

Sarepta Therapeutics annuncia i risultati dopo 74 settimane di studio clinico di fase 2b con eteplirsen, farmaco designato per l'exon skipping del 51. I dati, che saranno presentati alla conferenza di Muscular Dystrophy Association, mostrano una stabilizzazione della capacità di camminare.

Il 4 aprile 2013 Sarepta Therapeutics Inc. (ex Avi BioPharma) - una biotech che sviluppa innovative strategie terapeutiche a base di RNA - ha comunicato i dati aggiornati dello Studio 202, lo studio di estensione di fase 2b, di tipo open-label, con eteplirsen in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne (DMD). I risultati a 74 settimane hanno mostrato una stabilizzazione persistente della capacità di deambulazione nei pazienti trattati con eteplirsen, valutata con il 6-minute walk test (6MWT). Come precedentemente riportato, lo Studio 202 ha raggiunto l'obiettivo primario di aumento di nuova distrofina, valutato mediante una biopsia muscolare alla settimana 48, ed è ora nella fase di estensione a lungo termine, in cui i pazienti continuano ad essere monitorati per quel che riguarda la sicurezza e i risultati clinici. Eteplirsen è la principale molecola per exon skipping che Sarepta sta sviluppando per il trattamento di pazienti con DMD che hanno una mutazione potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51.

Dopo 74 settimane, i pazienti inseriti nelle coorti che ricevevano le dosi di 50 mg/kg e 30 mg/kg, e che erano in grado di eseguire il 6MWT (popolazione Intention To Treat (ITT); n=6), hanno mostrato un beneficio statisticamente significativo pari a 65,2 metri ($p \leq 0,004$) rispetto alla coorte che aveva ricevuto placebo/trattamento ritardato (n = 4). I pazienti trattati con eteplirsen nella popolazione ITT hanno mostrato un calo della capacità di deambulazione inferiore al 5% (13,4 metri) rispetto al livello di partenza. Dopo aver sperimentato un sostanziale declino nella parte iniziale dello studio, anche la coorte che ha ricevuto il placebo/trattamento ritardato ha mostrato una stabilizzazione della capacità di camminare dalla settimana 36 alla 74, periodo in cui probabilmente sono stati prodotti livelli significativi di distrofina, con un calo inferiore ai 10 metri nell'arco di questo periodo di tempo.

"Siamo incoraggiati nel vedere una stabilizzazione persistente della capacità di deambulazione nei pazienti trattati con eteplirsen per quasi un anno e mezzo," ha dichiarato Chris Garabedian, presidente e Chief Executive Officer di Sarepta Therapeutics. "Questi dati sono particolarmente interessanti se osservati nel contesto degli studi sulla storia naturale, che hanno mostrato diminuzioni sostanziali nel 6MWT in questo lasso di tempo in una popolazione DMD con simili capacità deambulatorie. Questi risultati continuano a supportare la potenziale capacità di eteplirsen di rappresentare un importante progresso nel trattamento della DMD, modificando il corso di questa patologia progressiva e irreversibile. "

Durante le 74 settimane, eteplirsen è stato ben tollerato e non ci sono stati eventi avversi clinicamente significativi correlati al trattamento, eventi avversi gravi, ricoveri o interruzioni. Come riportato precedentemente, a 62 settimane, un paziente ha avuto un innalzamento transitorio di proteine nelle urine che si è risolto senza sintomi clinici. Il paziente ha continuato il trattamento senza interruzioni ed è rimasto privo di proteinuria fino alla settimana 74.

In entrambe le coorti di pazienti, quella trattata con eteplirsen (ITT) e quella con placebo/ trattamento ritardato, vi è evidenza di una stabilizzazione persistente nei test clinici di laboratorio, ecocardiogramma, test di funzionalità respiratoria e forza muscolare.

Sintesi delle analisi aggiuntive con il 6MWT

I pazienti hanno eseguito due 6MWT in giorni consecutivi, ad intervalli di tempo coincidenti con la biopsia muscolare, all'inizio e alle settimane 12, 24 e 48. Tutte le altre valutazioni consistevano in un 6MWT singolo. L'analisi pre-specificata primaria comprendeva la distanza massima percorsa nel corso delle visite durante le quali si sono svolti i test ripetuti (multipli). Altri risultati dell'analisi del 6MWT hanno valutato media, minimo, e risultato del giorno 1 (prima misura). I risultati di queste analisi supplementari con il 6MWT confermano l'effetto significativo del trattamento osservato nell'analisi primaria.

Riassunto delle 6MWT: Eteplirsen (MITT) versus placebo/trattamento ritardato alla Settimana 74

Analisi dei valori del 6MWT ripetuto	Valori basali del 6MWT (metri)	Variazione media dal basale nel 6MWT (metri)	Beneficio stimato del trattamento (Eteplirsen Minus Placebo / trattamento ritardato)	Valore P
Risultato massimo Eteplirsen (n = 6)	399.7	-13.4	65.2 m	≤ 0.004
Risultato massimo Placebo / ritardato-Tx (n = 4)	394.5	-78.6		
Risultato medio Eteplirsen (n = 6)	388.6	-2.2	62.4 m	≤ 0.007
Risultato medio Placebo / ritardato-Tx (n = 4)	380.3	-64.6		
Risultato minimo Eteplirsen (n = 6)	377.5	+9.0	59.6 m	≤ 0.015
Risultato minimo Placebo / ritardato-Tx (n = 4)	366.0	-50.6		
Risultato Giorno 1 Eteplirsen (n = 6)	379.7	+6.6	62.2 m	≤ 0.013
Risultato Giorno 1 Placebo / ritardato-Tx (n = 4)	371.5	-55.6		

Jerry R. Mendell, MD, Direttore dei Centri per la terapia genica e la distrofia muscolare al Nationwide Children's Hospital e ricercatore principale dello studio di Fase 2b, presenterà questi dati il 23 aprile alla Conferenza Scientifica della Muscular Dystrophy Association. La presentazione del Dr. Mendell sarà pubblicata sul sito di Sarepta nella sezione "eventi e presentazioni" al termine della sessione.

Informazioni sullo studio di Fase 2b con eteplirsen (Studi 201 e 202)

Lo studio 201 è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto presso il Nationwide Children's Hospital di Columbus (Stai Uniti) e ora concluso. Dodici ragazzi di età compresa tra i 7 e i 13 anni, con una mutazione potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51, sono stati casualmente distribuiti in tre gruppi: 30 mg/kg (n = 4), 50 mg/kg (n = 4), e placebo/trattamento ritardato (n = 4). Eteplirsen e il placebo sono stati entrambi somministrati per infusione endovenosa settimanale.

Alla settimana 25, tutti i pazienti sono passati allo **Studio 202**, uno studio di estensione a lungo termine open-label, e i pazienti trattati con placebo hanno iniziato il trattamento eteplirsen a 30 mg/kg (n = 2) o 50 mg/kg (n = 2).

L'endpoint primario di efficacia nello Studio 201 e nello Studio 202 è stato l'aumento di nuova distrofina, valutato mediante biopsia muscolare rispettivamente alle settimane 12 e 24 e alla settimana 48. L'endpoint clinico primario è stato il 6MWT, una misurazione validata della deambulazione e della funzione clinica nella DMD. Lo Studio 202, uno studio di follow-up a lungo termine, continua a valutare la sicurezza e gli esiti clinici incluso il 6MWT ogni 12 settimane.

Traduzione dell'originale inglese a cura di Parent Project onlus