



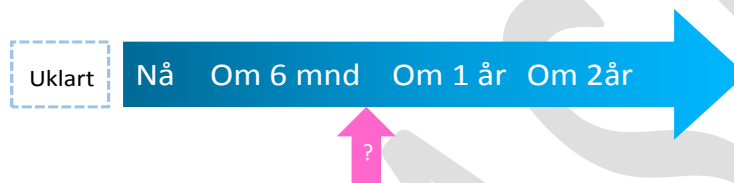
Drisapersen til behandling av pasienter med Duchenne muskeldystrofi med dystrofin genmutasjon mottakelig for en ekson 51 skipping.

Legemiddel, primærhelsetjenesten, Duchenne muskeldystrofi

Drisapersen / GSK2402968 / (BioMarine International Limited)

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv:



Metoden har foreløpig ikke markedsføringstillatelse (MT), men er under vurdering av Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Metoden er under vurdering av FOOD and Drug Administration (FDA) i USA.

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

- Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge
- Horizon Scanning Centre har publisert et metodevarsel for drisapersenⁱ

Publisert forskning

Publiserte resultater omfatter blant annet en fase II studie (NCT01130272) som ble publisert september 2014ⁱⁱ

Registrerte og pågående studier

Flere fase II studier og en fase III er registrert, se tabell under for et utdrag av relevante studier.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe ¹	Hovedutfall	Studienummer ²	Forventet ferdig
Gutter med DMD N = 53	GSK2402968 (drisapersen)	Placebo, RCT, fase II studie	Sikkerhet og tolerabilitet av to ulike doseringsregimer	NCT01153932	Ferdig
Gutter med DMD N = 51	GSK2402968 (drisapersen)	Placebo, RCT, fase II studie	Dose – responsstudie	NCT01462292	Ferdig
Gutter med DMD N = 186	GSK2402968 (drisapersen)	Placebo RCT, fase III studie	6 minutters gådistanse mellom placebo og drisapersen	NCT01254019	Ferdig

Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

Metoden

Den søkte indikasjonen er behandling av Duchenne muskeldystrofi med dystrofin genmutasjon mottakelig for ekson 51 skipping.

Drisapersen natrium er en 2'-O-metyl-fosfortioat oligonukleotid som bindes spesifikt til ekson 51 av det humane pre-mRNA dystrofin. Denne bindingen induserer hopp av ekson 51 under skjøting, som gjenoppretter leserammen til dystrofin transkripsjon i en undergruppe av DMD pasienter med «out-of-frame ekson» slettinger i tilknytning til ekson 51. Resultatet blir at In-frame transkriptet tillater syntese av et forkortet dystrofinprotein.

Legemidlet administreres som subcutan injeksjon.

GSK avbrøt fase III og extension-studier pga statistisk ikke-signifikant effekt julen 2013. Metoden tilhører nå BioMarine.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Duchenne muskelsykdom (DMD) er forårsaket av mutasjoner i dystrofinogenet, som koder for proteinet dystrofin. Effekten av en mutasjon vil henge sammen med hvor på genet den finnes og i hvilken grad den påvirker "koden" som skal føre til produksjon av dystrofin. Dystrofin, et protein som ligger som en strømpe utenpå muskelfibrene og tjener som et støtteskjelett ved muskelsammentrekningene. Ved Duchennes muskeldystrofi mangler dystrofinet, mens det ved Beckers muskeldystrofi finnes i nedsatt mengde.

Sykdommen arves kjønnsbundet, derfor er det nesten bare gutter som affiseres. Det er sjelden en merker symptomer før 2–4-årsalderen, men etter denne perioden kommer en mer og mer påfallende muskelsvakhet. Den er mest uttalt i skuldrene og bekken-/hoftepartiet, mens kraften i hendene og føttene lenge er relativt godt bevart. Symptomene begynner med at barnet får vansker med å løpe og gå på tærne. Etter 10–12-årsalderen er pasienten som regel avhengig av rullestol, og i tenårene opptrer respirasjonsproblemer og hjertesvikt.

Forekomsten av Duchennes muskeldystrofi er anslått til 1 per 3 500 – 6 000 nyfødte gutter. I Norge regner man at det er rundt 90 personer under 18 år med denne diagnosen. Drisapersen inducerer exon 51 skipping og kan ha effekt hos rundt 13% av pasienter med DMD, inkludert personer med delesjoner av exon 50, 52, 45-50, 48-50 og 49-50.

