

Abdallah Delage,¹ Filippo Buccella,² Isabelle Desguerre,³ Francesco Muntoni,⁴ Andrés Nascimento,⁵ Már Tulinius,⁶ Salvatore Colucci,⁷ Allan Kristensen,⁷ Claudio Santos,⁷ Panayioti Trifillis,⁷ Olivia Zhang⁷ y Eugenio Mercuri⁸

¹PTC Therapeutics Switzerland GmbH, Zug, Suiza; ²Parent Project Onlus, Roma, Italia; ³Hôpital Necker-Enfants Malades APHP, Universidad París Descartes, París, Francia; ⁴University College London Great Ormond Street Institute of Child Health, Londres, Reino Unido; ⁵Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, CIBER, ISCIII, Barcelona, España; ⁶Hospital Infantil Reina Silvia, Universidad de Gotemburgo, Gotemburgo, Suecia; ⁷PTC Therapeutics Inc. South Plainfield, NJ, EE.UU.; ⁸Departamento de Neurología Pediátrica, Universidad Católica, Roma, Italia

1. Antecedentes

- La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular rara y grave, ligada al cromosoma X que afecta aproximadamente a 1 de cada 3.600-6.000 varones nacidos vivos en todo el mundo.¹
- Los pacientes con DMD experimentan una disminución progresiva de la capacidad funcional, que incluye la pérdida de la deambulacion y complicaciones respiratorias y cardíacas, que causan la muerte prematura.²
- La DMD está causada por mutaciones en el gen DMD que codifica la distrofina. En el 10-15% de los casos, la DMD está causada por una mutación sin sentido, en la cual un codón de parada prematuro causado por una mutación sin sentido detiene la traducción, lo que genera una proteína distrofina truncada, no funcional.^{3,4}
 - Se ha demostrado que la mediana de la edad de pérdida de la deambulacion en los pacientes con DMD causada por una mutación sin sentido (n = 16) es de 11,1 años (intervalo de confianza [IC] del 95%: 10,0 a 18,1) (con algunos valores atípicos).⁵
 - En los pacientes con DMD causada por una mutación sin sentido (n = 10) tratados con glucocorticoides, la media de edad de pérdida de la deambulacion fue de 14,9 años (IC del 95%: 9,3; ∞).⁵
- Atalureno es un medicamento biodisponible por vía oral que induce la lectura ribosomal del codón de parada prematuro para producir una proteína distrofina de longitud completa.³
 - Atalureno está indicado para el tratamiento de la DMD causada por una mutación sin sentido en el gen DMD en pacientes ambulantes de 2 años o más en los estados miembros de la Unión Europea, Islandia, Liechtenstein y Noruega, o de 5 años o más en Israel, República de Corea, Chile y Ucrania. Su eficacia no ha sido demostrada en pacientes no ambulantes. La presencia de una mutación sin sentido en el gen DMD debe determinarse mediante pruebas genéticas.⁶⁻⁸
- El Registro STRIDE (*Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*) fue diseñado para crear un repositorio de datos de pacientes con el fin de proporcionar evidencia real sobre el uso de atalureno en la práctica clínica habitual.
- Este documento contiene datos preliminares observacionales a largo plazo del Registro STRIDE sobre la edad de la pérdida de la deambulacion. Asimismo, incluye un resumen de los datos de seguridad

2. Métodos (continuación)

Medidas de resultado

- Los datos de seguridad y eficacia obtenidos como parte de la práctica clínica habitual fueron incluidos en el registro.

Análisis estadístico

- Se utilizaron análisis de Kaplan-Meier para estudiar la edad de la pérdida de la deambulacion de los pacientes inscritos en el Registro STRIDE tratados con atalureno durante al menos 12 meses.
 - Se incluyeron pacientes ambulantes o no ambulantes al inicio del estudio.

Resultados

Disposición de los pacientes

- En total, 216 pacientes participaron en el Registro STRIDE, de los cuales 213 eran varones y 3 mujeres.
 - Al inicio del estudio, 184/213 pacientes varones eran ambulantes y 26/213 no ambulantes (definido por el uso permanente de la silla de ruedas); 3/213 no pudieron completar la prueba de caminar o correr 10 metros en menos de 30 segundos.

Datos demográficos y características de los pacientes varones

- La **Tabla 1** muestra los datos demográficos y las características de los pacientes varones (n = 213).
 - La edad media (desviación estándar [DE]) de los participantes del registro al inicio del tratamiento con atalureno era de 9,8 (3,7) años. La media de edad (DE) de los participantes en el registro en la fecha de corte de datos era de 11,6 (3,6) años.
 - 190/213 (89,2%) de los pacientes estaban siendo tratados con corticoides además de atalureno.
- Un total de 95/213 (44,6%) pacientes habían recibido atalureno durante más de 720 días; la media (DE) de la exposición total a atalureno fue de 372,6 (211,6) años-paciente.

