

Domande frequenti sulla sperimentazione di fase 2b su DMD/BMD

1. D: Che cos'è PTC124?

R: PTC124 è un nuovo farmaco sperimentale: ciò significa che lo si sta valutando come trattamento potenziale, ma che non ne è stata ancora approvata la vendita da parte dell'ente statunitense preposto al controllo di cibi e farmaci (Food and Drug Administration, FDA), dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), né da parte di autorità di controllo di altri paesi. PTC124 prende di mira una particolare alterazione genetica nota come mutazione non senso. Le mutazioni non senso sono errori nel codice genetico che determinano un disordine genetico interrompendo prematuramente la produzione di una proteina essenziale, come la distrofina nel caso della distrofia muscolare di Duchenne/Becker (DMD/BMD). Nel 10-15 per cento circa dei pazienti affetti da DMD/BMD la malattia è riconducibile a una mutazione non senso. In questi pazienti, PTC124 potrebbe trattare la causa sottostante la malattia, inducendo le cellule a ignorare il segnale di interruzione prematura nel codice genetico e a produrre la proteina distrofina.

2. D: Quali sono il disegno e gli scopi della sperimentazione di fase 2b su DMD/BMD?

R: Si tratta di una sperimentazione internazionale, multicentrica, randomizzata, in doppio cieco e controllata con placebo, volta a valutare due diversi livelli di dose del farmaco. Gli obiettivi principali dello studio sono stabilire se PTC124 sia in grado di migliorare la deambulazione, l'attività, la funzione muscolare e la forza del paziente e se possa essere somministrato per un lungo periodo in sicurezza. Lo studio si propone inoltre di generare le informazioni necessarie per richiedere l'approvazione a FDA, EMA, e ad altre autorità di controllo.

3. D: Chi può partecipare alla sperimentazione di fase 2b su DMD/BMD?

R: Per essere ritenuti idonei a partecipare allo studio, i pazienti devono essere stati sottoposti a un test ematico del DNA per valutare il gene distrofina e dimostrare che alla base della loro DMD/BMD vi è una mutazione non senso. Questo test è noto come genotipizzazione o sequenziamento genetica a lunghezza completa. I pazienti affetti da DMD/BMD e non sottoposti a genotipizzazione devono valutare con il proprio medico curante o genetista l'opportunità di effettuare il test. Conoscere la sequenza genica di un gene causante la malattia può essere utile per determinare l'idoneità a partecipare a sperimentazioni cliniche che utilizzano determinati tipi di terapie sperimentali. Le strutture che effettuano il sequenziamento genico possono essere localizzate mediante il sito web sui test genetici (www.genetests.org); fare clic su "Laboratory Directory" per ricercare la dislocazione delle strutture che effettuano il sequenziamento genico.

Oltre a presentare una mutazione non senso, i partecipanti allo studio devono avere almeno 5 anni di età ed essere in grado di percorrere a piedi almeno 75 metri senza ausili per la deambulazione nell'arco di 6 minuti. Devono inoltre presentare un elevato livello di creatin chinasi nel sangue e prove di DMD/BMD basate sull'insorgenza medicalmente documentata di sintomi o segni clinici caratteristici (per es. debolezza muscolare, andatura ondeggiante, manovra di Gowers) entro i 9 anni di età. Altri criteri di inclusione saranno illustrati prima della registrazione nella sperimentazione.

4. D. Perché la registrazione nella sperimentazione di fase 2b su DMD/BMD è limitata ai pazienti in grado di camminare e di almeno 5 anni di età?

R: Essendo lo scopo principale della sperimentazione valutare se PTC124 possa migliorare la capacità di deambulazione in bambini e ragazzi affetti da DMD/BMB, sono inclusi soltanto i pazienti ancora in grado di camminare, seppur con difficoltà. Lo studio confronterà i risultati che emergeranno nei partecipanti che saranno assegnati casualmente a ricevere PTC124 per 48 settimane con i risultati dei partecipanti che saranno assegnati casualmente a ricevere placebo (una sostanza che ha lo stesso aspetto e gusto di PTC124, ma che non contiene il farmaco) per 48 settimane. Nell'arco di questo periodo si dovranno valutare ripetutamente i partecipanti mediante un test della funzionalità scientificamente valido. A questo scopo è stato scelto un test chiamato test del cammino in 6 minuti. Il test del cammino in 6 minuti è stato impiegato in altre sperimentazioni cliniche ed è ritenuto il miglior sistema per dimostrare un miglioramento della funzionalità associato a PTC124. Durante il test i partecipanti dovranno camminare il più rapidamente possibile per 6 minuti. Dovranno effettuare il test prima dell'inizio dello studio e ogni 6 settimane nel corso dello studio durante la terapia con PTC124 o placebo. Se nel corso dello studio PTC124 consentirà ai partecipanti di percorrere a piedi una distanza maggiore rispetto ai soggetti trattati con placebo, si potrebbero avere le prove sufficienti richieste dalle autorità di controllo per dimostrare che PTC124 migliora la funzionalità.

