

Ottobre 2013. GSK risponde alle domande su drisapersen ricevute dai pazienti
(traduzione a cura di Parent Project onlus)

1. I pazienti continueranno ad effettuare i controlli e le visite anche ora che non ricevono più il farmaco in studio?

Sì, benché la somministrazione del farmaco ai ragazzi coinvolti negli studi in corso (DMD114349, DMD115501 e DMD114673) sia stata sospesa, le visite programmate, il monitoraggio relativo alla sicurezza e le valutazioni proseguiranno. GSK sta attualmente tentando di ridurre i controlli in modo tale da gravare il meno possibile sui ragazzi senza al contempo modificare il livello di attenzione relativo alla sicurezza.

2. Perché i pazienti che hanno partecipato allo studio devono proseguire i controlli programmati presso il centro in cui si è svolto lo studio?

Sebbene la somministrazione sia stata sospesa, gli studi sono ancora in corso e continua ad essere fondamentale raccogliere le informazioni attenendosi ai protocolli di studio. Drisapersen ha una emivita lunga (ovvero il tempo necessario affinché la concentrazione di un farmaco all'interno dell'organismo si dimezzi), quindi, anche se la somministrazione del farmaco è stata sospesa, questo continuerà ad essere presente nell'organismo, rendendo pertanto necessaria la prosecuzione dei monitoraggi relativi alla sicurezza. GSK si sta impegnando per ridurre i controlli in modo da gravare il meno possibile sui ragazzi senza al contempo modificare il livello di attenzione relativo alla sicurezza.

3. I partecipanti allo studio potranno eseguire i controlli di laboratorio in prossimità della loro abitazione o dovranno continuare ad andare nel centro presso il quale si è svolto lo studio?(Particolarmente importante per tutte quelle persone che vivono lontano dai centri clinici in cui si è svolto lo studio.)

Sebbene questo potrebbe causare alcune difficoltà per i ragazzi ed i loro familiari, al momento i controlli continueranno nei centri in cui si è svolto lo studio. GSK si sta impegnando per ridurre i controlli in modo da gravare il meno possibile sui ragazzi senza al contempo modificare il livello di attenzione relativo alla sicurezza.

4. Chiediamo gentilmente al team GSK perché non sia stato concesso ai ragazzi che lo desiderano di proseguire la terapia con drisapersen (così come promesso e come previsto dalla fase di estensione open label) considerando che la company vorrebbe che continuassero i controlli (e fornendo i risultati). Mio figlio di 13 anni, sembra si sia stabilizzato durante l'assunzione di drisapersen. Un video che lo ritrae mentre è ancora in grado di andare in bicicletta è stato inviato al team di GSK attraverso Debra Miller di "Cure Duchenne". Il suo stesso medico del Montreal Children's Hospital si è sorpreso durante l'ultimo controllo clinico. Inoltre, ha mostrato miglioramenti in alcuni dei test di forza. Abbiamo tutti i risultati forniti alla company e relativi ai suoi dieci 6MWT, ed è rimasto stabile per due anni. Questo farmaco ha effetti benefici su mio figlio! Temo che riscontreremo peggioramenti durante i mesi in cui gli statistici lavoreranno con i dati e il farmaco non gli sarà somministrato. Saremo disposti a qualsiasi cosa per consentire a mio figlio (come agli altri bambini) di continuare la terapia.

5. Perché i ragazzi non possono continuare ad assumere il farmaco durante il periodo in cui i dati vengono analizzati?

6. Se non sono stati riscontrati altri effetti collaterali, perché sospendere la somministrazione del farmaco? Perché non consentire l'accesso al farmaco ai ragazzi durante il periodo in cui i dati saranno analizzati?

7. Rispetto alla questione rischi/benefici, si è accennato al fatto che i rischi hanno un peso maggiore rispetto ai benefici, ma come si può considerare " la reazione nel sito di iniezione" un rischio tanto importante da indurre la sospensione del farmaco? C'è un effetto collaterale che non ci hanno riferito? Cosa esattamente ha portato il team di GSK ad interrompere la somministrazione di drisapersen?

