

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

In 1932 beschreef, J.C. Pompe, een Nederlandse patholoog, een 7-maanden oude baby met een enorm vergroot hart. De baby was kort na opname in het ziekenhuis overleden. Dit was voor het eerst dat een symptoom, van wat later de ziekte van Pompe is gaan heten, beschreven werd. Dertig jaar later ontdekte een wetenschapper in België dat mensen met de ziekte van Pompe een enzym, genaamd zure alpha-glucosidase, of zure maltase missen. Dit enzym wordt normaal in een deel van de cel gevonden dat lysosoom genoemd wordt. Net als alle enzymen, heeft ook zure alpha-glucosidase een speciale taak. Het helpt om het glycogeen af te breken. Glycogeen is een vorm van suiker die wordt opgeslagen in spiercellen en weer wordt afgebroken zodra het lichaam energie nodig heeft. Zonder dit enzym stapelt het glycogeen zich op in de cellen en dat verzwakt de spieren overal in het lichaam. Zodra de relatie tussen zure alpha-glucosidase en de ziekte van Pompe ontdekt werd, hebben onderzoekers over de gehele wereld gezocht naar een manier om het ontbrekende enzym te vervangen. Hoewel er nog geen genezing van de ziekte van Pompe is, hebben we wel een behandeling voor de ziekte van Pompe. Myozyme is een enzym vervangende therapie die mensen met de ziekte van Pompe voorziet van het enzym (alpha-glucosidase) dat zij missen of te weinig produceren. Het actieve bestanddeel van Myozyme, alpha-glucosidase, is een kopie van het humaan alpha-glucosidase, dat wordt geproduceerd met een methode dat bekend staat als 'recombinant DNA technologie'. Het vervangende enzym helpt om glycogeen af te breken en stopt de stapeling hiervan in de cellen. De Europese Commissie heeft op 29 maart 2006 toestemming gegeven om in de gehele Europese Unie Myozyme op de markt te brengen. De Food and Drug Administration (FDA) gaf vervolgens op 28 april 2006 toestemming om Myozyme in de Verenigde Staten op de markt te brengen.



Myozyme is een medicijn om het enzym te vervangen dat mensen met de ziekte van Pompe missen of in te kleine hoeveelheden aanmaken. Dit type

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

medicatie staat bekend als enzym vervangende therapie. Behandeling met Myozyme geneest de ziekte van Pompe niet; dat betekent, dat het niet het onderliggende genetische defect van de ziekte corrigeert (zie: [http://www.myozyme.com/patients/what\\_is\\_myozyme.aspx](http://www.myozyme.com/patients/what_is_myozyme.aspx)). Deze sectie beschrijft de medische ontwikkelingen die ons dichterbij mogelijke andere goedgekeurde behandelingen voor iedereen met de ziekte van Pompe kunnen brengen.

### **V: Wat is enzym vervangende therapie? Hoe kan het mensen met de ziekte van Pompe helpen?**

**A:** Mensen met de ziekte van Pompe hebben weinig of geen lysosomaal enzym dat bekend staat als zure alpha-glucosidase (GAA). Enzym vervangende therapie met Myozyme (alpha glucosidase) werkt door het ontbrekende of niet zo goed werkende GAA enzym te vervangen. Enzym vervangende therapie is ook een behandelingsstrategie dat bij andere lysosomale stapelings ziekten wordt toegepast zoals bij de ziekte van Gaucher en de ziekte van Fabry (zie: [http://www.myozyme.com/patients/what\\_is\\_myozyme.aspx](http://www.myozyme.com/patients/what_is_myozyme.aspx)).

Myozyme wordt gemaakt met behulp van een zogenaamde recombinante genetische technologie, een proces dat wetenschappers in staat stelt om de genetische blauwdruk van een organisme zodanig te veranderen dat het menselijke eiwitten, waaronder enzymen, produceert. Dit proces, dat plaatsvindt in de productiefaciliteiten van Genzyme, kent 3 fasen:

#### **Fase 1 – Het groeien van cellen om menselijk enzym te produceren:**

Het maken van Myozyme begint door het menselijke gen dat het enzym zure alpha-glucosidase (GAA) produceert (het enzym dat mensen met de ziekte van Pompe ontberen) in te voegen in Chinese hamster eicellen.

Zodra de Chinese hamster eicellen het gen in zich dragen, zullen ze het menselijk alpha-glucosidase enzym gaan produceren. Om dit mogelijk te maken, worden de cellen in grote tanks, ook wel bioreactoren genoemd, onder speciale condities gehouden. Elke dag wordt de vloeistof uit de bioreactor gehaald, en wordt het enzym dat de cellen hebben geproduceerd geogst om gezuiverd te worden.

#### **Fase 2 – De zuivering van het enzym:**

Myozyme moet aan zeer hoge eisen van zuiverheid en veiligheid voldoen. Het enzym wordt gezuiverd via een proces dat kolom chromatografie genoemd wordt. Chromatografie is een methode waarbij ongewenste stoffen gescheiden worden van de rest van de vloeistof. Als het enzym door de verschillende chromatografie kolommen geleid wordt, wordt het bij elke stap steeds zuiverder.

