

Vážení, jak asi víte, UPPMD shromáždila dotazy patientských organizací a rodin, a požádala GSK o odpovědi. V příloze naleznete odpovědi, které jsme dnes od GSK obdrželi. Další odpovědi budou brzy následovat.

S přátelským pozdravem,

Elizabeth Vroom
sekce United Parent Projects MD



Poznámka překladatele: Výraz *ambulantní*, který se v textu často vyskytuje, může mít v angličtině dvojí význam: a) *chodící, nebo schopný chůze (také týkající se chůze, např. test chůze)*, b) *nevyžadující přijetí do nemocnice (např. test nevyžadující přijetí do nemocnice)*. Význam je v rámci textu pravděpodobně kombinovaný - *test se např. týká hodnocení chůze, a je současně konán v ambulantních podmínkách, tedy s docházejícími pacienty. Pacient nazývaný ambulantní je zároveň schopen chůze a zároveň lze předpokládat, že je nehospitalizovaný etc. Kvůli nejednoznačnosti v případě překladu do češtiny je v textu ponechán termín ambulantní.*

GSK Q&A pro organizace hájící zájmy pacientů: 04 říjen 2013
použití pouze jako odpověď na dotazy patientských organizací



- 1. Když pacienti nyní již nedostávají léčbu v rámci studie, budou pokračovat jejich hodnocení a návštěvy?**
 - Ano, zatímco dávkování u chlapců v probíhajících studiích (DMD114349, DMD115501 a DMD114673) bylo pozastaveno, jejich pravidelné návštěvy, sledování bezpečnosti a příslušná hodnocení budou pokračovat. GSK se snaží snížit počty hodnocení tak, aby se chlapcům při současném zachování jejich bezpečnosti co nejvíce ulevilo.
- 2. Proč mají pacienti, kteří se zúčastnili studie, stále docházet na plánovaná hodnocení do studijního střediska?**
 - Ačkoli dávkování bylo pozastaveno, studie pokračují, a je stále důležité shromažďovat informace podle testovacího protokolu. Drisapersen má dlouhý poločas rozpadu (tj. dobu, jak dlouho léku trvá, než se jeho koncentrace v těle sníží o polovinu), takže i když dávkování přípravku bylo pozastaveno, bude stále přítomen v těle, a to je důvod, proč sledování bezpečnosti musí pokračovat. GSK se snaží snížit počty hodnocení tak, aby se chlapcům při současném zachování jejich bezpečnosti co nejvíce ulevilo.
- 3. Budou účastníci studie moci dokončit práci v laboratořích blíže k domovu, nebo budou muset nadále cestovat na místa, kde probíhá studie? (důležité zejména pro osoby žijící daleko od nejbližšího místa studie)**
 - Ačkoli to může některým chlapcům a jejich rodičům působit komplikace, v současné době budou hodnocení pokračovat ve studijních centrech. GSK se snaží snížit počty hodnocení tak, aby se chlapcům při současném zachování jejich bezpečnosti co nejvíce ulevilo.
- 4. Zeptejte se prosím GSK proč chlapci, kteří chtějí, nemohou pokračovat v užívání drisapersenu (jak bylo slíbeno v rámci otevřené prodloužené fáze) v případě, že by nás**

firma chtěla nadále sledovat (přinášet výsledky)? U mého syna, 13 let, se zdá, že se stabilizoval, zatímco užíval drisapersen. Video s ním, jak je stále schopný jezdit na kole, bylo posláno do GSK přes Debru Miller z Cure Duchenne. Lékaři z montrealské Dětské nemocnice byli užaslí nad jeho poslední návštěvou kliniky. Zlepšil se v některých testech síly. Mám všech jeho 10 6MWT, a byl stabilní po dobu 2 let, zatímco se poskytovaly výsledky společnosti. Tento lék u něho funguje! Děším se poklesu během měsíců bez dávkování, které jsou před námi, zatímco si statistici budou hrát s čísly. Budeme skákat radostí, pokud by to znamenalo, že můj syn (a další) mají povolený další přístup.