8. Rispetto a GSK, siamo convinti che i nostri sostenitori e in generale l'intera comunità non comprenderà la loro decisione di interrompere la somministrazione. Capisco che il parere del gruppo di monitoraggio dati e sicurezza (Data and Safety Monitoring Board DSMB) sia fondamentale, ma non mi sono chiari i motivi o le modalità che hanno portato a questa decisione . Il rapporto rischi/benefici è un indicatore molto vago, devono essere spiegate la metodologia esatta e l'analisi statistica. Fondamentalmente, questa è stata una decisione esecutiva da parte della company, che posso comprendere da un punto di vista scientifico, ma che è molto difficile da accettare come genitori.

9. Chi ha deciso di interrompere la somministrazione?

Risposta combinata alle domande 4, 5, 6, 7, 8 e 9:

Il profilo rischi/benefici relativo a qualsiasi farmaco evolve nel tempo con l'ottenimento di nuove informazioni. Queste possono derivare da trial clinici recentemente completati (in questo caso lo studio DMD114044) o da studi in cui l'esposizione al farmaco si è protratta per più tempo (per esempio, lo studio di estensione in corso DMD114349 al di fuori degli Stati Uniti).

Lo studio DMD114044 è stato progettato per fornire una prova fondamentale rispetto alla sicurezza e all'efficacia di drisapersen. I risultati dello studio DMD114044 hanno mostrato che, dopo 48 settimane di trattamento, non c'è una differenza statisticamente significativa nell'obiettivo primario, ovvero il test del cammino dei sei minuti (6MWT), tra drisapersen e placebo. Effetti del trattamento non sono stati rilevati neanche nelle scale di valutazione secondarie (North Star Ambulatory Assessment, 4 stair climb velocity, and 10m walk/run).

Complessivamente, il profilo di sicurezza dello studio DMD114044 è coerente con ciò che è stato visto negli altri studi con drisapersen. In base ai dati sui profili di sicurezza ottenuti dagli studi preclinici e clinici con drisapersen, gli effetti collaterali erano prevedibili, ma non irrilevanti. Come atteso, la proteinuria subclinica è stata uno degli effetti collaterali più comuni dopo la reazione cutanea nel sito d'iniezione. La proteinuria subclinica è stata riscontrata in 57 ragazzi su 125 in trattamento con drisapersen (46%) e in 15 ragazzi su 61 trattati con placebo (25%). Come precedentemente riportato, un ragazzo ha mostrato una grave proteinuria che ha richiesto l'ospedalizzazione per facilitarne il trattamento e la ripresa. Questo ragazzo è completamente guarito subito dopo l'interruzione della somministrazione di drisapersen e le cure appropriate. Nessun ragazzo ha avuto episodi di trombocitopenia durante la fase 3 dello studio DMD114044, anche se qualche caso di trombocitopenia grave è stato osservato durante il monitoraggio dei pazienti che hanno partecipato ad altri studi in cui l'esposizione al farmaco si è protratta per più tempo.

Quando prendiamo la difficile decisione di sospendere la somministrazione di un farmaco mentre se ne stanno ancora esaminando i dati, e quando ne valutiamo il profilo di sicurezza, prendiamo in

considerazione tutte le informazioni disponibili. Questo per noi è molto importante, perché teniamo seriamente in considerazione la sicurezza del paziente, ed è fondamentale assumere tutte le più appropriate precauzioni.

Dal momento che l'obiettivo primario di questo importante studio di fase 3 non è stato raggiunto, abbiamo bisogno di analizzare i dati in maniera più dettagliata al fine di definire entro la fine dell'anno i passi successivi del programma.

10. Qual è la differenza tra un trial “sospeso” ed uno “interrotto”?

La somministrazione negli studi è stata sospesa in attesa di una completa revisione dei dati. Se la revisione dei dati ottenuti mostrerà che alcuni ragazzi traggono beneficio dal trattamento con drisapersen, allora potrebbe essere possibile per loro continuarne la somministrazione. Interrompendo la sperimentazione, invece, la terapia non potrebbe riprendere in modo tempestivo. In ogni caso, abbiamo bisogno di esaminare ulteriormente i dati provenienti dai singoli casi nel contesto dell'intera popolazione prima di trarre conclusioni rispetto ad un possibile beneficio del trattamento. La decisione di sospendere la somministrazione verrà rivista dopo il completamento delle analisi pianificate.

11. Al momento come spiegate l'elevata diversità tra i risultati relativi alla fase 3 del trial con quelli osservati nei trial precedenti?