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

### Fase 3 – Het vullen en afwerken:

Na de zuivering, wordt het enzym in steriele glazen flesjes gedaan. Nadat de flesjes gevuld zijn worden ze 48 uur gevriesdroogd. In de vriesdroger verdampt het water uit het enzym en blijft er een droge substantie achter. Op deze manier blijft het enzym veel stabiel. Gedurende het productieproces worden verschillende testen uitgevoerd om zeker te zijn dat de Myozyme aan de hoogst mogelijke kwaliteitseisen voldoet. Voordat de Myozyme wordt vrijgegeven voor gebruik door patiënten wordt elk flesje geïnspecteerd.

Het maken van Myozyme is een complex proces dat meerdere maanden in beslag neemt. Het heeft vele jaren van ontwikkeling en testen gekost om dit mogelijk te maken (zie: [http://www.myozyme.com/patients/what\\_is\\_myozyme/enzyme\\_replacement\\_therapy\\_and\\_myozyme.aspx](http://www.myozyme.com/patients/what_is_myozyme/enzyme_replacement_therapy_and_myozyme.aspx)).

Myozyme wordt **intraveneus** (via een slangetje in het bloedvat) toegediend zodat het de spieren kan bereiken en het glycogeen dat in de spiercellen is opgebouwd kan afbreken. Hoewel enzym vervangende therapie geen genezing voor de ziekte van Pompe betekent, kan het de progressie van de spierzwakte verlangsamen en de spierfunctie verbeteren. Enzym vervangende therapie is een langdurende behandeling waarbij het enzym met regelmatige tussenpozen wordt toegediend. In de meeste gevallen zal dit om de twee weken zijn. De dosering is gebaseerd op het gewicht van de patiënt.

Myozyme is nu een goedgekeurde behandeling en in veel landen wereldwijd commercieel beschikbaar.

De volgende informatie in deze sectie gaat over de medische ontwikkelingen met betrekking tot de ziekte van Pompe. Deze informatie is door biotechnologische bedrijven beschikbaar gesteld en geven hun bedrijfsinzichten weer.

### V: Wat is NeoGAA en hoe werkt het?

**A:** NeoGAA, is de binnen Genzyme gebruikte interne werknaam van de opvolger van GAA. Dit nieuwe molecuul is een kandidaat voor de in ontwikkeling zijnde nieuwe enzym vervangende therapie voor de ziekte van Pompe. NeoGAA is ontworpen om de afgifte van recombinant menselijk zure alpha-glucosidase (rhGAA) in de lysosomen van spiercellen te verbeteren. Dit wordt tot stand gebracht door het mannose-6-phosfaat koolhydraat op het oppervlak van de eiwitmolecuul te vergroten. Hierdoor kunnen de mannose-6-phosfaat receptoren, die verantwoordelijk zijn voor het binnenlaten van het enzym in de cel, het enzym gemakkelijker in de cel opnemen.

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

Genzyme heeft vele jaren uitgebreid onderzoek gedaan om de opname van het rhGAA enzym door de spiercellen gemakkelijker en efficiënter te laten verlopen. Er zijn verschillende wetenschappelijke artikelen over studies gepubliceerd waarbij neoGAA in een muismodel met de ziekte van Pompe gebruikt werd. Deze studies lieten zien dat neoGAA het glycogeen beter uit het spierweefsel kan verwijderen dan Myozyme (alpha-glucosidase). Aanvullende bevindingen laten zien dat neoGAA de spierkracht en spierfunctie in Pompe muismodellen aanzienlijk meer verbeterde dan dat Myozyme doet (zie: Zhu et al., Mol Ther, 2009, 17, 954 – 963). Genzyme is druk bezig om de data bijeen te brengen die nodig zijn om een IND (investigational new drug application) aan te vragen voor neoGAA. Dit is nodig om de klinische studies te starten om de veiligheid en werkzaamheid van neoGAA in mensen te onderzoeken.

### **V: Wat is een EMBASSY studie?**

**A:** EMBASSY is een Genzyme studie waarbij alglucosidase alpha in volwassenen met de ziekte van gebruikt wordt. De afkorting staat voor *Exploratory Muscle Biopsy and Biomarker Assessment Study*. Het doel van de studie is om de verwijdering van glycogeen in spierweefsel bij volwassenen te onderzoeken met behulp van weefsel analyse, moderne beeldtechnieken zoals MRI en biochemische *markers*. Deze studie is ontworpen om meer te weten te komen over de ziekte gerelateerd aan de respons van een patiënt op de enzym vervangende therapie. Deze informatie kan helpen om in de toekomst klinische studies, ten behoeve van verder onderzoek naar de ziekte van Pompe, beter te ontwerpen. Meer informatie kunt u vinden op Clinicaltrials.gov of EU Clinical Trials Register (note: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01288027?term=Myozyme&rank=12>).

### **V: Wat is BMN 701? Hoe werkt deze behandeling?**

**A:** Op 17 augustus 2010 nam BioMarin Pharmaceutical Inc. (BioMarin) ZyStor Therapeutics Inc. over. Zystor was een biotechnologisch bedrijf dat enzym vervangende therapie ontwikkelde voor lysosomale stapelingsziekten. ZC-701 werd op dat moment bekend onder de naam BMN 701. Op 30 augustus 2010 kreeg BioMarin van de FDA de weesgeneesmiddelenstatus voor BMN 701, een nieuwe fusie van de op insuline lijkende groeifactor 2 en alpha glucosidase (IGF2-GAA) dat in ontwikkeling is voor de behandeling van de ziekte van Pompe.

