

Abdallah Delage,¹ Filippo Buccella,² Isabelle Desguerre,³ Francesco Muntoni,⁴ Andrés Nascimento,⁵ Már Tulinus,⁶ Salvatore Colucci,⁷ Allan Kristensen,⁷ Claudio Santos,⁷ Panayiota 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

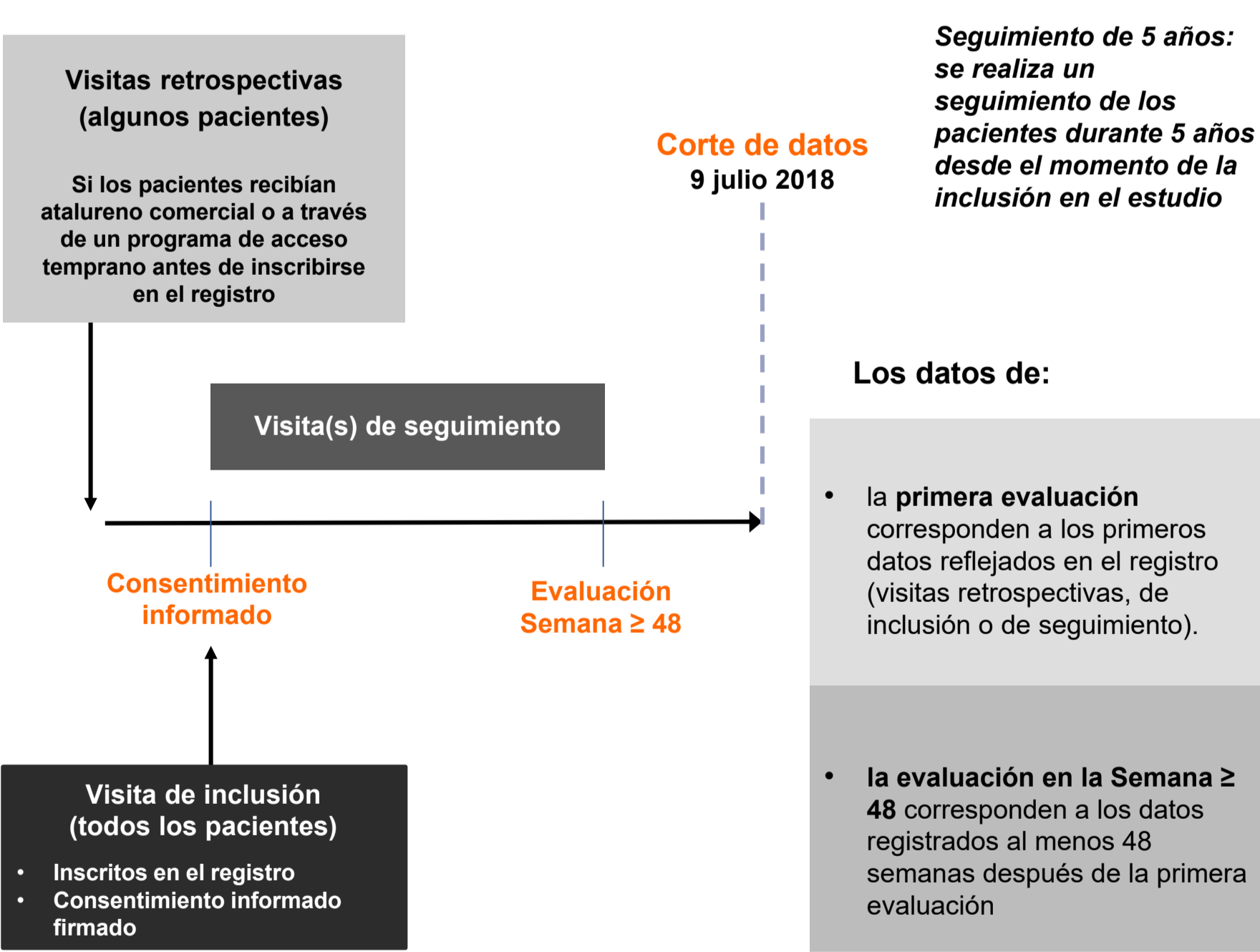
- La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular rara y grave, ligada al cromosoma X que afecta aproximadamente a 1 de cada 3.600-6.000 varones nacidos vivos en todo el mundo.¹
- Los pacientes con DMD experimentan debilidad muscular progresiva, lo que lleva a la pérdida de la deambulación y a 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}
- 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.⁵⁻⁷
- 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 compara los resultados funcionales preliminares observacionales a largo plazo del Registro STRIDE con los resultados de los pacientes inscritos en un ensayo clínico previo de atalureno (Estudio 020).

