

## Preguntas frecuentes acerca del ensayo sobre la DMD/BMD de Fase 2b

1. P: ¿Qué es el PTC124?

R: El PTC124 es un nuevo fármaco en investigación, lo que significa que está siendo evaluado como posible tratamiento, pero que todavía no ha sido aprobado para la venta por la Administración de Drogas y Alimentos (*Food and Drug Administration, FDA*) de los EE. UU, la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (*European Medicines Evaluation Agency, EMEA*), ni por las autoridades reguladoras de ningún otro país. El PTC124 se dirige a una alteración genética específica conocida como mutación sin sentido. Las mutaciones sin sentido son errores en el código genético que provocan un trastorno genético por medio de la interrupción prematura de la producción de una proteína fundamental, como la distrofina en el caso de la distrofia muscular de Duchenne/Becker (*Duchenne Muscular Dystrophy, DMD/Becher Muscular Dystrophy, BMD*). Aproximadamente, entre el 10 y el 15% de los pacientes con DMD/BMD padecen la enfermedad debido a una mutación sin sentido. En esos pacientes, el PTC124 tiene el potencial de tratar la causa subyacente de la enfermedad haciendo que la maquinaria celular supere la señal de interrupción prematura en el código genético y produzca la proteína distrofina.

2. P: ¿Cuál es el diseño y el propósito del ensayo sobre la DMD/BMD de Fase 2b?

R: El ensayo es un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo que evalúa dos niveles de dosis diferentes del fármaco. Los objetivos principales del estudio son determinar si el PTC124 puede mejorar la marcha, la actividad, la función muscular y la fuerza, y si el fármaco puede administrarse de forma segura durante un período prolongado. Además, este estudio tiene el objetivo de generar la información exigida para respaldar la aprobación de la FDA, la EMEA y otras autoridades reguladoras.

3. P: ¿Quiénes reúnen los requisitos para participar en el ensayo sobre la DMD/BMD de Fase 2b?

R: A fin de ser considerados para participar en este estudio, los pacientes deben haberse realizado un análisis de sangre de ADN para evaluar el gen de la distrofina y saber que la causa de su DMD/BMD es una mutación sin sentido. Este análisis se conoce como genotipificación o secuenciación génica de longitud completa. Se recomienda que los pacientes con DMD/BMD que no se hayan realizado una genotipificación analicen la secuenciación génica con el médico a cargo de su tratamiento o con su asesor genético. Conocer la secuenciación génica de un gen causante de enfermedades puede resultar útil en la determinación de la elegibilidad para los ensayos clínicos que implican determinados tipos de terapias experimentales. Los establecimientos que realizan secuenciación génica pueden buscarse a través del sitio web de Gene Tests ([www.genetests.org](http://www.genetests.org)); haga clic en “Laboratory Directory” (Directorio de laboratorios) para buscar las ubicaciones de establecimientos de secuenciación génica.

Además de tener una mutación sin sentido, los participantes del estudio deben tener al menos 5 años de edad y deben poder caminar sin asistencia al menos 75 metros (80 yardas) en 6 minutos. También deben haber mostrado un nivel elevado de creatina cinasa en sangre y evidencia de DMD/BMD en base al inicio de síntomas o signos clínicos

característicos médicamente documentados (p. ej., debilidad muscular, marcha de pato, maniobra de Gower) cerca de los 9 años de edad. Antes de la inscripción en el ensayo, se explicarán otros criterios de inclusión.

4. P. ¿Por qué la inscripción en el ensayo sobre la DMD/BMD de Fase 2b está limitada a participantes ambulatorios y de al menos 5 años de edad?

