

## **Studie Fáze 3 Ataluren u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií podmíněnou bodovou nonsense mutací v dystrofinovém genu: Často kladené otázky**

### **Co je ataluren?**

Ataluren (dříve nazývaný PTC124®) je nově zkoumaný lék, což znamená, že je testován jako potenciální lék, ale dosud nebyl schválen regulačními orgány v žádné zemi k prodeji. Ataluren se zaměřuje na určitý typ mutace nebo změnu v genetickém kódu, známou jako nonsense mutace. Nonsense mutace jsou chyby v genetickém kódu, které způsobují onemocnění zastavením vytváření důležitého proteinu, např. proteinu dystrofinu v případě Duchennovy svalové dystrofie (DMD). Přibližně 13 procent případů DMD je způsobeno nonsense mutací, rovněž známou jako předčasné zastavení kodonu. Ataluren má potenciál vyléčit základní příčinu onemocnění tím, že způsobí, že buněčný mechanismus překoná tuto mutaci a vytvoří funkční protein.

### **Jaký je důvod a záměr studie Fáze 3?**

Hlavním cílem studie Fáze 3 je potvrzení bezpečnosti a účinnosti atalurenu v případě nonsense mutace DMD (nmDMD). Účinnost bude určena primárně změřením změn ve vzdálenosti ušlé v 6 minutovém testu chůze. Současně budou zhodnoceny další fyzické funkce a kvalita života. Studie je určena k získání informací nutných pro podporu schválení atalurenu regulačními úřady v USA a EU.

Studie Fáze 3 je randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná- účastníci budou náhodně vybráni k léčbě buď atalurenem nebo placebem (látkou, která vypadá a chutná stejně jako ataluren, ale ve skutečnosti neobsahuje lék) po dobu 48 týdnů. Pacient, rodina pacienta, výzkumníci, zaměstnanci a zaměstnanci PTC Therapeutics si nemohou skupinu vybrat a kromě výjimečných okolností, nebudou vědět, které léčby se účastníkům dostane, a to až do ukončení studie.

### **Kdo je oprávněn k účasti ve studii Fáze 3?**

Kritéria plného začlenění a vyloučení jsou k dispozici na [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) a budou plně známy lékařům provádějícím studii. Potenciální účastníci musí:

- Mít nonsense mutaci, potvrzenou DNA analýzou gen pro dystrofin (genotypizace). Rodiče účastníků s DMD, kteří tento test nepodstoupili, by jej měli se svým lékařem nebo genetickým poradcem zvážit.
- Být ve věku od 7 do 16 let.
- Být schopni ujít minimálně 150 metrů (165 yardů) bez pomoci, a to během 6 minutového testu chůze, specifikovaného v protokolu (to bude podrobněji vysvětleno na místě provádění pokusu).
- Užívat stabilní léčbu kortikosteroidy (tj. prednison, prednisolon nebo deflazacort) minimálně po dobu 6 měsíců bezprostředně před zahájením zkušební léčby, bez výrazné změny v dávkování (jiné než při změně hmotnosti) nebo léčebného režimu po dobu

minimálně 3 měsíců před zařazením do pokusu. Povoleny jsou následující kortikoidové režimy: denně, každý druhý den, 10 dnů ano - 10 dnů ne a o víkendech (2 po sobě jdoucí dny).

- Musí být přítomny symptomy nebo příznaky DMD (např. svalové slabosti, kolébaté chůze, Gowersova manévru, hladiny kreatinkinázy a problémy s chůzí), které byly zjevné do 6 let.

Rozhodnutí o tom, zda je pacient vhodný pro účast ve studii učiní hlavní výzkumník, který, po diskuzi s pacientem a rodinou, bude schopný zvážit možná rizika a výhody pro každého potenciálního účastníka.

### **Proč je zařazení do pokusu omezeno na účastníky, kteří stále chodí?**

Šestiminutový test chůze je klinicky hodnocený koncový bod, který byl použit při jiných poruchách a je v současné době považován regulačními úřady za nejlepší způsob zhodnocení léčby DMD. Chůze je klíčovým aspektem fyzického fungování, který se snadno pozoruje a měří. V průběhu jednoho roku je jednodušší vidět snížení schopnosti chůze než u jiných funkcí, což usnadňuje zjištění účinku atalurenu při porovnání s placebem. Z toho důvodu je změna schopnosti chůze primárním koncovým bodem nebo faktorem, který je třeba ve zkušebním pokusu změřit.

### **Proč je minimálním věkem sedm let?**

I když jsme přesvědčeni, že všichni pacienti s nonsense mutací mohou být kandidáty na léčbu atalurenem, tato studie se musí zaměřit na pacienty, kterým je minimálně 7 let, aby se tak prokázala schopnost atalurenu zlepšit nebo zachovat schopnost chůze v porovnání s placebem podávaným během 48-týdenní studie. Věk je určen na základě aktuálně publikovaných studií, které zkoumají průběh onemocnění a prokázaly, že u chlapců s DMD se jejich schopnost chodit zlepšuje zhruba do věku 7 let.