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).
- Se evaluó la eficacia a largo plazo de atalureno (dosis de 40 mg/kg/día; repartida en 10, 10 y 20 mg/kg por la mañana, a mediodía y por la noche, respectivamente) en la práctica clínica habitual en pacientes con DMD causada por una mutación sin sentido inscritos en el Registro STRIDE (n = 216).
- El estudio 020 (Estudio confirmatorio de atalureno en pacientes con DMD causada por una mutación sin sentido [ACT DMD]); identificador de ClinicalTrials.gov: NCT01826487) es un estudio de fase 3, intervencionista, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y 48 semanas de duración en el que se administró una dosis de atalureno de 40 mg/kg/día (10, 10 y 20 mg/kg por la mañana, a mediodía y por la noche, respectivamente) a varones ambulantes con DMD causada por una mutación sin sentido de 7 a 16 años de edad. El estudio concluyó en agosto de 2015.⁸
- Se han comparado los datos de los participantes del Registro STRIDE con al menos 48 semanas entre la primera y la última evaluación con los pacientes del Estudio 020 que recibieron atalureno (n=114) o placebo (n=114) durante 48 semanas.
- Los datos fueron obtenidos del Registro STRIDE a fecha 9 de julio de 2018

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



*En total, 216 pacientes participaron en el Registro STRIDE, de los cuales 213 eran varones. Al inicio del estudio, 184 eran ambulantes y 26 no ambulantes (definido por el uso permanente de la silla de ruedas); 3 no pudieron completar la prueba de caminar o correr 10 metros en menos de 30 segundos y 3 eran mujeres. De los 184 pacientes varones ambulantes al inicio del estudio, 14 perdieron la deambulación durante el estudio. STRIDE, *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*.

Poblaciones del estudio

Registro STRIDE

- Los pacientes recibían atalureno comercial o a través de un programa de acceso temprano antes de inscribirse en el registro.
- 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.

Estudio 020

- Los criterios de admisibilidad de los pacientes se presentan en otro documento.⁸

Medidas de resultado

- Las evaluaciones clínicas fueron incluidas en el registro en los centros en los que se llevaron a cabo como parte de la práctica clínica habitual. En cambio, las medidas de resultado del Estudio 020 estaban predeterminadas.
 - La medida de resultado primaria del Estudio 020 fue la prueba de marcha de 6 minutos; las medidas de resultado secundarias incluyeron pruebas de función cronometradas.

3. Resultados

Datos demográficos y características de los pacientes ambulantes al inicio del estudio

- La **Tabla 1** muestra los datos demográficos y las características de los pacientes varones ambulantes al inicio del estudio (n=184).
 - La media de edad (desviación estándar, DE) de los participantes en el registro era de 9,1 (3,1) años en la primera evaluación en comparación con 8,9 (1,8) y 9,0 (1,7) años en los grupos de atalureno y placebo del Estudio 020, respectivamente (**Tabla 1**).
 - De los 184 participantes en el Registro STRIDE, 163 (88,6%) estaban siendo tratados con corticoides (además de atalureno); todos los pacientes del Estudio 020 estaban siendo tratados con corticoides (**Tabla 1**).
- De los 184 participantes en el registro, 122 (66,3%) eran caucásicos; de los 115 pacientes de cada grupo del Estudio 020, 89 pacientes tratados con atalureno (77,4%) y 86 pacientes tratados con placebo (74,8%) eran caucásicos.
- La media de la exposición a atalureno varió entre 71,8 y 121,6 pacientes-años, dependiendo de las medidas de resultado evaluadas.

Tabla 1. Datos demográficos y características de los pacientes en la primera evaluación del grupo de pacientes varones ambulantes del Registro STRIDE y de todos los pacientes aleatorizados que recibieron atalureno o placebo en el Estudio 020

