

# Cabaletta

## SCA1

HENK ENGEL  
3 OKTOBER 2015  
ADCA REGIO NOORD DAG

# Mogelijke geneesmiddelen en/of therapieën

Ziekte proces afremmen, stoppen, herstellen, voorkomen

mechanisme	geneesmiddel
DNA fouten repareren	Gentherapie
RNA fouten repareren	Medicijnen die eiwitaanmaak beïnvloeden
Schade door klontering van eiwitten voorkomen, klontering tegengaan	o.a. trehalose (cabaletta; merknaam van BioBlast Pharma)

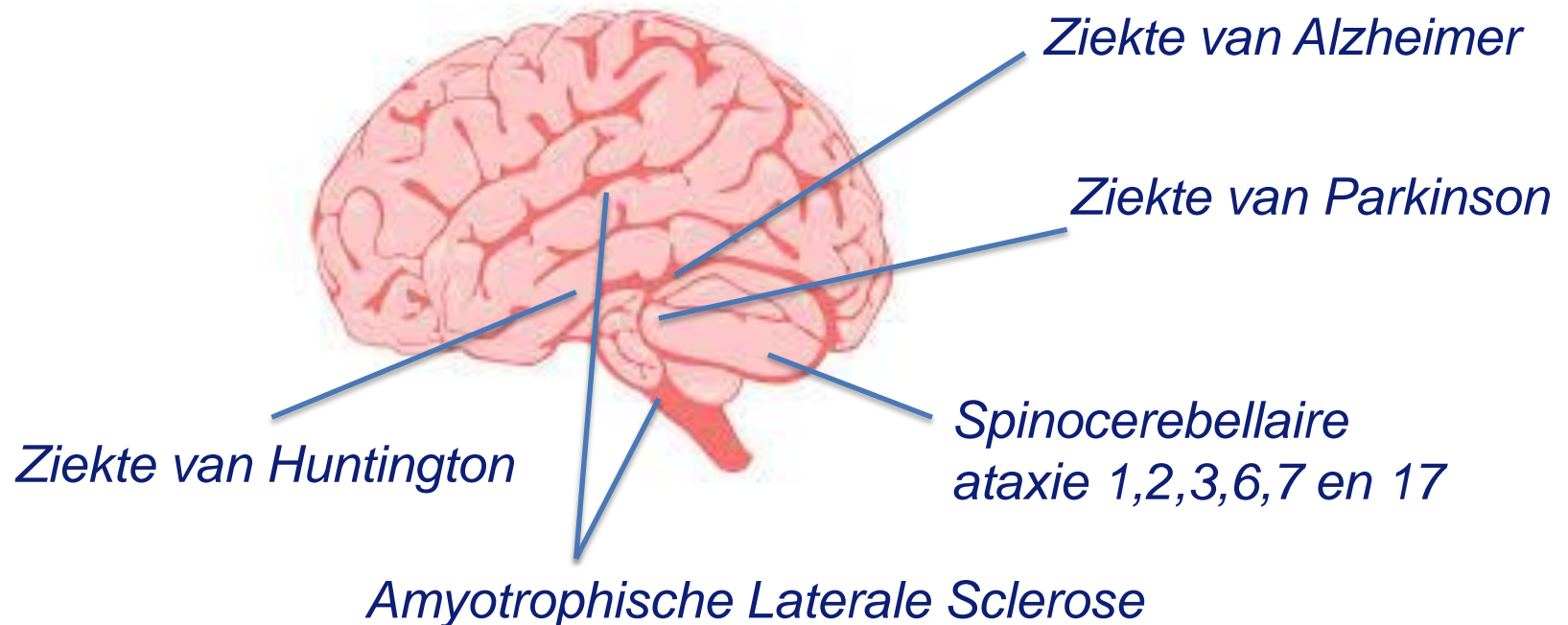
# De vier fasen van geneesmiddelenonderzoek

