

# IL REGISTRO STRIDE

(Strategic Targeting of Registries and  
International Database of Excellence)



# IL REGISTRO STRIDE

## Le mutazioni nonsense:

una mutazione nonsense è una mutazione puntiforme dove un singolo nucleotide (o base del DNA) viene sostituito da un altro, generando ciò che è chiamato un codone di stop prematuro. I codoni di stop forniscono l'istruzione specifica di terminare la sintesi proteica in quel punto. Quando si verifica una mutazione nonsense si ha, quindi, un'interruzione prematura della proteina in quel punto specifico, che impedisce la produzione di una proteina funzionale di lunghezza intera. Le mutazioni nonsense del gene della distrofina rappresentano il 10-15% delle mutazioni nei pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne.

## Ataluren:

Ataluren è il primo farmaco approvato per la distrofia muscolare di Duchenne causata da mutazioni nonsense del gene della distrofina. Attualmente è indicato per pazienti deambulanti di età uguale o superiore ai 5 anni in Brasile, Cile e Ucraina. Più recentemente, l'indicazione ha ampliato l'inclusione per i pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni negli Stati membri dell'Unione Europea e in Islanda, Israele, Liechtenstein, Norvegia, Kazakistan e Repubblica della Corea. Ataluren è un farmaco a uso orale progettato per promuovere la lettura di un codone di stop prematuro dovuto a una mutazione nonsense. Durante la sintesi proteica questo farmaco costringe la cellula a ignorare il segnale di stop prematuro, consentendo così la produzione di una proteina funzionale di lunghezza intera.

**STRIDE (Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence)** è il primo registro di un farmaco per i pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e, a oggi, rappresenta il più grande studio nel mondo basato sulla pratica clinica (real world) dei pazienti DMD con mutazioni nonsense (nmDMD). STRIDE è uno studio internazionale, post-approvazione, osservazionale, che raccoglie dati sulla sicurezza e l'efficacia di ataluren a lungo termine nel mondo reale e nella pratica clinica nei pazienti nmDMD. Il registro è stato richiesto dalle autorità regolatorie per la valutazione post-marketing dell'uso di ataluren ed è in corso nei Paesi in cui ataluren è disponibile in commercio o tramite un programma di accesso precoce.

## Perché abbiamo bisogno di un registro come questo?

Essendo una patologia genetica rara, la DMD colpisce relativamente poche persone. Ci sono quindi poche informazioni documentate sull'epidemiologia della patologia, in particolare per i diversi sottogruppi di mutazioni dei pazienti con DMD. Inoltre, è spesso difficile reclutare un grande numero di pazienti negli studi clinici e i pazienti reclutati in uno studio clinico sono generalmente una popolazione omogenea con caratteristiche ben definite. Il registro STRIDE è, quindi, importante in quanto raccoglie e integra i dati di un numero maggiore di pazienti nmDMD, per un periodo di tempo più lungo, utile per la comprensione dei risultati nel mondo reale per scopi diversi, come la storia naturale della patologia e l'efficacia e la sicurezza di ataluren.

### Più specificamente il registro STRIDE:

- include una popolazione di pazienti più eterogenea rispetto a quella di uno studio clinico randomizzato, comprendendo pazienti di un intervallo di età più ampio, con un diverso stato di deambulazione e con differenze nell'uso degli steroidi. Ciò significa che il registro fornisce una fotografia del mondo reale e contribuisce a migliorare la nostra comprensione degli effetti del trattamento con ataluren, nonché a fornire maggiori informazioni sui pazienti non deambulanti, spesso esclusi dagli studi clinici
- fornisce informazioni sull'uso a lungo termine di ataluren. Questo dà l'opportunità di seguire i pazienti per un periodo di tempo più lungo, con un'ulteriore caratterizzazione e quantificazione degli eventi avversi che possono avere una bassa incidenza o che si possono verificare a distanza di tempo dopo l'esposizione ad ataluren, o che hanno più probabilità di verificarsi al di fuori dei controlli di uno studio clinico.