Tabla 1. Datos demográficos y características de los pacientes varones inscritos en el Registro STRIDE al inicio del estudio

Característica ^a	Registro STRIDE (n = 213)
Edad en la fecha de inicio del tratamiento, años	9,8 (3,7)
Edad en la fecha de corte de los datos, ^b años	11,6 (3,6)
Edad en la que aparecen los primeros síntomas clínicos o anomalías biológicas, ^c años	2,7 (1,7)
Edad en la que se realiza la biopsia muscular, ^d años	4,5 (2,5)
Edad de confirmación de la DMD causada por una mutación sin sentido mediante pruebas genéticas ^e , años	5,2 (2,9)
Varones, n (%)	213 (100,0)
Raza, n (%)	
Caucásico	142 (66,7)
Árabe/Oriente Medio	6 (2,8)
Asiático	5 (2,3)
Árabe/Oriente Medio, Asiático	1 (0,5)
Negro	1 (0,5)
Norte de África	1 (0,5)
Latino	1 (0,5)
Desconocido	2 (0,9)
Peso ^f , kg	30,5 (13,6)
Altura ^g , cm	123,9 (16,5)
IMC ^h , kg/m ²	18,7 (4,1)
En tratamiento con corticoides, n (%)	190 (89,2)
Exposición a atalureno, días	639,0 (362,9)
Previamente inscrito en un ensayo clínico de atalureno, n (%)	61 (28,6)
Estudio 019 ⁱ	22 (36,1)
Estudio 020/020e ^k	34 (55,7)
Otro	2 (3,3)
Desconocido	3 (4,9)

^aLos datos se muestran como media (DE) a menos que se indique lo contrario; ^bn = 212; ^cn = 195; ^dn = 119; ^en = 202; ^fn = 167; ^gn = 146; ^hn = 145; ⁱEstudio 019, NCT01557400; ^jEstudio 020, NCT01826487; ^kEstudio 020e, NCT02090959.

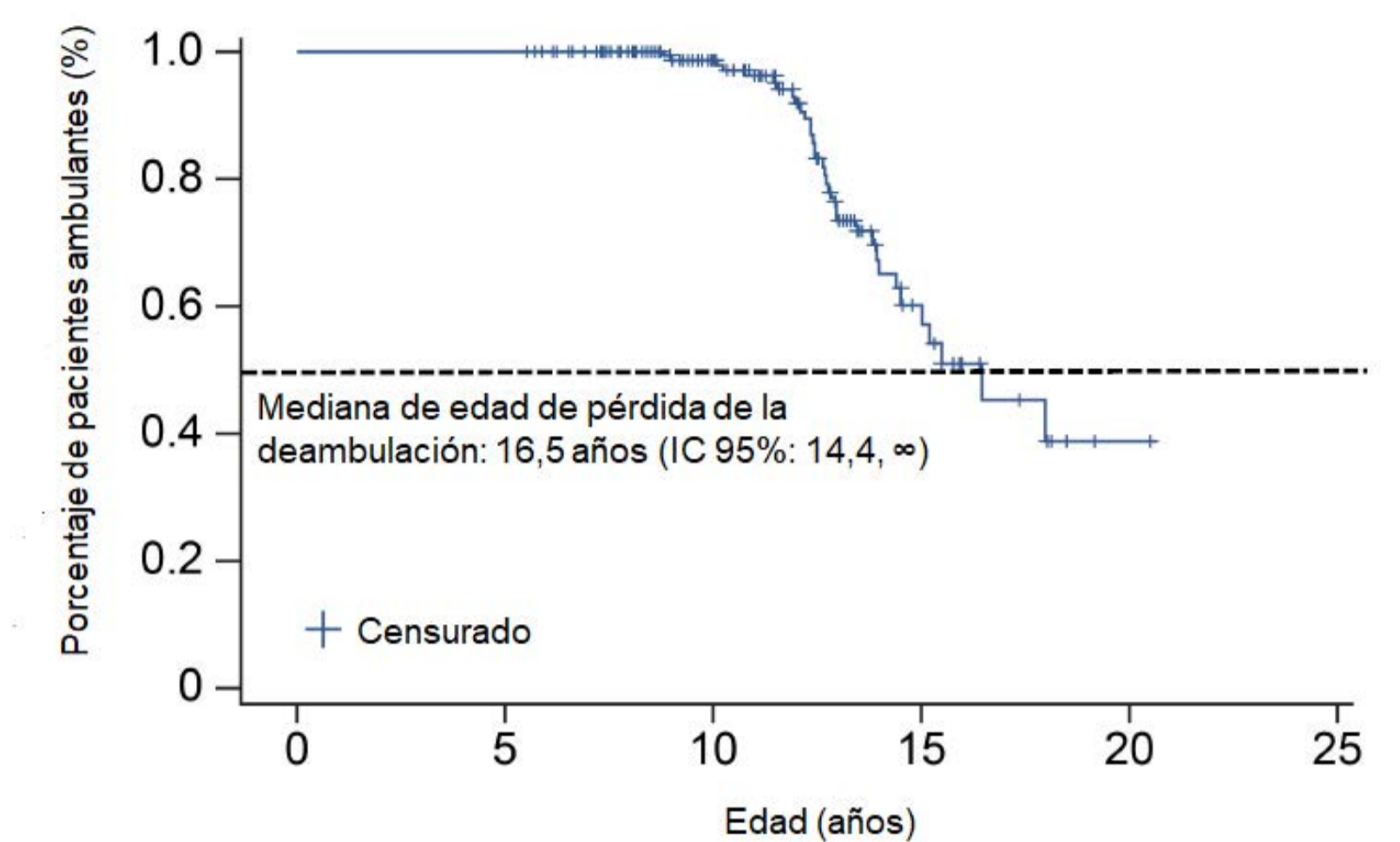
DE, desviación estándar; DMD, distrofia muscular de Duchenne; IMC, índice de masa corporal; STRIDE, *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*.

