



Overzicht klinische studies bij Duchenne Spierdystrofie in Nederland en België

De volgende klinische onderzoeken gaan starten of zijn gestart in Nederland en België:

- **Pamrevlumab, FG-3019 (door FibroGen)** Status: Fase III.
Therapeutische aanpak: Fibrose verminderen. Het gaat om een studie bij lopende jongens met Duchenne (6 t/m 11 jaar). De werkzaamheid en veiligheid van Pamrevlumab wordt onderzocht en in combinatie met corticosteroïden (deflazacort of prednison) vergeleken met een placebo. Placebo is een middel wat niet de werkzame stof bevat. Pamrevlumab heeft tot doel de functie van CTGF, een groeifactor dat fibrose (littekenvorming) bevordert, te blokkeren en op deze manier bindweefselvorming verminderen. Aangenomen wordt dat behandeling met Pamrevlumab het verlies van spierfunctie kan vertragen. De deelnemende patiënten zullen om de 2 weken, gedurende 52 weken, intraveneuze infusies krijgen. Testlocaties Nederland: LUMC in Leiden, RadboudUMC in Nijmegen. Testlocaties België: UZ Gent, UZ Leuven, CHR Citadelle in Luik.
- **Pamrevlumab, FG-3019 (door FibroGen)** Status: Fase III.
Therapeutische aanpak: Fibrose verminderen. Het gaat om een studie bij niet lopende jongens/mannen met Duchenne (12 jaar of ouder). De werkzaamheid en veiligheid van Pamrevlumab wordt onderzocht en in combinatie met corticosteroïden (deflazacort of prednison) vergeleken met een placebo. Placebo is een middel wat niet de werkzame stof bevat. Pamrevlumab heeft tot doel de functie van CTGF, een groeifactor dat fibrose (littekenvorming) bevordert, te blokkeren en op deze manier bindweefselvorming verminderen. Aangenomen wordt dat behandeling met Pamrevlumab het verlies van spierfunctie kan

vertragen. De deelnemende patiënten zullen om de 2 weken, gedurende 52 weken, intraveneuze infusies krijgen. Testlocaties Nederland: LUMC in Leiden, RadboudUMC in Nijmegen. Testlocaties België: UZ Gent, UZ Leuven, CHR Citadelle in Luik.

- **Vesleteplirsén, SRP-5051 (door Sarepta Therapeutics)** Status: Fase II. Therapeutische aanpak: Exon skipping, dystrofíne herstellen. Dit is een studie bij jongens/mannen met Duchenne (7 t/m 21 jaar) waarbij het skippen van exon 51 de genetische code van dystrofíne kan herstellen. Een van de meest voorkomende soorten mutaties in het dystrofíne-gen is wanneer er een stukje code in het midden van het gen ontbreekt (deletie). Door (aanvullende) segmenten in het gen, zogenaamde exons, over te slaan, kan de deletie verschuiven van een out-of-frame naar een in-frame deletie. Een in-frame deletie resulteert in een kleiner, maar nog steeds functioneel dystrofíne. Van dit verkorte eiwit wordt verwacht dat het op dezelfde manier als het normale eiwit werkt en dus sommige symptomen van Duchenne kan verlichten. Vesleteplirsén is de volgende generatie van Eteplirsén. De studie bestaat uit twee delen: A en B. Deel A wordt uitgevoerd om de veiligheid en tolerantie van Vesleteplirsén te evalueren en om de in deel B te gebruiken doses te bepalen. In deel B zullen de deelnemende patiënten om de 4 weken, gedurende tot 2 jaar, intraveneuze infusies krijgen. Testlocaties Nederland: LUMC in Leiden. Testlocaties België: UZ Gent, UZ Leuven.
- **Eteplirsén, Exondys 51 (door Sarepta Therapeutics)** Status: Fase III. Therapeutische aanpak: Exon skipping, dystrofíne herstellen. Dit is een studie bij jongens met Duchenne (4 t/m 13 jaar) waarbij het skippen van exon 51 de genetische code van dystrofíne kan herstellen. Een van de meest voorkomende soorten mutaties in het dystrofíne-gen is wanneer er een stukje code in het midden van het gen ontbreekt (deletie). Door (aanvullende) segmenten in het gen, zogenaamde exons, over te slaan, kan de deletie verschuiven van een out-of-frame naar een in-frame deletie. Een in-frame deletie resulteert in een kleiner, maar nog steeds functioneel dystrofíne. Van dit verkorte eiwit wordt verwacht dat het op dezelfde manier als het normale eiwit werkt en dus sommige symptomen van Duchenne kan verlichten. Het doel van deze studie is om vast te stellen of een hogere dosis Eteplirsén ook veilig en/of effectief is bij de behandeling van Duchenne. Op basis van een (kleine) toename

