

Aggiornamenti su Ataluren e PTC Therapeutics

Redatto da Sharon Hesterlee, Ph.D.
Senior Director of Research and Advocacy,
Parent Project MD

Tradotto da Filippo Buccella
Presidente
Parent Project onlus

5 marzo 2010

In risposta al comunicato stampa pubblicato il 3 Marzo 2010 dalla PTC Therapeutics relativo ai risultati dello studio clinico con Ataluren nella Duchenne, Parent Project ha ritenuto essenziale organizzare immediatamente una conferenza telefonica per i genitori e i familiari dei pazienti e poter porre delle domande ai dirigenti di PTC.

Venerdì 5 Marzo, circa 150 persone, il massimo consentito da questa tecnologia, hanno partecipato a questa conferenza telefonica che è stata moderata dal Presidente di Parent Project Patricia Furlong e da Sharon Hesterlee, Parent Project Senior Director of Research and Advocacy.

Il Presidente e Direttore Esecutivo di PTC Therapeutics, il Dottor Stuart Peltz, ha aperto la conferenza dichiarando il suo apprezzamento per l'opportunità di poter parlare ai tanti intervenuti per mezzo della tele-conferenza. Ha quindi dichiarato che la modalità con cui i risultati della Fase 2b sono stati annunciati è stata molto brusca ed inattesa, ma che la PTC è stata invitata dalla Commissione "Securities and Exchange" a rendere pubblica questa informazione entro 48 ore dall'ottenimento a sua volta dei risultati, a causa del fatto che Genzyme, il partner di PTC nello sviluppo del farmaco, è una compagnia pubblica.

Ha spiegato che PTC è estremamente delusa dei risultati, ma non intende abbandonare questo impegno, la company sta riordinando una quantità enorme di dati per poter completare una analisi globale e comprendere realmente cosa sia accaduto, e che molti professionisti sono impegnati in questo lavoro in modo incessante dalle 7 del mattino a mezzanotte, ogni notte.

Nella parte successiva della conferenza telefonica la Dott.ssa Sharon Hesterlee, Senior Director of Research and Advocacy di Parent Project, ha posto al Dottor Stuart Peltz alcune domande specifiche riassunte dalle molte ricevute nei momenti precedenti alla tele-conferenza.

Domanda: Perché è stato interrotto lo studio clinico? Cosa ha contribuito a questa decisione?

Il Dottor Langdon Miller, Chief Medical Officer di PTC Therapeutics, ha spiegato che quando sono stati aperti i risultati dello studio (*Nota aggiunta da Filippo Buccella: si trattava di uno studio "blinded" cioè i pazienti non sapevano se era stato loro somministrato il farmaco o il placebo, e in quale dose*), non si è evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa tra la distanza percorsa nel tempo di sei minuti (6MWT) dai ragazzi che assumevano la dose più alta, quella più bassa o il placebo.

[Nota aggiunta da Sharon Hesterlee: Il risultato di un studio clinico per essere statisticamente significativo deve presentare un "valore p" minore o uguale a 0.05 — ciò significa che esistono solo 5 percento di possibilità di spiegare il risultato come una "probabilità pura" e 95 percento di possibilità che i risultati mostrino un reale effetto del farmaco. Esistono alcune specifiche equazioni matematiche per calcolare la significatività dei dati in base sulla variabilità dei dati e in base al numero dei ragazzi che hanno partecipato allo studio]

E' stato inoltre, in particolare, molto difficile distinguere i dati del gruppo che assumeva la dose più alta da quelli che assumevano il placebo. Sebbene la company stia ancora esaminando i risultati dei ragazzi che hanno partecipato allo studio clinico assumendo la dose più bassa, a questo punto non è possibile affermare che ci sia stato alcun beneficio dal farmaco in qualsiasi dose.