Als deel van hun beoordeling voor de weesgeneesmiddelenstatus, heeft de FDA bepaald dat BMN-701 verschillend is van alglucosidase alfa (Myozyme) om een unieke weesgeneesmiddelenstatus te krijgen. Vanwege deze reden, was

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

het voor BMN 701 niet nodig om klinisch superieur te zijn ten opzichte alglucidase alfa om deze exclusieve status te krijgen (note: <http://www.pharmpro.com/news/2010/08/agencies-and-organizations-BioMarin-Receives-Orphan-Drug-Designation>).

BMN-701 heeft misschien het potentieel om meer enzym in de lysosomen af te leveren vergeleken met benaderingen die met behulp van de GILT technologie de traditionele mannose-6-phosfaat gebruiken.

Glycosylation Independent Lysosomal Targeting (GILT) technologie is het eerste op peptide gebaseerde technologie die op een efficiënte wijze het enzym in het lysosomale deel van de cellen in de verschillende weefsels brengt. BMN 701 is een recombinant eiwit met een GILT label, dat samengevoegd is met het GAA. Hierdoor wordt een meer efficiënte aflevering van GAA in de lysosomen van spiercellen bereikt. In preklinische studies werd in goed bestudeerde diermodellen, BMN 701 zowel veilig als zeer werkzaam bevonden. In diermodellen, was de preklinische werkzaamheid aangetoond met veel lagere dosissen dan die worden gebruikt bij het huidige goedgekeurde medicijn voor de behandeling van de ziekte van Pompe. Er wordt aangenomen dat de eerste klinische studie met mensen met BMN 701 zal worden uitgevoerd met patiënten met de late uitingsvorm van de ziekte van Pompe (zie: <http://www.apjohnventures.com/documents/ZyStorPR3Q09.pdf>).

Indien u geïnteresseerd bent om meer over de Wet op de Weesgeneesmiddelen (Orphan Drug Act in het Engels) te weten te komen: Orphan Drug Act in de

VS: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm094512.pdf>

Wet op de weesgeneesmiddelen in

Europa: <http://www.weesgeneesmiddelen.nl/?id=487>

### **V: Wat betekent Pharmaceutische Chaperone Therapie?**

**A:** Amicus Therapeutics ontwikkelt een therapie met kleine moleculen genaamd pharmaceutische chaperones die oraal toegediend worden.

Bij de pharmaceutische chaperone technologie wordt gebruik gemaakt van kleine moleculen die zich selectief binden aan eiwitten in cellen en deze stabiliseren, waardoor de eiwitten zich beter kunnen onvouwen en getransporteerd kunnen worden. Door gebruik te maken van chaperones kan de enzym activiteit van een eiwit potentieel worden verhoogd. Amicus heeft in hun Pompe programma het gebruik van de farmacologische chaperone AT2220 onderzocht om het gedestabiliseerde GAA enzym (zure alpha

5

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

glucosidase of zure  $\alpha$ -glucosidase) te binden en om daarbij de bedoelde biologische functie van het degraderende glycogeen substraat in lysosomen te herstellen. Dit programma wordt door Amicus voortgezet om te onderzoeken of het gebruik van farmacologische chaperones in combinatie met enzym vervangende therapie een uitbreiding is van het chaperone technologie platform (zie: <http://www.amicustherapeutics.com/about/profile.asp>).

Pharmacologische chaperone technologie richt zich op genetische ziekten die ontstaan door niet goed uitgevouwen eiwitten. Amicus gebruikt de kleine moleculen, of 'chaperones', om ze selectief aan het eiwit te binden en daardoor de stabiliteit van het eiwit te vergroten. De binding van de chaperone molecule aan het eiwit helpt het eiwit om zich in de correcte driedimensionale vorm te ontvouwen. Dit zorgt ervoor dat het eiwit van de endoplasmic reticulum naar de juiste locatie in de cel gebracht kan worden waardoor de eiwit activiteit en de cellulaire functie vergroot worden en de stress op de cellen vermindert (zie: <http://www.amicustherapeutics.com/technologie/pharmacologicalchaperones.asp>).

Bepaalde menselijke ziekten worden veroorzaakt door mutaties in specifieke genen die, in bepaalde gevallen, leiden tot een productie van eiwitten met een beperkte stabiliteit. Eiwitten met deze mutaties kunnen hun correcte driedimensionale vorm niet tot stand brengen en worden niet goed uitgevouwen eiwitten genoemd. Niet goed uitgevouwen eiwitten worden door cellen vaak herkend als eiwitten met een defect, met als resultaat, dat ze voordat ze hun bestemming in de cellen konden bereiken al geëlimineerd worden. Het beperkte of volledige ontbreken van biologische activiteit van deze eiwitten leidt tot een slechte celfunctie en, uiteindelijk, tot een ziekte.

