

269° workshop internazionale ENMC (9 dicembre - 11 dicembre 2022)
Sperimentazioni cliniche in DMD: dieci anni dopo, cosa abbiamo imparato? Come possiamo ottimizzare il disegno degli studi futuri?

Luogo: Hoofddorp, The Netherlands, with virtual participation of a few participants

Titolo: 269° workshop internazionale ENMC (9 dicembre - 11 dicembre 2022) Sperimentazioni cliniche in DMD: dieci anni dopo, cosa abbiamo imparato? Come possiamo ottimizzare il disegno degli studi futuri?

Data: 9-11 December 2022

Organizzatori: Prof N. Goemans (Belgium), Prof C. McDonald (US), Prof. E. Mercuri (Italy) and Prof F. Muntoni (UK)

Traduzione ad opera di:

French: Gérald Perret

Italian: Paolo Bettica

Dutch : Karin Naarding

Spanish :

Partecipanti: Francesco Muntoni (UK); Nathalie Goemans (Belgium); Craig McDonald (USA, via web-link); Eugenio Mercuri (Italy); Jean-Yves Hogrel (France); Michela Guglieri (UK); Laurent Servais (UK); Tina Duong (USA); Suzanne Hendrix (USA); Erik Henricson (USA); Terina Martinez (USA); James Signorovitch (USA); Susan Ward (USA); Elizabeth Vroom (The Netherlands); Patricia Furlong (USA); Mindy Leffler (USA); Matthew Klein (USA, via web-link); Michael Binks (USA); Paolo Bettica (Italy); Ana Ferreira (France); Karin Naarding (The Netherlands); Georgia Stimpson (UK); Erik Niks (The Netherlands); Frank Van Ieperen (The Netherlands).

Il 269esimo workshop ENMC si è tenuto dal 9 all'11 dicembre 2022 e ha riunito 24 rappresentanti dei pazienti, delle associazioni, dell'industria, esperti neuromuscolari e clinici di 5 paesi europei e degli Stati Uniti.

Questo workshop è stato organizzato per discutere le esperienze dei partecipanti agli studi clinici sulla distrofia muscolare di Duchenne (DMD) nell'ultimo decennio, sia quelli che non sono riusciti a raggiungere gli endpoint clinici previsti sia i recenti successi. Il workshop non ha preso in considerazione gli aspetti relativi alle sperimentazioni fallite a causa di problemi tossicologici, ma si è concentrato su quanto abbiamo appreso riguardo alla progettazione della sperimentazione clinica, al reclutamento dei pazienti e all'esecuzione degli studi per mitigare i rischi di studi futuri e migliorare il tasso di successo della sperimentazione clinica per i pazienti con DMD.

La prima parte del workshop si è concentrata sulla comprensione della variabilità delle traiettorie di progressione della malattia nella DMD. Questo mix di traiettorie si traduce in un'elevata variabilità negli studi clinici. Le aziende farmaceutiche hanno cercato di ridurre la variabilità utilizzando rigidi criteri di inclusione ed esclusione per arruolare pazienti che si trovano in una fase della malattia più prevedibile: in lento declino ma ancora in grado di camminare. Negli ultimi anni, i modelli prognostici si sono dimostrati importanti per tenere conto della variabilità negli studi di 48 settimane, e questo ha anche permesso ai ricercatori di confrontare la velocità di progressione della malattia nei pazienti coinvolti in diversi studi controllati con placebo con la velocità di progressione osservata in diverse coorti di studi di storia naturale (RWD). Ciò ha portato al fatto che negli studi recenti un numero limitato e simile di pazienti nel gruppo placebo e nel braccio di trattamento ha perso la deambulazione, quindi la maggior parte dei pazienti ha potuto contribuire all'endpoint ambulatoriale primario dello studio.

Inoltre, considerando una combinazione di misure funzionali, uso di steroidi, altezza, peso e BMI al basale, è possibile spiegare fino al 40% della variabilità nei tassi di progressione della malattia a un anno. La comprensione di questi fattori prognostici può guidare la progettazione della sperimentazione clinica e può aumentare la potenza quando applicata all'analisi dei risultati della sperimentazione.

Un'altra parte della discussione si è concentrata sul ruolo della RWD negli studi clinici per la DMD. I dati dei modelli RWD possono aggiungere valore in diversi modi, ad esempio prevedendo i probabili esiti della sperimentazione tramite simulazioni o raccogliendo e archiviando sistematicamente i dati per comprendere meglio l'efficacia dei farmaci a lungo termine. RWD di alta qualità, se opportunamente curata e idealmente anche qualificata, potrebbe anche essere utilizzata per arricchire il braccio placebo degli studi RCT.

I rappresentanti degli sponsor hanno discusso le loro esperienze e gli ostacoli nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche. Un punto importante che è stato sollevato riguarda il fatto che le autorità regolatorie richiedono spesso che, affinché una sperimentazione clinica sia considerata di successo, non solo deve soddisfare il suo endpoint primario ma anche i vari endpoint secondari. Mentre la coerenza tra gli endpoint primari e secondari rafforza l'evidenza del funzionamento di un farmaco, poiché diversi endpoint possono seguire traiettorie diverse, può darsi che non tutti gli endpoint rispondano al trattamento. Vi è quindi il rischio che la potenziale discordanza tra i risultati degli studi primari e secondari possa rivelarsi un problema negli studi futuri. Gli endpoint compositi sono stati discussi come una potenziale soluzione per questo, che sarà ulteriormente esaminata.