La decisione di fermare lo studio clinico è stata presa consultando un gruppo indipendente di consulenti ed esperti in ambito regolatorio. Il Dottor Miller ha riferito che i ragazzi sono stati tutti in grado di completare molto bene tutte le prove per il test dei 6 minuti (6MWT) e che non c'è stato praticamente nessun dato che sia stato considerato "inutilizzabile" o "mancante" dai dati individuali. Questo è importante perchè aiuta a stabilire che il test 6MWT è un obiettivo utile (*useful endpoint*) in questa malattia e permette di registrare una positiva esperienza relativa all'uso di questa valutazione presso l'FDA. Finora non è mai esistito un sistema standardizzato per valutare l'impatto di un farmaco sulla DMD che fosse clinicamente significativo per l'FDA e dunque PTC ha avuto un ruolo pionieristico nell'adattamento del test dei 6 minuti alla DMD.

[Nota aggiunta da Sharon Hesterlee: Il test 6MWT è stato sviluppato a seguito della richiesta da parte dell'FDA di definire un obiettivo primario nello studio clinico che potesse essere " clinicamente significativo" per il paziente, in altre parole che potesse avere un impatto diretto su alcuni aspetti della vita quotidiana. Ciò vuol dire che altri tipi di valutazioni, come la quantità di distrofina prodotta o il punteggio nei test di forza muscolare non possono essere usati come un obiettivo primario o "primary outcome" perchè è difficile dire come queste cose possano avere un impatto diretto sulla vita quotidiana. Se si potesse correlare la quantità di distrofina prodotta con un miglioramento corrispondente e prevedibile nella capacità di camminare o in altre attività quotidiane, allora la distrofina potrebbe essere utilizzata come un cosiddetto "marker surrogato" per quella significatività dei risultati che è stata richiesta quanto meno nelle fasi iniziali dello studio di un farmaco. Anche così comunque, per uno studio in Fase 3 o per qualsiasi studio, i cui dati vengano utilizzati per ottenere l'approvazione finale per il commercio del farmaco, l'FDA richiede tuttora una valutazione che sia clinicamente "significativa"]

Il Dottor Peltz ha aggiunto che questo specifico argomento testimonia quanto sia complesso lo sviluppo di un farmaco per la DMD. Non esisteva una storia precedente di sperimentazioni in linea con i requisiti delle agenzie regolatorie, non c'erano obiettivi convalidati e nessun dato attuale per una storia naturale a lungo termine, quindi è stato difficile scegliere validazioni che sarebbero state accettate dalle agenzie regolatorie. Questo problema è importante per Ataluren ma anche per tutti i farmaci che seguiranno questo schema di percorso. Tutti dovranno studiare il problema di come comprendere e valutare gli obiettivi. Per quanto tutta la comunità Duchenne possa essere delusa, noi stiamo analizzando i dati per capire se esiste un metodo di valutazione più sensibile.

Domanda: Il test 6MWT è una valutazione affidabile? Come fate a saperlo? Potete utilizzarlo per misurare una progressione più lenta o una stabilizzazione nella valutazione funzionale?

Il Dottor Miller ha risposto che ovviamente avrebbero preferito vedere un miglioramento ma che comunque hanno cercato anche un eventuale declino nella progressione. Il Dottor Peltz ha evidenziato che stanno comparando i risultati di ogni ragazzo con quelli del gruppo che ha assunto il placebo; non cercando dunque solo un miglioramento in assoluto rispetto a quelli che erano i valori delle prove funzionali di un singolo ragazzo all'inizio dello studio clinico. Quindi un ragazzo che avesse avuto una degenerazione più lenta rispetto a quelli del proprio gruppo sarebbe stato considerato come un "miglioramento".

[Nota aggiunta da Sharon Hesterlee: Il test 6MWT è stato sperimentato in un piccolo studio clinico separato, prima che lo studio clinico partisse, per vedere se potesse essere considerato affidabile per valutare il declino funzionale che ci si aspetta di vedere nella maggioranza dei

ragazzi durante lo studio clinico in corso. La company ha valutato la variabilità dei dati e ha determinato se questa si mantenesse sufficientemente bassa da poter garantire l'utilità dello studio clinico, anche se i bambini più piccoli tendono comunque a un certo miglioramento nel test prima di mostrare un declino. La company analizzerà i dati organizzandoli per diverse fasce età per vedere se, non considerando i dati dei bambini più piccoli, si evidenziano differenze nei dati.]

Domanda: Quali erano gli obiettivi secondari (secondary endpoints) e se (e quali) sono stati positivi?