Edad de pérdida de la deambulacion

- De los 216 pacientes inscritos en el Registro STRIDE, 6 pacientes fueron excluidos del análisis debido a que no estuvieron expuestos a atalureno o la exposición fue inferior a 12 meses; las tres pacientes mujeres también fueron excluidas del análisis. Por lo tanto, en el análisis de Kaplan-Meier para la edad de la pérdida de la deambulacion se incluyeron un total de 207 pacientes.
- La media de edad (error estándar) de pérdida de la deambulacion de los participantes en el registro fue de 16,5 (0,3) años y el 50% de los pacientes mantenía la deambulacion a la edad de 16,5 años (IC del 95%): 14,4, no estimable) (**Figura 2**).

3. Resultados (continuación)

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de la edad de pérdida de la deambulacion de los pacientes del Registro STRIDE con una exposición a atalureno de al menos 12 meses (n = 207).^a



^aSeis pacientes fueron excluidos de este análisis debido a que no estuvieron expuestos a atalureno o la exposición fue inferior a 12 meses; tres pacientes mujeres también fueron excluidas de este análisis. IC, intervalo de confianza; STRIDE, *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*.

Seguridad y tolerabilidad

- Los resultados de seguridad están en consonancia con el perfil de seguridad conocido de atalureno.⁹
- Un total de 44/213 (20,7%) pacientes experimentaron al menos una reacción adversa relacionada con el tratamiento (**Tabla 2**).
 - De ellas, 7 fueron consideradas como relacionadas con el tratamiento por los investigadores (dolor abdominal (n=2), vómitos (n=1), dolor de cabeza (n=1), dolor de estómago (n=1), diarrea (n=1) y altas concentraciones séricas de lípidos (n=1)).
- Tres pacientes interrumpieron el tratamiento con atalureno debido a la progresión de la enfermedad, estos acontecimientos fueron registrados como reacciones adversas de pérdida de la deambulacion.

Tabla 2. Resumen de las RART experimentadas por los pacientes varones del Registro STRIDE

RART, n (%)	Registro STRIDE (n = 213)
Pacientes con al menos una RA	44 (20,7)
Pacientes con RA relacionadas con atalureno	7 (3,3)
Pacientes que interrumpieron el tratamiento con atalureno debido a una RA	3 (1,4)
Pacientes con RAG	12 (5,6)
Pacientes con RA por grado máximo de CTCAE, n (%)	
Leve	15 (7,0)
Moderada	17 (8,0)
Grave	5 (2,3)
Peligro de muerte	0 (0,0)
No informado	2 (0,9)
Desconocido	3 (1,4)

CTCAE, criterios comunes de terminología para reacciones adversas; RA, reacción adversa; RAG, reacción adversa grave; RART, reacciones adversas relacionadas con el tratamiento; STRIDE, *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*.

