

Dicembre 2013 – Riceviamo da PTC Therapeutics e pubblichiamo:

Studi di Fase 3 con Ataluren in pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne con mutazione non senso: Domande Frequenti

Cos'è ataluren?

Ataluren (in precedenza denominato PTC124®) è un nuovo medicinale in fase di sperimentazione. Ciò significa che ne è in corso la verifica come potenziale trattamento ma che la vendita non è stata ancora approvata dalle autorità responsabili della regolamentazione in nessun Paese.

Ataluren è mirato a tipologie specifiche di mutazioni, ovvero modifiche del codice genetico, note come mutazioni non senso. La mutazione non senso è un'alterazione nel codice genetico che arresta prematuramente la sintesi di una proteina fondamentale come la distrofina, nel caso della distrofia muscolare di Duchenne (DMD). Circa il 13 per cento dei casi di DMD sono causati da una mutazione non senso, nota anche come codone di arresto prematuro. Ataluren dispone del potenziale richiesto per il trattamento della causa sottostante l'alterazione, consentendo all'apparato cellulare di sopraffare la mutazione non senso e produrre una proteina funzionante.

Qual è l'obiettivo e la struttura dello studio di Fase 3?

L'obiettivo principale dello studio di Fase 3 è di confermare la sicurezza e l'efficacia di ataluren nella mutazione non senso DMD (nmDMD). L'efficacia sarà determinata principalmente misurando le modifiche della capacità di camminare del paziente sulla base di un test che prevede un percorso pari a 6 minuti (6MWD). Saranno inoltre valutati gli obiettivi secondari collegati alla funzionalità fisica e alla qualità della vita. Lo studio è stato ideato al fine di validare l'approvazione di ataluren da parte delle autorità responsabili dell'approvazione dei farmaci in USA e nella UE.

Lo studio di Fase 3 è randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. I partecipanti saranno distribuiti in modo casuale in gruppi che riceveranno ataluren o il placebo (una sostanza che si presenta simile al farmaco ma in realtà priva di azioni farmacologiche) per 48 settimane. Il paziente, la famiglia del paziente, i ricercatori dello studio, il personale ospedaliero ed il personale di PTC Therapeutics non possono scegliere il gruppo e, tranne in circostanze eccezionali, non saranno a conoscenza del trattamento ricevuto da ciascun partecipante fino al termine dello studio.

Chi è in possesso dei requisiti per partecipare dello studio della Fase 3?

I criteri completi per l'inclusione e l'esclusione sono disponibili alla pagina www.clinicaltrials.gov e saranno illustrati dettagliatamente dai medici responsabili dello studio. Qui di seguito vengono indicati gli aspetti principali. I potenziali partecipanti devono:

- Essere affetti da mutazione non senso, che viene accertata tramite un'analisi del DNA con esame del sangue al fine di valutare il gene della distrofina (genotipizzazione). I pazienti affetti da

DMD ma che non hanno effettuato il test genetico, dovrebbero loro stessi o i loro genitori discuterne con il loro medico o consulente.

- Essere di età compresa tra i 7 e i 16 anni
- Essere in grado di camminare per almeno 150 metri (165 yarde) senza assistenza su di un percorso di 6 minuti di durata; ma per una distanza inferiore rispetto a quella prevista per ragazzi della stessa età e dello stesso peso, come specificato nel protocollo della sperimentazione (maggiori dettagli saranno forniti sul sito della sperimentazione).
- Sono stati sottoposti in modo continuativo a un trattamento a base di corticosteroidi (p.es., prednisone, prednisolone o deflazacort) almeno 6 mesi prima dell'inizio del trattamento dello studio, senza modifiche significative nel dosaggio (fatta eccezione per modifiche dovute ad aumento del peso corporeo) o al regime del trattamento per almeno 3 mesi prima rispetto alla data di arruolamento. Sono consentiti i seguenti regimi di corticosteroidi: quotidiano, a giorni alterni, 10 giorni sì - 10 giorni no e fine settimana (2 giorni consecutivi).
- Dimostrare che l'evidenza dei sintomi o dei segnali caratteristici della DMD (come debolezza muscolare, andatura dondolante, segno di Gowers, livelli di creatin-chinasi e difficoltà nel camminare), erano evidenti sin dall'età di 6 anni.