5. Proč nemohou pokračovat v užívání léku, zatímco probíhá analýza dat?
6. V případě, že nejsou žádné další nežádoucí účinky proč se tento lék pozastavuje. Proč nedovolit dětem přístup k léku po dobu, kdy se analyzují data.
7. Rizika vs přínos - Uvedli, že rizika převažují nad přínosy jak se "reakce v místě vpichu" mohou považovat za rizika, která jsou tak velká, že se lék musí pozastavit. Je tu nějaký vedlejší efekt, o němž se nám neřeklo? Co vedlo GSK k rozhodnutí přestat podávat lék / Drisapersen
8. *Co se týká GSK, myslím, že naši příznivci a širší komunita nebudou rozumět jejich rozhodnutí pozastavit dávkování. Chápu, že doporučení z DSMB je zásadní, ale z výzvy mi nebylo přesně jasné, jak a proč bylo učiněno toto rozhodnutí. Poměr riziko / zisk je velmi vágní indikátor a přesná metodika a statistická analýza vyžadují vysvětlení. V podstatě to bylo rozhodnutí výkonného orgánu společnosti a vědecky vzato chápu, proč k tomu došlo, ale z pohledu rodiče je to obtížné.*
9. Kdo rozhodl zastavit podávání léku?
 - **Kombinovaná odpověď na ot. č. 4, 5, 6, 7, 8 a 9:**

Profil přínosů a rizik u jakéhokoli léku se vyvíjí v čase, během něhož se dovídáme nové informace. Tyto nové informace mohou pocházet z nově dokončených klinických studií (v tomto případě ze studie DMD114044) nebo z dlouhodobé zkušenosti s vystavením pacientů danému léku (například z probíhající rozšířené studie mimo USA DMD114349).

Studie DMD114044 byla navržena tak, aby poskytla rozhodující důkazy pro naše pochopení účinnosti a bezpečnosti drisapersenu. Výsledky studie DMD114044 ukázaly, že nebyl statisticky významný rozdíl v primárním výsledku, tj. v 6 minutovém testu chůze (6MWD), s drisapersenem ve srovnání s placebem po 48 týdnech léčby. Léčebné účinky nebyly zaznamenány ani v klíčových sekundárních cílech (Ambulantní hodnocení North Star, rychlost stoupání do 4 schodů, a v testu na 10 metrů chůze / běh).

Celkově lze říci, že bezpečnostní profil studie DMD114044 je obdobný jako u ostatních studií drisapersenu. Na základě předklinického a klinického bezpečnostního profilu drisapersenu byly nežádoucí účinky sice předvídatelné, ale přesto nikoli triviální. Jak se dalo očekávat, subklinická proteinurie (přítomnost bílkoviny v moči; překl.) byla jednou z nejčastěji hlášených nežádoucích příhod - po reakcích v místě injekčního podání. Subklinická proteinurie byla hlášena u 57/125 (46%) chlapců léčených drisapersenem a 15/61 (25%) chlapců léčených placebem.

Jak bylo oznámeno dříve, jeden chlapec měl závažnou proteinurii, vyžadující hospitalizaci k zajištění léčby a uzdravení. Tento chlapec se úplně zotavil po odnětí drisapersenu a vhodné léčbě. Žádný z chlapců neměl trombocytopenii (snížené množství krevních destiček; překl.) v průběhu fáze III DMD114044, ale při sledování účastníků z jiných studií s dlouhodobější expozicí léku, některé případy trombocytopenie zaznamenány byly.

Bereme v úvahu všechny nálezy při snaze o pochopení bezpečnostního profilu léku i při velmi obtížném rozhodování o pozastavení dávkování léku, zatímco mají být sledována data. Je to pro nás velmi důležité, protože bereme velmi vážně bezpečnost pacienta, a je důležité, abychom přijali odpovídající opatření.

Protože primární cíl této stěžejní fáze III v dané studii splněn nebyl, musíme prozkoumat data blíže, a naším cílem bude potvrdit další kroky pro tento program do konce roku.

10. Co to znamená, že studie je "pozastavena" ve srovnání s výrazem, že studie je "zastavena"

- Dávkování v těchto studiích bylo pozastaveno až do úplného přezkoumání údajů. Pokud revize ukáže, že někteří chlapci mohou mít prospěch z léčby drisapersenem, pak může být možné pokračovat v dávkování pro dané pacienty. V případě, že by studie byly zastaveny, pak bychom nemohli brzy s podáváním léku opět začít. Nicméně před předložením jakýchkoli závěrů ohledně potenciální prospěšnosti léčby musíme dále zkoumat jednotlivé případy v kontextu celé populace, a rozhodnutí o pozastavení podávání léku bude znovu projednáno po dokončení plánované analýzy.