## Rol/beleid Farmaceutische bedrijven en FDA/EMA bij zeldzame ziekten

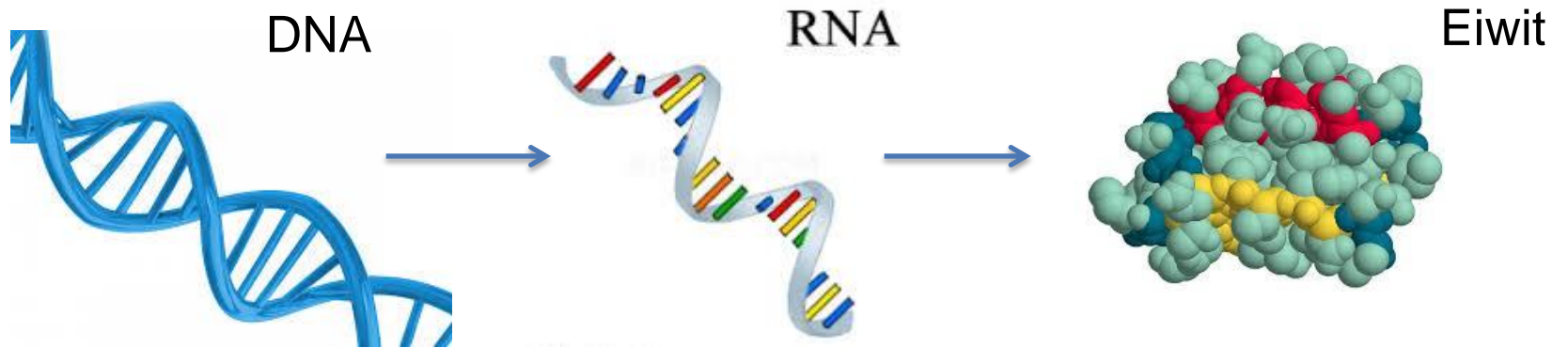


# Eiwit-misvouwingsaandoeningen

- *Pathologie*
  - Zenuwcel verlies in hersenen
    - Plaats van verlies afhankelijk van betrokken eiwit



# Wat is een eiwit?



# Wat gaat er mis in een eiwit misvouwingsaandoening?



*Mutaties in het  
DNA*



*Tijd*



# Waarom is eiwit-misvouwing en klontering schadelijk voor zenuwcellen?



- Eiwit met mutatie werkt niet meer zoals het moet
- Misgevouwen eiwit is schadelijk voor de cel (toxisch)
- Door misvouwing van 1 eiwit raken andere eiwitten ook in de knoop

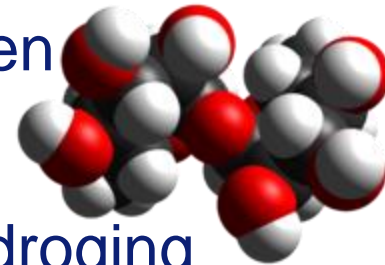
- Biotechnologie bedrijf, gevestigd in Israël
  - Focus op de ontwikkeling therapieën voor zeldzame erfelijke aandoeningen
  - OPMD: Joden uit Uzbekistan (1 op 600)

Platform	Drug Candidate	Indication	Preclinical	Phase 2	Phase 2/3
Protein Stabilizing Platform	Cabaletta	Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD)	▶ *		
		Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3; Machado Joseph)	▶		
		Spinobulbar muscular atrophy (SBMA; Kennedy's Disease)	▶		



# Wat is trehalose voor een stof en is het wel veilig?

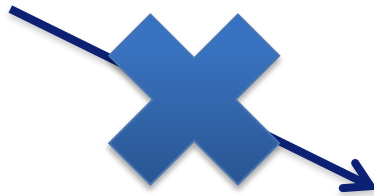
- Trehalose is een natuurlijk disaccharide (2 suikermoleculen aan mekaar) in gist, bacteriën, woestijnplanten en ongewervelden.
  - Beschermt o.a. cellen tegen stress zoals uitdroging
  - Houdt water vast
- Goedkeuring trehalose als nieuw voedingsmiddel of voedingsmiddel ingrediënt in december 2000, zit ook als toevoeging in enkele geneesmiddellen
- Cabaletta: gemodificeerd trehalose (merknaam van BioBlast Pharma (Tel Aviv, Israel), gezuiverd uit zetmeel.



# Wat doet trehalose?



*Mutaties in het  
DNA*



# Muismodellen met misvouwingsaandoening laten zien dat trehalose “werkt”! Ook bij SCA3 muizen!!!

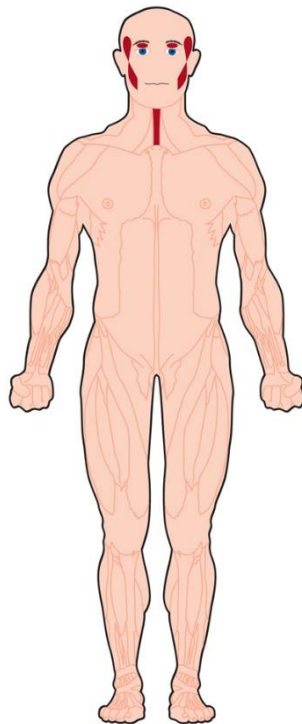


# Wat zijn de algemene bevindingen?

- Verminderde eiwit samenklontering
- Minder zenuwcel verlies
- Minder gliosis (immuunreactie/ontsteking in het brein)
- Vertraging van beginleeftijd aandoening
- Verbetering van de symptomen/klachten
  - Motoriek, evenwicht, lopen

Is behandeling met trehalose in muizen  
net zo succesvol in mensen?

