

O aktuální situaci klinických studií a schvalování léků pro pacienty s DMD

Brad Williams (17. ledna 2016)

V patientských organizacích se objevilo mnoho zpráv o aktuálním vývoji procesů spojených s regulačním schvalováním 3 léčiv pro pacienty se svalovou dystrofií, které jsou v současné době ve fázi klinických studií. Konkrétně zprávy zmiňovaly obtíže, které jsou s dokazováním klinického přínosu léčiv. Rád bych o těchto léčích trochu pohovořil, o současném stavu regulačního procesu, jeho problémech a souvislostech pro budoucí vývoj léčiv pro pacienty se svalovou dystrofií obecně.

Tato tři léčiva jsou: **Drisapersen** (BioMarin), **Eteplirsen** (Sarepta) a **Ataluren** (PTC). Všechna jsou testována/hodnocena pro **Duchennovu** svalovou dystrofii. **Drisapersen** a **Eteplirsen** účinkují stejným způsobem (ale jsou odlišná z hlediska jejich chemického složení). Obě léčiva způsobují, že při translaci DNA dystrofinového genu, nutné pro vytvoření dystrofinového proteinu, tělo osoby přeskočí určitou oblast genu, zvanou exon 51. Exon 51 je jedním ze 77 kódovaných oblastí (exonů) v dystrofinovém genu, které specifikují sled aminokyselin v proteinu. Jestliže je exon 51 přeskočen, vytvořený dystrofinový protein je kratší, protože chybí část zakódovaná v DNA exonu 51.

Proč vynechat exon 51? Jsou dva důvody. Zaprvé má mnoho pacientů s DMD (odhadem 13%) mutace v tomto exonu. Zadruhé se ukazuje, že tento exon není příliš důležitý pro funkci dystrofinového proteinu. Lidé, kterým exon 51 úplně chybí, mají mírnější Beckerovu svalovou dystrofii místo DMD, protože dystrofinový protein je bez tohoto exonu ještě stále trochu funkční. Na druhé straně platí, že mnohé z mutací, které pacienti s DMD v oblasti exonu 51 mají, tělu úplně brání ve vytvoření jakéhokoliv dystrofinového proteinu. Představa tedy je, že skipping exonu 51 u pacientů s mutacemi v tomto exonu může přinést vytvoření částečně funkčního dystrofinového proteinu namísto zcela chybějícího proteinu, a to by mělo mít za následek mírnější symptomy a pomalejší postup. Tyto dva léky jsou určeny v podstatě k tomu, aby změnily DMD na BMD u pacientů s mutacemi v exonu 51.

Ani jeden z těchto léků nebude fungovat u dalších druhů svalové dystrofie, protože jsou navrženy k tomu, aby způsobily skipping specifických sekvencí DNA v této části dystrofinového genu. Obecně exon skipping může být aplikovaný i na další formy svalové dystrofie, ale vyžaduje to jiný design léku, který by navodil skipping specifických exonů v jiném genu. Léčiva, která způsobí skipping dalších exonů v dystrofinovém genu, jsou ve vývoji.

Ataluren účinkuje úplně jiným způsobem. Je aplikovatelný na specifický typ mutace, zvaný předčasný terminační kodon, která způsobuje, že tělo si při výrobě proteinu myslí, že dospělo ke konci genu dříve, než to opravdu nastane. Výsledkem je protein, kterému chybí jeho poslední část. Mnoho genů má mutace s předčasným terminačním kodonem a **Ataluren** je teoreticky aplikovatelný na mutaci s předčasným terminačním kodonem v každém genu, i v kterémkoliv genu svalové dystrofie. To je jeden z důvodů, proč je dobré, aby pacienti znali své mutace. Mají-li mutaci s předčasným terminačním kodonem, léky jako **Ataluren** u nich mohou být aplikovány.

Jaká je tedy aktuální situace s výše zmíněnými léky? Všechny tři prokázaly bezpečnost při použití na lidských pacientech v určitém rozsahu dávkování, a prokázaly také, že dokáží navodit výrobu dystrofinu (normální verzi v případě **Atalurenu** a verzi s chybějícím exonem 51 v případě **Drisapersenu** a **Eteplirsenu**). Co zůstává, je otázka, zda pacientům jejich užívání skutečně pomůže, a zbývá demonstrovat

tento přínos v klinické studii.