La decisione sull'idoneità del paziente per lo studio viene effettuata dal ricercatore principale del sito dello studio il quale, comunicando con il paziente e la famiglia, è in grado di soppesare i potenziali rischi e benefici per tutti i partecipanti.

Perché la partecipazione alla sperimentazione è limitata ai partecipanti che sono ancora in grado di camminare?

Il 6MWD costituisce un criterio clinico universalmente accettato e utilizzato per altre malattie e viene attualmente considerato dalle autorità responsabili come il metodo migliore per valutare le terapie per la DMD. Camminare è un aspetto fondamentale della funzionalità fisica che può essere facilmente osservato e misurato. Nel corso di un anno è più facile osservare una diminuzione della capacità di camminare rispetto ad altre funzioni. Ciò rende più semplice l'individuazione degli effetti di ataluren rispetto al placebo. Per questa ragione, eventuali modifiche nella capacità di camminare costituiscono il criterio principale, ovvero il fattore da misurare, del test.

Perché sette anni sono l'età minima?

Sebbene crediamo che tutti i pazienti con mutazione non senso possano essere candidati per la terapia a base di ataluren, lo studio attuale deve concentrarsi su pazienti di almeno 7 anni d'età al fine di dimostrare la capacità di ataluren di migliorare o mantenere la capacità deambulatoria rispetto al placebo durante un periodo di 48 settimane. L'età è determinata sulla base di studi di storia naturale di recente pubblicazione che esaminano il decorso della malattia e che hanno dimostrato che i giovani affetti da DMD generalmente migliorano la loro capacità di camminare fino ai 7 anni d'età.

Cosa prevede la partecipazione alla sperimentazione?

Prima di essere presi in considerazione per la partecipazione allo studio ed essere sottoposti al test o ricevere il medicinale previsto dallo studio, il paziente e i propri genitori devono essere informati sullo studio da parte dei ricercatori medici. Ciò richiede la firma di un documento denominato Consenso informato, con il quale si indica la propria intenzione a partecipare. Il Consenso informato spiega in dettaglio la sperimentazione per consentire alle famiglie di valutare i rischi e i benefici della partecipazione. Inoltre, ai pazienti potrebbe essere chiesto di firmare un modulo di assenso meno dettagliato che spieghi gli elementi di base dello studio utilizzando un linguaggio appropriato all'età del paziente. Al paziente e alla famiglia viene consegnata una copia di tutti i moduli firmati.

Alla conclusione del processo di assenso, il paziente viene sottoposto a screening per determinarne l'idoneità alla partecipazione allo studio. Generalmente queste procedure di screening vengono effettuate durante una visita medica nelle due settimane precedenti l'inizio del trattamento. Lo screening determinerà se il potenziale partecipante alla sperimentazione soddisfa i requisiti in ingresso dello studio e se sia in grado di contribuire con dati utili al raggiungimento degli obiettivi dello studio.

In questo studio, i partecipanti che ricevono ataluren saranno confrontati con altri che non lo ricevono. I partecipanti saranno suddivisi in 2 gruppi composti da circa 110 pazienti ciascuno. La quantità di medicinale o di placebo utilizzata viene determinata in base al peso corporeo in chilogrammi (1 chilogrammo equivale a 2,2 libbre):

- Il Gruppo 1 riceverà una dose di ataluren pari a 10 mg/kg alla mattina, 10 mg/kg a mezzogiorno e a 20 mg/kg alla sera.
- Il Gruppo 2 riceverà un placebo (una sostanza senza attività farmacologiche dello stesso aspetto e sapore di ataluren) con una dose pari a 10 mg/kg alla mattina, 10 mg/kg a mezzogiorno e a 20 mg/kg alla sera.