van dystrofine bij sommige behandelde patiënten werd Eteplirsen in 2016 door U.S. Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd. Een klinisch voordeel van Eteplirsen is echter (nog) niet vastgesteld en het geneesmiddel is door European Medicines Agency (EMA) geweigerd. Testlocaties Nederland: LUMC in Leiden, RadboudUMC in Nijmegen. Testlocaties België: geen

- **Givinostat (door Italfarmaco)** Status: Fase II/III.
Therapeutische aanpak: Verbetering van spiergroei en -bescherming. Dit is een open-label langetermijnstudie naar de veiligheid, tolerantie en werkzaamheid van Givinostat bij alle patiënten die eerder in een van de Givinostat studies zijn behandeld. Givinostat is een 'HDAC-remmer' dat zogenoemde HDAC (histone deacetylases) enzymen blokkeert. Deze enzymen zijn betrokken bij het 'aan- en uitzetten' van genen en kunnen de spierversnijing bij Duchenne verminderen. Door het remmen van de HDAC-activiteit wordt het aangenomen dat Givinostat kan helpen om de spierherstelmechanismen te activeren om de vernieuwing van spiervezels te verhogen en ontstekingen en fibrose te verminderen. Dit volgt op een eerdere klinische studie. De Europese Commissie heeft de status van Orphan Medicinal Product toegekend aan Givinostat voor de behandeling van DMD. Testlocaties Nederland: LUMC in Leiden, RadboudUMC in Nijmegen. Testlocaties België: UZ Leuven, CHR Citadelle in Luik.
- **Viltolarsen, RACER53 (door NS Pharma)** Status: Fase III.
Therapeutische aanpak: Exon skipping, dystrofine herstellen. Dit is een studie bij jongens met Duchenne (4 t/m 7 jaar) waarbij het skippen van exon 53 de genetische code van dystrofine kan herstellen. Een van de meest voorkomende soorten mutaties in het dystrofine-gen is wanneer er een stukje code in het midden van het gen ontbreekt (deletie). Door (aanvullende) segmenten in het gen, zogenaamde exons, over te slaan, kan de deletie verschuiven van een out-of-frame naar een in-frame deletie. Een in-frame deletie resulteert in een kleiner, maar nog steeds functioneel dystrofine. Van dit verkorte eiwit wordt verwacht dat het op dezelfde manier als het normale eiwit werkt en dus sommige symptomen van Duchenne kan verlichten. Het hoofddoel van deze studie is het evalueren van de werkzaamheid van Viltolarsen in vergelijking met placebo. De deelnemende patiënten zullen elke week, gedurende 48 weken,

intraveneuze infusies krijgen. Hier loopt ook een extensiestudie (vervolgstudie) van. Viltolarsen is voorwaardelijk goedgekeurd door FDA en is door De Europese Commissie aanwijzen als Orphan Medicinal Product. Testlocaties Nederland: LUMC in Leiden, RadboudUMC in Nijmegen. Testlocaties België: geen