# Positieve resultaten fase 2/3 trial Cabaletta in OPMD



- Consistente bevindingen tussen muis studies en humane studies
- Geen medicijn gerelateerde ongewenste gebeurtenissen
- Veilig en niet-toxisch
  - Geen verhoogde glucose in urine
  - FDA/EMA: Fast Track Designation
  - Fase 3 is gestart

*Oculopharyngeale musculaire dystrofie/OPMD*

# SCA3 en Cabaletta

- 2013: Proof-of-concept resultaten in 2 SCA3 muismodellen
  - Afname eiwitklontering in cellen
  - Betere motorische functietesten muizen
  - Presentatie maart 2015: International Ataxia Research Conference (Windsor UK)
- 2014-2015: Fase 2 in geneesmiddelenonderzoek (7 pt)
  - Veilig
  - Effectiviteit: resultaten worden niet prijs gegeven (te kleine groep)
- 2015: FDA/EMA geeft Fast Track Designation voor OPMD en SCA3 (versnelde procedure tbv registratie medicijn voor ziekte waarvoor nog geen behandeling is)
- 14 september 2015: patent Cabaletta US Patent and Trademark Office voor behandeling SCA
- 2015: Fase 3 in voorbereiding (oktober publicatie protocol [clin.trial.gov](http://clin.trial.gov))

# Ataxia Research Conference 2015 Londen

- BioBlast Pharma
  - Zohar Argov (Chief Medical Officer)
  - Dalia Megiddo (Chief Development Officer)
- SCA3 fase 3 klinische studie naar Europa (Afspraak met Bonn en Londen, naast Boston en California). Volledig gefinancierd door BioBlast Pharma.
- SCA3 studie naar NL? Net te laat?! Alsnog meedoen!!! Anders wachten op registratie FDA/EMA (2017-2018?)
- SCA1 studie naar NL?
  - Full sponsored? Nee, alleen Cabaletta wordt vergoed
  - Clinical study manager BioBlast: Irit Gliko-Kabir



# Klinische fase 3 Cabaletta studie

- SCA3: California + Boston (20), Bonn (15) en Londen (15)
  - Phase 3 klinische studie (2/3 Cabaletta): minimaal 42 patienten.
  - 1 jaar 1 x per week 30 gram Cabaletta intraveneus (300 ml in 80 minuten)
  - Effectiviteit mbv SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) scores
  - Full sponsored door BioBlast
  - Voldoende wetenschappelijk bewijs met voorgesteld aantal patienten???
- SCA1 fase 2/3 klinische studie?
  - SCA1: investigator initiated study (10-20 patienten)
  - Anders open-label voorschrijven na registratie voor SCA3 (2018/2019?)

## Werkgroep NL

- Bart van de Warrenburg (UMCN)
- Jeroen de Vries (UMCG)
- Dineke Verbeek (UMCG)
- Corien Verschuuren-Bemelmans (UMCG)
- Cathalijne van Doorne
- Henk van Lambalgen (ADCA vereniging)
- Henk Engel (Isala)
  
- Consensus: Full sponsored SCA1, 2, 3 + wetenschappelijk verantwoord (minimaal 75 behandelde patienten per SCA)
- BioBlast laat ons binnenkort weten of we in NL alsnog mee kunnen doen met SCA3 fase 3 klinische studie.
- Reactie BioBlast 17 september 2015: Ja, we mogen meedoen als het deelnemende centrum akkoord is! Waarmee akkoord???