[Nota aggiunta da Sharon Hesterlee: gli obiettivi secondari sono valori che vengono misurati nell'ambito di uno studio clinico perché hanno un interesse preciso, ma il successo o il fallimento dello studio non dipende comunque dai risultati di queste misurazioni secondarie.]

Il Dottor Miller ha risposto che in questo studio ci sono stati più di 30 diversi obiettivi secondari con molte variabili incluse [una "variabile" è una fonte di possibili differenze come ad esempio se un ragazzo assume o non assume steroidi, oppure la sua età o la sua capacità di camminare nel momento in cui lo studio è iniziato] e l'analisi statistica è stata molto complessa. Ha anche aggiunto che questa analisi è tuttora in corso.

Domanda: E' stato studiato il livello di distrofina? Quanta distrofina deve essere prodotta per poter vedere un risultato?

Il Dottor Miller ha spiegato che non è nota la quantità di distrofina necessaria per poter vedere un beneficio clinico. Le biopsie sono ancora in fase di valutazione e la quantità di distrofina prodotta non è ancora un dato disponibile. Stanno lavorando insieme ai loro partner universitari per queste analisi, che sono molto complesse e richiedono tempi lunghissimi, è probabile che occorran alcune settimane.

Domanda: Sarà possibile ottenere i risultati delle biopsie dei propri figli?

Il Dottor Miller ha dichiarato che non sono ancora arrivati a decidere su questo punto. Dai clinici che hanno condotto lo studio è comunque possibile conoscere il gruppo di trattamento cui si è stati assegnati. La company deciderà se e quando rendere disponibili queste informazioni non appena avrà risolto le questioni tecniche.

Domanda: Se la quantità di distrofina non è ancora stata determinata perché è stato interrotto lo studio clinico?

Il Dottor Miller ha risposto che l'obiettivo primario, il test 6MWT, ha mostrato che non ci sono stati benefici.

[Nota aggiunta da Sharon Hesterlee: Sarà molto interessante, a questo punto, comprendere se e quanta distrofina sia stata prodotta da ogni ragazzo in base all'appartenenza all'uno o all'altro gruppo dello studio clinico, ma dobbiamo comunque ricordare che qualora ci sia anche stata una produzione significativa, il fatto che il farmaco non abbia mostrato alcun beneficio rimane il problema principale. Esiste in genere un piccolo numero di ragazzi che comunque è in grado di produrre livelli quasi normali di distrofina ma che ugualmente manifestano una Duchenne tipica, questo dipende dal fatto che la loro mutazione conduce ad una produzione di distrofina che non è funzionale. Non ci si può quindi basare solo sulla quantità di distrofina prodotta, dobbiamo necessariamente collegare questo dato ad un beneficio clinico anche se la quantità di distrofina è generalmente correlata, in un certo grado, alla gravità della malattia]

Domanda: Piani futuri? perché gli studi sono stati interrotti invece che modificati? Ci saranno altri studi in futuro? Il programma Duchenne per Ataluren è completamente

chiuso? E' previsto lo sviluppo di un composto di seconda generazione?

Il Dottor Miller ha risposto che le evidenze ad oggi disponibili hanno suggerito che la dose può fare la differenza nella risposta al farmaco e che stanno ancora cercando di riorganizzare i gruppi e immaginare quale possa essere il prossimo passo, un passo che comunque deve essere fatto in accordo e con la consulenza delle agenzie regolatorie.

[Nota aggiunta da Sharon Hesterlee: tutti gli studi di estensione delle Fasi 2a e 2b, compreso lo studio sui ragazzi non in grado di camminare, erano stati progettati per utilizzare la dose più alta, cioè proprio quella che non ha mostrato alcun beneficio quando è stata comparata al placebo nello studio di Fase 2b]

Il Dottor Peltz ha evidenziato che, sebbene estremamente delusa da questi risultati, la company è comunque fortemente orientata a riorganizzare tutti i dati per vedere se esiste la possibilità di un ulteriore percorso. Questo richiederà tempo, ha detto, ma il loro impegno è costante. Non è finita qui, ha detto, con l'ottenimento di questi risultati. Ha anche dichiarato che PTC ha delle molecole di riserva per Ataluren e che il lavoro per la valutazione di Ataluren in altre malattie continua.