## Studio post-approvazione

Uno studio, generalmente richiesto dalle autorità regolatorie, ideato per aiutare a garantire sicurezza ed efficacia continue del farmaco approvato.

## Studio osservazionale

Uno studio nel quale i ricercatori osservano l'effetto di un farmaco o di un'altra terapia senza intervenire per modificare le condizioni sperimentali.

## Come funziona il Registro

Il Registro STRIDE include pazienti con diagnosi nmDMD geneticamente confermata, in trattamento con ataluren al di fuori di studi clinici, tramite fornitura commerciale o nell'ambito di un programma di accesso precoce. All'inizio dello studio, i dati raccolti includono caratteristiche demografiche, informazioni sulla diagnosi, stato di deambulazione, somministrazione pregressa e presente di ataluren, informazioni su tutti i farmaci concomitanti, informazioni cliniche e sintomi. Tutti i pazienti nello studio vengono seguiti per un periodo di almeno 5 anni (o fino al ritiro dallo studio). Durante questo periodo vengono eseguite visite routinarie di follow-up, condotte secondo le procedure standard di gestione clinica. I dati raccolti durante le visite di follow-up includono le valutazioni cliniche di routine della funzionalità motoria, cardiaca e polmonare, nonché dati sulla sicurezza.

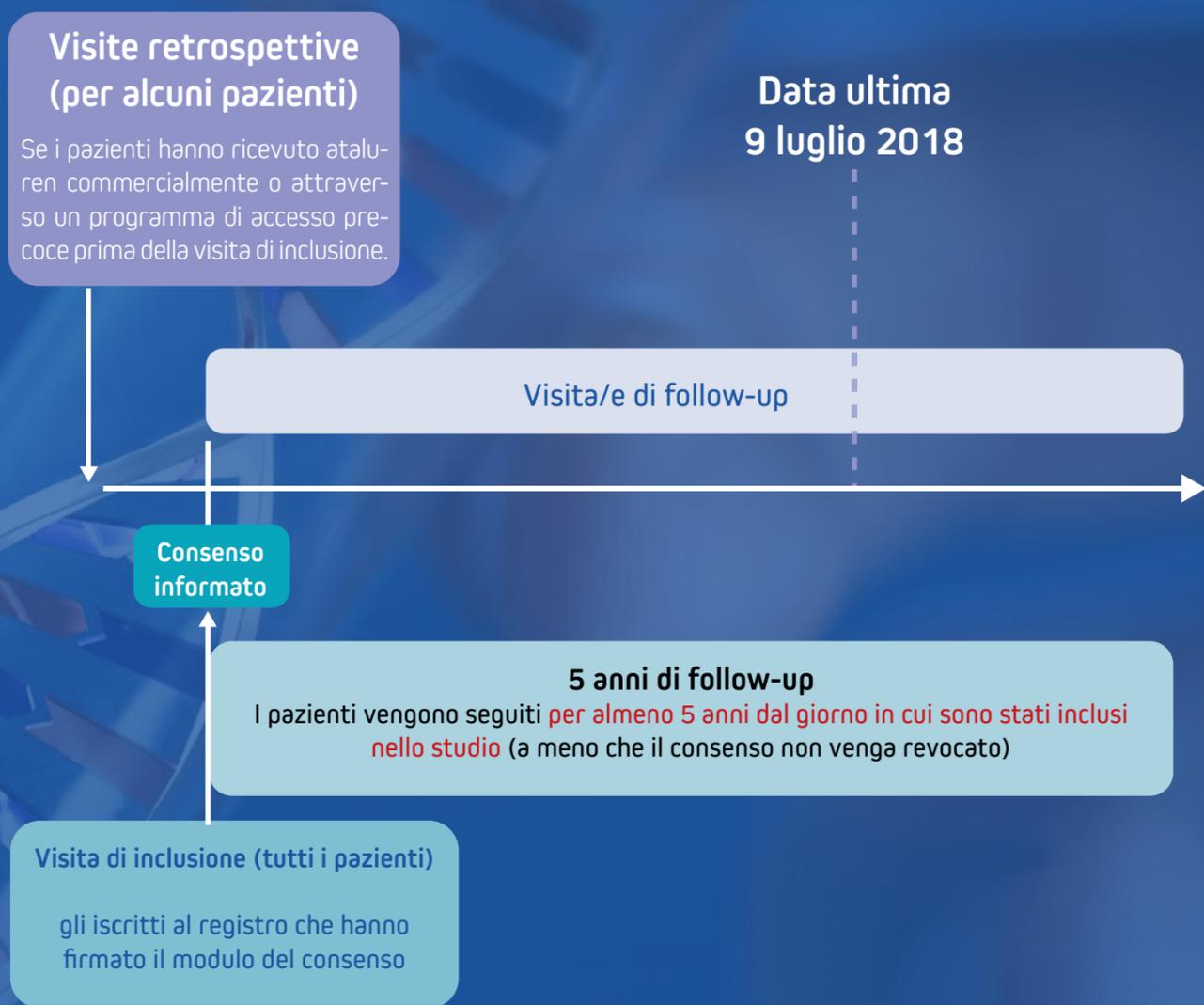
## Sequenza temporale dello studio

L'iscrizione dei pazienti nel registro STRIDE è iniziata a marzo del 2015. Per queste analisi sono stati inclusi i pazienti reclutati fino al 9 luglio del 2018. Tutti i pazienti verranno seguiti per almeno 5 anni dalla data della loro iscrizione, o fino al ritiro dallo studio.

### Visite retrospettive (per alcuni pazienti)

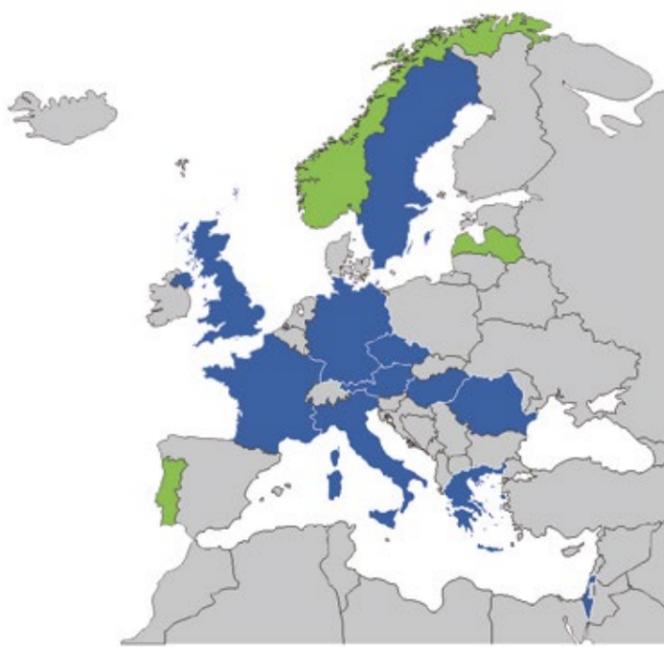
Se i pazienti hanno ricevuto ataluren commercialmente o attraverso un programma di accesso precoce prima della visita di inclusione.

Data ultima  
9 luglio 2018



Pazienti attivi  
al 9 luglio 2018  
n = 213

Paese	Numeri di centri clinici, n	Numero di pazienti, n %
Austria	2	4 (1.9)
Repubblica Ceca	2	6 (2.8)
Francia	16	54 (25.4)
Germania	9	33 (15.5)
Grecia	1	1 (0.5)
Ungheria	1	2 (0.9)
Israele	1	5 (2.3)
Italia	11	49 (23.0)
Romania	2	11 (5.2)
Svezia	1	11 (5.2)
Regno Unito	7	37 (17.4)
Lettonia	1	0 (0.0)
Norvegia	1	0 (0.0)
Portogallo	1	0 (0.0)