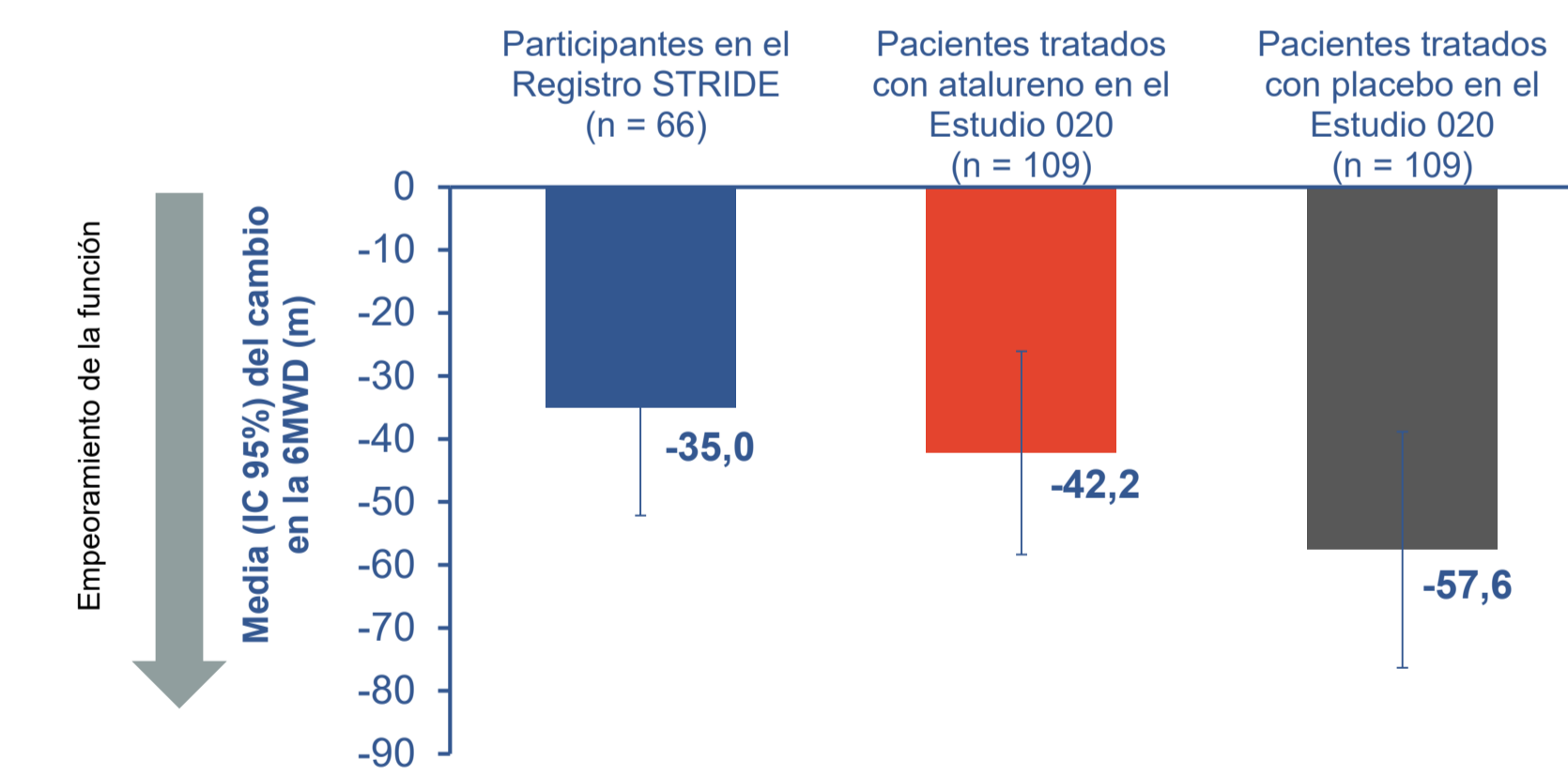
Característica*	Participantes en el Registro STRIDE (n = 184)	Pacientes tratados con atalureno en el Estudio 020 (n = 115 ^b)	Pacientes tratados con placebo en el Estudio 020 (n = 115 ^b)
Edad en la primera evaluación, años	9,1 (3,1)	8,9 (1,8)	9,0 (1,7)
Varones, n (%)	184 (100,0)	115 (100,0)	115 (100,0)
En tratamiento con corticoides, n (%)	163 (88,6)	115 (100,0)	115 (100,0)
Peso, kg	27,9 (11,5) ^c	31,4 (10,8)	30,6 (10,4)
Altura, cm	121,4 (15,0) ^d	126,1 (10,7)	126,3 (10,4)
IMC, kg/m ²	18,1(3,4) ^e	19,3 (4,4)	18,8 (4,1)
Edad a la que se confirmó la DMD causada por una mutación sin sentido mediante pruebas genéticas, años	5,0 (2,7) ^f	4,4 (2,1)	4,4 (2,5)

*Los datos se muestran como media (DE) a menos que se indique lo contrario.
^bDos pacientes de la población tratada del Estudio 020 (n=1 por grupo) interrumpieron prematuramente el estudio cuando las pruebas de secuenciación genética no confirmaron la presencia de una mutación sin sentido en el gen DMD y no fueron incluidos en la población por intención de tratar.⁸
^cn = 141.
^dn = 131.
^en = 130.
^fn = 174.
 DE, desviación estándar; DMD, distrofia muscular de Duchenne; IMC, índice de masa corporal; STRIDE, *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*.

