

Novità dalla ricerca sulla Malattia di Huntington In un linguaggio semplice. Scritto da ricercatori. Per la comunità mondiale MH.

## Prana annuncia i risultati del trial clinico Reach2HD di PBT2 per la malattia di Huntington



Risultati del test clinico del farmaco PBT2 per la MH. Sono giustificate le affermazioni nel comunicato?

Di Dr Jeff Carroll su 24 Agosto 2014

A cura di Dr Ed Wild; Tradotto da Lara Zaccaria

Articolo pubblicato per la prima volta 20 Febbraio 2014

---

*Si tratta dei risultati dello studio Reach2HD, che è stato progettato per testare il farmaco sperimentale PBT2, per la fase iniziale e intermedia della malattia Huntington. Il farmaco sembra sicuro e ben tollerato alle dosi che sono state testate, ma abbiamo grandi perplessità circa il modo in cui i risultati sono stati riportati.*

### Cos'è PBT2?

Prana Biotechnology, una società farmaceutica australiana, sta lavorando per sviluppare un farmaco chiamato **PBT2** da utilizzare nella malattia di Huntington e nel morbo di Alzheimer (AD). La società ha precedentemente riferito che il farmaco ha effetti positivi nei modelli animali della MH, e che è ben tollerato quando somministrato ai partecipanti la ricerca umana.

Il farmaco funziona in modo insolito, riduce l'interazione tra la proteina **huntingtina** che causa la MH e il **rame** metallico nel cervello. Il rame, in piccole e ben regolamentate quantità, è fondamentale per la normale funzione delle cellule. In realtà, il rame è importante per le nostre cellule per produrre energia, quindi senza di esso passeremmo un momento difficile!

Ma in malattie come la MH e AD, i metalli come il rame posson iniziare ad avere proprietà dannose come utili. Alcuni scienziati pensano che questo possa contribuire alla rapida morte delle cellule nel cervello dei pazienti affetti da queste malattie.

Prana ha testato il PBT2 in modelli murini e di verme della MH, e ha trovato che ha portato a miglioramenti in alcuni segni della malattia in questi animali.

### Che cosa è Reach2HD ?



Avendo dato risultati positivi in laboratorio con modelli animali della malattia di Huntington, Prana Biotechnology ha deciso di testare il PBT2 nelle persone con la MH. Hanno lavorato con centri clinici sotto la direzione dell' Huntington Study Group negli Stati Uniti e in Australia per eseguire un trial che han chiamato **Reach2HD**.

Il trial Reach2HD ha coinvolto 109 pazienti con malattia di Huntington in uno stadio iniziale o intermedio che hanno partecipato per circa sei mesi. Durante quel periodo, sono stati assegnati a caso ad uno di tre gruppi: una bassa dose di PBT2, una più elevata dose di PBT2 o un gruppo 'placebo', che ha ricevuto delle pillole 'fittizie' non contenenti alcun farmaco. Né i pazienti, né i ricercatori che eseguivano lo studio, sapevano chi stava ricevendo il farmaco e chi era stato assegnato al gruppo placebo.

Questo tipo di trial - chiamato dai ricercatori **randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo** è il gold standard per testare nuovi farmaci. In due momenti - 3 e 6 mesi - tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una serie di test, tra cui scansioni del cervello e esami del sangue.

## L'annuncio di Prana

In un comunicato stampa, Prana ha annunciato risultati dello studio che sembrerebbero molto impressionanti. Dicono che PBT2 si è dimostrato "sicuro e ben tollerato", ha "raggiunto il suo endpoint primario", ha prodotto un "beneficio significativo sull' aspetto cognitivo" e che le modifiche intervenute nella scansione del cervello sono state "indicative di un effetto benefico".

Cosa che suona incredibile ... quasi troppo bello per essere vero, infatti.

Prima di tutto ricordiamoci che le affermazioni sono state fatte in un comunicato stampa, non in una pubblicazione scientifica peer-reviewed. Ciò significa che le affermazioni della società non sono ancora state assoggettate al livello di controllo necessario per essere accettate dalla comunità scientifica.

