 18 millones de inversión fueron los últimos en diciembre de 2008. Pero para llevar el producto eventualmente al registro de aprobación, y que los primeros pacientes puedan utilizarlo, es necesario mucho más.

¿Tienen inversores privados, además de las asociaciones?

Sí, tenemos un número de muy apreciadas y bien establecidas sociedades de inversión, que nos están apoyando. Estamos seguros de que seguirán haciéndolo. Queremos ser una empresa sostenible en el largo plazo. Nuestro objetivo es lograr el mayor número de tratamientos para los pacientes como sea posible.

Pero estos inversores privados esperan, quieren algo a cambio. ¿Qué hay de las asociaciones que les dan dinero, este dinero también tiene que volver?

Estaríamos encantados si el resultado de todo este trabajo, de todas estas asociaciones, sería un tratamiento eficaz para los niños. Ese sería lo mayor que podríamos devolver, dar esperanza a los pacientes y sus organizaciones.

¿Que tan costoso será un tratamiento de omisión de exón?

Podríamos ver al fármaco Genzyme contra la enfermedad de Pompe como ejemplo, que es un medicamento para mundialmente menos de 10,000 pacientes. Este medicamento fue lanzado en un precio promedio de 300,000 euros por paciente por año.

Hay medio millón de niños con Duchenne en el mundo. Que es fácil de calcular si se conoce el total de la población, la tasa de natalidad, el tiempo de vida y la frecuencia de Duchenne.

Depende también de si a todos ellos será accesible. Muchos de ellos están en países que carecen de un óptimo sistema de salud. Pompe pueden servir como una referencia en el mundo desarrollado. Obviamente, el desarrollo y costes de producción son altos y deben ser compartidos por todos los pacientes con acceso, por lo tanto, entre menor número de pacientes hay con una determinada enfermedad, mayor será el costo por paciente.

Vamos a ver este acercamiento desde una perspectiva diferente. El tratamiento de los pacientes de Pompe requiere altos costos por paciente. No hay discusión sobre eso. Si nos fijamos en el número de pacientes que son tratados en realidad, el impacto sobre el conjunto de los presupuestos de la atención de la salud es muy pequeño. Hay enfermedades de las que decenas de miles de personas son tratadas a un precio determinado. Hay enfermedades raras que existen muy pocos pacientes tratados a un precio más elevado. ¿Debería uno ayudar a las personas con enfermedades más comunes más que las personas con enfermedades raras? Las personas que tienen una enfermedad rara y el conocimiento está disponible para el tratamiento de ellos, tienen el mismo derecho para el tratamiento que personas con una enfermedad más común.

Y ¿que hay actualmente escrito?

Sí, si nos fijamos en lo que la Comisión Europea está tratando de hacer en términos de estimular a las empresas a hacer desarrollo de investigación para enfermedades raras, muchas medidas se han adoptado ya, pero todavía hay mucho trabajo que hacer allí. En los Estados Unidos la Ley de Medicamentos huérfanos fue establecida en 1983, muchos años antes de que se iniciara en Europa. Y ahora, hay más de 3,000 denominaciones para desarrollos terapéuticos para enfermedades raras en los Estados Unidos, y alrededor de 300 medicamentos huérfanos ya están disponibles para los pacientes. Si se mira a Europa, donde la reglamentación llegó mucho más tarde, sólo unos 50 medicamentos huérfanos están actualmente disponibles para los pacientes, pero las empresas están trabajando en varios de dichos fármacos. Así que tenemos que recuperar terreno en Europa. Un continuado apoyo a la investigación médica para enfermedades huérfanas es necesario.

Ahora, vamos a mirar hacia el futuro. Los padres están esperando, y muchos incluso están pensando y diciéndolo abiertamente que en realidad no importa si sigue existiendo riesgo con los fármacos en antisentido. Incluso si no son 100% seguros, Duchenne es tan malo y avanza tan rápido que es necesaria una terapia para nuestros niños antes de que sea demasiado tarde para ellos.

Tenemos que trabajar juntos. Tenemos que trabajar con las asociaciones de pacientes, con médicos, con los investigadores, con las autoridades y con los investigadores académicos en las universidades. Tenemos que trabajar con

todos ellos para asegurar que los pacientes puedan acceder lo más rápidamente posible una vez que la seguridad y eficacia han sido establecidas. Tenemos que trabajar juntos en colaboración.

Estamos hablando de un nuevo campo aquí. Hace veinte años, las enfermedades raras incluyendo Duchenne, no eran tratadas. Y ahora, vemos un montón de actividades para la búsqueda de terapias para las enfermedades raras, también para Duchenne. Tenemos que asegurarnos de que desarrollamos el itinerario más óptimo para que los frutos de la investigación y el desarrollo sean accesibles a los pacientes lo antes posible. Por lo tanto, trabajar juntos es lo número uno. Y me gustaría decir a los padres, que en nuestra empresa, nos recordamos cada día, que hay gente fuera a la espera de los resultados de nuestros esfuerzos. Somos muy conscientes de ello. Creemos que tenemos una gran responsabilidad. Hay muchos jugadores en este campo, cuya colaboración es fundamental y que somos sólo uno de ellos. Vamos a utilizar nuestros mejores esfuerzos para llevar algo a los pacientes en los próximos años que los ayudara a ellos. En el desarrollo de medicamentos, "no podemos romper hierro con las manos", como decimos en Holanda. Tenemos que hacer una serie de pasos, uno tras otro, para seguir adelante.