Resultados funcionales

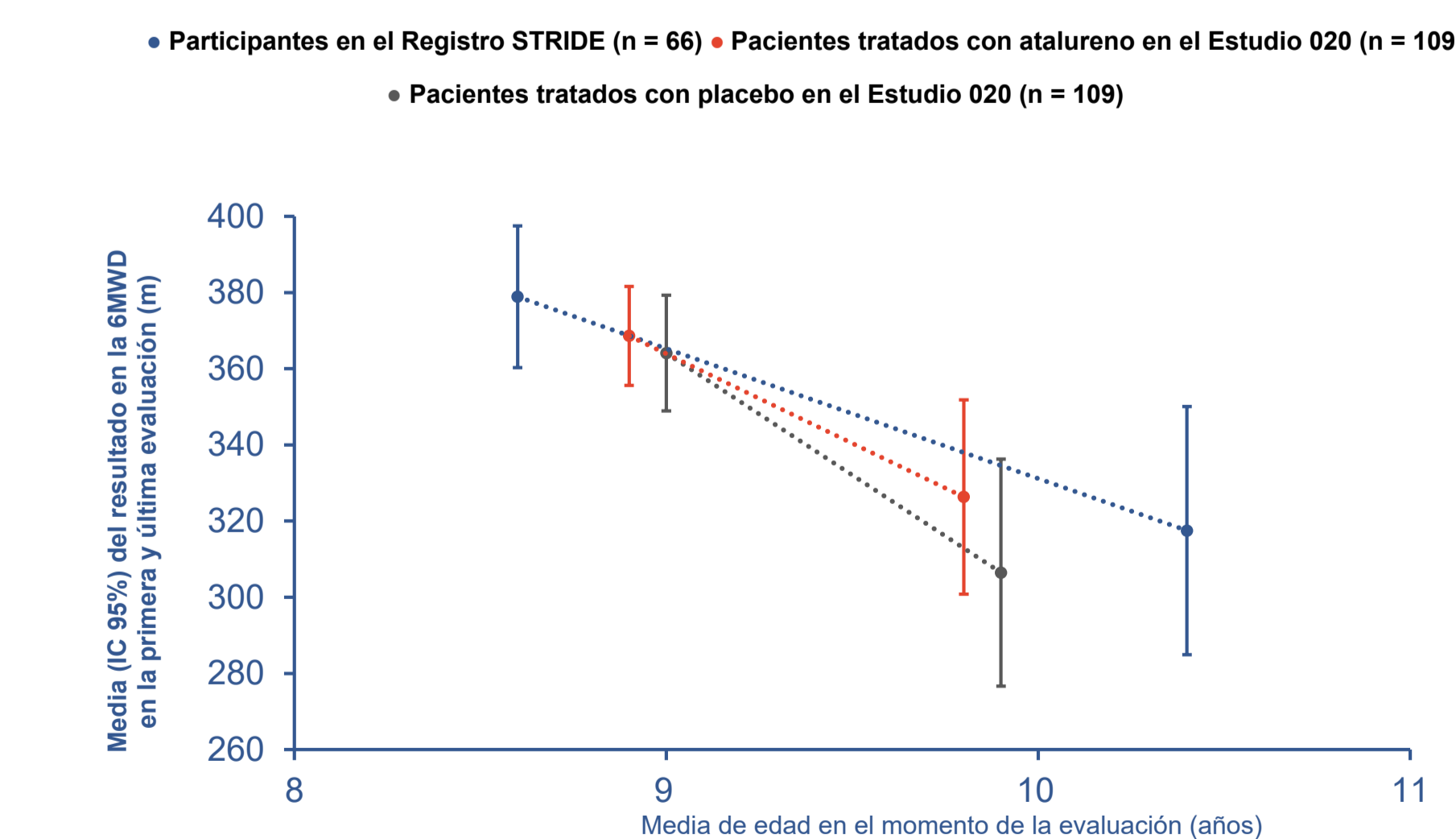
- La media del cambio en la prueba de marcha de 6 minutos (6MWD) en los participantes del registro que recibieron atalureno durante ≥ 48 semanas y en los pacientes que recibieron atalureno o placebo en el Estudio 020 durante 48 semanas se muestra en la **Figura 2A**.
 - La media del resultado en la 6MWD en la primera y última evaluación en estas tres poblaciones de pacientes se muestra en la **Figura 2B**.
- Se muestran las medias del cambio en el tiempo necesario para caminar o correr 10 metros (**Figura 3A**), ponerse de pie desde la posición supina (**Figura 3B**), subir cuatro escalones (**Figura 3C**) y bajar cuatro escalones (**Figura 3D**) en los participantes del registro que recibieron atalureno durante ≥ 48 semanas y los que recibieron atalureno o placebo en el Estudio 020 durante 48 semanas.