# Inclusiecriteria SCA3 fase 3 Cabaletta

- 18 – 75 jaar (man/vrouw)
- DNA diagnose SCA3 (aantal repeats)
- Stadium ziekte 2 of minder (8 meter lopen met rollator)
- Stabiele overige medicatie 30 dagen voor studie en gedurende de studie
- BMI tussen 20 en 32 kg/m<sup>2</sup>
- Ondertekend informed consent
- Negatieve zwangerschapstest + anticonceptie gedurende studie
- Full compliance (niet afhaken tijdens de studie)

## Exclusiecriteria SCA3 fase 3 Cabaletta

- Diabetes mellitus type 1 of 2 of glucose > 8,3 mmol/l of HbA1c > 6 %
- Andere ziekten: nierfalen, leverfalen, reuma, hartfalen, andere neurologische ziekten, etc
- Ataxie tgv alcoholmisbruik, hoofdtrauma, MS, etc
- Psychologische afwijkingen (o.a. bipolaire afwijking, onbehandelde depressie, zelfmoordpoging)
- Maligniteiten
- Alcohol en drugs misbruik
- Zwanger en/of borstvoeding
- Obesitas (BMI > 32)
- Stamceltherapie of IV Ig medicatie
- Onverklaarbaar gewichtsverlies met meer dan 10 % laatste jaar
- Overgevoeligheid voor ingrediënten in Cabaletta
- Trombosedienst patient
- Deelname in andere klinische studie

# SARA en andere testen

## Effectiviteit (SARA)

- Loop, staan, zit, spraak, vinger, neus-vinger, hand en hiel oefeningen
- Score: 1 tot 40
- 1 x per maand gedurende 12 maanden (controles: 1 x per 3 maanden)
- Daarnaast (ook voor effectiviteit):
  - NESSCA (Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia) score
  - SCA Functional Test (9 hole peg test en 8 meter looptest)  
Veiligheid/overig
  - Bijwerkingen bijhouden
  - Lichamelijk onderzoek, ECG, bloedonderzoek, controle gewicht
  - WHO Quality of life assessment

**Hopelijk zitten we in  
oktober/november om tafel  
met BioBlast Pharma (en de  
4 andere centra)**

**Maar wat als Cabaletta niet of te weinig effectief is?**

**Nooit op 1 paard wedden!!!**

# Mogelijke geneesmiddelen en/of therapieën

mechanisme	geneesmiddel
DNA fouten repareren	Gentherapie
RNA fouten repareren	Medicijnen die eiwitaanmaak beïnvloeden
Schade door klontering van eiwitten voorkomen, klontering tegengaan	o.a. trehalose (cabaletta; merknaam van BioBlast Pharma)



# De vier fasen van geneesmiddelenonderzoek

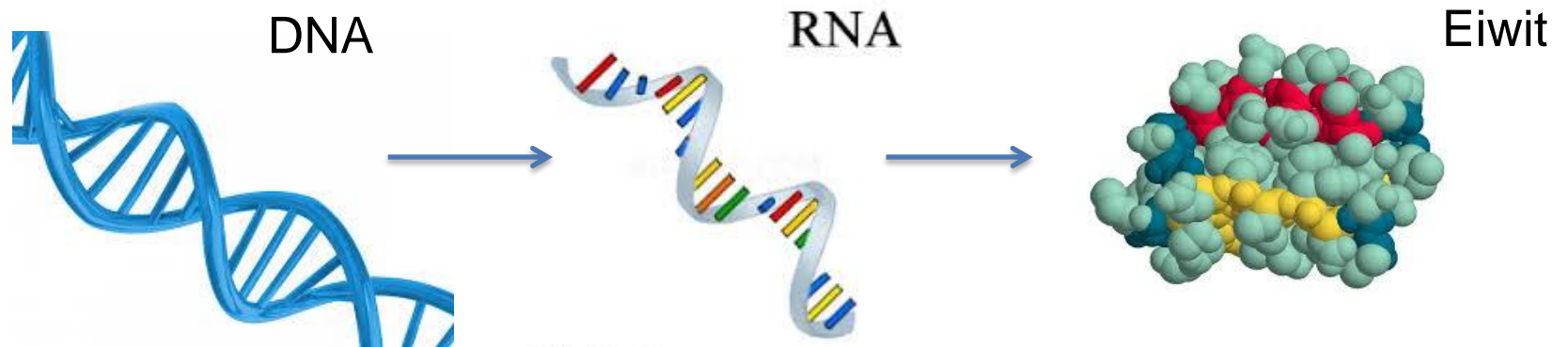
## Rol/beleid Farmaceutische bedrijven en FDA/EMA bij zeldzame ziekten



## Onderzoeksgroep LUMC afdeling Humane Genetica

- Hoofd: Willeke van Roon-Mom
- Ruime ervaring met allernieuwste DNA technieken
- Onderzoek gericht op ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen
- Zeldzame vergelijkbare erfelijke ziekten (o.a. Huntington)
- Recent ook SCA3 onderzoek gestart (financiering door 1 SCA3 familie via Hersenstichting)
- Proefschrift Melvin Evers
- Connecties met farmaceutisch bedrijven (o.a. Prosensa/BioMarin Pharmaceuticals)
- Mogelijkheden voor SCA1??
- **Om de hoek!!!!**