4. CONCLUSIONES

- La media de edad de la pérdida de la deambulacion en el Registro STRIDE fue de 16,5 años, que es posterior a la observada en informes previos relativos a la edad de la pérdida de la deambulacion en pacientes con DMD causada por una mutación sin sentido.⁵
- Los futuros estudios que comparen los datos del registro STRIDE con los datos de la historia natural permitirán obtener más información de la práctica clínica habitual sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de atalureno para el tratamiento de la DMD causada por una mutación sin sentido.

Referencias

- Bushby K et al. *Lancet Neurol* 2010;9:77-93.
- Birkkrant DJ et al. *Lancet Neurol* 2018;17:251-67.
- Peltz SW et al. *Annu Rev Med* 2013;64:407-25.
- Pichavant C et al. *Mol Ther* 2011;19:830-40.
- Bello L et al. *Neurology* 2016;87:401-9.
- Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf
- State Service of Ukraine on Medicine and Drug Control. Translarna. Summary of Product Characteristics. Ukraine.
- Institute of Public Health. Translarna. Summary of Product Characteristics. Chile.
- McDonald CM et al. *Lancet* 2017;390:1489-98.

Declaraciones

Filippo Buccella ha percibido honorarios de consultoría de PTC Therapeutics, Santhera Pharmaceuticals y Sarepta Therapeutics.

Isabelle Desguerre ha percibido honorarios de consultoría de AveXis, Biogen, BioMarin y PTC Therapeutics.

Francesco Muntoni ha percibido honorarios de consultoría de Akashi Therapeutics, Biogen, BioMarin, Catambis, Italfarmaco, Pfizer, PTC Therapeutics, Roche, Sarepta Therapeutics y Tivrosan Pharmaceuticals, y cuenta con el apoyo del Centro de Investigación Biomedica del Instituto Nacional de Investigación en Salud del Great Ormond Street Hospital for Children National Health Service Foundation Trust and del University College London.

Andrés Nascimento ha percibido honorarios como ponente y consultor de PTC Therapeutics y participa como investigador en ensayos clínicos patrocinados por Biogen, F. Hoffmann-La Roche, Italfarmaco, Sarepta Therapeutics y TAMDMO.

Már Tulinius ha percibido honorarios como ponente de Biogen y PTC Therapeutics y ha participado como consultor en ensayos clínicos de DMD para BioMarin, PTC Therapeutics, ReveraGen y Sarepta Therapeutics, y como miembro del consejo asesor de AveXis, Biogen y PTC Therapeutics.

Eugenio Mercuri ha participado como miembro del consejo asesor de AveXis, Biogen, BioMarin, Bristol-Myers Squibb, Ionis Pharmaceuticals, Italfarmaco, Prosenza, PTC Therapeutics, Roche, Santhera Pharmaceuticals, Sarepta Therapeutics y Summit Therapeutics.

Abdallah Delage, Salvatore Colucci, Allan Kristensen, Claudio Santos, Panayioti Trifillis y Olivia Zhang son empleados de PTC Therapeutics.

El Registro STRIDE está patrocinado por PTC Therapeutics en colaboración con TREAT-NMD y el Grupo Cooperativo Internacional de Investigación Neuromuscular (CINRG).

Agradecimientos
Agradecemos a los pacientes y a sus familias su participación en este estudio y a las personas que participaron en la realización este estudio, en particular a los investigadores principales y a los coordinadores del estudio. La redacción médica y el apoyo editorial son obra de Lucy Eberhard, PhD, y Luci Witcomb, PhD, de PharmaGenesis London, Londres, Reino Unido, con financiación de PTC Therapeutics.