Domanda: Se un singolo partecipante, incluso in un gruppo che abbia assunto il farmaco, mostrasse di aver ottenuto un beneficio clinico, ritenete che sia possibile poter richiedere un "uso compassionevole"?

Il Dottor Miller ha risposto che la company ha trasmesso le informazioni relative alla assegnazione nei gruppi a tutti i medici dei singoli siti di sperimentazione *[in altre parole: le informazioni per capire se un ragazzo ha assunto la dose minore, maggiore o il placebo]* ed ha suggerito alle famiglie di consultare i clinici che localmente hanno condotto gli studi discutendo con loro i risultati dei propri figli nel test 6MWT. Per ciò che riguarda l'uso compassionevole, ha dichiarato che è fondamentale che la company stabilisca prima un percorso in accordo con le agenzie regolatorie e in base alle evidenze che si otterranno dall'esame completo dei dati. La company si concentrerà sulla possibilità o meno di individuare un modo per evidenziare con certezza un beneficio nell'ambito di uno studio clinico.

Domanda: Se i dati suggerivano che la dose minima potesse funzionare meglio, perchè non si è pensato semplicemente a diminuire la dose e permettere a tutti quelli che attualmente erano stati arruolati di proseguire l'assunzione del farmaco?

La Dott.ssa Leone Atkinson, MD, Ph.D., PTC's Senior Medical Director, ha risposto che questo non è consentito nell'ambito di uno studio clinico, è infatti formalmente necessario modificare il protocollo clinico, passare nuovamente attraverso la procedura di consenso e ottenere da ognuna delle Commissioni Istituzionali di Revisione, per ogni sito di sperimentazione, l'autorizzazione alle modifiche del protocollo, è una lunga procedura che richiede molti mesi. In aggiunta a questi problemi, bisogna tenere presente che comunque i dati ottenuti sarebbero stati molto confusi e probabilmente non utilizzabili.

[Nota aggiunta da Sharon Hesterlee: "la confusione nei dati": bisogna pensare che in questo caso specifico i ragazzi avrebbero necessariamente interrotto l'assunzione del farmaco per alcuni mesi, nell'attesa di quanto abbiamo descritto in merito al cambio di protocollo ed alle approvazioni necessarie dalle IRB (Commissioni Istituzionali di Revisione), in seguito tutti sarebbero stati assegnati ad un gruppo unico con la dose più bassa. La situazione che si sarebbe generata è tale che avremmo avuto un gruppo che passava da una dose bassa ad una più alta, poi ad una interruzione di alcuni mesi e nuovamente ad una dose bassa, un altro gruppo invece che partendo da un placebo, sarebbe passato ad una dose alta e dopo una interruzione di alcuni mesi sarebbe arrivato ad una dose bassa, un altro gruppo che partendo da una dose alta e dopo una interruzione di alcuni mesi, sarebbe passato ad una dose bassa. Si può comprendere facilmente

che sarebbero certamente sorti altri problemi come ad esempio valutare per quanto tempo esattamente ogni ragazzo aveva assunto la dose più alta visto che gli arruolamenti sono comunque avvenuti in tempi diversi.]

Domanda: E' appropriato interrompere bruscamente l'assunzione del farmaco? E' preferibile una diminuzione progressiva del farmaco?

Il Dottor Miller ha risposto che sospendendo l'uso del farmaco non sembrano esserci effetti indesiderati, consiglia comunque di consultare i propri clinici nel caso ci siano preoccupazioni.

Domanda: Qual'è la situazione degli studi su Ataluren nella Fibrosi Cistica e nell'Emofilia? Ci saranno comunque dei riflessi di quanto è accaduto nella Duchenne?

Il Dottor Peltz ha risposto che questi programmi sono attivi. Ataluren è un farmaco basato su un meccanismo di azione che permette il "read through" dei codoni di stop prematuri. Lo studio sulla Fibrosi Cistica è attivo e quello sull'Emofilia sta andando avanti. Il lavoro di chi si occupa dello sviluppo dei farmaci è quello di individuare in quale situazione un farmaco possa funzionare meglio ed essere più indicato. Ha anche aggiunto che queste malattie sono comunque molto diverse tra loro e meritano di essere considerate separatamente.

