

Fas 3-studie av ataluren hos patienter med nonsensmutation Duchenne muskeldystrofi:

Vanliga frågor

Vad är ataluren? Ataluren (tidigare kallad PTC124®) är ett nytt prövningsläkemedel, vilket innebär att det testas som en potentiell behandling men ännu inte har godkänts för försäljning av tillsynsmyndigheter i något land. Ataluren riktar in sig på en specifik mutationstyp, eller förändring i den genetiska koden, som kallas för nonsensmutation. Nonsensmutationer är fel i den genetiska koden som skapar en åkomma genom att i förväg stoppa produktionen av viktiga protein, såsom proteinet dystrofin vid Duchenne muskeldystrofi (DMD). Ca. 13 procent av fallen av DMD orsakas av nonsensmutation, även känt som för tidig stoppkodon. Ataluren har potentialen att behandla den underliggande orsaken till åkomman genom att få cellmaskineriet att komma över nonsensmutationen och producera ett fungerande protein.

Vad är syftet och designen med en fas 3-studie? Huvudmålen med fas 3-studien är att bekräfta säkerheten och effektiviteten hos ataluren vid nonsensmutationen DMD (nmDMD). Effektiviteten kommer huvudsakligen att fastställas genom att man mäter ändringar i gångavstånd baserat på 6-minutersgångstestet. Ytterligare mätningar av fysisk funktion och livskvalitet kommer också att bedömas. Studien är avsedd att generera den information som behövs som stöd för godkännande av ataluren från tillsynsmyndigheter i USA och EU.

Fas 3-studien är slumpmässig, dubbelblind och placebokontrollerad – deltagare kommer slumpmässigt att tilldelas att få antingen ataluren eller placebo (en substans som ser ut och smakar likadant som ataluren, men som inte innehåller verksamt studieläkemedel) under 48 veckor. Patienten, patientens familj, studiens forskare, platspersonal och PTC-behandlingspersonal får inte välja grupp och kommer inte, utom vid exceptionella händelser, att veta vilken behandling varje deltagare har fått förrän efter studien är slut.

Vem är berättigad att delta i fas 3-studien? Fulla inkluderings- och exkluderingskriterier finns på www.clinicaltrials.gov och kommer att förklaras i detalj av de läkare som utför studien, men viktiga överväganden följer. Potentiella deltagare måste:

- Ha en nonsensmutation, som fastställs genom ett DNA-blodprov för att utvärdera dystrofinengen (gentypning). Föräldrar till patienter med DMD, som inte har tagit detta prov, bör avväga att diskutera det med sin läkare eller genetiska rådgivare.
- Vara mellan 7 och 16 år gamla
- Kunna gå minst 150 meter (165 yard) utan assistans under en 6-minutersgångstest men kortare än ett avstånd, som anges i testprotokollet, som skulle förutsägas för pojkar med samma ålder och vikt (Detta kommer att förklaras mer i detalj på testplatsen).

- Ha fått en stabil kortikosteroidbehandling (d.v.s. prednisone, prednisolone eller deflazacort) under minst 6 månader omedelbart innan studiebehandlingen start, utan avsevärd doseringsändring (förutom p.g.a. kroppsvikt) eller behandlingsprogram på minst 3 månader innan han skrivs in i studien. Följande kortikosteroidbehandlingar är tillåtna: dagliga, varannan dag, 10 dagar med - 10 dagar utan och veckoslut (2 dagar i rad).

- Visa belägg för DMD baserat på karaktäristiska symptom eller tecken (såsom muskelsvaghet, vaggande gång och svårighet att gå) som visat sig före 6 års ålder.

Beslutet om ifall en person är lämplig för studien tas slutligen av huvudutredaren på studieplatsen som, genom kommunikation med patienten och dennes familj, är den som bäst kan avväga eventuella risker och fördelar för varje potentiell deltagare.

Varför är deltagande i studien begränsat till deltagare som fortfarande kan gå? 6-

minutersgångtestet är en kliniskt bekräftad slutpunkt som har använts vid andra åkommor och som tillsynsmyndigheter för närvarande ser som det bästa sättet att utvärdera behandlingar vid DMD. Gångförmåga är en nyckelaspekt av fysisk funktion som enkelt kan observeras och mätas. Under ett års tid är det enklare att se en minskning av gångförmågan än av andra funktioner, vilket gör det enklare att fastställa effekten av ataluren när den jämförs med placebo. Av den anledningen är en förändring av gångförmågan den huvudsakliga slutpunkten, eller faktorn, som ska mätas under försöken.

Varför är sju år minimiålder? Även om vi anser att alla patienter med en nonsensmutation kan vara kandidater för ataluren som behandling så måste den här studien fokusera på patienter som är minst 7 år gamla för att visa atalurens förmåga att förbättra eller bibehålla rörlighet jämfört med placebo under en 48-veckors studie. Åldern är fastställd baserat på nyligen publicerade naturhistoriska studier som undersöker orsaken till åkomsten och har visat att pojkar med DMD i allmänhet förbättrar sin förmåga att gå fram till ca. 7 års ålder.

