



### **Korte samenvatting van de presentatie over de resultaten van de Drisapersen trial in Cold Spring Harbor (11 april 2013) door John Kraus (GSK)**

Duchenne spierdystrofie wordt veroorzaakt door genfouten die leiden tot afwezigheid van functioneel dystrofine eiwit. Hierdoor zijn spiervezels gevoelig voor schade, waardoor patiënten progressief spiervezels verliezen. Exon skippen beoogt om het gendefect te herstellen zodat een deels functioneel dystrofine eiwit gemaakt kan worden, zoals ook gevonden in de minder progressief verlopende Becker spierdystrofie. Exon skippen kan worden geïnduceerd door 'antisense oligonucleotides' (AON). Dit zijn gemodificeerde stukjes RNA. Drisapersen is een AON (met een 2'-O-methyl phosphorothioaat modificatie) die specifiek is voor exon 51 en dus leidt tot exon 51 skippen.

Tijdens de meeting in Cold Spring Harbor presenteerde John Kraus de resultaten van een dubbelblind, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek gedaan in 53 Duchenne patiënten in onder andere Nederland (Nijmegen). Dit betekent dat een deel van de patiënten een 'nepmedicijn' (placebo) kreeg, maar dat de patiënten en de behandelende artsen niet wisten welke patiënten behandeld werden met Drisapersen en welke met het nepmedicijn. Deelnemende patiënten moesten een mutatie hebben die kon worden hersteld door exon 51 skippen, nog kunnen lopen en van de vloer kunnen opstaan binnen 7 seconden. Hierdoor werd geselecteerd op patiënten in een vroeg stadium van de ziekte. Alle patiënten werden behandeld met corticosteroiden.

Patiënten werden over drie groepen verdeeld: 1 groep (18 patiënten) kreeg iedere week een onderhuidse injectie met Drisapersen voor 48 weken (continue dosering), 1 groep (17 patiënten) kreeg 9 onderhuidse injecties Drisapersen in 6 weken gevolgd door 4 weken zonder injecties, dan weer 9 onderhuidse injecties in 6 weken etc voor 48 weken (intermitterende dosering) en 1 groep (18 patiënten) kreeg placebo injecties voor 48 weken. Het doel van deze studie was om een 'klinisch relevant' verschil te zien tussen Drisapersen en placebo behandelde patiënten in de 6 minuten loop test na 24 weken. Verder werd ook gekeken naar het de 6 minuten loop test resultaten op 48 weken en werden andere functie testen afgenomen, werd spierkracht gemeten en werd de veiligheid in de gaten gehouden.

De continue behandelde patiënten konden na 24 weken in 6 minuten gemiddeld 35 meter verder lopen dan de placebo behandelde groep. Dit is een klinisch relevant verschil dat ook statistisch significant is (dit betekent dat de kans dat dit verschil bij toeval is ontstaan klein is). Voor andere functie testen deden de behandelde patiënten het gemiddeld ook beter, al was dit verschil niet significant. Na 48 weken behandeling deden de continue behandelde patiënten het nog steeds gemiddeld beter in de 6 minuten loop test dan placebo (bijna 36 meter).

De patiënten behandeld volgens het intermitterende doseringsschema verschilden na 24 weken niet van de placebo groep, maar na 48 weken was er een klinische relevant verschil te zien (27 meter verschil ten opzichte van placebo) en scoorden de behandelde patiënten beter op de andere functie testen dan placebo behandelde patiënten.

Spierkracht veranderde niet voor de continue behandelde of de intermitterend behandelde patiënten ten opzichte van placebo behandelde patiënten

Drisapersen behandeling werd over het algemeen goed verdragen. Injectie reacties en eiwit in de urine kwamen vaker voor in Drisapersen behandelde patiënten dan placebo behandelde patiënten. Geen van de patiënten is vroegtijdig uit de studie gestapt.

#### **Wat dit betekent volgens dr. Annemieke Aartsma-Rus:**

Hoewel de studie niet opgezet was om een significant verschil te zien, werd dit wel gevonden! Deze data zijn veelbelovend en wijzen erop dat Drisapersen behandeling het ziekteproces kan vertragen.

Deze studie is gedaan in een relatief kleine groep in een vroeg ziektestadium. Een grotere klinische studie (met 186 patiënten, waarvan een derde placebo behandeld is en tweederde wekelijks Drisapersen onderhuids krijgt toegediend) is momenteel gaande waarbij patiënten in zowel de vroeg als de laat ambulante fase deelnemen. De resultaten hiervan worden later dit jaar bekend gemaakt (naar verwachting in de winter van 2013).

De volgende mensen hebben meegewerkt aan het onderzoek dat werd gepresenteerd in Cold Spring Harbor:

John E Kraus<sup>1</sup>, Claire Wardell<sup>1</sup>, Katie Rolfe<sup>1</sup>, Joanna Nakielny<sup>1</sup>, Naashika Quarcoo<sup>1</sup>, Lia Liefwaard<sup>1</sup>, Steve Hood<sup>1</sup>, Allison Morgan<sup>2</sup>, Afrodite Loubakos<sup>2</sup>, Sjef de Kimpe<sup>2</sup>, Rosamund Wilson<sup>2</sup>, Giles Champion<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GlaxoSmithKline, R&D, Research Triangle Park, NC, 27709,

<sup>2</sup>Prosensa, R&D, Leiden, 2333 CH, Netherlands

Duchenne Parent Project

W [www.duchenne.nl](http://www.duchenne.nl)

T 020-6275062

E [dpp@euronet.nl](mailto:dpp@euronet.nl)

B ING 818.818