

De risico's van persoonlijke klinische studies voor exon skippen in Duchenne patiënten

Er is onlangs een publicatie uitgekomen in het wetenschappelijke tijdschrift "Neuromuscular Disorders" over de risico's van het behandelen van individuele patiënten met exon skip "medicijnen". De publicatie is ondertekend door dokters, onderzoekers, vertegenwoordigers van patiënten organisaties en de ethische en database toezicht commissies van het TREAT-NMD netwerk. Het document waarschuwt voor de risico's van het behandelen van patiënten met exon skip medicijnen voordat deze goed getest zijn in klinische studies. Het document is gericht op wetenschappers. Deze tekst is bedoeld voor patiënten, ouders en andere betrokkenen en bespreekt hetzelfde onderwerp.

Exon skippen is nog geen medicijn

Zoals u waarschijnlijk weet is het exon skippen een van de meest veelbelovende therapieën in ontwikkeling voor Duchenne spierdystrofie. Tot nu toe zijn zeer bemoedigende resultaten behaald in cel- en diermodellen en de eerste fase van klinische studies, maar er is nog niet voldoende bewijs om te concluderen dat exon skippen veilig is en werkt ([hier](#) kunt u meer lezen over de beperkingen van cel en diermodellen en de eerste fases van klinisch onderzoek. De noodzakelijke placebogecontroleerde studie om te onderzoeken of exon skippen werkt (leidt tot een vertraging van het ziekte proces) maar ook om te onderzoeken of het veilig is (geen ernstige bijwerkingen) heeft namelijk nog niet plaats gevonden.

Toch overwegen ouders en artsen om patiënten te behandelen met de chemische verbindingen die exon skippen bewerkstelligen. We begrijpen de haast, maar hopen te kunnen uitleggen dat het behandelen van patiënten met chemische verbindingen die nog niet goed getest zijn, tot gevaarlijke situaties kunnen leiden voor patiënten en tot een vertraging of zelfs een halt van de ontwikkeling van het exon skippen.

De risico's van het behandelen van individuele patiënten

Een placebogecontroleerde klinische studie is noodzakelijk om te bepalen of een nieuwe behandeling (zoals exon skippen) werkt en veilig is. Het effect van mogelijke behandelingen van Duchenne patiënten zal worden gemeten als een positief effect op spierfunctie met testen zoals de 6 minuten loop test (six minute walk test). Hiervoor is een controle groep noodzakelijk, omdat psychologische factoren de spierfunctie kunnen beïnvloeden. Het is mogelijk dat een verbeterde spierfunctie wordt gevonden in de vroege fases van klinisch onderzoek, maar omdat deze studies geen controle groep hebben, weten alle patiënten dat ze worden behandeld met een mogelijk medicijn. In studies met kinderen is er waarschijnlijk nog een extra effect, omdat kinderen weten dat ook hun ouders hopen dat ze beter worden. Er zijn verscheidene voorbeelden waar mogelijke medicijnen een effect leken te hebben in de vroegste fases van klinische studies, waar geen verschil meer zichtbaar was in een placebogecontroleerde studie. Natuurlijk hopen we dat exon skippen echt zal werken, maar de klinische studie om dit te bevestigen is nog niet gedaan.

Placebogecontroleerde studies vinden ook plaats om te zien of een mogelijk nieuw medicijn veilig is. Exon skip verbindingen zijn nog nooit langdurig getest in mensen en de meeste testen

met deze verbindingen vonden plaats in volwassenen. Het is dus nog niet bekend of langdurige behandeling van kinderen veilig is. Zoals u weet is Duchenne een gecompliceerde ziekte die gepaard gaat met veel symptomen naast de spier- en hartproblemen. Hierdoor is het toezien op veiligheid van een nieuw medicijn zonder een placebo groep heel moeilijk, omdat het onmogelijk is om te bepalen of een bijwerking echt een bijwerking is (veroorzaakt door de geteste chemische verbinding), of een nieuw symptoom van de ziekte. In een goed opgezette placebo gecontroleerde studie zullen nieuwe ziekte symptomen in zowel de behandelde als controle groep voorkomen. Echter, als een mogelijk medicijn niet veilig is, zal dit duidelijk worden, omdat bijwerkingen alleen in de behandelde groep voorkomen, of veel vaker dan in de controle groep.