Alla luce degli esiti incoraggianti relativi agli studi precedenti, il risultato dello studio DMD114044 è stato deludente. Il trial DMD114044 è stato progettato per fornire una prova fondamentale rispetto a sicurezza ed efficacia di drisapersen. Abbiamo bisogno di analizzare i dati in maniera più dettagliata ed eseguire analisi aggiuntive, inclusa l'analisi di particolari sottogruppi, prima di fornire qualsiasi interpretazione in grado di spiegare il motivo per cui non è stato raggiunto l'obiettivo primario. Occorre tenere in considerazione diversi fattori, inclusi i dati provenienti dal singolo paziente.

12. Quando potremo avere più informazioni sui risultati di questo trial?

Un estratto dello studio DMD114044 è stato presentato al congresso scientifico organizzato dal “World Muscle Society” il 5 Ottobre 2013 e al meeting organizzato dalla “Oligonucleotide Therapeutics Society” (8 Ottobre 2013). Inoltre, sottoporremo i risultati per una pubblicazione su una rivista scientifica di tipo “peer-reviewed”. Infine, un webinar è stato trasmesso in data 15 ottobre 2013.

13. Esiste la possibilità che i bambini che hanno partecipato al trial possano riprendere presto la terapia? Se sì, qual è la tempistica?

Saremo in grado di definire i prossimi passi dello studio solo quando le analisi di tutti i dati relativi agli studi con drisapersen saranno ultimate. Prevediamo di concludere queste analisi entro la fine dell'anno. La decisione di sospendere il trattamento verrà rivista dopo il completamento delle analisi pianificate.

14. Quali altri piani ha GSK con Drisapersen?

Abbiamo bisogno di analizzare i dati con maggior dettaglio prima di stabilire i prossimi passi del programma clinico.

15. Alcuni gruppi di pazienti stavano reagendo in modo migliore rispetto ad altri?

16. Nei pazienti dai 9 anni in su, è stata osservata una differenza statisticamente significativa nel test del cammino dei 6 Minuti (6MWT) ?

Risposta combinata per 15-16: Questi dati non sono disponibili al momento, stiamo revisionando i dati ed effettuando ulteriori sotto-analisi.

17. Se i pazienti più grandi (9 anni in su) mostrassero una differenza statisticamente significativa nel Test del Cammino dei 6 Minuti (6MWT), GSK/Prosensa potrebbero chiedere all'FDA l'autorizzazione per l'uso di drisapersen in questa categoria di pazienti e mantenere i ragazzi più piccoli in un trial di estensione a lungo termine?

Le decisioni in merito a questo programma verranno prese alla fine del periodo di revisione, attualmente in corso, di tutti i dati disponibili sul trattamento con drisapersen. Queste decisioni potrebbero anche richiedere una discussione con le autorità regolatorie.

18. Perché non è stata istituita "un'unità di crisi" per affrontare quanto sta accadendo? Perché si sta impiegando tanto tempo per analizzare i dati? Sembra che GSK non senta alcuna urgenza nel risolvere la questione.

GSK sta facendo tutto il possibile per risolvere le problematiche in corso e analizzare i dati il più velocemente possibile.

19. Perché non siamo stati informati in anticipo delle problematiche? Nel caso in cui queste non siano risolte, c'è la possibilità che i trial vengano interrotti?

20. Perché non siamo stati informati prima che il trial stava fallendo?

21. E' stata fatta un'analisi dei dati durante lo svolgimento della fase 3? Nel caso in cui non sia stata fatta, per quale motivo? Mentre, nel caso in cui sia stata effettuata, perché i risultati non sono stati resi pubblici? Molti dei trial di fase 3 prevedono questa modalità.

Risposta combinata per 19-21: Lo studio di fase 3 DMD114044 era uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. GSK era all'oscuro rispetto ai parametri clinici cruciali, incluso l'endpoint primario. Il comitato indipendente di Monitoraggio Dati era al corrente dei trattamenti e ha raccomandato il proseguimento dello studio in base a una revisione costante dei dati relativi alla sicurezza. Un'analisi dei dati intermedia non è stata eseguita in questo trial, per cui abbiamo conosciuto il risultato finale solo una volta che lo studio è stato completato e i dati sono stati analizzati. Sebbene un'analisi dei dati intermedia venga a volte eseguita durante gli studi per avere un'idea iniziale di cosa stia accadendo, in questo caso non è stata considerata appropriata. Si prevedeva che l'effetto massimo del trattamento sarebbe stato visibile dopo tutte le 48 settimane di trattamento, quindi l'analisi dei dati provenienti dai ragazzi che avevano terminato il trattamento, è stata considerata come la più appropriata per la valutazione dell'efficacia.