## Distribuzione geografica dei pazienti

A partire dal 9 luglio 2018 sono stati iscritti al Registro STRIDE 213 pazienti con DMD provenienti da 11 Paesi in 53 centri clinici attivi

## Un'istantanea del Registro all'inizio dello studio

Dei 213 ragazzi presenti nel Registro



142 erano bianchi



61 hanno partecipato a precedenti studi clinici con ataluren



190 hanno assunto corticosteroidi durante lo studio



119 hanno fatto una biopsia muscolare

Alla prima visita effettuata all'interno del Registro

22 erano non deambulanti (ma avevano ricevuto ataluren in precedenti studi clinici)

10,3%

88,3%

188 erano deambulanti

3 non hanno terminato il test dei 10 metri di camminata/corsa in meno di 30 secondi

1,4%

### Cosa ci raccontano questi numeri?

Confrontando i dati con quelli provenienti da altri studi, nei pazienti del Registro STRIDE sembra ci sia un tempo medio più lungo tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi genetica. Ciò suggerisce che i pazienti con mutazioni nonsense vengono diagnosticati più tardi rispetto agli altri. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che il procedimento richiesto per raggiungere la diagnosi di una mutazione nonsense è più lungo, evidenziando un potenziale bisogno insoddisfatto per questo gruppo di pazienti che dovrebbe essere affrontato.

I dati del registro STRIDE mostrano che una biopsia muscolare viene eseguita di routine prima della conferma genetica della DMD. Questo è un punto critico che dovrebbe destare attenzione se consideriamo che le linee guida internazionali sulla DMD raccomandano di eseguire una biopsia muscolare solo se la diagnosi genetica non è conclusiva.

È importante sottolineare che, a causa di un'errata interpretazione del referto genetico da parte del clinico, nove dei pazienti con DMD inseriti nel Registro avevano mutazioni frameshift. Questa scoperta evidenzia la necessità di un continuo aggiornamento professionale del team medico, soprattutto in considerazione dei nuovi percorsi di medicina personalizzata che richiedono un'interpretazione di informazioni genetiche complesse.

### Tempo medio tra:

Primi sintomi e biopsia muscolare: 1.6 anni

Biopsia muscolare e diagnosi genetica nmDMD: 1 anno

Primi sintomi e diagnosi genetica nmDMD: 2.4 anni

Età media:

Ai primi sintomi: 2.7 anni

Alla biopsia muscolare: 4.5 anni

Alla diagnosi genetica confermata: 5.2 anni

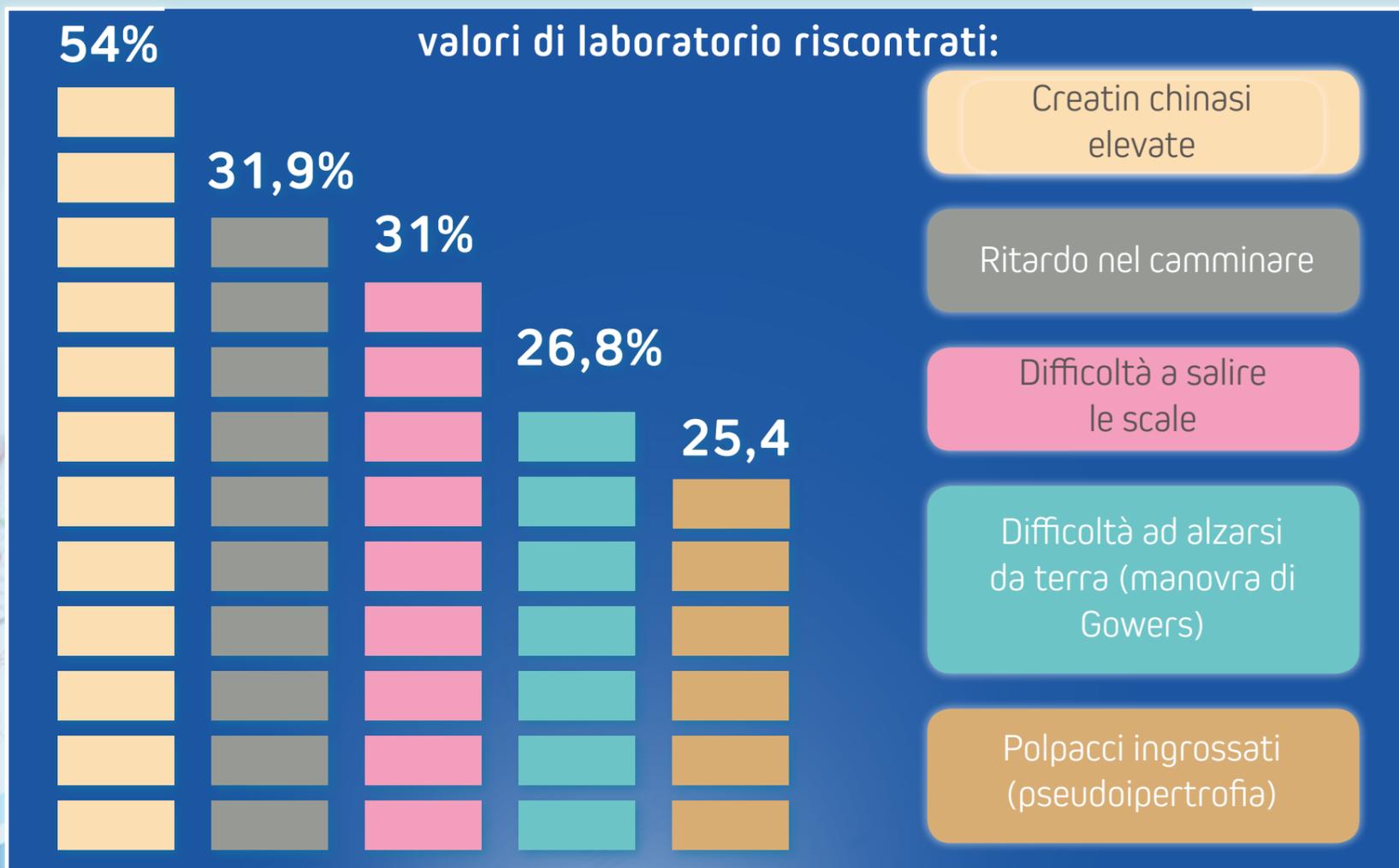
## Età media dei pazienti:

Alla prima  
inclusione nel  
Registro:  
9.8 anni

Alla visita di  
inclusione:  
10.5 anni

Alla data limite del  
9 luglio 2018:  
11.6 anni

## Sintomi e segni clinici più comuni e/o alterazioni dei



## Farmaci precedenti e concomitanti

48 pazienti  
(22.5%)  
utilizzavano  
i seguenti  
farmaci

Corticosteroidi  
13.1%

Vitamina D  
3.8%

ACE  
inibitori  
2.3%

Calcio  
1.4%

deflazacort  
(30.5%)

prednisolone  
(19.7%)

prednisone  
(19.7%)

corticosteroidi  
(67.1%):

ACE  
inibitori  
(26.8%)

204 pazienti  
(95.8%)  
utilizzavano i  
seguenti farmaci  
durante  
lo studio:

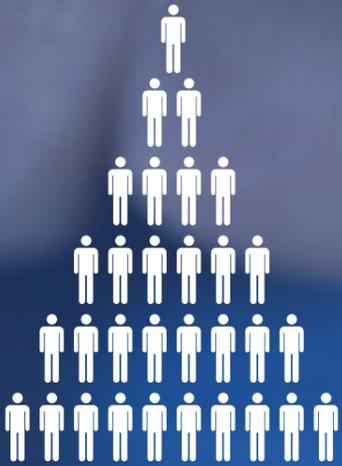
vitamina D  
(53.5%)

inibitori  
delle pompe  
protoniche  
(10.8%)

Lassativi  
osmotici  
(6.1%)

Calcio  
(21.6%)

Dei 213 ragazzi reclutati, 6 si sono ritirati dallo studio e 8 hanno interrotto ataluren ma rimangono nel Registro. I 213 pazienti hanno utilizzato ataluren per una durata media di 639 giorni durante il reclutamento nel registro.