Per garantire migliori chance di successo allo studio di fase 2b, è importante che i partecipanti abbiano un'età tale da poter effettuare il test del cammino in 6 minuti ripetutamente e in modo costante. Passate prove hanno dimostrato che i bambini al di sotto dei 5 anni di età faticano a effettuare il test del cammino in 6 minuti in modo affidabile. La letteratura scientifica mette in evidenza questo dato. Recentemente, uno studio a cui si fa riferimento nel numero di aprile 2007 del *Journal of Pediatrics* (Ralf Geiger MD et al, "Six Minute Walk Test in Children and Adolescents") ha osservato che soltanto il 39% dei bambini della fascia d'età 3-5 anni era in grado di comprendere e completare il test rispetto al 93% dei bambini più grandi. Per questa ragione i bambini al di sotto dei 5 anni di età non possono essere inclusi in questo studio di fase 2b.

5. D: Perché in questa sperimentazione di fase 2b, diversamente da precedenti sperimentazioni su PTC124, vengono inclusi pazienti affetti da distrofia muscolare di Becker (BMD)?

R: DMD e BMD, più che malattie distinte rappresentano un continuum della stessa malattia. Una mutazione del gene distrofina è la causa sia della DMD sia della BMD; tuttavia, i tipi di mutazione rilevabili nei pazienti con BMD sembrano causare una perdita di funzionalità muscolare meno rapida. Poiché le modificazioni della funzionalità muscolare variano da paziente a paziente, non è sempre chiaro se un particolare paziente debba essere definito come affetto da DMD o da BMD. Pertanto, se un paziente è in grado di camminare e ha ricevuto una diagnosi di DMD o BMD mediata da una mutazione non senso, non vi sono valide ragioni per escluderlo.

Per poter dimostrare un miglioramento funzionale nei partecipanti alla sperimentazione, la registrazione è limitata ai soli pazienti affetti da BMD con segni medicalmente documentati della malattia, quali livelli elevati della creatin chinasi, debolezza muscolare, andatura ondeggiante e manovra di Gowers entro i 9 anni, e che abbiano problemi di deambulazione. Questi criteri indicano che questi soggetti hanno problemi ascrivibili alla BMD/DMD che rendono opportuno considerare la somministrazione di un farmaco sperimentale come PTC124. La decisione sull'idoneità di un paziente allo studio spetta in

ultima analisi allo sperimentatore principale del centro di studio, che è colui maggiormente qualificato per soppesare i potenziali rischi e benefici per ciascun partecipante potenziale.

6. Cosa comporta la partecipazione alla sperimentazione di fase 2b su DMD/BMD?

Prima di essere considerato per la registrazione nello studio e prima di essere sottoposto ai test o ricevere il farmaco oggetto di studio, il paziente (e il genitore o tutore, se il paziente è minorenne) dovrà essere informato sullo studio da parte dei ricercatori medici. Dovrà firmare un documento chiamato modulo di consenso informato per indicare la sua volontà di partecipare. Tale documento illustra la sperimentazione dettagliatamente in modo da consentire ai pazienti di valutare rischi e benefici della partecipazione. A ciascun paziente verrà fornita una copia del modulo di consenso informato.

Successivamente, il paziente verrà sottoposto alle valutazioni di screening, per confermarne l' idoneità alla partecipazione allo studio. Queste procedure di screening saranno effettuate di norma in 2 visite distinte in ospedale nel corso delle 6 settimane precedenti l' inizio del trattamento. Scopo di queste valutazioni di screening è determinare se la partecipazione di un soggetto alla sperimentazione soddisfa tutti i requisiti di inclusione stabiliti per lo studio e che possa contribuire alla raccolta di dati che consentiranno di raggiungere gli obiettivi dello studio.