R: Dado que el ensayo evalúa fundamentalmente si el PTC124 mejorará la habilidad de caminar en niños y jóvenes con DMD/BMD, este incluye únicamente a pacientes que pueden caminar, pero que tienen dificultades para hacerlo. Este estudio comparará resultados de participantes asignados en forma aleatoria para recibir PTC124 durante 48 semanas con resultados de participantes que son asignados en forma aleatoria para recibir placebo (una sustancia que tiene un aspecto y sabor similares al PTC124, pero que en realidad no contiene el fármaco) durante 48 semanas. Durante este tiempo, es necesario evaluar reiteradamente a los participantes con una prueba de funcionamiento científicamente válida. Para este fin, se ha seleccionado una prueba de marcha, denominada prueba de marcha de 6 minutos. La prueba de marcha de 6 minutos se ha utilizado en otros ensayos clínicos y se espera que sea la mejor manera de demostrar una mejora en el funcionamiento con el PTC124. En esta prueba, los participantes deben caminar lo más rápidamente posible y llegar lo más lejos posible durante 6 minutos. Realizarán la prueba antes de comenzar el estudio y continuarán realizándola cada 6 semanas durante el período del estudio mientras reciben PTC124 o placebo. Si durante el período del estudio, el PTC124 les permite a los participantes caminar, de manera segura, una distancia mayor que los participantes que reciben placebo, esto puede brindar la evidencia necesaria exigida por las autoridades reguladoras para demostrar que el PTC124 mejora el funcionamiento.

Para asegurar que el estudio de Fase 2b tenga una gran posibilidad de éxito, es importante que los participantes tengan la suficiente edad para realizar la prueba de marcha de 6 minutos en forma reiterada y uniforme. Las experiencias anteriores han demostrado que los niños menores de 5 años tienen dificultades para realizar la prueba de marcha de 6 minutos de forma fiable. La bibliografía científica confirma esta afirmación. Más recientemente, un estudio publicado en la revista de pediatría *Journal of Pediatrics* de abril de 2007 (Ralf Geiger MD et al, “Six Minute Walk Test in Children and Adolescents” [Prueba de marcha de seis minutos en niños y adolescentes]) demostró que sólo el 39% de los niños en el grupo etario de 3 a 5 años podían comprender y completar la prueba, en comparación con el 93% en niños de más edad. Por este motivo, los niños menores de 5 años no pueden incluirse en el estudio de Fase 2b.

5. P: ¿Por qué ahora se incluye a los pacientes con distrofia muscular de Becker (BMD) en el ensayo de Fase 2b, si no se los incluyó en los ensayos clínicos anteriores de PTC124?

R: DMD y BMD, en lugar de ser enfermedades distintas, representan un proceso continuo de la misma enfermedad. La causa, tanto para la DMD como para la BMD, es una mutación en el gen de la distrofina; sin embargo, los tipos de mutación en pacientes con BMD parecen provocar una pérdida más lenta de la función muscular. Dado que los cambios en la función muscular varían de un paciente a otro, no siempre resulta claro si debe considerarse que un determinado paciente tiene DMD o BMD. Por lo tanto, siempre

que un paciente ambulatorio tenga el diagnóstico de DMD o BMD debido a una mutación sin sentido y presente dificultades para caminar debido a la enfermedad, no hay ningún motivo para excluirlo.

Con el objetivo de poder demostrar un mejor funcionamiento en los participantes del ensayo, la inscripción está limitada a los pacientes con BMD que tengan signos médicamente documentados de la enfermedad, como creatinina cinasa elevada, debilidad muscular, marcha de pato y maniobra de Gower cerca de los 9 años de edad, y que presenten dificultades para caminar. Estos criterios indican que tienen problemas debido a su BMD/DMD, lo cual hace que sea adecuado para ellos considerar la posibilidad de un fármaco en investigación como el PTC124. La decisión de si un paciente es adecuado para el estudio la toma, en última instancia, el investigador principal del centro del estudio, quien puede evaluar mejor los posibles riesgos y beneficios para cada posible participante.

#### 6. ¿Qué implica la participación en el ensayo sobre la DMD/BMD de Fase 2b?

Antes de ser considerado para la inscripción en el estudio y antes de someterse a las pruebas o recibir el medicamento del estudio, un paciente (y un padre o tutor, si el paciente es menor de edad) debe recibir información acerca del estudio por parte de los investigadores médicos. Deben firmar un documento denominado formulario de consentimiento informado, que manifieste su voluntad de participar en el estudio. Este documento explica el ensayo detalladamente para permitir que los pacientes evalúen los riesgos y beneficios de su participación. Se le proporciona a cada paciente una copia del formulario de consentimiento informado.