### La popolazione di riferimento

La popolazione CINRG DNHS include oltre 400 pazienti con DMD dai 2 ai 28 anni di età seguiti tra il 2006 e il 2016 in 20 centri clinici nel mondo. Il CINRG DNHS è un utile strumento di confronto con il Registro STRIDE perché include i pazienti che ricevono lo standard di cura nel normale corso di progressione della patologia.

### Effetto del genotipo DMD sulla gravità della patologia e il beneficio del trattamento con ataluren

Come parte del database del registro STRIDE, sono stati raccolti dati sulla posizione della mutazione nonsense e sul tipo di codone di stop prematuro generato, per valutare una possibile correlazione tra la posizione della mutazione nonsense e la severità della patologia, o tra il tipo di codone di stop e l'efficacia del trattamento. L'analisi dei dati non ha mostrato relazioni significative tra la gravità della patologia (valutata in base all'età della comparsa dei primi sintomi) e la posizione della mutazione nonsense su un determinato esone. Inoltre non è stata osservata alcuna correlazione tra il tipo di codone di stop prematuro generato e l'età della perdita della deambulazione, a indicare che il beneficio del trattamento con ataluren non è influenzato dal tipo di codone di stop.

## LEZIONI IMPARATE DAL REGISTRO

### Sicurezza di ataluren

I dati di sicurezza raccolti dai 213 pazienti inclusi nello studio hanno dimostrato che ataluren è ben tollerato nei pazienti con nmDMD e ha un profilo di sicurezza coerente con quello mostrato in precedenti studi clinici. Nella maggior parte dei pazienti gli eventi avversi sono stati lievi o moderati e non solitamente correlati ad ataluren. Cinque pazienti (2.3%) hanno manifestato eventi avversi ritenuti correlati al trattamento con ataluren. Questi includevano dolore addominale (n = 3), vomito (n = 1), mal di testa (n = 1), diarrea (n = 1) e lipidi sierici elevati (n = 1). Quattro di questi pazienti avevano ricevuto corticosteroidi durante una fase dello studio, uno non aveva ricevuto corticosteroidi in alcun momento durante lo studio.

### Efficacia di ataluren

L'efficacia di ataluren è stata valutata in 181 dei 213 pazienti originariamente inclusi nel registro STRIDE. Questi 181 pazienti avevano ricevuto una diagnosi confermata di nmDMD, almeno una dose di ataluren e non avevano dati mancanti. Questa popolazione è stata confrontata con i pazienti del gruppo di storia naturale del CINRG DNHS (Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study). Ciascuno dei 181 pazienti è stato abbinato a un paziente del CINRG DNHS, rispetto alle caratteristiche cliniche in grado di prevedere la progressione della patologia. Queste caratteristiche includono l'età ai primi sintomi clinici, che è stata usata come misura della gravità della patologia, l'età di inizio dell'assunzione di corticosteroidi, il tipo e la durata dei corticosteroidi assunti. L'obiettivo principale di questa analisi comparativa era l'età di perdita della deambulazione, utilizzata anche come una misura del beneficio terapeutico.