Lysosomale stapelingsziekten, zoals de ziekte van Fabry, ziekte van Gaucher en de ziekte van Pompe, zijn slechts een aantal voorbeelden van ziekten waarbij het onvermogen van een eiwit om zich te kunnen ontvouwen de hoofdoorzaak van de ziekte is.

Naast de monotherapie benadering voor de ziekte van Fabry, is Amicus ook bezig om te bekijken of het gebruik van farmacologische chaperones gecombineerd met enzym vervangende therapie mogelijk is. Dit zou dan een uitbreiding van het chaperone technologie platform bij lysosomale stapelingsziekten kunnen worden.

Gecombineerde toediening van Pharmaceutische Chaperones met enzym vervangende therapie:



## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

Amicus heeft eerder veelbelovende preklinische data gerapporteerd die lieten zien dat een gecombineerde toediening van farmacologische chaperonnes met enzym vervangende therapie de potentie heeft om de grootste problematiek van de enzym vervangende therapie het hoofd te bieden. In studies laat het toevoegen van een farmacologische chaperonne zien dat het voorkomt dat het enzym dat toegediend wordt in de bloedsomloop aan activiteit inboet; dat het de enzym opname in het weefsel vergroot, en dat in verschillende weefsels van diermodellen met de ziekte van Pompe het substraat (glycogeen) gereduceerd wordt. Er is al een preklinisch bewijs voor dit concept voor de ziekte van Fabry en de ziekte van Pompe. Het bedrijf is op dit moment bezig met een fase 2A klinische studie waarbij een gecombineerde toediening van AT1001 en enzym vervangende therapie voor het behandelen van de ziekte van Fabry onderzocht wordt.

### Over AT2220:

Data van fase 1 studies bij 72 gezonde vrijwilligers lieten zien dat AT2220 bij de verscheidene onderzochte doseringen over het algemeen veilig en goed getolereerd werd. Er waren geen ernstige bijwerkingen. Gebaseerd op deze data en de bemoedigende veiligheidsdata van de preklinische studies, startte Amicus de fase 2 klinische studie met AT2220 als een monotherapie bij volwassenen met de ziekte van Pompe. Het protocol bestond uit een behandeling met een hoge dosis van AT2220. Twee patiënten, die aan deze studie meededen, kregen ernstige bijwerkingen die waarschijnlijk gerelateerd waren aan de behandeling met AT2220. Dit leidde ertoe dat het klinisch onderzoek in februari 2009 stopgezet werd. De patiënten keerden vervolgens terug naar hun situatie voordat ze met de klinische studie begonnen.

Amicus heeft een nauwkeurig onderzoek naar deze gebeurtenissen en de, aan de fase 2 klinische voorafgaande, preklinische en fase 1 studies afgerond. Dit resulteerde in het besluit van het bedrijf om door te gaan met de ontwikkeling van AT2220 als combinatie therapie met enzym vervangende therapie, maar niet meer als een monotherapie (zie: <http://ir.amicustherapeutics.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=555245>). De informatie die uit de verschillende studies van het bedrijf verkregen werd en die uit de discussies met de FDA kwamen, leidde tot het opheffen van de stop op het klinisch onderzoek met AT2220 in maart 2011. Het Amicus Pompe programma is inmiddels weer opgestart.

### **V: Wat is genterapie? Hoe kan het iemand met de ziekte van Pompe helpen?**

**A:** Het concept van genterapie werd na de ontwikkeling van recombinante DNA technologie aan het eind van de jaren 70 geïntroduceerd. Op dit moment wordt de toepassing van genterapie onderzocht in diermodellen en in

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

klinische studies. Hoewel er tot nu toe nog geen echt succesvolle toepassing van gentherapie is, is er wel veel vooruitgang geboekt op dit terrein.

Genen zijn de bouwstenen van de erfelijkheid. Overgedragen van ouder naar kind, bevatten ze specifieke opeenvolgingen van basen (adenine [A], thymine [T], cytosine [C], en guanine [G]) die coderingen vormen van de instructies hoe eiwitten gemaakt moeten worden. Hoewel genen veel aandacht krijgen, zijn het uiteindelijk de eiwitten die de meeste levensfuncties tot uitvoer brengen en de opbouw van het grootste deel van de celstructuren bepalen. Als genen zodanig zijn veranderd dat de gecodeerde eiwitten niet in staat zijn om hun normale functies tot uitvoer te brengen, kunnen erfelijke ziekten ontstaan.

Gentherapie is een techniek dat niet goed werkende genen corrigeert die verantwoordelijk zijn voor een ziekte. Enkele verschillende type virussen die gebruikt worden als vectoren voor gentherapie zijn:

- **Retrovirussen** – Een klasse van virussen die dubbele gestrengde DNA kopieën van hun RNA genomen kunnen creëren. Deze kopieën van het genoom kunnen geïntegreerd worden in de chromosomen van gastcellen. Een voorbeeld van een retrovirus is het humaan immunodeficient virus, beter bekend als HIV.
- **Adenovirussen** – Een klasse van virussen met dubbel gestrengde DNA genomen die luchtweg, darm -en ooginfecties bij mensen kunnen veroorzaken. Het virus dat de welbekende verkoudheid veroorzaakt is een adenovirus.
- **Adeno-gerelateerde virussen** – Een klasse van kleine, enkel gestrengde DNA virussen die hun genetische materiaal kunnen invoegen op een specifiek deel van chromosoom 19.