Figura 2A. Cambio en la 6MWD, desde el inicio o la primera evaluación a la Semana 48, en los pacientes que recibieron atalureno o placebo en el Estudio 020 durante 48 semanas y en los participantes del registro que recibieron atalureno durante ≥ 48 semanas



Desviación estándar: participantes en el Registro STRIDE (-69,7); pacientes tratados con atalureno en el Estudio 020 (-85,0); pacientes tratados con placebo en el Estudio 020 (-98,8).
 6MWD, prueba de marcha de 6 minutos; IC, intervalo de confianza; STRIDE, *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*.

Figura 2B. Media del resultado en la 6MWD en la primera y última evaluación en pacientes ambulantes del Registro STRIDE con ≥ 48 semanas entre las evaluaciones y en pacientes que recibieron atalureno o placebo en el Estudio 020a durante 48 semanas.



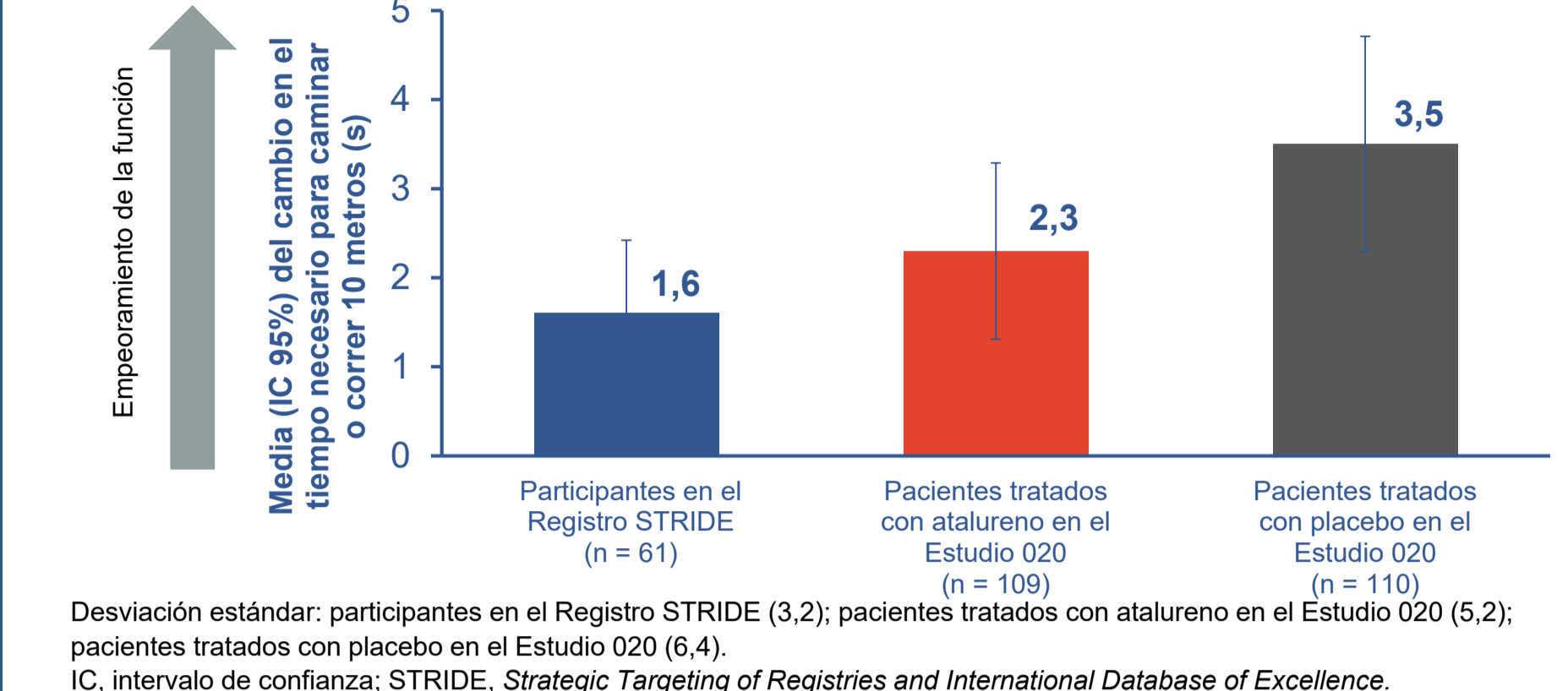
*Edad en el momento de la primera y última evaluación de los pacientes del Estudio 020 tratados con atalureno, n=115 y placebo, n=115.
 6MWD, prueba de marcha de 6 minutos; IC, intervalo de confianza; STRIDE, *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*.