22. A quanto pare, i risultati del 6MWT rappresentano l'unico motivo per il quale non è stato rilevato un miglioramento. Se ne avessi compreso l'importanza avrei preparato mio figlio così come lo si prepara per i test a scuola. Sono sicuro che lui è in grado di percorrere 30m

in più rispetto al suo ultimo risultato. Con questo non influenzerei i risultati, ma preparerei solo il bambino per fargli comprendere che questo è un test importante.

23. Mio figlio aveva 5 anni all'inizio del trial, e non poteva avere piena coscienza del 6MWT, per cui mostrava un impegno variabile nei diversi giorni in cui il test veniva eseguito. Questo è dovuto sia alla sua età, che alle difficoltà cognitive legate alla Duchenne. Non era in grado di eseguire a pieno le scale di valutazione secondarie, come la North Star o la pfts. Tuttavia è migliorato sia fisicamente che cognitivamente, ha avuto un peggioramento all'età di 6 anni, 6 mesi dopo aver iniziato la sospensione del farmaco. Come possono bambini così piccoli essere paragonati in modo significativo? I pazienti così giovani sono quelli che trarranno i maggiori benefici dal rallentamento della perdita di massa muscolare nel corso di un periodo lungo, ma sono anche quelli in cui i miglioramenti sono più difficili da quantificare. Ci deve essere un modo diverso per misurare l'efficacia di un trattamento nei bambini così piccoli, oppure occorrerebbe almeno continuare la cura fino a quando questi non siano in grado di eseguire adeguatamente i test. L'87% dei ragazzi che non sono elegibili a partecipare allo studio costituiscono un buon gruppo placebo.

Risposte combinate 22 e 23: Il 6MWT è un test validato per stimare la funzione di deambulazione nei ragazzi al di sopra i 5 anni ed è sempre più usato come obiettivo primario negli studi clinici. È stato incluso come obiettivo primario nel programma clinico sui deambulanti con drisapersen in accordo con le autorità regolatorie e gli esperti sulla patologia. Esperti, come il professore Craig McDonald, hanno anche pubblicato articoli che indicano la significatività clinica del 6MWT, e una variazione approssimativa di 30 metri come clinicamente significativa. È anche importante notare che anche gli obiettivi secondari (North Star Ambulatory Assessment, 4 stair climb, 10m walk run), diversi dal 6MWT, non hanno mostrato differenza tra drisapersen e il placebo.

24. Mi chiedo se i recenti risultati si ripercuoteranno sul trial in partenza PRO045? Mi riferisco in particolare alle date previste per l'inizio dei trial.

Non siamo in grado di commentare i trial svolti da un'altra company.

25. Perché durante la fase 3 non sono stati raccolti e riportati i dati relativi alla distrofina? Non abbiamo forse bisogno di capire il motivo dei miglioramenti nel 6MWT osservati nella fase 2? Non dobbiamo correlarli con alcuni cambiamenti all'interno del muscolo? Altrimenti cosa ne impariamo?

I dati relativi alla distrofina nello studio di fase 2 (DMD114117) sono stati analizzati e presentati al congresso della "World Muscle Society" ad ottobre 2013. I dati sulla farmacocinetica (la concentrazione tissutale del farmaco e il rilevamento dell'exon skipping) relativi allo studio di fase 3 (DMD114044) sono attualmente in fase di analisi e saranno disponibili nel prossimo futuro. In base a questi risultati saremo in grado di determinare il miglior piano d'analisi per la distrofina.

26. Quanto tempo è necessario tra la fine delle sotto-analisi e la ripresa della somministrazione del farmaco ai bambini?

Solo alla fine delle dettagliate analisi in corso su tutti i dati disponibili sulla terapia con drisapersen saremo in grado di confermare i prossimi passi del programma. Ci si aspetta che queste analisi vengano concluse entro la fine dell'anno. La ripresa del dosaggio dipenderà dall'esito positivo del profilo rischi-benefici.

27. Se il farmaco non sta funzionando, come si può spiegare la stabilizzazione della condizione fisica di mio figlio durante il trattamento?

28. Mio figlio si è stabilizzato con la terapia con Drisapersen per più di 4 anni, come vi aspettate che possiamo interrompere l'assunzione? Se volessimo continuare? Possiamo chiedere l'accesso attraverso il programma "Named Patient Program"?