**V: Welke factoren hebben ervoor gezorgd dat gentherapie nog steeds geen effectieve behandeling voor erfelijke ziekten is?**

**A:** De volgende factoren hebben ervoor gezorgd dat gentherapie nog geen effectieve behandeling voor erfelijke ziekten is:

- **De korte levensduur van gentherapie** – Voordat gentherapie een permanente genezing voor ziekten kan worden, dient het therapeutisch DNA dat in de doelcellen wordt ingebracht, functioneel te blijven en dienen de cellen die het functionele DNA bevatten lang te leven en stabiel te blijven. Problemen met het integreren van therapeutisch DNA in het genoom en de snel delende natuur van veel cellen zorgen ervoor



## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

dat gentherapie geen lange-termijn voordelen kan opleveren. Patiënten zouden daarom verschillende keren gentherapie moeten ondergaan.

- **Immuun respons** – Elke keer als een vreemde stof in menselijk weefsel wordt ingebracht, zal het immuun systeem ontworpen om vreemde stoffen of materialen aan te vallen, deze indringer aanvallen. Het risico om het immuunsysteem zodanig te activeren dat het de effectiviteit van gentherapie reduceert is altijd aanwezig. Bovendien zal de goede respons van het immuunsysteem om indringers, die het al eerder gezien, heeft te lijf te gaan het moeilijker maken om gentherapie vaker toe te passen in een patiënt.
- **Problemen met virale vectoren** – Hoewel virussen in de meeste studies naar gentherapie gekozen worden als drager van DNA materiaal, kunnen ze voor patiënten ook een aantal potentiële problemen opleveren zoals o.a. toxiciteit, immuun- en ontstekingsreacties, en problemen met controle over het gen en hoe het gen haar doel bereikt. Daarnaast is er ook nog steeds de angst dat een virale vector, zodra het bij een patiënt is ingebracht, weer de mogelijkheid krijgt om een ziekte te veroorzaken.
- **Multigenetische ziekten** – Ziekten die ontstaan door mutaties in een enkel gen zijn de beste kandidaten voor gentherapie. Helaas, worden enkele van de meest voorkomende ziekten zoals hartziekten, hoge bloeddruk, de ziekte van Alzheimer, Artritis en Diabetes veroorzaakt door gecombineerde effecten van variaties in vele genen. Multigenetische ziekten of ziekten veroorzaakt door meerder factoren zoals deze zullen met gentherapie moeilijk te behandelen zijn.

### **V: Hoe kan gentherapie mensen gediagnosticeerd met een lysosomale stapelingsziekte helpen?**

**A:** Het concept van gentherapie bij lysosomale stapelingsziekten is geboren nadat duidelijk werd dat deze categorie van erfelijke ziekten uitsluitend het resultaat is van een autosomale recessieve erfelijkheid, waarbij één enkel gen verantwoordelijk is voor alle primaire problemen van de ziekte. Natuurlijk zijn er meerdere secundaire problemen die voortkomen uit de hoofdoorzaak van een ziekte, maar die zouden niet optreden wanneer de hoofdoorzaak wordt weggenomen.

Een belangrijke voorwaarde om door te gaan met het onderzoek betreffende gentherapie voor een bepaalde ziekte is het volledige begrip van de pathofysiologie (de functionele veranderingen die gerelateerd zijn aan een ziekte) in relatie tot de functie van een gen. Is de ziekte slechts aan één gen te wijten? Is het therapeutische bereik groot genoeg om een ongereguleerde

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

gen expressie toe te staan? Is weefselbeperkte expressie noodzakelijk en wat zijn de immunologische consequenties van transgene expressie? De benadering van het versterken van het gen of vervangingstherapie passen waarschijnlijk het best bij deze criteria en zijn daarom de meeste geschikte condities voor een recessieve ziekte zoals de ziekte van Pompe.

### **V: Als de ziekte van Pompe behandeld wordt met enzym vervangende therapie, waarom hebben we dan gentherapie nodig?**

**A:** Het is bewezen dat Myozyme de overlevingskans van kinderen met de infantiele uitingsvorm verbetert zonder dat ze beademing nodig hebben, hoewel een follow-up van deze kinderen over een langere termijn wel laat zien dat 22 van de 38 kinderen uiteindelijk niet meer zelfstandig konden ademen. Verder werd duidelijk dat alle kinderen functionele problemen met de ademhaling hadden en dat de progressie van de ziekte niet weggenomen kan worden. Gezien deze resultaten bij Pompe patiënten die behandeld worden, probeert men de (onvolledige) werking van enzym vervangende therapie te begrijpen en aanvullende therapieën te identificeren en te onderzoeken (Pompe Disease Gene Therapy: Human Molecular Genetics, 2011, Apr16, 2011).

Een succesvolle gentherapie voor de behandeling van de ziekte van Pompe zou veel van de symptomen van de ziekte kunnen aanpakken, die ondanks de enzym vervangende therapie nog steeds bestaan. Hoewel het ultieme doel is om gelijktijdig alle aangetaste weefsels te corrigeren, zal men zich in de eerste klinische studies vooral richten op het tot stand brengen van een veilige en effectieve toediening van AAV vectoren in de aangedane spieren die ook klinisch relevant zijn. Op dit moment loopt er een open label, fase I/II studie waarbij rAAV2/1-CMV-hGAA met een intramusculaire injectie direct in het middenrif van Pompe patiënten wordt toegediend.