Seguridad y tolerabilidad

- Los resultados de seguridad están en consonancia con el perfil de seguridad conocido de atalureno.
 - De los 213 participantes en el registro, 44 (20,7%) experimentaron al menos una reacción adversa; siete reacciones 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]).
 - Los resultados de seguridad del Estudio 020 han sido comunicados previamente.⁸

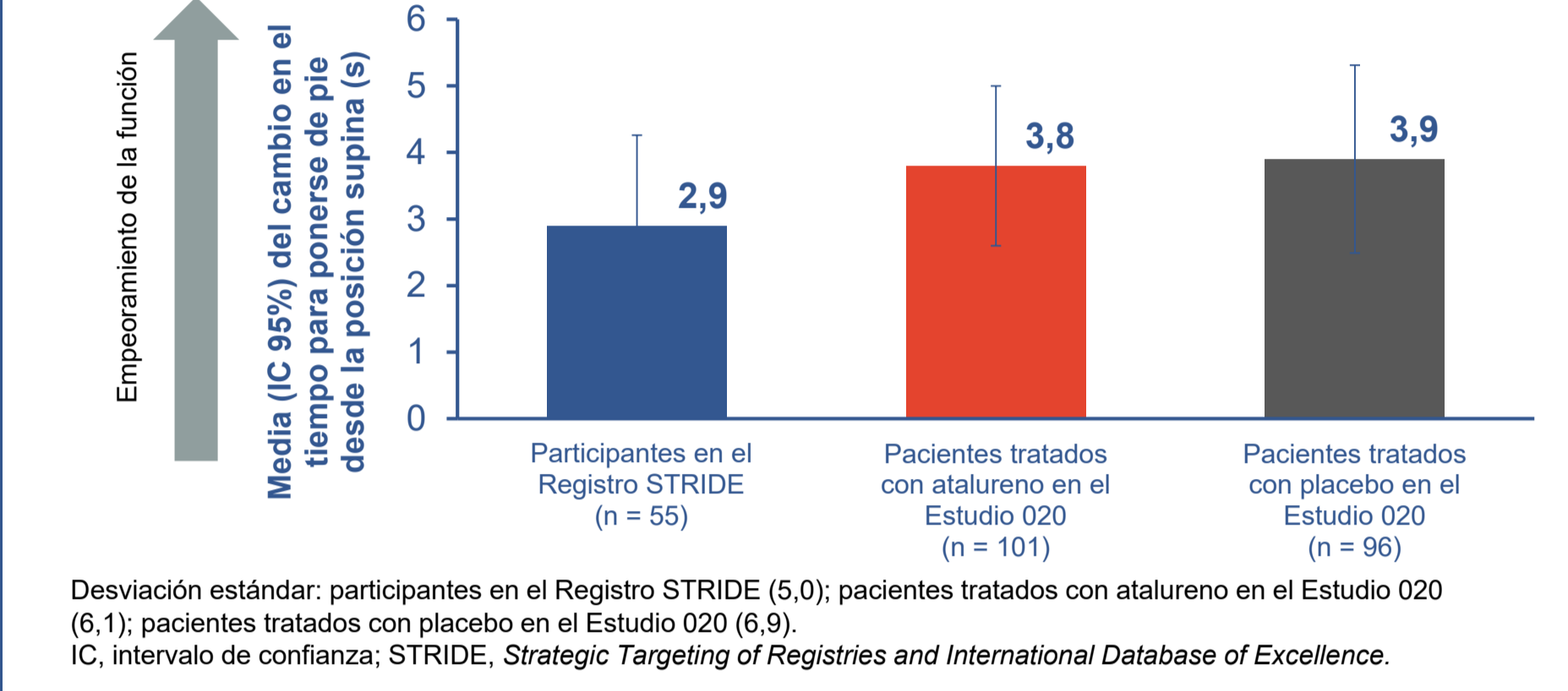
3. Resultados (continuación)

Figura 3A. Cambio en el tiempo necesario para caminar o correr 10 metros, desde el inicio o la primera evaluación a la Semana 48, en pacientes que recibieron atalureno o placebo en el Estudio 020 durante 48 semanas y en los participantes del registro que recibieron atalureno durante ≥ 48 semanas.