Il medicinale e il placebo vengono forniti in una confezione contenente granuli caratterizzati da un aroma alla vaniglia. Possono essere mescolati con acqua, latte o alcuni prodotti semi-solidi.

Nel corso delle 48 settimane di trattamento, sarà richiesta una visita medica ogni 8 settimane. Durante queste visite i partecipanti eseguiranno il test della deambulazione della durata di 6 minuti - oltre ad altri test e valutazioni - e sarà loro chiesto di parlare a proposito della propria qualità della vita e dei cambiamenti nelle attività quotidiane. Al termine delle 48 settimane, si prevede che, nei Paesi in cui ataluren non è disponibile sul mercato, i partecipanti che avranno completato la sperimentazione avranno l'opportunità di passare a uno studio di estensione in cui riceveranno ataluren. Se un partecipante non desidera sottoporsi allo studio di estensione, oppure interrompe lo studio prematuramente, verrà sottoposto a una visita di controllo a breve termine, 6 settimane dopo l'interruzione del medicinale o del placebo, al fine di documentare lo stato di salute generale del partecipante.

In quali Paesi è in corso la sperimentazione di Fase 3 e per quanto tempo saranno accettati i pazienti?

I siti dello studio sono in corso di pianificazione in Australia, Belgio, Brasile, Canada, Cile, Corea del Sud, Francia, Germania, Inghilterra, Israele, Italia, Polonia, repubblica Ceca, Spagna, Svezia, Svizzera, Stati Uniti e Turchia. Tutti i siti saranno pubblicati alla pagina www.clinicaltrials.gov in NCT01826487 e www.ptcbio.com/ataluren_dmd_trialsites. Lo studio continuerà ad arruolare nuovi pazienti fino al raggiungimento del numero di partecipanti necessario. Si prevede che l'arruolamento sarà completato entro la metà del 2014. Prima i pazienti entreranno nello studio, prima lo studio sarà completato e prima saranno resi noti i risultati.

In che modo è possibile registrarsi per partecipare allo studio di Fase 3?

Non appena ogni sito è pronto ad accogliere i pazienti, i dettagli di contatto per ciascun sito vengono elencati alla pagina www.clinicaltrials.gov su NCT01826487 e www.ptcbio.com/ataluren_dmd_trial. Le famiglie possono contattare direttamente il sito per chiedere informazioni sulla partecipazione allo studio.

La partecipazione alla sperimentazione comporta dei costi?

Tutti i costi per gli esami fisici, lo screening, i test di laboratorio e di altro genere, oltre ai costi dei medicinali, saranno sostenuti da PTC Therapeutics. I rimborsi saranno effettuati in modo ragionevole per i costi di viaggio, vitto e alloggio necessari per le visite mediche, con le limitazioni che saranno illustrate nel centro dove si svolge la sperimentazione.

Ataluren può essere acquistato in altri Paesi?

No. Ataluren è un medicinale in fase di sperimentazione che non è stato ancora approvato per la vendita in alcun Paese al mondo e non può essere acquistato legalmente dai pazienti. La sola forma di ataluren che soddisfa i requisiti normativi sulla sicurezza, la purezza e l'idoneità all'uso su esseri umani viene prodotta da PTC Therapeutics.

Se PTC ottiene l'approvazione condizionata in Europa, per quale motivo i pazienti non possono semplicemente acquistare il medicinale invece che partecipare alla sperimentazione?

Il completamento dello studio di Fase 3 è fondamentale per la piena approvazione in UE e in USA e servirà come base per la potenziale approvazione in altri Paesi. L'approvazione condizionata in UE è comunque incerta ma, anche dopo l'eventuale approvazione, l'accesso ad ataluren potrebbe richiedere molti mesi a causa dei diversi processi di registrazione di ciascun Paese.