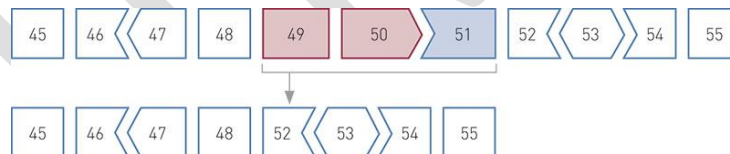
Dagens tilbudⁱⁱⁱ

Det finnes ingen kurativ behandling for Duchenne muskeldystrofi. Imidlertid er det nå godt dokumentert at behandling med glukokortikoider gir bedre muskelstyrke og motorisk funksjon på kort sikt. Behandling med prednisolon eller deflazacort anbefales nå senest fra det tidspunkt da pasientens motoriske utvikling stopper opp og før han begynner å miste ferdigheter. Dagens retningslinjer springer til dels ut fra empirisk basert konsensus, og det er fortsatt mye som er uavklart med hensyn til optimal dosering og effekter av glukokortikoidbehandling på lang sikt.

Særlig to metoder er under klinisk utprøving i studier:

- Stoffet Ataluren (PTC124) får ribosomene til å ignorere premature stoppkodoner (nonsensemutasjoner), dermed skal mer funksjonelt dystrofin kunne dannes.

Exon skipping (eksonoverhopping), påvirker avlesningen av den genetiske koden på pre-mRNA-nivå slik at en forstyrret genetisk leseramme restitueres. Siktemålet er at en Duchenne-situasjon gjøres om til en Becker-situasjon, hvor leserammen er intakt og mer funksjonelt protein dannes. Exon skipping er et aktuelt prinsipp for mutasjoner som forstyrrer leserammen, man bruker antisense oligonukleotider som må "skreddersys" for de ulike mutasjonene. Stoffet som tilføres skal påvirke avlesningen av den genetiske koden på pre-mRNA nivå slik at en forstyrret genetisk leseramme restitueres. Målet er produksjon av et mer funksjonelt protein. I noen tilfeller kan *skipping/overhopping* av ett exon restituere leserammen for flere mutasjoner.



Skjematisk fremstilling av prinsippet for eksonoverhopping (exon skipping). Pasienten har en delesjon av ekson 49 – 50. Ved å blokkere ekson 51 spleises mRNA fra ekson 48 til ekson 52 slik at leserammen gjenoprettes og et delvis fungerende genprodukt (dystrofin) kan produseres.

Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)**Klinisk effekt**

Resultater fra de kliniske studiene viser at drisapersen kan forlenge gådistansen (6 minutter gå-distans) sammenlignet med placebo.

Risiko/bivirkninger

Bivirkninger som trombocytopeni, proteinuria, forhøyet leverenzymmer og bivirkninger relatert til administrasjon av legemidlet er rapportert i kliniske studier.

Kostnader

Ressursbruk og kostnader er foreløpig ukjent

Finansiering og metodevurdering

Legemidlet forventes finansiert via blåresept dersom legemidlet kommer i en formulering for selvadministrasjon.

Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon

Varselet er basert på et begrenset utvalg kilder og søk beskrevet under [Prosedyrer MedNytt](#). Omtaler av legemidler er utformet i samarbeid med Statens legemiddelverk. Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk etter primærstudier. Vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen gitt av referansene.

<http://www.hsrc.nihr.ac.uk/topics/gsk-2402968-driscapersen-for-duchenne-muscular-dystrophy-first-line/>

[http://www.thelancet.com/journals/lanour/article/PIIS1474-4422\(14\)70195-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanour/article/PIIS1474-4422(14)70195-4/abstract)

<http://tidsskriftet.no/article/3215279> - Artikkel fra tidsskriftet

Første varsel	13.01.2016
Siste oppdatering	13.01.2016

ⁱ <http://www.hsrc.nihr.ac.uk/topics/gsk-2402968-driscapersen-for-duchenne-muscular-dystrophy-first-line/>

ⁱⁱ [http://www.thelancet.com/journals/lanour/article/PIIS1474-4422\(14\)70195-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanour/article/PIIS1474-4422(14)70195-4/abstract)

ⁱⁱⁱ <http://tidsskriftet.no/article/3215279> - Artikkel fra tidsskriftet