Se confrontati con la popolazione CINRG DNHS, i pazienti del registro STRIDE in trattamento con ataluren hanno subito un significativo ritardo nella perdita della deambulazione e un rallentamento nel peggioramento dei risultati dei test di funzionalità a tempo, come valutato dall'aumento del tempo per alzarsi in piedi da supino e per salire quattro gradini. I dati comparativi suggeriscono anche una tendenza verso un rallentamento del peggioramento della funzionalità polmonare nei pazienti del Registro STRIDE. Tuttavia, dato il ridotto numero di pazienti che manifestano una disfunzione polmonare e la durata più breve del follow-up rispetto al CINRG-DNHS, è prematuro trarre delle conclusioni definitive da questi risultati. Allo stesso modo, a causa della breve durata del follow-up e della lenta progressione della cardiomiopatia nella DMD, non si possono ancora trarre conclusioni dai risultati della funzionalità cardiaca.

### Eventi avversi correlati ad ataluren (5 pazienti, 2.3%)

Dolore addominale  
Dolore addominale e diarrea  
Dolore addominale e vomito  
Mal di testa  
Livelli aumentati di lipidi

### Età della perdita della deambulazione

L'età media alla perdita della deambulazione è stata:

14.5 anni in STRIDE  
11.0 anni in CINRG DNHS

Numero di pazienti che hanno perso la deambulazione prima dei 10 anni:

3 (1.7%) in STRIDE  
41 (22.7%) nel CINRG DNHS

Numero di pazienti che erano ancora deambulanti dopo i 15 anni:

13 (7.2%) in STRIDE  
6 (3.3%) in CINRG DNHS

# IL MESSAGGIO DA PORTARE A CASA

Nel complesso, i risultati ottenuti dal registro STRIDE e dall'analisi comparativa con CINRG DNHS confermano precedenti evidenze secondo le quali il trattamento con ataluren è ben tollerato e può rallentare la progressione della patologia nei pazienti con nmDMD.

Nella DMD la progressione naturale della patologia è caratterizzata dalla perdita delle funzioni motorie, polmonari e cardiache. Il momento della perdita di un tipo di funzione è associato all'insorgenza di successive fasi cardine della patologia e indicativo della progressione della patologia stessa. Per esempio, l'età della perdita della deambulazione predice l'età della futura insorgenza di complicanze polmonari e cardiache.

Il ritardo nella perdita delle funzioni motorie associato al trattamento con ataluren osservato nei pazienti del Registro STRIDE è importante per i pazienti e le loro famiglie poiché riflette un ritardo simile nella perdita delle funzioni quotidiane di base, nonché un prolungamento dell'autonomia e della qualità della vita del paziente.

Inoltre, questo ritardo è significativo anche rispetto all'insorgenza di successive fasi cardine della patologia. Effettivamente, i dati osservati forniscono evidenze preliminari sul rallentamento associato al declino respiratorio.



La **distrofia muscolare di Duchenne (DMD)** è una patologia genetica rara che colpisce 1 su 5.000 maschi nati vivi. È la forma più grave tra le distrofie muscolari, si manifesta in età pediatrica e causa una progressiva degenerazione dei muscoli. La **distrofia muscolare di Becker (BMD)** è una variante più lieve il cui decorso varia, tuttavia, da paziente a paziente. Al momento non esiste una cura, anche se i progressi nella ricerca e nella gestione clinica da parte di un team multidisciplinare, hanno consentito, negli ultimi decenni, di aumentare l'aspettativa di vita dei giovani pazienti e di migliorare la loro qualità di vita.

Parent Project aps è l'associazione italiana costituita da pazienti e genitori con figli affetti da distrofia muscolare di Duchenne e Becker. Dal 1996, l'organizzazione lavora per migliorare i trattamenti disponibili, la qualità della vita e le prospettive a lungo termine dei bambini e dei giovani colpiti dalla patologia attraverso la ricerca, l'istruzione, la formazione e la sensibilizzazione. Gli obiettivi fondamentali che hanno fatto crescere l'associazione fino a oggi sono: sostenere le famiglie attraverso il Centro Ascolto Duchenne (CAD), la promozione e il finanziamento della ricerca scientifica e lo sviluppo di una rete di collaborazione che consenta la condivisione e la diffusione di informazione chiave.