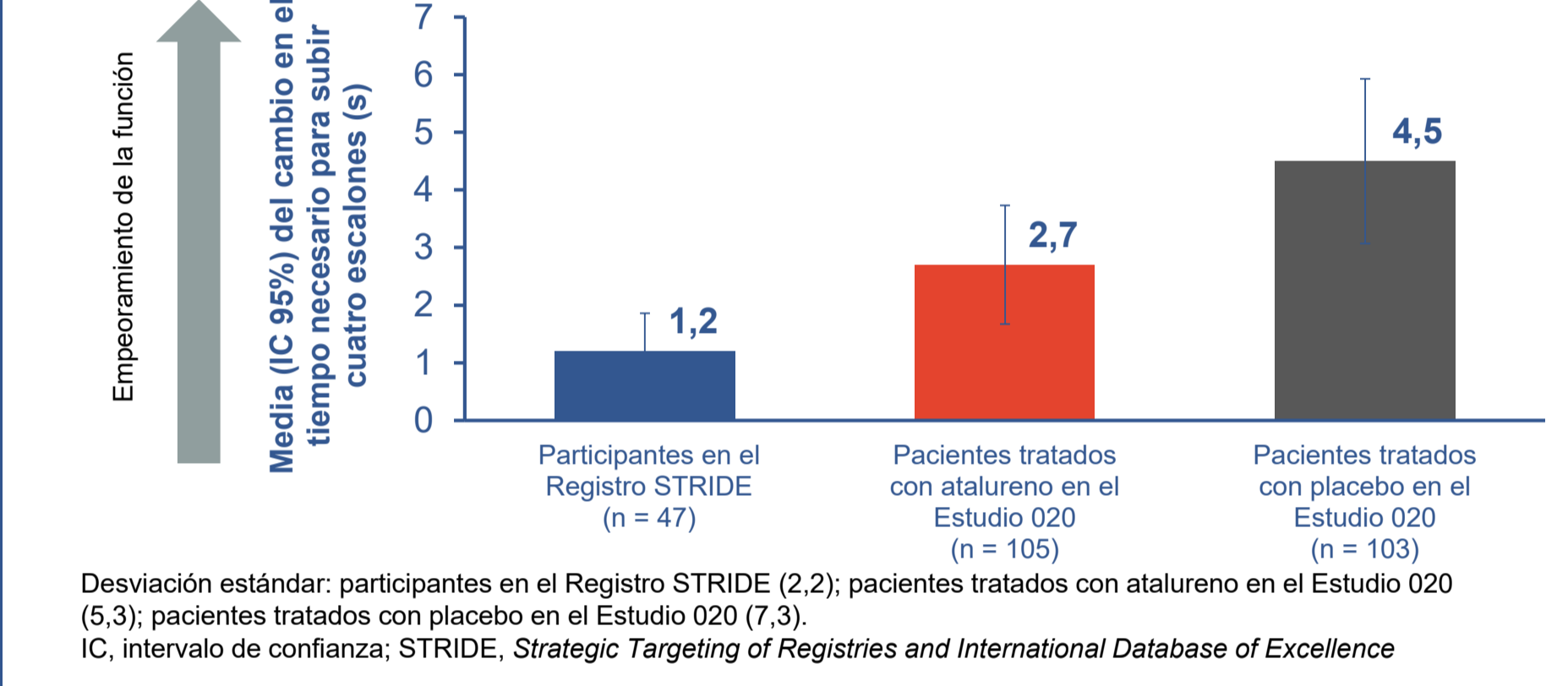
Desviación estándar: participantes en el Registro STRIDE (3,2); pacientes tratados con atalureno en el Estudio 020 (5,2); pacientes tratados con placebo en el Estudio 020 (6,4).
 IC, intervalo de confianza; STRIDE, *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*.

Figura 3B. Cambio en el tiempo necesario para ponerse de pie desde la posición supina, desde el inicio o la primera evaluación a la Semana 48, en pacientes que recibieron atalureno o placebo en el Estudio 020 durante 48 semanas y en los participantes del registro que recibieron atalureno durante ≥ 48 semanas