De studie is ontworpen om de ademhalingsproblemen aan te pakken, een van de meest levensbedreigende manifestaties van de ziekte van Pompe. De groep die in deze studie onderzocht wordt, zijn kinderen in de leeftijd van 3 tot 14 jaar en afhankelijk zijn van beademing ondanks dat ze enzym vervangende therapie krijgen. Deze onderzoeksgroep is gekozen vanwege de progressie van de ziekte en het tijdstip waarop zij ademhalingsfalen ondervinden. Deze kinderen behoren tot dat deel van het ziektespectrum die het zwaarst is aangedaan en die verbeterde behandelingen het meest nodig hebben.

In deze gentherapie studie, hebben wetenschappers het correcte gen opgenomen, waardoor het alpha glucosidase produceert in het adeno-gerelateerde virus (dat de meeste mensen al bij zich dragen) en dat in het

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

middenrif wordt ingespoten. Het doel is om cellen van mensen met de ziekte van Pompe te 'infecteren' met een genetische machinerie die zij sinds hun geboorte missen (<http://www.sciencedaily.com/releases/2010/01/100126101409.htm>).

Het wordt onderzocht of genterapie een manier is om de huidige behandeling met enzym vervangende therapie bij Pompe patiënten te verbeteren (<http://www.sciencedaily.com/releases/2010/01/100126101409.htm>).

### **V: Is beenmerg transplantatie een optie voor de behandeling van de ziekte van Pompe?**

**A:** Beenmerg is een zacht weefsel in de botten waar nieuwe stamcellen worden geproduceerd. Stamcellen zijn onvolwassen cellen in het beenmerg die belangrijk zijn voor alle bloedcellen. Uw bloed bestaat uit:

- Rode bloedcellen (die zuurstof naar alle weefsels transporteren).
- Witte bloedcellen (die infecties tegengaan).
- Bloedplaatjes (die het klonteren van het bloed tegengaan).

Normale stamcellen zijn in staat om nieuwe cellen aan te maken die het enzym bevatten dat mensen met de ziekte van Pompe missen. Beenmergtransplantatie, of BMT, is een manier om beenmerg stamcellen te vervangen die niet genoeg enzym hebben met normale stamcellen die spieren van het alfa-glucosidase enzym kunnen voorzien. Deze methode is uitgetoetst, maar is niet succesvol gebleken.

### **V: Wat is het proces om nieuwe behandelingen te ontwikkelen?**

**A:** Bij het proces om nieuwe behandelingen te ontwikkelen, te testen en om goedkeuring te krijgen voor nieuwe behandelingen zijn veel kritische stappen nodig. Vanaf de start van een preklinische studie tot de goedkeuring van een medicijn verloopt er gemiddeld genomen ongeveer tien jaar. Hieronder is een algemene beschrijving van de stappen die genomen moeten worden bij de ontwikkeling van een medicijn in de Verenigde Staten.

#### Preklinisch onderzoek:

Preklinisch onderzoek wordt uitgevoerd om de veiligheid van een nog verder te onderzoeken behandeling te evalueren voordat het bij mensen wordt toegediend en om na te gaan wat het potentiële effect op een ziekte is. In deze fase testen wetenschappers een behandeling in een laboratorium en via dierproeven om gegevens over veiligheid te verzamelen en om de biologische activiteit te meten die nodig is om een ziekte te behandelen.

#### Klinische studies:

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

Klinische studies zijn onderzoekstudies die testen hoe goed nieuwe medische behandelingen in mensen werken. Elke studie beantwoordt wetenschappelijke vragen en probeert uit te zoeken hoe men een ziekte het beste kan voorkomen, screenen, diagnosticeren of kan behandelen. Klinische studies kunnen ook nieuwe behandelingen met al bestaande behandelingen vergelijken. Elke klinische studie heeft een protocol, of actieplan, om een studie uit te voeren. Het plan beschrijft wat tijdens de studie gedaan moet worden, hoe het uitgevoerd wordt, en waarom elk onderdeel van de studie belangrijk is. Elke studie heeft eigen regels over wie er mee kan doen. Sommige studies hebben vrijwilligers nodig met een bepaalde ziekte. Sommigen hebben gezonde mensen nodig. Andere willen juist alleen mannen of alleen vrouwen.

Een onafhankelijk comité van artsen, statistici en leden van de groep onder wie het onderzoek gedaan wordt een protocol goedkeuren en monitoren. Zij moeten ervoor zorgen dat er zo min mogelijk risico's zijn en dat de voordelen van de studie opwegen tegen de potentiële risico's.

