

La communauté de Duchenne UPPMD a eu l'opportunité de pouvoir adresser des questions à GSK et Prosensa au sujet de l'essai clinique du PRO051.

**Envoyé au nom de John Kraus, MD et Giles Campion, MD**

**Q. Combien de garçons ont-ils participé? Quels âges avaient-ils? Étaient-ils tous ambulants?**

*12 garçons ont participé à l'étude (phase II) PRO051-02. La tranche d'âge se situait entre 5 et 13 ans. Un seul garçon était non ambulant.*

**Q. Est-ce que tous les garçons ont-ils reçu un traitement de suivi ("open label") et quels en étaient la posologie, le traitement, le dosage?**

*Dès que la titration (essais de dosage progressifs) a été complétée, tous les garçons sont entrés dans la phase de suivi "open-label" et ont tous reçu 6mg/kg de PRO051/GSK2402968, une fois par semaine.*

**Q. Avez-vous constaté des effets secondaires sérieux? Est-ce que des patients/participants ont dû interrompre le traitement à cause d'effets secondaires?**

*Aucun effet secondaire sérieux, relatif au médicament, n'a été observé durant l'étude PRO051-02. Aucun patient n'a dû cesser l'étude. L'effet secondaire le plus communément rapporté était une réaction sur la zone de l'injection.*

**Q. Est-ce que parmi les enfants, certains se sont plaint ou ont refusé les injections?**

*Aucun enfant n'a refusé les injections hebdomadaires.*

**Q. Avez-vous des données ou des informations concernant la toxicité potentielle de l'administration systémique à long terme?**

*Un petit nombre de protéines étaient présentes dans les tests d'urine intermittents durant l'étude PRO051-02 et cela nécessite une investigation plus approfondie. Des études à plus long terme avec un groupe de contrôle placebo sont nécessaires pour comprendre les effets d'une administration à long terme de ce médicament d'investigation.*

**Q. Que montrent les résultats de cet essai clinique en termes d'expression de la Dystrophine, des changements dans le sang (CK)? La Dystrophine a-t-elle été exprimée chez tous les garçons? Avez-vous pu en mesurer la quantité? Avez-vous pu corrélérer l'expression de la Dystrophine et l'amélioration fonctionnelle?**

*Au cours de la phase de titration de l'étude PRO051-02, un taux de Dystrophine stable a été mesuré dans tous les groupes traités, proportionnellement à la dose administrée. Ces résultats représentent des niveaux de Dystrophine d'environ 10-15%, même si la durée de la phase de titration de l'étude ne fut pas assez longue pour atteindre un niveau stable. Des études Placebo à long terme sont nécessaires pour déterminer si ces niveaux de Dystrophine sont associés à des améliorations de la fonction musculaire.*

**Q. Nous comprenons que c'était un essai de phase 1/2, mais pensez-vous maintenant connaître la dose thérapeutique?**

*Il est trop tôt pour connaître la dose thérapeutique de ce médicament d'investigation. Des essais avec un groupe de contrôle placebo, ainsi que des autorisations réglementaires, sont nécessaires pour déterminer la dose thérapeutique.*

**Q. Le test des 6 minutes de marche a-t-il montré une amélioration significative? Et si oui, est-ce suffisant pour autoriser le médicament? Les études placebo sont-elles encore nécessaires après les résultats de cette étude? Et si oui, pourquoi?**

*La pertinence statistique n'a pas pu être déterminée lors de cette étude PRO051-02, celle-ci étant trop limitée et dénuée de groupe de contrôle comparatif. La plupart des garçons, mais pas tous, ont montré une amélioration variable dans la distance du test des 6 minutes, mesurée après 12 semaines de traitement à une dose de 6mg/kg. Des études plus étendues et contrôlées placebo sont nécessaires pour obtenir les autorisations réglementaires.*

**Q. Allez-vous consulter les organisations de patients pour déterminer quels sont les critères de sortie de ces études qu'ils jugent les plus importants?**