Ora diamo un'occhiata a ciò che ciascuna delle affermazioni significa in pratica. In primo luogo abbiamo bisogno di imparare qualcosa sulle sperimentazioni cliniche.

## Un trial di fase 2

Agenzie di regolamentazione, come la FDA, hanno bisogno di evidenze di varia natura a favore di una nuova terapia, prima che possano approvarla per i pazienti. In primo luogo, essi devono garantire che il farmaco sia generalmente **sicuro** nelle persone, dopo esser stato precedentemente testato in modelli animali. Questo è verificato in quello che è chiamato studio di **fase 1**, in cui alcuni volontari prendono dosi del farmaco sotto stretta supervisione, per assicurarsi che non ci siano effetti collaterali inattesi.

Una volta che abbiamo stabilito che il farmaco non è altamente tossico, siamo interessati a sapere se il farmaco è sicuro per i pazienti, e se funziona. I cosiddetti studi di **fase 2** sono progettati per confermare ulteriormente che un farmaco sia sicuro - che non fa peggiorare la

malattia, per esempio. Ma hanno anche lo scopo di ottenere una prima idea sull'efficacia del farmaco.

Infine, un farmaco con uno studio di fase 2 di successo può essere testato in un gruppo più ampio di pazienti per confermare gli effetti benefici osservati in un più piccolo studio di fase 2. Questi studi di **fase 3** di solito sono alla base della domanda per l'approvazione e la vendita del farmaco ai pazienti.

Reach2HD è stato un trial di **fase 2** - teso a stabilire se il farmaco fosse sicuro, e ad ottenere una prima idea sulla possibilità che potesse avere qualche benefico effetto. Quindi l'affermazione di Prana che PBT2 "ha raggiunto il suo endpoint primario" significa semplicemente che il farmaco è sicuro e ben tollerato.

## Perché abbiamo bisogno di endpoints

Verificare se un farmaco è 'efficace' o non può essere impegnativo. Nella malattia di Huntington, un sacco di cose vanno male. I pazienti sperimentano problemi di movimento, problemi di pensiero e memoria, depressione, apatia, restringimento del cervello, e tutta una serie di difficoltà con le attività della vita quotidiana. A quale di questi sintomi dovremmo mirare se vogliamo combattere la MH?

A complicare ulteriormente le cose, ci sono spesso decine di modi diversi di misurare una caratteristica particolare. Per esempio, ci sono molti modi per testare le abilità di pensiero o la 'cognizione' nella MH. Quale misura dovrebbe essere quella da usare per decidere se il farmaco sta funzionando?

Gli obiettivi che un farmaco deve soddisfare in un trial clinico sono chiamati **endpoints**. Una caratteristica molto importante degli studi di fase 2 e 3 è che gli endpoints devono essere stabiliti in anticipo. I pali non devono muoversi dopo l'inizio del trial. In caso contrario, nessuno sarà in grado di concordare sul successo di un trial.

Reach2HD aveva **sicurezza e tollerabilità** come **endpoint primario**. E infatti, il farmaco non ha causato troppi effetti collaterali, e non troppe persone hanno smesso di prendere il farmaco.

Un paziente che ha preso la dose più alta ha subito un **peggioramento** dei sintomi MH dopo il termine dello studio. Anche se questo è accaduto dopo che il paziente ha smesso di prendere il farmaco, i ricercatori hanno valutato che l'effetto fosse dovuto a PBT2, cosa che solleva un avvertimento importante per gli studi futuri.

Ma nel complesso, le notizie di sicurezza e tollerabilità sono buone per PBT2.

## Endpoints secondari

In uno studio clinico di fase 2, molte cose diverse saranno misurate, per dare un quadro generale di quali aspetti della malattia sono influenzati dal farmaco. Le misure pensate dai disegnatori del trial sono importanti, sono chiamate **endpoint secondari**. Ancora una volta, queste sono fissate in anticipo per evitare confusione in seguito.