### **Co účast ve studii zahrnuje?**

Předtím než bude zváženo zařazení do studie a než budou provedeny testy nebo podána studijní medikace, pacient a jeho rodiče nebo opatrovníci musí být o studii informováni lékařskými výzkumnými pracovníky. To vyžaduje podepsání dokumentu, tzv. informovaného souhlasu, v kterém se vyjadřuje souhlas s účastí. Informovaný souhlas velmi podrobně popisuje studii, aby rodiny mohly posoudit rizika a přínosy účasti v ní. Pacienti mohou být rovněž požádáni, aby podepsali méně podrobný formulář, v němž jsou vysvětleny základy studie v jazyce odpovídajícím věku. Pacient a rodina dostanou kopii každého podepsaného formuláře. Po získání souhlasu bude pacient vyšetřen, aby se zjistilo, zda je k účasti ve studii způsobilý. Toto vyšetření bude provedeno na klinice cca dva týdny před plánovaným zahájením léčby. Vyšetření stanoví, zda potenciální účastník splňuje požadavky na účast ve studii.

V této studii budou účastníci, kteří budou dostávat ataluren, porovnání s těmi, kteří ho dostávat nebudou. Účastníci budou rozděleni do 2 skupin, v každé z nich bude zhruba 110 pacientů. Množství použitého léku nebo placeba je určeno podle tělesné hmotnosti v kilogramech (1 kilogram se rovná 2,2 librám):

- Skupina 1 bude dostávat ataluren v dávce 10 mg/kg ráno, 10 mg/kg v poledne a 20 mg/kg večer.

- Skupina 2 bude dostávat placebo (neaktivní prášek, který vypadá a chutná stejně jako ataluren) v dávce 10 mg/kg ráno, 10 mg/kg v poledne a 20 mg/kg večer.

Lék nebo placebo je podán ve formě granulí s jemnou vanilkovou příchutí. Lze je míchat s vodou, mlékem nebo určitými druhy potravin.

Během 48 týdnů léčby bude nutné navštívit kliniku každých 8 týdnů. Při těchto návštěvách účastníci podstoupí 6 minutový test chůze, ostatní testy a hodnocení a budou dotázáni ohledně kvality jejich života a změn v každodenních aktivitách. Na konci 48 týdnů se očekává, že v zemích, kde není ataluren komerčně dostupný, budou mít všichni účastníci, kteří test podstoupí, možnost vstoupit do prodloužené fáze studie, v níž dostanou ataluren. Pokud si účastník nepřejete vstoupit do prodloužené fáze studie nebo studii předčasně ukončí, bude krátce po vysazení léku, během 6 týdnů, zdokumentován celkový zdravotní stav účastníka.

### **Kde se bude Fáze 3 provádět a jak dlouho bude přijímat pacienty?**

Studijní lokality se plánují v Austrálii, Belgii, Brazílii, Kanadě, Chile, České republice, Anglii, Francii, Německu, Izraeli, Itálii, Polsku, Jižní Korei, Španělsku, Švýcarsku, Turecku a ve Spojených státech amerických. Všechny lokality budou zveřejněny na [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) v části NCT01826487 a [www.ptcbio.com/ataluren\\_dmd\\_trialsites](http://www.ptcbio.com/ataluren_dmd_trialsites). Do studie budou přijímáni noví pacienti dokud nebude dosaženo nezbytného počtu účastníků. Odhaduje se, že zařazení bude dokončeno v polovině roku 2014. Čím dříve budou pacienti do studie zařazeni, tím rychleji bude studie dokončena a o to dříve budou známy výsledky.

### **Jak se může pacient do studie Fáze 3 zařadit?**

Jakmile dojde k otevření pracovišť pro zařazení pacientů, kontaktní údaje budou uvedeny na [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) v části NCT01826487 a [www.ptcbio.com/ataluren\\_dmd\\_trial](http://www.ptcbio.com/ataluren_dmd_trial). Rodiny mohou tato pracoviště při žádosti o zařazení do studie kontaktovat přímo.

### **Existují jakékoli náklady spojené s účastí ve studii?**

Veškeré náklady na fyzické vyšetření, laboratorní a další testy, stejně jako náklady na léky, jsou hrazeny společností PTC Therapeutics. Bude provedena úhrada rozumných nákladů na cestování, stravu a ubytování nezbytné pro návštěvu kliniky, s výhradou omezení, která budou vysvětlena přímo na místě.

### **Lze ataluren koupit v jiných zemích?**

Ne. Ataluren je zkoumaný lék, který dosud nebyl schválen k prodeji, a to po celém světě a proto ho nelze zakoupit k použití pacientem. Jedinou formu atalurenu, která splňuje požadavky na bezpečnost a čistotu ze strany regulačních úřadů a je vhodná pro použití u lidí, vyrábí PTC Therapeutics.

**Je-li PTC udělen podmíněný souhlas pro Evropu, proč si pacienti lék nemohou koupit a musí se účastnit studie?**

Dokončení studie Fáze 3 je důležité pro úplné schválení atalurenu v EU a v USA a bude sloužit jako základ pro potenciální schválení v ostatních zemích. Udělení podmíněného souhlasu pro EU zůstává nejisté, a i po schválení, může přístup k atalurenu v jednotlivých zemích trvat několik měsíců.