Una sessione è stata dedicata alla definizione della minima differenza clinicamente rilevante e delle varie metodologie consigliate per rilevarla. In questa sessione è stato posto l'accento sul fatto che un approccio basato sull'esperienza del paziente è sempre preferibile. La discussione si è concentrata anche sul cambiamento minimo rilevabile che può essere osservato per più endpoint e su come tenere conto di queste diverse misure.

Un'interessante sessione è stata dedicata a nuovi concetti nella misurazione della progressione della malattia.

Esperti nella malattia di Alzheimer hanno portato la loro esperienza utilizzando il concetto di "risparmio di tempo", in cui i cambiamenti nella progressione della malattia si trasformano in risparmio di tempo per un determinato periodo di trattamento. In questo modo, la vera progressione della malattia può essere misurata rispetto al tempo come gold standard, e questo porta concetti che sono più facilmente apprezzati dalle autorità regolatorie, dai contribuenti e dai pazienti.

Presentazioni più specifiche in DMD e incentrate sulla misurazione della progressione della malattia e dell'intervallo di tempo agli eventi della malattia utilizzando parametri clinici prontamente disponibili, come l'impatto del tempo per alzarsi dal pavimento sulla successiva perdita di deambulazione. Queste informazioni possono essere utilizzate per preparare un punteggio prognostico della progressione della malattia che potrebbe essere utilizzato come endpoint negli studi clinici.

Sono state inoltre discusse nuove misure di efficacia, che vanno dalla validità e affidabilità della valutazione video di Duchenne, per fornire ulteriori informazioni sulla qualità dell'esecuzione di diverse manovre, che non sono catturate dall'attuale sistema di valutazione; e il recente successo di qualificare la velocità massima del passo (utilizzando dispositivi accelerometrici) come misura di efficacia per gli studi clinici.

I membri delle associazioni e i genitori di ragazzi con DMD hanno sottolineato l'onere delle sperimentazioni cliniche, soprattutto quando sono richieste frequenti visite ai centri. In alcune circostanze, ciò può portare alla perdita di coinvolgimento dei centri di assistenza locali, con una certa confusione di responsabilità tra l'équipe clinica locale e il centro che conduce lo studio clinico. La raccomandazione delle associazioni è di disporre di un documento chiaro sul percorso di cura all'inizio della sperimentazione clinica. Sono state inoltre espresse preoccupazioni riguardo a strategie di reclutamento potenzialmente non appropriate, con raccomandazioni per solide procedure operative standard di reclutamento.

Una preoccupazione espressa con forza riguarda la durata degli studi controllati con placebo, in cui i ragazzi DMD potrebbero essere randomizzati per 12, 18 o anche 24 mesi al braccio placebo. Inoltre, c'era preoccupazione per il numero di biopsie muscolari richieste ai bambini negli studi, in particolare al basale e inclusi quelli nei bracci del placebo.

C'è stata un'ulteriore discussione sulle strategie che potrebbero garantire che i bambini in rapido deterioramento possano passare dal braccio del placebo al braccio di trattamento attivo, una strategia chiamata protocollo di salvataggio. Strategie simili sono in uso in altre malattie, ma dipendono dall'obiettività della misura dell'esito dello studio. Il deterioramento del muscolo misurato con risonanza magnetica muscolare è stato suggerito come potenziale misura oggettiva e ciò richiederà ulteriori discussioni. Per quanto riguarda la necessità di disporre di una biopsia muscolare basale, che è tipicamente richiesta negli studi clinici sul ripristino della distrofina, i

partecipanti hanno suggerito che sarebbe molto utile se i dati della biopsia muscolare raccolti in precedenza in studi diversi potessero essere raccolti e analizzati. Questi dati sulla proporzione di bambini con livelli basali di distrofina al di sotto del limite inferiore di rilevamento potrebbero quindi essere presentati per discussione alle autorità di regolamentazione.

Infine, diversi ricercatori hanno sollevato preoccupazioni su questioni operative relative all'acquisizione dei dati nella sperimentazione clinica. In particolare, si è ritenuto che l'archiviazione dei dati non sia sempre allineata in modo ottimale con la realtà dell'acquisizione dei dati sul campo, il che comporta errori nella comunicazione dei dati e ulteriore lavoro di verifica delle incongruenze individuali.

Come risultati specifici di questo seminario, i partecipanti hanno concordato di portare avanti le discussioni su una serie di elementi che trarrebbero vantaggio da un ulteriore allineamento tra i diversi centri e i registri accademici (ad esempio le misure degli esiti riferiti dai pazienti, attualmente non utilizzate sistematicamente nella maggior parte degli sforzi RWD) e su come coinvolgere le autorità regolatorie per ottenere orientamenti su argomenti specifici che sono stati considerati prioritari durante la discussione. Questi sforzi proseguiranno nel corso del 2023.

Un resoconto completo della conferenza è attualmente in fase di preparazione e sarà pubblicato su Neuromuscular Disorders.