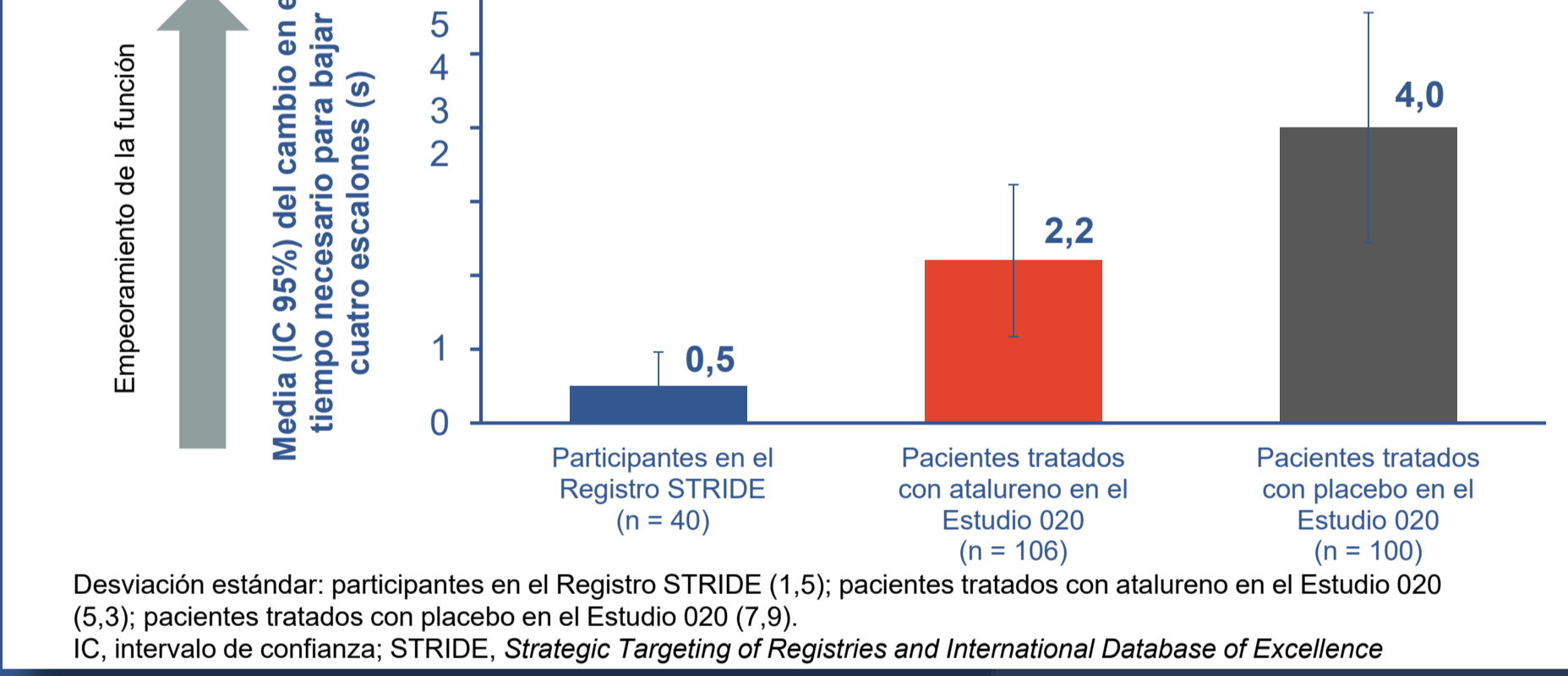
Desviación estándar: participantes en el Registro STRIDE (5,0); pacientes tratados con atalureno en el Estudio 020 (5,3); pacientes tratados con placebo en el Estudio 020 (6,9).
 IC, intervalo de confianza; STRIDE, *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*.

Figura 3C. Cambio en el tiempo necesario para subir cuatro escalones, desde el inicio o la primera evaluación a la Semana 48, en pacientes que recibieron atalureno o placebo en el Estudio 020 durante 48 semanas y en los participantes del registro que recibieron atalureno durante ≥ 48 semanas



Desviación estándar: participantes en el Registro STRIDE (2,2); pacientes tratados con atalureno en el Estudio 020 (5,3); pacientes tratados con placebo en el Estudio 020 (7,3).
 IC, intervalo de confianza; STRIDE, *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*.

Figura 3D. Cambio en el tiempo necesario para bajar cuatro escalones, desde el inicio o la primera evaluación a la Semana 48, en pacientes que recibieron atalureno o placebo en el Estudio 020 durante 48 semanas y en los participantes del registro que recibieron atalureno durante ≥ 48 semanas



Desviación estándar: participantes en el Registro STRIDE (1,5); pacientes tratados con atalureno en el Estudio 020 (5,3); pacientes tratados con placebo en el Estudio 020 (7,9).
 IC, intervalo de confianza; STRIDE, *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*.

4. CONCLUSIONES

- Los participantes en el Registro STRIDE mostraron un beneficio de tratamiento en la práctica clínica habitual similar al de los pacientes tratados con atalureno en el Estudio 020, ensayo controlado aleatorizado.
- Los participantes en el Registro STRIDE mostraron una reducción del deterioro de la función a lo largo de 48 semanas en comparación con los pacientes que recibieron placebo en el Estudio 020.
- Los futuros estudios que comparen los datos del registro con los datos de la historia natural permitirán obtener más información 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.
- Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf. Accessed 23 September 2018.
- 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, Catalabasis, Italfarmaco, Pfizer, PTC Therapeutics, Roche, Sarepta Therapeutics y Tivrosan Pharmaceuticals y cuenta con el apoyo del Centro de Investigación Biomédica del Instituto Nacional de Investigación en Salud del Great Ormond Street Hospital for Children, National Health Service Foundation Trust y 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 TAMDDM.

Már Tulinus ha percibido honorarios como ponente de Biogen y PTC Therapeutics y ha participado como consultor en ensayos clínicos de DMD para BioMarin, PTC Therapeutics, RevaGen 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. 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 de 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.