Klinische studies bestaan uit 4 fasen:

- **Fase 1 Klinische studie:** De te onderzoeken behandeling wordt in deze fase voor het eerst getest in mensen. Fase 1 studies worden over het algemeen uitgevoerd met gezonden vrijwilligers (ongeveer 20 tot 80 mensen). Het doel van Fase 1 studies is om de veiligheid van een medicijn in mensen te bestuderen met verschillende doseringen. Fase 1 studies bieden ook gegevens over de farmacokinetica (hoe het lichaam het medicijn beïnvloedt) en farmacodynamica (hoe het medicijn het lichaam beïnvloedt).
- **Fase 2 Klinische studie:** Bij Fase 2 studies worden mensen (ongeveer 100 to 300) met de te bestuderen ziekte onderzocht. In Fase 2 studies zoeken onderzoekers naar verdere gegevens over de veiligheid en voorlopige bewijzen dat de te onderzoeken behandeling effectief is. Tevens ontwikkelen en verfijnen ze de onderzoeksmethoden voor toekomstige studies met het medicijn. Als in de Fase 2 studie blijkt dat het medicijn effectief kan zijn – en de risico's als acceptabel beschouwd kunnen worden, waarbij de effectiviteit en de ernst van de ziekte meegenomen worden – zal het medicijn in een Fase 3 studie verder onderzocht worden.
- **Fase 3 Klinische studie:** Bij Fase 3 studies wordt het medicijn in een nog groter aantal mensen met een ziekte bestudeerd waarbij het informatie verschaft die nodig is om de toepassing van de behandeling in de algemene patiënten populatie te evalueren. Deze fase test de

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

effectiviteit van een product en registreert de bijwerkingen. Als gedurende een langere periode meer en meer deelnemers getest worden, zullen ook de minder voorkomende bijwerkingen ontdekt worden.

- **Fase 4 Klinische studie:** In de Verenigde Staten zal, wanneer een klinische studie is afgerond, een goedkeuringsaanvraag (New Drug Application – NDA) bij de Food and Drug Administration (FDA) worden ingediend. In Europa wordt dit bij de European Medicine Agency (EMA) gedaan. Een NDA bevat alle wetenschappelijke gegevens die een bedrijf verzameld heeft over de veiligheid en effectiviteit van de onderzochte behandeling. Zowel de FDA als de EMA bekijken deze NDA nauwkeurig, en als deze goedgekeurd wordt, kan de nieuwe behandeling op de markt gebracht worden en gedistribueerd.

Zodra een behandeling op de markt is, kunnen er nog steeds aanvullende studies gedaan worden om de effectiviteit en veiligheid van een behandeling te evalueren tijdens routinegebruik of om de behandeling in nieuwe segmenten van een patiënten populatie te beoordelen (<http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>).

### **V: Wat zijn de voordelen en risico's bij deelname aan een klinische studie?**

**A:** Voor zeldzame ziekten zoals de ziekte van Pompe kan deelname aan een klinische studie patiënten de mogelijkheid bieden om toegang te krijgen tot experimentele behandelingen die het leven kunnen verbeteren, redden of verlengen. *Expanded Access Programs* (Uitgebreide Toegangsprogramma's) kunnen mensen die al zeer ziek zijn voorzien van een behandeling, terwijl ze niet voldoen aan de criteria voor deelname aan een klinische studie. Gerandomiseerde studies zijn studies waaraan grotere aantallen patiënten deel kunnen nemen en waarbij men in verschillende groepen wordt ingedeeld om behandelingen goed te kunnen vergelijken. Deze studies kunnen mensen die minder ernstig ziek zijn de kans geven om behandeld te worden voordat de spieren zijn aangetast en men ernstig gehandicapt raakt. Omdat uw gezondheid in deze studies goed wordt onderzocht en bijgehouden, biedt deelname aan een klinische studie u toegang tot medische zorg door experts op het gebied van de ziekte van Pompe.

Voordat u besluit om deel te nemen aan een klinische studie, is het belangrijk om de mogelijke risico's en voordelen tegen elkaar af te wegen. Lees het protocol en praat met uw arts (of de arts van uw kind) om een beter idee te krijgen over uw kansen om geaccepteerd te worden in een klinische studie en hoe lang het duurt voordat u met de behandeling kunt starten. Denk goed na

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

over hoe deelname aan een klinische studie uw gezondheid, uw familie, uw werk en andere zaken die belangrijk voor u zijn kan beïnvloeden. Vraag van te voren of uw onkosten vergoed worden en hoever u moet reizen naar het centrum waar de klinische studie plaatsvindt.

### **V: Hoe weet ik welke klinische studies bij mij in de buurt plaatsvinden?**

**A:** Om meer te weten over klinische studies wereldwijd die op dit moment mensen met de ziekte van Pompe zoeken, kunt u naar de volgende websites gaan:

- ClinicalTrials.gov: Dit is een register van door de overheid en privaat betaalde klinische studies die in de Verenigde Staten en elders in de wereld worden uitgevoerd. ClinicalTrials.gov verschaft u informatie over het doel van de studie, wie mee kan doen, waar de studie gedaan wordt, en telefoonnummers om meer informatie te verkrijgen. Deze informatie moet gebruikt worden in samenspraak met het advies dat uw artsen u geven. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register: Dit Register geeft u de mogelijkheid om naar informatie te zoeken met betrekking tot klinische studies die gedaan worden in de Europese Unie (EU) en de Europese Economische Area (EEA) en klinische studies die buiten de EU/EEA worden uitgevoerd, maar wel deel uit maken van het pediatrisch onderzoeks plan (PIP). Deze informatie moet gebruikt worden in samenspraak met het advies dat uw artsen u geven. <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