Luego, el paciente se somete a exámenes de selección a fin de determinar si reúne los requisitos para participar en el estudio. Estos procedimientos de selección se realizarán, por lo general, en dos visitas clínicas distintas durante las 6 semanas anteriores a la fecha en que comenzaría el tratamiento. El propósito de estos exámenes de selección es determinar si la participación de una persona en un ensayo clínico cumple con los requisitos de ingreso en el estudio y puede aportar datos que ayudarán a lograr los objetivos del estudio.

A fin de determinar si el PTC124 mejora los síntomas de DMD/BMD y para comprender qué nivel de dosis puede administrarse de forma segura, es necesario comparar participantes que estén recibiendo diferentes niveles de dosis de PTC124 con participantes que no estén recibiendo PTC124. La cantidad de fármaco utilizada se determina por el peso corporal expresado en kilogramos (1 kilogramo equivale a 2,2 libras).

Se dividirá a los participantes en 3 grupos de alrededor de 55 pacientes cada uno:

- Grupo 1: PTC124 en dosis altas (20 miligramos por kilogramo [mg/kg] por la mañana, 20 mg/kg al mediodía y 40 mg/kg por la noche)
- Grupo 2: PTC124 en dosis bajas (10 mg/kg por la mañana, 10 mg/kg al mediodía y 20 mg/kg por la noche)
- Grupo 3: Placebo (fármaco inactivo en polvo que tiene un aspecto y sabor similares al PTC124, administrado por la mañana, al mediodía y por la noche)

Cada participante será asignado en forma aleatoria a 1 de los 3 grupos, es decir, que será ubicado en un grupo al azar. Esto se realiza por medio de un programa informático especial. Dado que existen las mismas probabilidades de ser asignado a cualquiera de los grupos, esto significa que cada participante tiene una probabilidad de 2 sobre 3 de recibir PTC124 (ya sea en los grupos de dosis altas o de dosis bajas) y una probabilidad de 1 sobre 3 de recibir placebo. Ni el paciente, ni la familia del paciente, ni los investigadores del estudio ni el personal de PTC Therapeutics pueden elegir el grupo ni pueden saber qué tratamiento está recibiendo cada participante hasta después de finalizado el estudio.

El fármaco o el placebo se proporcionan en un envase de papel de aluminio y tienen sabor a vainilla suave. Se mezcla con agua o leche y se toma 3 veces por día durante 48 semanas.

Durante las 48 semanas de tratamiento, se requerirá una visita de dos días a la clínica cada seis semanas; en estas visitas a la clínica, los participantes realizarán la prueba de marcha de 6 minutos y se les practicarán otras evaluaciones. Se llevarán a su hogar monitores de actividad para ver cuánto caminan en su hogar y durante las actividades diarias. Durante las primeras 24 semanas de tratamiento, los participantes visitarán el centro de investigación o un laboratorio local cada 3 semanas para la recolección de muestras de sangre y orina adicionales para realizar análisis de seguridad.

Una vez que se haya completado satisfactoriamente este estudio, los participantes tendrán la oportunidad de ingresar en un estudio de extensión en el que todos los participantes recibirán PTC124. Si un participante no desea ingresar en el estudio de extensión o interrumpe su participación en el estudio en forma anticipada, se realizará una visita de seguimiento a corto plazo después de transcurridas 6 semanas de la interrupción del fármaco del estudio a fin de documentar el estado de salud general del participante. Además, se le pedirá a cada paciente o padre que complete una breve encuesta acerca del estado de salud general a intervalos de 6 a 12 meses durante un período de 5 años. Esta encuesta puede completarse en la clínica durante una visita de rutina o por teléfono.

7. P: El uso de corticosteroides tales como prednisona o deflazacort, ¿afecta la participación en el ensayo sobre la DMD/BMD de Fase 2b?

R: No. La participación en el ensayo está abierta a los pacientes, independientemente de que estén tomando corticosteroides. Sin embargo, es importante que los pacientes no realicen un cambio comenzando a usar corticosteroides o interrumpiendo su uso ni ajustando la dosis durante el estudio. De esta manera, los participantes del estudio que no estén usando corticosteroides al comienzo del estudio deben evitar comenzar a tomar corticosteroides durante las 48 semanas del período del ensayo. Los participantes del ensayo que estén tomando corticosteroides pueden continuar haciéndolo. Sin embargo, los pacientes que estén tomando corticosteroides deben haber iniciado la terapia con

corticosteroides al menos 6 semanas antes de inscribirse en el ensayo y no deben haber modificado su dosis durante al menos 3 meses antes de inscribirse en el ensayo. Se permiten los ajustes de dosis que sean necesarios debido a un aumento del peso corporal.