Dobbiamo valutare attentamente e a pieno il profilo rischi-benefici di drisapersen. Procederemo, continuando a mantenere aggiornati la comunità e i clinici. Fino a quando non completeremo le valutazioni, il trattamento resterà sospeso. Rispetto al "Named Patient Program", abbiamo bisogno di analizzare i dati in maniera più dettagliata e il nostro obiettivo è quello di confermare i prossimi passi relativi al programma entro la fine dell'anno. Nel frattempo, tutti i dosaggi sono stati sospesi, anche nel contesto di uso compassionevole.

29. I genitori pensano che i loro figli peggioreranno molto rapidamente dopo l'interruzione del trial e stanno, per esempio, pianificando di cambiare il regime degli steroidi ai loro figli.

30. Ci sono indicazioni in merito a quanto tempo ci vorrà prima che gli effetti di drisapersen nei bambini finiscano?

31. Avete qualche esperienza in merito a cosa accade se si interrompe la somministrazione di drisapersen?

Risposte combinate 29 - 31: Drisapersen ha una emivita lunga (il tempo che impiega la concentrazione del farmaco nel corpo a dimezzarsi), pari a circa 29 giorni, quindi anche se la sua somministrazione è stata sospesa, drisapersen rimarrà ancora presente nell'organismo. Anche all'interno dello studio PRO051-02/DMD114673 (uno studio su 12 ragazzi che è attualmente nella fase di estensione) i pazienti hanno avuto un'interruzione del trattamento pari a 8 settimane (dopo 72 settimane di somministrazione settimanale) e sono successivamente passati al dosaggio intermittente (8 settimane di farmaco / 4 settimane sospensione) senza mostrare un apparente declino nel 6MWT.

32. Dove è andata la distrofina evidenziata durante i trial precedenti?

Abbiamo riportato i risultati di tutti gli obiettivi secondari che erano specificati nel piano di analisi statistiche. I dati sulla farmacodinamica (la concentrazione del farmaco nel tessuto e il rilevamento dell'exon skipping) relativi allo studio DMD114044 si stanno attualmente analizzando e saranno disponibili nel prossimo futuro.

33. Cosa è meglio che i genitori facciano nel frattempo?

(a) Possiamo iniziare ad usare altri farmaci?

(b) Possiamo partecipare ad altri trial?

(c) Possiamo passare da un regime di assunzione di steroidi intermittente a un regime giornaliero.

Ogni paziente è un caso specifico e qualsiasi intervento o cambiamento nei trattamenti dovrebbe essere valutato attentamente e discusso con un esperto. Per favore contattate il vostro medico curante per discutere di questi problemi e chiedere consiglio.

34. E' ben noto che i livelli di utrofina nei ragazzi più giovani sono più alti rispetto a quelli nei ragazzi più grandi. E' stato un errore includere i pazienti più giovani nello studio se l'obiettivo primario è il 6MWT e non la produzione di distrofina?

Il professor McDonald ha recentemente pubblicato un articolo che esamina un trial clinico internazionale con 174 ragazzi deambulanti di età maggiore o uguale ai 5 anni per valutare l'affidabilità, la validità e le differenze minime clinicamente significative nel 6MWT. La conclusione dello studio indica che il 6MWT è un ottimo obiettivo primario per quei trial clinici per la distrofia muscolare di Duchenne (DMD) che sono terapeuticamente focalizzati sul preservare la funzionalità ambulatoria e il rallentamento della progressione della patologia. Inoltre, gli obiettivi primari nei trial clinici rappresentano al momento lo standard regolatorio per valutare l'efficacia nella DMD.

35. Può essere utile analizzare mutazioni specifiche nello spettro di quelle potenzialmente trattabili con lo skipping del 51? (Spero proprio di no, perché sarebbe una vera sfida per tutti gli exon skipping)

Al momento stiamo revisionando i dati provenienti attraverso l'intero programma di sviluppo di drisapersen.

36. I trial condotti da Prosensa saranno ugualmente sospesi?

37. Quanto accaduto come influenzerà i trial che al momento sono condotti da Prosensa?

38. Aspettiamo impazientemente un aggiornamento sul progresso di eteplirsen. Dal momento che nostro figlio ha assunto drisapersen, apprezzeremmo qualsiasi informazione rispetto alla possibilità di farlo partecipare a un trial con eteplirsen,

Risposte combinate 36 – 38: GSK non è in grado di commentare trial in corso condotti da altre company.