2. Métodos

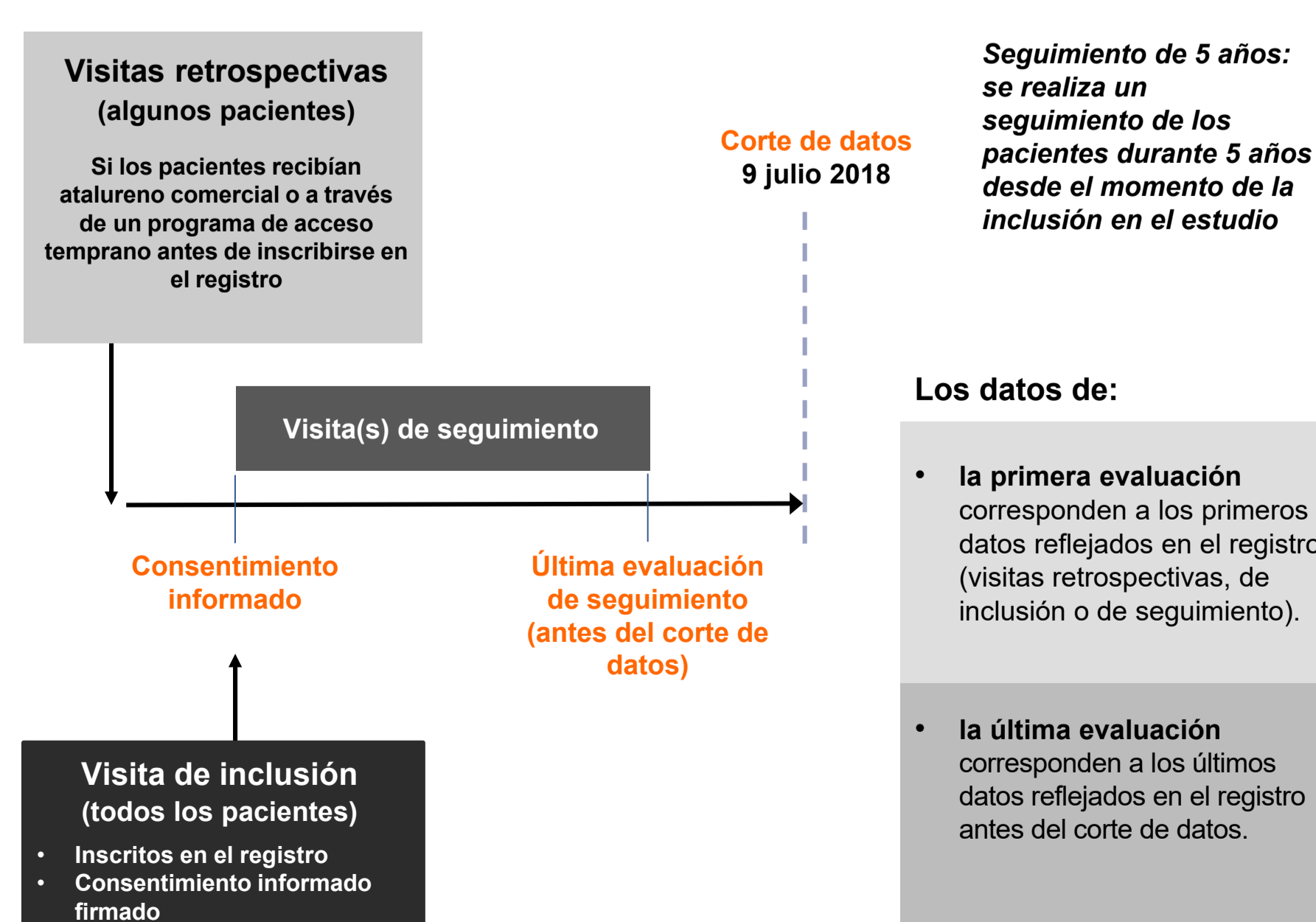
Diseño del estudio

- El Registro STRIDE es un estudio de seguridad observacional, multicéntrico, post-autorización (PASS) solicitado por el Comité de Evaluación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT02369731).
 - El diseño del estudio se muestra en la **Figura 1**.
 - Los pacientes serán observados durante al menos 5 años a partir de la fecha de inscripción en el estudio (a menos que se retire el consentimiento).
 - El estudio de registro únicamente puede realizarse en los países en los que atalureno se comercialice de forma oficial o esté disponible a través de un programa de acceso temprano (si procede).
 - En total, en el Registro STRIDE participan pacientes de 14 países (Alemania, Austria, Francia, Grecia, Hungría, Israel, Italia, Letonia, Noruega, Portugal, República Checa, Rumanía, Suecia y Reino Unido).
- Los datos fueron obtenidos del Registro STRIDE a fecha 9 de julio de 2018.

Población del estudio

- Los pacientes recibían atalureno comercial o a través de un programa de acceso temprano antes de inscribirse en el registro.
 - La dosis de tratamiento consistió en 40 mg/kg/día de atalureno (10, 10 y 20 mg/kg por la mañana, a mediodía y por la noche, respectivamente).
- Se excluyó a los pacientes que estaban siendo tratados con atalureno o placebo en un ensayo clínico aleatorizado ciego en curso o si estaban recibiendo atalureno en cualquier otro ensayo clínico en curso o programa de acceso temprano que impidiera la participación en este estudio.

Figura 1. Estudio de seguridad post-autorización Registro: STRIDE



STRIDE, *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*.