Per stabilire se PTC124 migliori i sintomi di DMD/BMD e per capire quale livello di dose possa essere somministrato in sicurezza, è necessario mettere a confronto i partecipanti che ricevono PTC124 a livelli di dose diversi e i partecipanti che non ricevono PTC124. La quantità di farmaco da usare sarà stabilita in base al peso corporeo espresso in chilogrammi (1 chilogrammo equivale a 2,2 libbre).

I partecipanti saranno divisi in 3 gruppi di circa 55 pazienti ciascuno:

- Gruppo 1: PTC124 ad alte dosi (20 milligrammi per chilogrammo [mg/kg] di mattina, 20 mg/kg a mezzogiorno, e 40 mg/kg di sera)
- Gruppo 2: PTC124 a basse dosi (10 mg/kg di mattina, 10 mg/kg a mezzogiorno, e 20 mg/kg di sera)
- Gruppo 3: Placebo (polvere farmaceutica inattiva con lo stesso aspetto e gusto di PTC124, somministrato di mattina, a mezzogiorno e di sera)

Ciascun partecipante sarà assegnato a 1 dei 3 gruppi per randomizzazione, ossia in maniera casuale. Questa operazione viene eseguita con uno speciale programma per computer. Poiché le possibilità di essere assegnati a uno dei tre gruppi sono identiche, ciascun partecipante ha 2 possibilità su 3 di ricevere PTC124 (nel gruppo ad alte o a basse dosi) e 1 su 3 di ricevere placebo. Il paziente, la sua famiglia, gli sperimentatori dello studio e il personale di PTC Therapeutics non potranno scegliere il gruppo di trattamento, né sapere quale trattamento verrà somministrato fino alla fine dello studio.

Il farmaco o placebo sarà fornito in bustine di alluminio e ha un leggero sapore di vaniglia. Deve essere mischiato con acqua o latte e assunto 3 volte al giorno per 48 settimane.

Nel corso delle 48 settimane di trattamento, sarà richiesto al paziente di sottoporsi ogni 6 settimane a una visita della durata di 2 giorni presso l' ospedale; in occasione di queste visite i partecipanti saranno sottoposti al test del cammino in 6 minuti e ad altre

valutazioni. Sarà inoltre chiesto loro di portare a casa l'apparecchio di monitoraggio dell'attività per controllare quanto camminano a casa e durante le attività quotidiane. Nelle prime 24 settimane di trattamento i partecipanti dovranno recarsi presso il centro di studio o presso un laboratorio locale ogni 3 settimane per ulteriori prelievi di sangue e urine per i test sulla sicurezza.

Una volta completato con successo lo studio, i partecipanti avranno l'opportunità di entrare in uno studio di estensione nel corso del quale ogni partecipante riceverà PTC124. Se un partecipante non desidera entrare nello studio di estensione o desidera interrompere lo studio prematuramente, dovrà sottoporsi ad una breve visita di controllo 6 settimane dopo l'interruzione dello studio per documentare le sue condizioni di salute generale. Inoltre, ciascun paziente o genitore dovrà compilare un breve questionario sulla salute generale a intervalli di 6-12 mesi per un periodo di 5 anni. Il questionario potrà essere compilato presso l'ospedale nel corso di una visita di routine oppure per telefono.

7. D: L'uso di corticosteroidi, quali prednisone o deflazacort, può precludere la partecipazione alla sperimentazione di fase 2b su DMD/BMD?

R: No. La partecipazione alla sperimentazione è consentita anche ai pazienti che assumono corticosteroidi. È però importante che i partecipanti non inizino o interrompano l'assunzione di corticosteroidi e non ne modifichino le dosi nel corso dello studio. Pertanto, i partecipanti allo studio che non utilizzano corticosteroidi all'inizio dello studio devono evitare di assumerli nelle 48 settimane del periodo di sperimentazione. I partecipanti alla sperimentazione che assumono corticosteroidi possono continuare a farlo. Tuttavia, i pazienti che assumono corticosteroidi devono aver iniziato la terapia con corticosteroidi almeno 6 mesi prima della registrazione alla sperimentazione e non devono averne modificato il dosaggio almeno nei 3 mesi precedenti la registrazione alla sperimentazione. Sono consentiti aggiustamenti del dosaggio richiesti da un aumento del peso corporeo.