### **Where to Learn more**

Deze bronnen kunnen u helpen om onderzoeksontwikkelingen en de vooruitgang in behandeling bij de ziekte van Pompe te volgen:

- Voor meer informatie over diermodellen:
  - **Stichting Informatie Dierproeven**  
<http://www.informatiedierproeven.nl>
  - **Nederlandse Vereniging voor Proefdierkunde (NVP)**  
<http://www.proefdierkunde.nl>
- Voor meer *Engelstalige* informatie over diermodellen:
  - **Understanding Animal Research**  
[http://www.understandinganimalresearch.org.uk/your\\_health/pompe\\_disease?print=true](http://www.understandinganimalresearch.org.uk/your_health/pompe_disease?print=true)
  - **Pompe disease – A starring role for animal research**



## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

<http://speakingofresearch.com/2010/01/25/pompe-disease-%E2%80%93-a-starring-role-for-animal-research/>

- Voor meer informatie over het verloop van een klinische studie kunt u kijken op [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) of <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- De International Pompe Association IPA is een federatie van Pompe patiënten verenigingen van over de gehele wereld. Om een contactpersoon in uw land te vinden kunt u naar de IPA website [www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org) gaan. De IPA publiceert updates over klinische studies en studies over behandelingen voor de ziekte van Pompe.
- **ClinicalTrials.gov:** De ClinicalTrials.gov is een register en database met resultaten van door de overheid en privaat gesponsorde klinische studies die in de Verenigde Staten en elders in de wereld plaatsvinden. ClinicalTrials.gov voorziet u van informatie over het doel van de studie, wie deelneemt, de locaties, en de telefoonnummers om meer details over een studie te verkrijgen. Het is raadzaam deze informatie te gebruiken in samenspraak met het advies van uw zorgverleners. <http://clinicaltrials.gov>
- **EU Clinical Trials Register:** De website van het EU Clinical Trials Register geeft u de mogelijkheid om informatie over klinische studies in de lidstaten van de Europese Unie (EU), de Europese Economische Gemeenschap (EEG) te verkrijgen en die klinische studies die buiten de EU/EEG worden uitgevoerd en deel uitmaken van het Onderzoeksplan bij Kinderen (Paediatric Investigation Plan (PIP)). <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- **Het Pompe Centrum Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam:** Het Pompe Centrum is een initiatief van wetenschappers en artsen van de Erasmus Universiteit, het Sophia Kinderziekenhuis en het Academischziekenhuis. Het Pompe Centrum heeft als doel om als expertisecentrum voor de ziekte van Pompe te functioneren. In deze rol zal het centrum actief zijn in het ontwikkelen, verzamelen en doorgeven van informatie dat belangrijk gevonden wordt voor het welzijn van patiënten en voor het begrijpen van de ziekte van Pompe in al haar moleculaire, klinische en therapeutische aspecten. <http://www.pompecenter.nl>
- **Pompe Community website:** De Genzyme website voor mensen betrokken bij de ziekte van Pompe ([www.pompe.com](http://www.pompe.com)): biedt duidelijke

## MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

informatie over de ziekte, verwijst naar andere informatiebronnen en biedt ondersteuning om de ziekte het hoofd te bieden.

- **American College of Medical Genetics (ACMG) Practical Guideline:** 'Pompe Disease Diagnosis and Management Guideline 2006. Vol. 8. No. 5. The ACMG richtlijnen worden ontwikkeld als educatie materiaal voor artsen en andere zorgverleners.
- **BioMarin:** BioMarin ontwikkelt en vermarkt innovatieve biopharmaceutische producten voor ernstige ziekten en medische aandoeningen. <http://ww.bmrn.com/about-us/index.php>
- **The Powell Gene Therapy Center:** Het hoofddoel van het Gentherapie Centrum van de Universiteit van Florida is om moleculair genetisch onderzoek en verbetering van de menselijke gezondheid samen te brengen door nieuwe therapeutische strategieën te ontwikkelen ten behoeve van het behandelen van menselijke ziekten waarbij genen veranderd worden. Het idee van gentherapie is een logische en natuurlijk vooruitgang van de laatste 20 jaren van onderzoek in medische genetica en moleculaire biologie.
- **Amicus Therapeutics:** Is een biopharmaceutisch bedrijf dat zich richt op het vinden van het ontdekken, ontwikkelen en vermarkten van nieuwe kleine moleculen. Deze kunnen via de mond worden toegediend en worden farmacologische chaperones genoemd en gebruikt voor de behandeling van een verschillende erfelijke ziekten. <http://www.amicustherapeutics.com/default.asp>

*Deze publicatie is bedoeld om algemene informatie te verstrekken en wordt verspreid door de International Pompe Association als service, met dien verstande dat de International Pompe Association geen medische of andere professionele dienstverlening verricht. De medische wetenschap is constant in beweging en menselijke fouten en veranderingen in de praktijk maken het onmogelijk om de exacte nauwkeurigheid van zulke complexe materialen te bepalen. Bevestiging van deze informatie vanuit andere bronnen, vooral de eigen arts, is noodzakelijk.*

A special thanks to Mieke Donk who has generously taken the time to review this brochure after translation.