- **SRP-9001, Delandistrogene Moxeparvovec (door Sarepta Therapeutics).** Status: Fase III. Therapeutische aanpak: Gentherapie, dystrofine vervangen, microdystrofine. Dit is een placebogecontroleerde studie naar de veiligheid en werkzaamheid van SRP-9001 gentherapie bij lopende jongens (4 t/m 7 jaar) met Duchenne die een mutatie tussen exon 18 t/m 79 hebben. SRP-9001 wordt door een eenmalige intraveneuze infusie toegediend aan het begin van de studie. Het doel van gentherapie is om spiercellen te voorzien van een correcte kopie van het dystrofine gen. Bij toediening aan de spier wordt gebruikgemaakt van adeno-associated virussen (AAV) die als voertuigen werken. Het gen voor dystrofine is echter heel groot en de capaciteit van het virus is zeer beperkt en daarom moeten kleinere versies van het gen (micro- of minidystrofine) worden gebruikt. Deze kleinere versies zijn ontworpen om een kleiner maar functioneel dystrofine-eiwit te produceren en om tot mildere ziekte, zoals bij Beckers, te leiden. Gentherapie is in principe niet mutatie-specifiek. Testlocaties Nederland: geen. Testlocaties België: UZ Gent.
- **PF-06939926, Fordadistrogene Movaparvovec (door Pfizer)** Status: Fase III. Therapeutische aanpak: Gentherapie, dystrofine vervangen, microdystrofine. Dit is een placebogecontroleerde studie naar de veiligheid en werkzaamheid van PF-06939926 gentherapie bij lopende jongens (4 t/m 7 jaar) met Duchenne (zie de link voor mutatiespecificaties). PF-06939926 wordt door een eenmalige intraveneuze infusie toegediend aan het begin van de studie. Het doel van gentherapie is om spiercellen te voorzien van een correcte kopie van het dystrofine gen. Bij toediening aan de spier wordt gebruikgemaakt van adeno-associated virussen (AAV) die als voertuigen werken. Het gen voor dystrofine is echter heel groot en de capaciteit van het virus is zeer beperkt en daarom moeten kleinere versies van het gen (micro- of minidystrofine) worden gebruikt. Deze kleinere versies zijn ontworpen om een kleiner maar functioneel dystrofine-eiwit te

produceren en om tot mildere ziekte, zoals bij Beckers te leiden. Gentherapie is in principe niet mutatie-specifiek. Testlocaties Nederland: geen. Testlocaties België: UZ Gent, UZ Leuven.

- **Casimersen, SRP-4045 en Golodirsen, SRP-4053 (door Sarepta Therapeutics)** Status: Fase III. Therapeutische aanpak: Exon skipping, dystrofine herstellen. Dit is een studie bij jongens met Duchenne (6 t/m 13 jaar) waarbij het skippen van exon 45 of exon 53 de genetische code kan herstellen. Een van de meest voorkomende soorten mutaties in het dystrofine-gen is wanneer er een stukje code in het midden van het gen ontbreekt (deletie). Door (aanvullende) segmenten in het gen, zogenaamde exons, over te slaan, kan de deletie verschuiven van een out-of-frame naar een in-frame deletie. Een in-frame deletie resulteert in een kleiner, maar nog steeds functioneel dystrofine. Van dit verkorte eiwit wordt verwacht dat het op dezelfde manier als het normale eiwit werkt en dus sommige symptomen van Duchenne kan verlichten. Het doel van deze studie is om de werkzaamheid van Casimersen en Golodirsen te vergelijken met placebo. De deelnemende patiënten zullen elke week, gedurende tot 96 weken, intraveneuze infusies krijgen. Hier loopt ook een extensiestudie (vervolgstudie) van. Testlocaties Nederland: geen. Testlocaties België: UZ Gent, UZ Leuven, CHR Citadelle in Luik.
- **DYNE-251 (door Dyne Therapeutics)** Status: Fase I/II. Therapeutische aanpak: Exon skipping, dystrofine herstellen. Dit is een studie bij jongens met Duchenne (6 t/m 16 jaar) waarbij het skippen van exon 51 de genetische code kan herstellen. Een van de meest voorkomende soorten mutaties in het dystrofine-gen is wanneer er een stukje code in het midden van het gen ontbreekt (deletie). Door (aanvullende) segmenten in het gen, zogenaamde exons, over te slaan, kan de deletie verschuiven van een out-of-frame naar een in-frame deletie. Een in-frame deletie resulteert in een kleiner, maar nog steeds functioneel dystrofine. Van dit verkorte eiwit wordt verwacht dat het op dezelfde manier als het normale eiwit werkt en dus sommige symptomen van Duchenne kan verlichten. Het hoofddoel van deze studie is om de veiligheid, tolerantie en dystrofine-niveaus in spierweefsel van te vergelijken met placebo. Dyne-251 is gebonden aan een antigeen-bindend fragment (Fab) om de therapie te helpen de spiercellen te bereiken. De deelnemende patiënten zullen om de 4 weken,

gedurende 24 weken, intraveneuze infusies krijgen. Daarna is er een open-label periode (24 weken) en een langdurige extensieperiode (96 weken) van de studie. Testlocaties Nederland: geen. Testlocaties België: UZ Gent, UZ Leuven.

Overzicht bijgewerkt juni 2023.

Voor een overzicht van klinische testen elders ter wereld, kijk op www.clinicaltrials.gov.