



ATALUREN (TRANSLARNA) - Fase 2, 3, 4 | Italia, Europa, Stati Uniti, Canada, Sud America, Israele, Asia e Australia



Ataluren, noto con il nome commerciale di Translarna, è un farmaco per uso orale prodotto da PTC Therapeutics per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne causata da mutazioni "nonsense" (chiamate anche mutazioni di stop). Nel 10-15% di pazienti affetti da DMD e BMD la patologia è causata da mutazioni "nonsense".

Iter regolatorio

Ad agosto 2014 la Comunità Europea ha concesso l'approvazione condizionale alla commercializzazione di Translarna per il trattamento dei pazienti DMD con mutazione nonsense (nmDMD), deambulanti e di età uguale o superiore ai 5 anni. L'approvazione è stata concessa sulla base di un rapporto favorevole dei rischi/benefici proveniente dai dati fino ad allora disponibili e ha comportato l'obbligo da parte della company di condurre uno studio clinico di fase 3 di conferma (denominato Studio ACT DMD) ora concluso. Uno studio clinico supplementare a lungo termine post-autorizzazione (denominato Studio 041), attualmente in corso, è stato infine incluso come obbligo specifico per l'azienda, dal Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea del Medicinali (EMA) in occasione del rinnovo annuale dell'autorizzazione a novembre 2016. Da aprile 2017 il farmaco è entrato in commercio in Italia. A settembre 2018, la Commissione Europea (CE) ha adottato una decisione positiva per consentire la prescrizione di Translarna in pazienti di età compresa tra i due e i cinque anni per il trattamento della DMD con mutazioni nonsense. La decisione si è basata sulla raccomandazione del CHMP dell'Agenzia Europea del Farmaco che si era pronunciata a favore dell'ampliamento dell'indicazione terapeutica in base ai risultati ottenuti nello studio clinico 030, nel quale la mole-cola ha dimostrato un rapporto rischio-beneficio positivo nei pazienti Duchenne di età compresa fra 2 e 5 anni. Non ha invece avuto lo stesso esito la richiesta di PTC di estendere anche al sottogruppo dei pazienti non deambulanti la possibilità di accesso al trattamento, in merito alla quale, il CHMP dell'EMA ha espresso a giugno 2019 parere negativo. A settembre 2019, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha accolto la richiesta di PTC Therapeutics di attivare un programma di uso compassionevole consentendo ai pazienti nmDMD deambulanti tra i 2 e i 5 anni in Italia di accedere al trattamento.

In che fase sono gli studi clinici, quali sono gli obiettivi e dove si svolgono?

- **studio 045**

Si tratta di uno studio di fase 2 in aperto che valuterà i livelli della proteina distrofina prima e dopo 40 settimane di trattamento in pazienti di età compresa tra i 2 e i 7 anni con distrofia muscolare di Duchenne causata da una mutazione nonsense. Il trial coinvolgerà 20 partecipanti e si svolgerà negli Stati Uniti.

- **studio 046**

Si tratta di uno studio di fase 2 in aperto che valuterà i livelli della proteina distrofina in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne causata da una mutazione nonsense, deambulanti e che stanno assumendo ataluren da almeno 9 mesi. Il trial coinvolgerà 6 partecipanti e si svolgerà negli Stati Uniti.

- **Studio 041**

Si tratta di un trial clinico di fase 3 a lungo termine avviato come obbligo specifico di post-autorizzazione. Il protocollo è di tipo randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti Duchenne con una mutazione nonsense, di età superiore ai 5 anni, deambulanti (con 6MWT >150m) e in trattamento stabile con steroidi da almeno 3 mesi. Lo studio recluterà circa 250 pazienti, durerà 18 mesi ed è finalizzato a valutare l'effetto a lungo termine di Translarna sulla progressione della patologia. I pazienti arruolati vengono assegnati, in maniera casuale, al gruppo che riceverà Translarna o il placebo e riceveranno il trattamento per via orale tre volte al giorno per 72 settimane. Al termine di questo studio seguirà un periodo di estensione in aperto in cui tutti i pazienti assumeranno Translarna per ulteriori 72 settimane. Lo studio è in corso e si svolge negli Stati Uniti e in diversi altri Paesi nel mondo. I primi risultati sono attesi nel 2021.

- **Registro STRIDE**

Il registro STRIDE (Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence) è uno studio post-approvazione multicentrico e osservazionale dei pazienti che stanno ricevendo Translarna, che mira a fornire informazioni

sulla sicurezza e l'efficacia di ataluren come terapia a lungo termine. Il registro includerà circa 200 pazienti in 60 centri clinici in Europa (inclusa Italia) e in altri paesi. Lo studio si basa sull'inclusione di dati clinici raccolti durante le normali visite di routine dei pazienti in trattamento e che abbiano espresso il loro consenso alla raccolta. I pazienti reclutati saranno seguiti per almeno 5 anni. A ottobre 2018 sono stati diffusi i risultati delle analisi condotte sui dati raccolti da 216 pazienti di 11 Paesi europei tra cui l'Italia. I risultati confermano il profilo di sicurezza del trattamento e indicano un beneficio clinico a lungo termine di ataluren quando usato di routine nella pratica clinica. In particolare è stato evidenziato un rallentamento della progressione della patologia mostrando una conservazione della deambulazione fino a 5 anni in più rispetto alla storia naturale. Nuovi dati sono infine stati diffusi a ottobre del 2019 e riguardano l'impatto del trattamento sulla funzionalità respiratoria. I risultati delle analisi condotte valutando la percentuale di pazienti con FVC<50% hanno evidenziato che i bambini e gli adolescenti in trattamento con ataluren conservano la funzionalità polmonare rispetto a un gruppo abbinato in uno studio di storia naturale a lungo termine.

Chi finanzia gli studi?

Gli studi sono finanziati da PTC Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.ptcbio.com/ataluren, www.clinicaltrials.gov (NCT 03648827; NCT03796637; NCT03179631) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.