11. Existuje nějaké vysvětlení, proč je v tuto chvíli výsledek fáze 3 tak odlišný od dřívějších studií?

- Výsledek studie DMD114044 byl zklamáním vzhledem k povzbudivým výsledkům dřívějších studií. Studie DMD114044 byla navržena tak, aby poskytla klíčový důkaz pro naše chápání účinnosti a bezpečnosti drisapersenu. Před poskytnutím jakéhokoliv výkladu toho, proč primární cíl nebyl splněn, musíme prozkoumat data detailněji a provést další analýzy, včetně pohledu na konkrétní podskupiny. Je třeba zvážit několik faktorů, včetně údajů o jednotlivých pacientech.

12. Kdy se dozvíme více o údajích z této studie?

- Byl předložen abstrakt ze studie DMD114044, který byl vytvořen pro prezentaci v rámci vědeckého kongresu World Muscle Society 5. října 2013. Výsledky budou prezentovány také na setkání Oligonucleotide Therapeutics Society (8. října 2013), a budeme postupovat v plánech na předložení výsledků ke zveřejnění v revidovaném vědeckém žurnálu. Spolupracujeme také s komunitou právních zástupců a chceme prezentovat výsledky formou webináře. V současné době plánujeme uspořádat webový seminář 15. října 2013.

13. Je nějaká šance, že se děti, které se podílely na studii, budou moci brzy vrátit k užívání léku? A pokud ano, jaký je očekávaný časový harmonogram?

- Teprve na konci probíhající podrobné analýzy všech dostupných dat o drisapersenu, budeme moci potvrdit další kroky programu. Očekává se, že tato analýza bude uzavřena do konce tohoto roku. Rozhodnutí o pozastavení podávání léku bude znovu projednáno po dokončení plánované analýzy.

14. Jaké další plány má GSK s Drisapersenem?

- Musíme prozkoumat data podrobněji před určením dalších kroků v klinickém programu.

15. Byly na tom určité skupiny lépe než ostatní?

16. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl v 6ti minutovém testu chůze u pacientů ve věku 9 let a výš?

- Jsme v procesu přezkoumávání dat a provádění dalších dílčích analýz, a nemáme tato data v tuto chvíli k dispozici.

17. Pokud by byl u starších pacientů (9 a více let) prokázán statisticky významný rozdíl v 6ti minutovém testu chůze, mohla by GSK / Prosensa požádat FDA o schválení pro starší pacienty a ponechat mladší chlapce v dlouhodobé prodloužené studii?

- Po skončení probíhající revize všech dostupných údajů o drisapersenu budou v souvislosti s tímto programem přijata rozhodnutí. Tato rozhodnutí mohou také zahrnovat jednání s regulačními orgány.

18. Proč není zřízena Krizová místnost nebo situační místnost k řešení vzniklé situace, proč analýza dat trvá tak dlouho? Ze strany GSK nevidím potřebu řešit toto téma jako naléhavou záležitost.

- GSK dělá všechno možné pro to, aby řešila otázky týkající se programu a analyzovala data tak rychle, jak jen dokážeme.

19. Proč jsme nebyli předem informováni, že se potýkájí s problémy, a v případě, že nebudou schopni problémy vyřešit, existuje pak možnost přerušování studií? Existuje důvod, proč se ptám. Vidím 6MWT jako jediný důvod proč se neukazuje zlepšení. Kdybych věděl(a), že to může být problém, pak bych syna na test připravoval(a) jako se připravuje na školní testy. Jsem si jistý(á), že dokáže ujít / uběhnout 30M rychleji než ukazují jeho současné výsledky. (Podívám se jeho výsledky zase zítra). Nechci ovlivňovat výsledky, ale je to také otázkou upozornění dítěte na důležitost tématu.

20. Proč si nyní nemyslet, že studie byla neúspěšná již dříve?

21. Ještě jedna otázka pro GSK. Jednalo se o předběžnou analýzu, prováděnou ve 3. fázi? Pokud ne, proč? Pokud ano, proč nebyly výsledky zveřejněny? Většinou studie ve 3. fázi mají analýzu v mezidobí.

- **Kombinovaná odpověď na ot. č. 19 - 21:** Fáze III studie DMD114044 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie. GSK byly zakryty všechny klíčové klinické parametry, včetně primárního cíle. Výbor pro nezávislé monitorování dat měl přístup k výsledkům léčby a doporučil pokračovat ve studii s pravidelnými kontrolami údajů o bezpečnosti. Předběžná analýza nebyla v této studii prováděna, a tak jsme se dozvěděli až onen konečný výsledek, poté co studie byla dokončena a data zanalyzována. Přestože je předběžná analýza v rámci studií někdy prováděna, protože dokáže poskytnout dřívější představu o tom, co se ve studiích děje,

pro případ této jediné stěžejní studie nebyla předběžná analýza považována za vhodnou. Předpokládalo se, že maximální účinek léčby se ukáže po celých 48 týdnech léčby, a z toho důvodu bylo pro posouzení účinnosti považováno za vhodné analyzovat data od chlapců až po dosažení tohoto časového bodu.