# Exacte fout in DNA en RNA en eiwit bij SCA1 is bekend



# Opties met DNA technieken bij SCA1

- 1: Alleen de fout uit RNA halen voordat eiwit wordt gemaakt
- 2: Een groter stuk RNA er uit halen voordat een deel van het eiwit wordt gemaakt
- 3: RNA blokkeren zodat er geen fout eiwit meer wordt gemaakt
  - Een muis kan zonder ataxine-1 eiwit omdat een ander eiwit de functie over neemt. De mens heeft dat andere eiwit ook (bij SCA3 kan dit niet)
  - Onderzoeksgroep LUMC is bereid dit onderzoek uit te voeren en ziet grote kans dat er binnen 2-3 jaar een experimenteel medicijn beschikbaar is
  - Verwachte duur van dit onderzoek bij LUMC: 1- 2 jaar
  - Met het beste resultaat op pad naar farmaceutisch bedrijf

# Onderzoek kost veel geld

- 2 jaar onderzoek: € 150.000,-- (dan komen we heel ver!!)
- Fondsenwerving door onderzoeksgroep
- Fondsenwerving door patienten/families
- Onderzoek in geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS cellen)
  - Huidbiopt van SCA1 patient + niet-SCA1 patient uit SCA1 familie
  - Huidbiopt: 5 mm x 2 mm x 2 mm (METC + toestemmingsverklaring!!), procedure is opgestart
  - Huidcellen ontwikkelen tot kleine hersencellen (zenuwcellen)
  - Opties testen (wel/geen eiwitaanmaak/klontering?)
- Klaar voor de farmaceutische industrie
  - Afspraak binnenkort bij BioMarin Pharmaceuticals (informatief + brainstormen over vervolgtraject)

# Hoeveel SCA (polyQ) families/patienten anno 2015????

- Inventarisatie 2000 (polyQ SCA)
  - SCA1: 15 families (resultaat zoektocht dd sept 2015: 13 families)
  - SCA2: 14 families
  - SCA3: 64 families
  - SCA6: 28 families
  - SCA7: 16 families
  - SCA17: ???? families
  
- Familiestambomen!!!!!!!!!!!!!!

## **Giving Circle (1 contactpersoon per familie)**

- 2 bijeenkomsten: informatieuitwisseling + familiestamboom, acties, etc
- Campagne/website/foto's/filmpjes/social media
- Elk lid van giving circle heeft weer z'n eigen giving circle (familie, vrienden, bekenden, werk, relaties, etc): sneeuwbaaleffect!!!
  
- Eind 2015: voldoende financiën om onderzoek per 1-1-2016 te starten (voorbereidingen onderzoek lopen al)
- SCA1 Familiedag 12 september (70 familieleden).
- Dinsdag 15 september: officiële start van de campagne (website voldoende gevuld, links met hersenstichting en ADCA vereniging)

# Afspraken met Hersenstichting

- Henriëtte Hindriks
- Elke euro naar SCA1 onderzoek LUMC (geen 1 euro aan strijkstok)
- Via rekeningnummer Hersenstichting ovv SCA1
- Donateurs worden niet bekend gemaakt (tenzij sponsor op site)
- Betrouwbaar, naamsbekendheid, 65.000 donateurs (magazine)
- LUMC levert onderzoeksbegroting in, beoordeling door Wetenschappelijke Advies Raad van de Hersenstichting
- LUMC rapporteert frequent onderzoeksresultaten aan Hersenstichting (ook op onze eigen website): verantwoording
- Vermelding SCA1 onderzoek op site Hersenstichting (links over en weer)
- Interview magazine Hersenstichting (editie november 2015)



# Waarom SCA1?

- Schoonzus
- Op onderzoek uit
- Meest ernstige vorm
- Fundamenteel wetenschappelijk grondig onderzocht
- Theoretisch grootste kans van slagen op snelst een experimenteel medicijn met deze nieuwe veelbelovende technologie
- Kennisverwerving SCA1 biedt ook perspectief voor andere poly Q SCA (2,3,6,7,17) typen en wellicht andere SCA typen en ADCA.
- Heel goed dat we in NL met SCA patiënten ook meedoen aan klinische studies. Niet wachten op registratie van medicijnen (traject 10 – 15 jaar).
- Op de barricaden

# Therapie Toekomst voor polyQ SCA?

**CABALETTA + GOED EIWIT  
AANMAKEN!?!?!?**