En mi opinión, la técnica de omisión de exón es la más rápida de todos los alrededor de 40 acercamientos de investigación diferentes que yo sepa. Cuando hablo con los no doctos acerca de la tecnología genética, tienen miedo de todo lo relacionado con la palabra gen. Entonces les digo sobre la omisión de exón y me preguntan: "¿Qué puedes hacer cuando tienes un chico con distrofia de Duchenne, fibrosis quística o incluso el cáncer para los cuales este tipo de tecnología genética sería la única ayuda que podría conseguir?"

Con la omisión de exón no cambiamos el gen en sí mismo, sólo cambiamos el mensaje genético defectuoso, el ARN mensajero, que realmente reparamos.

Usted sabe que el pasado mes de febrero, recibí la medalla al mérito de Alemania, la Bundesverdienstkreuz, de nuestro presidente Horst Köhler. Me enteré quien pidió al presidente hace tres años dármele a mí: Una familia con dos niños con Duchenne, uno de 6 años de edad, otro de 3 años. Tras que el primer niño fue diagnosticado, la madre tuvo una prueba genética que mostro que no es portadora. Pero tuvo un segundo niño con Duchenne de todos modos. Así que, se asumió que tiene un mosaico de células germinales con y sin la mutación. Ese mosaico genético no puede ser diagnosticado, pero trae un riesgo de aproximadamente el 10% de una repetición de la enfermedad.

Ahora estoy hablando con un número de políticos en niveles altos, y también con la esposa del presidente, Eva Luise Köhler, que se ocupa de los niños con enfermedades raras. Hablo también a nuestra Ministra de Salud, Ulla Schmidt, y la Ministra de Investigación, Annette Schavan, y 6 miembros del Bundestag, nuestro parlamento federal. Les dije a todas estas personas influyentes que necesitamos alrededor de 2 millones de euros para su gran prueba con participación alemana. Pero sólo dicen que tenemos que ir a través de los habituales trámites burocráticos. Y esto puede tomar años. ¿Qué puedo hacer más para convencer a los políticos, puedo escribirme con ellos y algunos de los cuales voy a conocer personalmente?

Lo que está haciendo ya, y la forma en la que está

hablando y escribiendo sobre la enfermedad y sobre lo que está pasando en el campo de la investigación está dando esperanza a las familias.



Henry and Emil

Yo soy muy cuidadoso de no plantear esperanza irrazonable.

Que es lo más importante. Y es por eso que somos muy prudentes de lo que estamos diciendo también. Para obtener más conciencia pública de la distrofia Duchenne es también muy importante.

Aquí podemos pensar en las muy exitosas teletones en Francia y los Estados Unidos.

La asociación francesa AFM es muy activa. Cada año, su teletón trae más de 100 millones de euros. También son las empresas patrocinadoras y los ayudan en el campo de las enfermedades musculares.

Nuestra asociación, Aktion Benni & Co, fue nombrada después de Benni que ahora está en sus 20 años y no está bien. Sugerí este nombre a los padres de Benni que empezaron esta asociación cuando Benni tenía 2 o 3 años de edad. Todos los esfuerzos de esta familia y de los cerca de 700 familias que se han unido a nosotros han y todavía recaudan dinero para la investigación. Este es también un punto: ¿qué pueden lograr realmente los padres individualmente? Ellos tratan de conseguir 500 euros juntos y darlos a Benni & C. y, a continuación, la mayor parte de eso a ustedes. Si nos fijamos en sus 18 millones de habitantes, ¿la cantidad de 500 o 1,000 euros pueden ayudar?

Estamos realmente muy agradecidos por todo el apoyo que recibimos en nuestro tratar de encontrar un tratamiento para Duchenne. Todas las contribuciones pueden ayudar. Juntos, en colaboración, esperamos, seremos plenamente capaces de encontrar una solución para Duchenne.

Muchas gracias por esta entrevista, también en nombre de los padres y todos los demás que la lean.

Hans GCP Schikan, PharmD
Chief Executive Officer
h.schikan@prosensa.nl

Judith C.T. van Deutekom, PhD
Head of Research
j.vandeutekom@prosensa.nl

Prosensa Therapeutics BV
Wassenaarseweg 72
2333 AL Leiden
Holanda
www.prosensa.nl

Günter Scheuerbrandt, PhD
Im Talgrund 2
79874 Breitnau
Alemania
gscheuerbrandt@t-online.de
www.duchenne-information.eu

Traducido y adaptado por:
Ricardo Rojas C.
E-Mail: distrofiasmusculares@yahoo.com.mx
Internet: www.distrofia-mexico.org