*La sélection des critères déterminants de sortie d'étude est basée sur des discussions avec les experts cliniques et les autorités de régulation.*

**Q. L'essai incluait différentes mutations dont le saut d'exon 51 restaure le cadre de lecture. Avez-vous vu des variations en termes d'expression de la Dystrophine parmi ces mutations?**

*L'étude n'était pas assez étendue pour répondre à cette question.*

**Q. Quels sont vos projets pour le développement du saut d'exon comme traitement viable pour la DMD (Dystrophie musculaire de Duchenne)?**

*Le démarrage de nouvelles études pour le PRO051/GSK2402968 ont été planifiées pour mi-2010 et sont actuellement en attente d'une réponse des autorités de régulation.*

**Q. Quels sont les critères de sortie secondaires qui ont été testés pendant cette étude? Avez-vous examiné d'autres marqueurs biologiques?**

*Les conclusions secondaires de cette étude seront incluses lors de la publication scientifique.*

**Q. Quels critères de sortie seront-ils examinés lors des prochaines études?**

*Ces informations seront publiées sur le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) lorsque le planning des études sera achevé.*

**Q. Envisagez-vous d'inclure des patients non ambulants dans les futurs essais? Pouvez-vous nous communiquer votre planning?**

*Il est prévu que les prochaines séries d'études cliniques avec le PRO051/GSK2402968 incluront des études pour garçons ambulants et non ambulants ayant une mutation pouvant être corrigée grâce au saut d'exon 51.*

*Ces études démarreront à la mi-2010 et sont actuellement en attente d'une réponse des autorités de régulation. Les détails de l'essai clinique seront postés sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) <<http://www.clinicaltrials.gov>> lorsque le planning des études sera achevé.*

**Q. Quelle importance auront les résultats de cette étude sur les prochaines étapes de développement des oligonucléotides antisens (AO) dans le saut d'autres exons?**

*Ces résultats permettront de démarrer de nouvelles études PRO051/GSK2402968 vers mi-2010, dépendant des autorisations réglementaires.*

**Q. Pouvez-vous donner des détails sur vos projets par rapport aux exons qui vont suivre? Quel stade de recherche les exons 44 et 51 devront-ils atteindre avant de commencer d'autres exons? D'après Prosensa, quel est l'horizon pour amener chaque futur exon sur le marché, attendu que le 51 et le 44 passent les prochaines étapes d'études? Seront-ils traités en parallèle? Quels sont les plans pour amener des exons plus rares sur le marché?**

*Les composés actuellement en cours de développement clinique concernent le saut des exons 51 (GSK) et 44 (Prosensa). Les composés ciblant d'autres mutations sont actuellement au stade d'investigation laboratoire.*

**Q. Envisagez-vous des programmes d'accès étendus ou de compassion pour les individus qui ne peuvent participer car n'obéissant pas aux critères d'inclusion?**

*Pas en ce moment.*

*Information importante : Cette traduction française a été réalisée par la fondation Progena sur la base du texte original rédigé en Anglais ci-après.*

The Duchenne community UPPMD had the opportunity to ask some questions to GSK and Prosensa concerning the PRO051 clinical trial.

**Sent on Behalf of John Kraus, MD and Giles Campion, MD**

**Q. How many boys and what ages participated? Were all of the boys ambulatory?**

*12 boys participated in Study PRO051-02. The age range was 5 – 13 years. One boy was non-ambulatory.*

**Q. Were all boys on open label at a certain moment and what was the regimen?**

*After the dose escalation portion of this study was completed, all boys entered an open-label follow up phase and all received PRO051/GSK2402968 6mg/kg once a week.*

**A. Did you see any serious side effects? Did any of the patients/participants have to stop because of side effects?**

*No serious adverse events, considered drug related, were observed in Study PO051-02. No patient discontinued from the study. Injection site reaction was the most commonly reported adverse event.*