Desondanks zijn sommige ouders en patiënten bereid de risico's van ernstige bijwerkingen te nemen en eisen zij "behandeling" voor individuele patiënten. Zoals uitgelegd is het vanwege de complexiteit en ernst van Duchenne spierdystrofie waarschijnlijk dat er negatieve verschijnselen zullen optreden deze patiënten. Zonder een controle groep is het onmogelijk om na te gaan of deze "bijwerkingen" door de geteste chemische verbinding of door de ziekte zijn veroorzaakt. Deze bijwerkingen zullen echter wel leiden tot onrust in het veld (omdat ze *mogelijk* door de exon skip verbindingen worden veroorzaakt) en dit kan de ontwikkeling van het exon skippen voor alle Duchenne patiënten vertragen. Dus wanneer ouders en patiënten zeggen dat ze het risico willen nemen voor zichzelf, moeten ze zich realiseren dat ze ook het risico nemen dat de ontwikkeling van een mogelijke behandeling voor patiënten wereldwijd wordt vertraagd of zelfs gestopt.

Het probleem van mutatie specificiteit

Exon skippen heeft als doel de genetische code van het dystrofine gen te herstellen. Verschillende patiënten hebben verschillende mutaties en helaas zijn niet alle mutaties te herstellen met exon skippen. Ook moeten voor het herstel van verschillende mutaties verschillende exonen worden geskipt. Huidige ontwikkelingen richten zich op exonen die voor grotere groepen patiënten toepasbaar zouden zijn (bv exon 51 (13% van de patiënten) en exon 44 (6% van de patiënten). In theorie zou exon skippen toepasbaar zijn voor bijna 80% van alle patiënten, maar hiervoor zouden exon skip verbindingen voor meer dan 50 verschillende exonen moeten worden ontwikkeld. Voor een aantal van deze exonen zal het onmogelijk zijn om placebogecontroleerde studies uit te voeren, omdat het aantal patiënten te klein is. Er zijn verzoeken om exon skip verbindingen voor deze exonen in de nabije toekomst te testen in individuele patiënten. Het is echter nog te vroeg voor dit soort studies aangezien het 1) nog niet is aangetoond dat exon skippen van welk exon dan ook effectief en veilig is en 2) nog niet is aangetoond dat exon skip verbindingen die verschillende exonen skippen, zich hetzelfde gedragen wat betreft efficiëntie en veiligheid. Het veld is een dialoog aangegaan met de regulerende instanties om de ontwikkeling van verbindingen voor meerdere exonen te vergemakkelijken en toekomstige studies zullen mogelijk plaatsvinden in kleinere groepen patiënten. Dit hangt echter af van de uitkomst van de studies die gepland zijn voor exon 51 en exon 44 skippen.

Is er hoop voor patiënten met zeldzame mutaties?

Er is altijd hoop. Ten eerste beweren we niet dat individuele patiënten nooit behandeld zouden kunnen worden met exon skip verbindingen, we zeggen dat het nu nog te vroeg is omdat het exon skippen nog steeds in ontwikkeling is. We moeten eerst aantonen dat exon skippen werkt en veilig is en hiervoor zijn grotere groepen patiënten nodig. Daarom kunnen deze studies alleen plaatsvinden voor exonen die voor grotere groepen toepasbaar zijn. Het zal echter een grote uitdaging zijn om exon skip verbindingen te ontwikkelen voor extreem zeldzame mutaties. Ook zijn er naast het exon skippen nog andere therapieën in ontwikkeling voor Duchenne. De meerderheid van deze therapieën is niet mutatie afhankelijk en een aantal wordt al getest in klinische studies. We vertrouwen erop dat er hoe dan ook een behandeling voor alle Duchenne patiënten zal komen in de toekomst.