Domanda: E' previsto un programma che si occuperà di seguire i partecipanti dopo l'interruzione di questo studio clinico?

Il Dottor Miller ha detto che la company incoraggia i pazienti e le famiglie a consultare i clinici dei propri siti di arruolamento ed i propri medici in merito alla possibilità di continuare a tenere sotto controllo i progressi dei propri figli da un punto di vista clinico. In questo momento non è previsto alcun programma di proseguimento. Il Dottor Peltz ha aggiunto che PTC desidera continuare a mantenere un costante dialogo con le persone coinvolte negli studi. Il Dottor Miller ha detto che comunque la company incoraggia i clinici dei siti di arruolamento a continuare a seguire i ragazzi con il test 6MWT anche ora che il farmaco è stato interrotto.

Domanda: Nessuno tra i ragazzi ha manifestato una stabilizzazione o un rallentamento nella progressione?

Il Dottor Miller ha risposto che fattori come l'età, l'uso di steroidi, e la individuale capacità di camminare al momento dell'arruolamento nello studio clinico, come pure l'altezza e il peso di ognuno di loro ha creato una complessa rete di inter-relazioni che rendono molto difficile definire esattamente se un singolo ragazzo abbia o meno avuto un beneficio dall'Ataluren. Questo significa che PTC deve studiare i ragazzi nell'ambito di "gruppi" e non come singoli individui, perchè la statistica non permette di trarre alcuna indicazione dai risultati di un singolo ragazzo.

Domanda: Quando è previsto un aggiornamento per la nostra comunità Duchenne?

Il Dottor Peltz ha spiegato che le analisi andranno avanti per un certo tempo e che la company inviterà a collaborare ricercatori ed esperti per tracciare un piano che permetta di riprendere il lavoro con le agenzie regolatorie. Questo processo richiederà molti mesi, ma che comunque la cosa migliore da fare per PTC è continuare a mantenere informata la comunità Duchenne finchè il processo proseguirà. Parent Project continuerà a fornire questi aggiornamenti. Al momento opportuno la company riproporrà una nuova occasione per poter riprendere il dialogo.

Domanda: Avete analizzato i risultati tenendo conto dei differenti tipi di codoni di stop prematuri?

Il Dottor Peltz ha risposto che le analisi che sono in programma sui sottogruppi permetteranno di

determinare se, all'interno di questi sottogruppi, ci siano stati ragazzi che abbiano o meno risposto al trattamento. La company analizzerà non solo i diversi tipi di codoni di stop ma anche molte altre variabili come l'età, la capacità individuale di camminare al momento del reclutamento e l'uso di steroidi.

Sicuramente non siamo stati in grado di porre tutte le domande che erano state proposte per la conferenza telefonica, ma abbiamo avuto assicurazioni da PTC che provvederanno a rispondere a ogni domanda con scadenze regolari. Abbiamo inviato loro la lista delle domande e continueremo a condividere le risposte man mano che PTC le fornirà, se saranno utili per la nostra comunità. Potete continuare a inviare le vostre domande al nostro indirizzo (Filippo Buccella - presidenza@parentproject.org).

Abbiamo apprezzato la partecipazione di PTC alla tele-conferenza di venerdì scorso. E' estremamente raro che una company farmaceutica si renda disponibile per la comunità con la quale sta collaborando e ringraziamo PTC per aver risposto, ove possibile, alle domande. Come avete letto sopra e come continuerete a sentire, i dati di questo studio clinico sono fondamentali e sarà necessario del tempo per poterli analizzare adeguatamente prima di prendere decisioni sui prossimi passi. Parent Project continuerà a rappresentare gli interessi della comunità Duchenne, incoraggiando PTC e qualsiasi altra company a lavorare nel campo della Duchenne per poterci dare presto risposte veloci, efficaci e sicure. Parent Project è qui per ognuno di noi e per le nostre famiglie e siamo fiduciosi come mai prima d'ora che come comunità, una comunità fatta di genitori, nonni, bambini, ricercatori, medici, assistenti, organizzazioni e Industrie, riusciremo a sconfiggere la Duchenne.