- 22. Vidím 6MWT jako jediný důvod proč se neukazuje zlepšení. Kdybych věděl(a), že to může být problém, pak bych syna na test připravoval(a) jako se připravuje na školní testy. Jsem si jistý(á), že dokáže ujít / uběhnout 30M rychleji než ukazují jeho současné výsledky. (Podívám se jeho výsledky zase zítra). Nechci ovlivňovat výsledky, ale je to také otázkou upozornění dítěte na důležitost tématu.**
- 23. Otázka pro GSK – Mému synovi bylo na začátku studie 5 let. Nechápal úplně význam 5ti minutového testu chůze, a vkládal do něho různé úsilí v různých testovacích dnech. Částečně je to způsobeno jeho věkem, částečně kognitivními problémy souvisejícími s DMD. Nebyl schopen skutečně plnit tato sekundární měření jako je North Star nebo PFT. Nicméně se jeho stav zlepšil, jak fyzicky tak kognitivně. Zhoršil se ve věku 6 let po 6 měsících v eliminační fázi. Jak je možné tak malé děti skutečně smysluplným způsobem porovnávat? Tyto děti v dlouhodobé perspektivě nejvíce těží ze zpomalení procesu ztráty svalové hmoty, ale je nejtěžší je kvantifikovat. Je třeba, aby byl používán jiný způsob měření u mladších chlapců, nebo alespoň by se mělo v měření pokračovat tak dlouho, dokud chlapci nejsou schopni testy skutečně plnit. Ostatních 87 % chlapců, kteří nejsou způsobilí pro studii, tvoří skupinu pro placebo.**
- **Kombinovaná odpověď na ot. č. 22 a 23:** 6MWD je ověřené měření funkce chůze u chlapců starších 5 let a je stále více používáno jako primární cílový bod v klinických studiích. Bylo také zahrnuto jako primární cílový bod v rámci ambulantního klinického programu s drisapersenem ve spolupráci s regulačními orgány i odborníky na DMD. Odborníci jako např. profesor Craig McDonald také publikovali práce naznačující klinickou smysluplnost 6MWD s tím, že změna cca o 30m může být klinicky významná. Je také důležité vzít na vědomí, že hlavní sekundární cílové body jiné než 6MWD (Ambulantní posouzení North Star, výstup do 4 schodů, 10m chůze / běh) také neprokázala rozdíl mezi drisapersenem a placebem.
- 24. Zajímá mě, jestli nedávné výsledky budou mít nějaký vliv na nadcházející studie pod45? Myslím konkrétně na data zahájení těchto studií.**
- Nejsme schopni komentovat studie prováděné jinou společností.
- 25. Proč ve 3. fázi nebyla shromažďována a hlášena data o dystrofinu? Copak nepotřebujeme pochopit, PROČ existuje zlepšení v rámci 6mwt ve 2. fázi? Copak není na místě toto zlepšení korelovat s nějakými změnami ve svalové chemii? Pokud ne, co jsme se tedy dozvěděli?**
- Údaje o dystrofinu z fáze II klinické studie (DMD114117) byly analyzovány a byly prezentovány na kongresu World Muscle Society v říjnu 2013. Farmakodynamické údaje (koncentrace léku ve tkáni a detekce exon skippingu) z fáze III (DMD114044) se v současné době analyzují a budou k dispozici v blízké budoucnosti. Na základě těchto výsledků budeme schopni určit nejlepší plán analýzy dystrofinu.
- 26. Jak dlouho bude po uzavření subanalýzy trvat, než děti opět lék začnou dostávat?**