Vad innebär deltagande i studien? Innan man övervägs för deltagande i studien och genomgår tester eller får studiemedicinering måste en patient och hans föräldrar eller vårdnadshavare informeras om studien av medicinska forskare. Detta kräver att man skriver under ett dokument som heter "Informerat samtycke" vilket påvisar villighet att delta. "Informerat samtycke" förklarar testet mycket detaljrikt för att låta familjer bedöma riskerna och fördelarna med deltagandet. Patienter kan också bli ombudda att skriva under ett mindre detaljerat formulär som förklarar grunderna i testet på ett åldersanpassat språk. En kopia av varje underskrivet dokument tillhandahålls patienten och familjen.

Efter medgivandeprocessen kommer patienten att undersökas för att fastställa om han är lämplig att delta i studien. Dessa undersökningsförfaranden kommer vanligen att utföras vid besök på en klinik under en tvåveckorsperiod innan behandlingen är schemalagd att påbörjas. Undersökningarna kommer att fastställa om en potentiell deltagare möter kraven för att vara med i studien och kan bidra med data som kan hjälpa till att uppnå studiens mål.

I den här studien kommer deltagare som får ataluren att jämföras med dem som inte får det. Deltagarna kommer att delas upp i 2 grupper på ca 110 patienter var. Mängden läkemedel eller placebo som används kommer att fastställas av vikten i kilo (1 kilo motsvarar 2,2 pund):

- Grupp 1 kommer att få ataluren med en dos på 10 mg/kg på morgonen, 10 mg/kg mitt på dagen och 20 mg/kg på kvällen
- Grupp 2 kommer att få placebo (inaktivt pulver som ser ut och smakar likadant som ataluren) med en dos på 10 mg/kg på morgonen, 10 mg/kg mitt på dagen och 20 mg/kg på kvällen.

Läkemedlet eller placebon tillhandahålls i ett paket med granulat som har en mild vaniljsmak. Det kan blandas med mjölk, vatten eller viss halvfast mat.

Under behandlingsperioden på 48 veckor kommer ett läkarbesök att krävas var 8:e vecka. Vid dessa besök kommer deltagarna att genomföra ett 6-minutersgångtest, göra andra tester och utvärderingar och tillfrågas om sin livskvalitet och förändringar i aktivitet i det dagliga livet. Vid slutet av de 48 veckorna förväntas det att deltagare som har genomfört testet i länder där ataluren inte finns tillgängligt i handeln kommer att få möjlighet att delta i en förlängd studie där de kommer att få ataluren. Om en deltagare inte önskar att delta i den förlängda studien, eller avslutar studien i förtid, kommer ett kortsiktigt uppföljningsbesök att utföras 6 veckor efter att läkemedlet eller placebo har slutat att tas för att dokumentera den allmänna hälsan hos deltagaren.

Var kommer fas 3-försöken att utföras och hur länge kommer patienter att tas emot?

Studieplatser planeras i Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Tjeckien, England, Frankrike, Tyskland, Israel, Italien, Polen, Sydkorea, Spanien, Sverige, Schweiz, Turkiet och USA. Alla platser kommer att läggas upp på www.clinicaltrials.gov under NCT01826487 och www.ptcbio.com/ataluren_dmd_trialsites. Studien kommer att fortsätta att ta in nya patienter tills det nödvändiga antalet patienter har uppnåtts. Det beräknas att inskrivningen kommer att vara klar under mitten av 2014. Ju tidigare patienter registrerar sig för studien desto snabbare kan den göras klar och desto snabbare kan resultatet göras känt.

Hur kan en patient registrera sig för fas 3-studien? Så snart varje plats är öppen för att skriva in patienter så kommer kontaktuppgifter för platsen att listas på www.clinicaltrials.gov under NCT01826487 och www.ptcbio.com/ataluren_dmd_trial. Familjer kan kontakta en plats direkt för att fråga om deltagande i studien.

Kostar det något att delta i försöken? Alla kostnader för fysiska undersökningar, sällningar, laborietester och andra tester täcks av PTC Therapeutics. Ersättning kommer att ges för rimliga resekostnader, måltider och boende om detta behövs vid kliniska besök med vissa begränsningar som förklaras på testplatsen.

Kan ataluren köpas från andra länder? Nej. Ataluren är ett försökläkemedel som ännu inte har godkänts för försäljning någonstans i världen och kan inte lagligt köpas för användning av en patient.

Den enda form av ataluren som möter juridiska krav för säkerhet och renhet och som är lämplig för användning på människor tillverkas av PTC Therapeutics.

Om PTC tilldelas ytterligare godkännande i Europa, varför kan då inte patienter bara köpa läkemedlet istället för att delta i studien? Genomförandet av fas 3-studien är avgörande för atalurens totala godkännande i EU och USA och den kommer också att fungera som en bas för potentiellt godkännande i andra länder. Tilldelandet av ytterligare godkännande inom EU förblir osäkert och även efter godkännandet kan det dröja åtskilliga månader att få tillgång till ataluren p.g.a. processerna i varje enskilt land.