8. P: ¿Dónde se llevará a cabo el ensayo sobre la DMD/BMD de Fase 2b y por cuánto tiempo se aceptarán pacientes?

R: Los centros del estudio se establecerán en Alemania, Australia, Bélgica, Canadá, España, los Estados Unidos, Francia, Inglaterra, Israel, Italia y Suecia. En cuanto se realice la apertura de los centros para la inscripción de los pacientes, los detalles de contacto del centro figurarán en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) y [www.ptcbio.com/PTC124\\_clinical\\_trial\\_locations](http://www.ptcbio.com/PTC124_clinical_trial_locations). El estudio seguirá inscribiendo nuevos pacientes hasta que se alcance el número necesario de participantes. Se estima que la inscripción finalizará a comienzos de 2009. Cuanto antes se inscriban los pacientes en el estudio, más rápido se podrá completar el estudio y conocer los resultados.

9. P: ¿Cómo se puede inscribir un paciente con DMD/BMD en el estudio de Fase 2b?

R: En cuanto se realice la apertura de los centros, se publicarán los detalles de contacto y los participantes o sus familias podrán comunicarse directamente con un centro para hacer preguntas sobre la participación en el estudio. El personal del centro explicará los procedimientos del estudio y los posibles beneficios y riesgos relacionados con la participación. A los posibles participantes se les facilitará un formulario de consentimiento informado que explica el ensayo en detalle. Las personas que decidan firmar el formulario serán seleccionadas y consideradas para la inscripción.

10. P: ¿Tiene algún coste participar en el ensayo?

R: Todos los costes de exámenes físicos, selección, análisis de laboratorio y de otro tipo, así como el coste del fármaco, están cubiertos por PTC Therapeutics. Se reembolsarán los costes razonables de viaje, comidas y alojamiento necesarios para las visitas a la clínica.

11. P: ¿Por qué se trata de un ensayo de Fase 2b y no de un ensayo de Fase 3? ¿Será necesario realizar un ensayo de Fase 3?

Este ensayo se considera de Fase 2b en lugar de un ensayo de Fase 3 porque uno de sus objetivos es determinar la dosis óptima de PTC124 evaluando dos niveles de dosis diferentes. Por lo general, un nivel de dosis óptimo se determina en un ensayo de Fase 2 antes de que se realice un ensayo de Fase 3. Sin embargo, si los resultados del ensayo de Fase 2b son lo suficientemente positivos, los datos obtenidos en este ensayo podrían presentarse ante la FDA, la EMEA y otras autoridades reguladoras para su aprobación sin la necesidad de realizar un ensayo de Fase 3.

12. P: ¿Hay alguna forma de obtener PTC124 fuera de un ensayo clínico?

R. El PTC124 es un fármaco en investigación que aún no ha sido aprobado para la venta por las autoridades reguladoras en ningún país y, por lo tanto, ningún paciente puede comprarlo legalmente para su uso. La única fórmula del PTC124 que cumple con los requisitos regulatorios en materia de seguridad y pureza, y es apropiada para el uso en seres humanos, es elaborada por PTC Therapeutics. Dado que se trata de un fármaco en investigación, PTC Therapeutics proporciona el PTC124 sólo para su uso en ensayos clínicos.

Los sitios para los ensayos en España son:

Servicio de Neurología  
Hospital Universitari La Fe  
Avda. Campanar, 21  
Valencia

Dr. Juan J Vilchez

Contacto: Nuria Muelas  
Tel: 0034 963862700  
Correo (email): [nuriamugo@hotmail.com](mailto:nuriamugo@hotmail.com)

Unidad de Patología Neuromuscular-Servicio de Neurología Hospital Sant Joan de Dèu  
Passeig Sant Joan de Déu, 2  
Esplugues de Llobregat  
Barcelona

Dr. Jaume Colomer

Contacto: Carlos Ignacio Ortez  
Tel: 0034 932804000  
Correo (email): [ciortez@hsjdbcn.org](mailto:ciortez@hsjdbcn.org)