- Teprve na konci probíhající podrobné analýzy všech dostupných dat o drisapersenu budeme moci potvrdit další kroky programu. Očekává se, že bude analýza uzavřena do konce tohoto roku. Opětovné podávání bude záviset na zjištění pozitivního profilu rizik a prospěšnosti.
- 27. Pokud lék nefunguje – jak by bylo možné vysvětlit stabilitu stavu mého syna během jeho užívání?**
- 28. Co když mé dítě si velmi dobře s Drisapersenem vedlo pro více než 4 roky? Jak můžete očekávat, že máme teď přestat? Co když chceme pokračovat? Můžeme požádat o přístup přes program Named Patient?**
- Musíme pečlivě zhodnotit celkový profilu přínosů a rizik drisapersenu. Během tohoto postupu budeme i nadále aktuálně informovat komunitu právních zástupců a badatelů. Dokud hodnocení nedokončíme, bude léčba pozastavena. Co se týká programu Named Patient, musíme prozkoumat data blíže, a cílem bude potvrdit další kroky programu do konce roku. Do té doby bylo veškeré dávkování pozastaveno, a to i v případech podávání ze soucitu.
- 29. Rodiče cítí, že jejich dítě bude po zastavení studie velmi rychle ztrácet půdu pod nohama a například plánují změnit režim steroidů u svého syna.**
- 30. Existuje nějaká představa o tom, jak dlouho bude trvat, než se u dětí ztratí účinek Drisapersenu?**
- 31. Máte nějaké zkušenosti v tom, co se stane, když se přestanete podávat Drisapsen?**
- **Kombinovaná odpověď pro ot. č. 29 - 31:** Drisapsen má dlouhý poločas rozpadu (doba než se koncentrace léku v těle sníží o polovinu), cca 29 dní, takže i když se lék přestane podávat, bude stále v těle. Také ve studii PRO051-02/DMD114673 (studie s 12 chlapci s prodlouženou fází léčby, která v současné době stále probíhá) měli účastníci na 8 týdnů léčbu přerušenu (po 72 týdnech týdenní léčby) a poté se přesunuli k intermitentnímu podávání (8 týdnů s lékem / 4 týdny bez léku), a nebyl u nich zaznamenán žádný zjevný pokles v 6MWD.
- 32. Kam se poděl dystrofin, který byl prokázán v průběhu dřívějších studií?**
- Uvedli jsme výsledky všech klíčových sekundárních cílů, které byly předem stanoveny v plánu statistické analýzy. Farmakodynamické údaje (koncentrace léku ve tkáních a detekce exon skippingu) ze studie DMD114044 jsou v současné době analyzovány a budou k dispozici v blízké budoucnosti.
- 33. Co je nejlepší, aby rodiče zatím udělali?**
- (a) Můžeme začít používat jiné léky?**
- (b) Můžeme se účastnit jiných studií?**
- (c) Můžeme přepnout z režimu přerušovaného podávání steroidů na každodenní režim podávání steroidů?**
- Každý pacient je zvláštní případ a jakákoli intervence nebo změna v léčbě by měla být pečlivě zvážena a projednána s odborníkem. Prosím, obraťte se na své lékaře a požádejte je o radu v těchto záležitostech.

34. Je dobře známo, že utrofinové hladiny u mladších chlapců jsou vyšší než u starších chlapců. Byla účast mladších chlapců chybou, když 6ti minutový test chůze je primárním koncovým bodem a nikoliv produkce dystrofinu?

- Profesor McDonald nedávno publikoval článek o pohledu na spolehlivost, souběžnou platnost, a minimální klinicky významné rozdíly v 6ti minutovém testu chůze. Bylo využito mezinárodní klinické studie, zařazeno 174 pacientů mužů, ambulantních, ve věku 5 let - závěr byl, že 6MWD je optimální základní koncový bod pro klinické studie s DMD, které jsou terapeuticky zaměřené na zachování ambulantního fungování a zpomalení progresu onemocnění. Kromě toho, klinické primární koncové body jsou v současné době regulační normou posuzování účinnosti u DMD.

35. Má nějaký význam pohled na specifické mutace ve spektru těch, které by potenciálně mohly těžit ze skippingu exonu 51? (Doufám že ne, protože to by bylo skutečnou výzvou pro veškerý exon skipping)

- V současné době jsme v procesu revidování dat napříč celým programem vývoje drisapersenu.

36. Budou další studie prováděné společností Prosensa také pozastaveny? (máme stanovisko Prosensy)

37. Jaký to bude mít vliv na studie v současné době prováděné Prosensou?

38. Další otázka - netrpělivě očekáváme informace o pokrocích s eteplirsenem. Ocenili bychom jakékoliv informace o tom, zda náš syn může mít povolenu účast na studii s eteplirsenem s tím, že dostával drisapersen.

- **Kombinovaná odpověď na ot. č. 36 - 38:** GSK není schopna komentovat studie prováděné jinou společností.

GSK Q&A pro organizace hájící zájmy pacientů: 04 říjen 2013
použití pouze jako odpověď na dotazy patientských organizací