8. D: Dove sarà condotta questa sperimentazione di fase 2b su DMD/BMD e per quanto tempo arruolerà pazienti?

R: Centri di studio sono previsti in Australia, Belgio, Canada, Inghilterra, Francia, Germania, Israele, Italia, Spagna, Svezia, e Stati Uniti. All'avvio della registrazione presso ciascun centro, i dati di contatto relativi al centro saranno riportati sul sito www.clinicaltrials.gov e www.ptcbio.com/PTC124_clinical_trial_locations. Lo studio continuerà a registrare nuovi pazienti fino al raggiungimento del numero di partecipanti richiesto. Si stima che la registrazione terminerà nella prima parte del 2009. Quanto più rapida è la registrazione dei pazienti nello studio, tanto più in fretta sarà possibile completare lo studio e conoscere i risultati.

9. D: Come può un paziente affetto da DMD/BMD registrarsi nello studio di fase 2b?

R: Non appena un centro di studio verrà aperto, saranno pubblicati i dati per contattarlo e i partecipanti o i loro famigliari potranno contattarlo direttamente per informazioni sulla partecipazione allo studio. Il personale del centro illustrerà le procedure dello studio e i potenziali benefici e rischi associati alla partecipazione. Ai potenziali partecipanti sarà consegnato il modulo di consenso informato che spiegherà ulteriormente la sperimentazione; chi deciderà di firmare il modulo sarà sottoposto a screening e preso in considerazione per la registrazione.

10. D: La partecipazione alla sperimentazione comporta dei costi?

R: Tutti i costi degli esami obiettivi, dello screening, dei test di laboratorio e di altro genere, nonché i costi del farmaco saranno coperti da PTC Therapeutics. Saranno rimborsate in misura ragionevole le spese di viaggio, per i pasti e per l'alloggio necessarie per le visite in ospedale.

11. D: Perché si tratta di una sperimentazione di fase 2b e non di fase 3? Sarà necessario condurre anche una sperimentazione di fase 3?

Questa sperimentazione è ritenuta di fase 2b e non di fase 3 perché uno dei suoi obiettivi è stabilire il dosaggio ottimale di PTC124 testando 2 diversi livelli di dose. In genere il livello di dose ottimale viene determinato in una sperimentazione di fase 2 prima di effettuare uno studio di fase 3. Tuttavia, se i risultati della sperimentazione di fase 2b saranno sufficientemente positivi, i dati emersi dalla sperimentazione potrebbero essere presentati alla FDA, all'EMA, e ad altre autorità regolatorie per ottenerne l'approvazione senza che sia necessario effettuare una sperimentazione di fase 3.

12. D: Esiste un modo per ottenere PTC124 al di fuori di una sperimentazione clinica?

R. PTC124 è un farmaco sperimentale la cui vendita non è ancora stata approvata dalle autorità di controllo in nessun paese e pertanto non può essere legalmente acquistato da un paziente. L'unica forma di PTC124 che soddisfa i requisiti normativi di sicurezza e purezza ed è adeguato all'uso nell'uomo è prodotto da PTC Therapeutics. Trattandosi di un farmaco sperimentale, PTC124 è fornito da PTC Therapeutics soltanto per l'uso in sperimentazioni cliniche.

Clinici

i luoghi clinici includono:

Ospedale Maggiore
Policlinico in Milano
Milano, Italia

Centro Dino Ferrari
Dipartimento di Scienze Neurologiche
U.O. Neurologia, Fondazione IRCCS
Ospedale Maggiore
Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena
Università degli Studi di Milano
via Francesco Sforza, 35
Milano, 20122 Italia
Contatto: Stefania Corti
Tel.: 39-025-503-3807
stefania.corti@unimi.it
Pr Giacomo Comi

U.O. Complessa di Neuropsichiatria Infantile
Roma, Italia

Dipartimento di Scienze Pediatriche
Medico-chirurgiche e Neuroscienze dello Sviluppo
U.O. Complessa di Neuropsichiatria Infantile
Policlinico A. Gemelli-Università
Cattolica Sacro Cuore
Largo Gemelli 8
Roma, 00168 Italia
Contatto: Marika Pane
Tel.: 39-347-934-7864
marika.pane@rm.catt.it
Dr Eugenio Mercuri

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Roma, Italia

Unità di Medicina Molecolare
Dipartimento dei Laboratori
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Piazza S. Onofrio, 4
Roma, 00165 Italia
Contatto: Adele D'Amico
Tel.: 39 025 503 3807
adeledamico@hotmail.com
Dr. Enrico Bertini