U **Drisapersenu** a **Eteplirsenu** je to komplikováno skutečností, že dokonce i když léky účinkují, jak mají, pacienti stále budou mít vadný dystrofinový protein. V podstatě budou mít pomalejší postup Beckerovy svalové dystrofie, a tak lze očekávat, že v průběhu času budou také slábnout, ačkoliv pomaleji. Co je nutné pro demonstrování účinnosti v klinické studii je nějaký test nebo testy, které ukáží jedincovu sílu a postup onemocnění. Jestliže test ukazuje, že skupina pacientů užívající lék má menší progresi v průběhu času než skupina neužívající, a účinek je dost velký, takže je nepravděpodobné, že by byl podle nějakého statistického měření způsoben náhodou, pak je lék považován za účinný.

Co bychom měli mít na paměti je, že účelem klinické studie je zodpovědět otázku, zda je lék účinný. Jestliže lék je účinný a klinická studie to ukazuje -výborně ! Jestliže klinická studie s konečnou platností ukáže, že lék neúčinkuje, pak lék selhal, ale klinická studie uspěla -zodpověděla danou otázku. Klinická studie končí nezdarem tehdy, jestliže na jejím konci stále nevíme, zda lék účinkuje nebo ne. Lék by mohl působit, ale my to nevíme, a nebude to potvrzeno do té doby, než to sami uděláme.

Designování klinické studie tak, aby testovala účinnost, obnáší různé výzvy: jaká dávka léku je potřebná k tomu, aby vytvořila přínos, jak dlouho musí studie probíhat, aby bylo přínos vidět, co bude pozorováno, aby se demonstrovalo, zda bylo přínosu dosaženo - to se nazývá "měření výsledků", a kolik pacientů je třeba zahrnout, aby bylo možné demonstrovat, že přínos je skutečný, nikoliv náhodný. Jedním ze způsobů měření výsledků, který se v klinických studiích s pacienty s DMD používá, je šestiminutový test chůze. Jak jeho jméno naznačuje, měří test, jak daleko dokáže jedinec dojít za šest minut. Jedním z problémů, který byl rozpoznán, je, že je vhodný jen pro pacienty se svalovou dystrofií v docela úzkém období průběhu nemoci. Pacient musí být schopný chůze, ale chůze musí být dostatečně zhoršená, aby chodil podstatně pomaleji než zdraví jedinci. Ačkoli je DMD relativně běžný typ svalové dystrofie, je výzva najít velkou skupinu pacientů právě v tom bodu onemocnění, kde je šestiminutový test chůze smysluplný.

Zdá se, že je potřeba lepších způsobů měření výsledků, použitelných u více pacientů, kteří se v průběhu nemoci důsledněji liší. Během postupu onemocnění klesá vzdálenost překonaná chůzí za šest minut nejdříve pomalu, pak stále rychleji, až se pacient stává nechodícím.

Můj názor je, že aktuální dění je spíše selháním klinických studií, než selháním hodnocených léků. Jedním z problémů při zkoušení účinnosti v aktuálních klinických studiích je, že se zdá být nedostatek zapsaných pacientů, a jsou mezi nimi značné odlišnosti. To pak znesnadňuje poznat, jestli se stav u léčené skupiny lepší díky léku nebo jen proto, že je u vybraných lidí postup onemocnění pomalejší.

Jasně vidíme, že toto v budoucích klinických studiích s pacienty s **LGMD** (nebo DMD) nechceme. Tady je stručný popis toho, co děláme v případě LGMD2B (genetický podtyp na kterém pracuji já) pro to, abychom si zajistili adekvátní schopnost budoucí léčiva testovat.

Aktuální klinická studie (která netestuje žádnou léčbu) u LGMD 2B se nazývá Studie klinických výsledků (Clinical Outcome Study). Jejím hlavním účelem je potvrdit způsoby měření výsledků, které bude možné použít v budoucích studiích. Studie trvá tři roky, což vypoví dostatek o průběhu nemoci a ukáže, jak dlouho by měla trvat studie léku, určeného ke zpomalení postupu onemocnění, aby se prokázal jeho účinek. V současné době existuje několik testovaných potenciálních způsobů měření výsledků, které lze použít s chodícími i nechodícími pacienty. V podstatě chceme něco daleko lepšího než je test chůze na

šest minut (test chůze na šest minut může být také jedním ze způsobů měření výsledků, ale doplněn několika dalšími způsoby měření, ne jako samostatný způsob). Studie zahrnuje přibližně 200 pacientů, čili budeme mít dobrou představu o odlišnostech mezi jednotlivci i o tom, kolik pacientů by se mělo zapsat do klinické studie s léčivem.