**Q. Did any of them complain or refuse to take the injections?**

*No child refused the weekly injections.*

**Q. Do you have any data or insight into the potential toxicities of long term systemic delivery?**

*Small amounts of protein were present in intermittent urine tests during Study PRO051-02 and need to be investigated further. Longer term placebo controlled studies are needed to understand long term systemic delivery of this investigational drug.*

**Q. What do the results of this trial show in terms of dystrophin expression, changes in blood work (PK)? Was Dystrophin expressed in all boys? Were you able to quantify the amount? Were you able to correlate dystrophin expression to functional improvement? Does Prosensa plan to show or have data to show dystrophin as a surrogate market for clinical benefit?**

*In the dose escalation part of Study PRO051-02, stable dystrophin was measured in all treatment groups in a dose related manner. These results are compatible with dystrophin levels of approximately 10 – 15%, although the dose escalation portion of this study was not long enough for the drug to have reached steady state. Longer term placebo controlled studies are needed to determine if these dystrophin levels are associated with improved muscle function.*

**Q. While we understand this was a Phase 1/2 safety/dose escalation trial, do you believe you now know the therapeutic dose?**

*It is too early to know the therapeutic dose of this investigational drug. Placebo controlled trials and regulatory approval are needed to determine the therapeutic dose.*

**Q. Did the 6mwt show any significant changes? And if so is this enough to approve the drug? Do we, with the results of this trial in hand, still need placebo controlled trials? And if so why?**

*Statistical significance was not determined in Study PRO051-02, as the study was small and did not have a control group for comparison. Most, but not all, boys had variable improvement in the 6-Minute Walk Distance measured after 12 weeks at a dose of 6 mg/kg. Larger placebo-controlled studies are needed for regulatory approval.*

**Q. Will you consult the patient population in an effort to understand what outcomes measures they believe carry the most significance?**

*The selection of outcome measures for clinical trials is based on discussions with clinical experts and regulatory authorities.*

**Q. Because the trial included several different mutations wherein skipping exon 51 would restore the frame, did you see variability in terms of expression across mutations?**

*This study was not large enough to answer this question.*

**Q. What are your plans for further development of exon skipping as a viable treatment for DMD?**

*New studies for PRO051/GSK2402968 are planned to start mid-2010, pending regulatory feedback.*

**Q. Which secondary outcome measures were tested during this trial? Did you look at other biomarkers?**

*Secondary endpoints from this study will be included in the scientific publication.*

**Q. Which outcome measures will be used in the next trial(s)?**

*Study endpoints will be posted on [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) <<http://www.clinicaltrials.gov>> when study plans are completed.*

**Q. Are you planning to include non-ambulant patients in future trials? Are you able to share that timeline?**

*It is anticipated that the next series of clinical studies with PRO051/GSK2402968 will include studies for ambulatory and non-ambulatory boys with a mutation correctable by skipping exon 51. These studies are planned to start in mid-2010, pending regulatory feedback. Clinical trial details will be posted on [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) <<http://www.clinicaltrials.gov>> when study plans are completed.*

**Q. What does the outcome of this trial mean for the next steps in development of AO's to skip other exons?**

*These results support starting new PRO051/GSK2402968 studies in mid-2010, pending regulatory feedback.*

**Q. Are you able to provide details with regard to future plans in terms of what exons will follow? At what stage will 44 and 51 need to get to before further exons can be rolled out? What timeline does Prosensa see for getting each further Exon to Market assuming 51 and 44 get passed next trial stages? Will these be run in parallel? What is the plan to get rarer exons to market (community scheme etc)...**

*Compounds currently in clinical development are being studied in mutations amenable to skipping exon 51 (GSK) and exon 44 (Prosensa). Compounds suitable for targeting other dystrophin mutations are under investigation in the laboratory setting.*

**Q. Are you considering expanded access programs and/or compassion for individuals who are unable to participate based on the inclusion criteria?**

*Not at this time.*