Reach2HD aveva **sette** endpoints secondari: cognizione; funzione motoria; capacità funzionale; comportamento; valutazioni globali (se le persone si sentono meglio in generale); test del sangue e delle urine; e scansioni cerebrali.

Cosa c'è di più, ognuno di questi endpoints era basato su molte diverse prove individuali. Ad esempio, l'endpoint cognitivo conteneva **otto prove diverse di pensiero**.

Così, quando il comunicato stampa reclama il successo nel soddisfare l'endpoint cognitivo, si potrebbe pensare che i pazienti trattati con il farmaco sono migliorati in tutte le otto prove ... o forse quattro su otto?

Purtroppo questo non è quello che è successo. C'era solo una 'significativa' differenza in **una delle otto prove** - chiamata 'Trail Making B'. Ciò riguarda il collegamento di lettere e numeri con una matita contro il tempo. Nessuno degli altri test era migliore nei volontari trattati con il farmaco.

Così, mentre può essere tecnicamente corretto per Prana sostenere che un endpoint cognitivo è stato raggiunto, le menti più fresche vorranno guardare dietro il titolo, e considerare le **sette prove che non sono migliorate**.

## Confronti multipli

Gli esseri umani sono ottimisti per natura - e i membri della famiglia MH sono alla disperata ricerca di una buona notizia. Ma è generalmente malvisto nella comunità scientifica riferire solo risultati positivi, o dare loro indebito rilievo. Questo a causa di ciò che chiamiamo **il problema dei confronti multipli**.

Per capire questo, si pensi al lancio di una moneta. Se si lancia una moneta dieci volte e si ottiene dieci volte testa, ci si chiede se quella moneta non sia truccata! Ma, se si lancia una moneta un milione di volte, ci si aspetta di ottenere dieci testa di fila più volte, da qualche parte nei milioni di lanci.

In parole povere: più cose si prova, più è probabile che una mostri risultati positivi, semplicemente per caso. Ecco perché siamo scettici sul singolo test cognitivo che è migliorato tra gli otto che sono stati testati.

Nello studio Reach2HD, i ricercatori hanno gettato una vasta rete - misurando 7 diverse categorie di problemi nella MH, ognuno misurato con più test diversi, in definitiva misurando decine di cose diverse in tutti e 3 i gruppi di persone.

In realtà, quasi tutti i test per gli endpoint secondari non sono stati migliorati dal farmaco.

Dai pochi dati diffusi da Prana finora, non è chiaro come hanno affrontato il problema dei confronti multipli. Ricordate, finora abbiamo solo un comunicato stampa: i risultati



Più cose si provano, più è probabile che una mostrerà risultati positivi, semplicemente per caso. Ecco perché siamo scettici sul singolo test cognitivo che è migliorato tra gli otto che sono stati testati

completi non sono stati peer-reviewed e pubblicati.

Ci sono tecniche matematiche ben consolidate per affrontare il problema, ma non sono sempre usate correttamente, e non è chiaro esattamente come Prana affronti questo problema nella sua analisi della sperimentazione clinica. Il comunicato stampa non dice nulla a riguardo - **ma questa è una cosa veramente importante.**



## E il miglioramento funzionale?

Il comunicato stampa di Prana afferma che PBT2 è stato “associato ad un segnale favorevole nella capacità funzionale.” Sicuri che sia una buona notizia?

I medici usano la parola ‘funzione’ per riferirsi a come le persone sono nella loro vita di tutti i giorni. Cose come lavoro, faccende domestiche, finanza e così via. Questo è diverso dal test cognitivo di cui abbiamo già detto. La malattia di Huntington provoca un costante declino della funzione, e ci sono un certo numero di modi ben definiti per misurarla, assegnandole un numero che possa essere confrontato tra più gruppi.

Reach2HD ha utilizzato due diverse misure di funzione, come pure due misure del benessere ‘globale’ che sono strettamente correlate alla funzione.

Quindi che cosa è questo “segnale positivo nella capacità funzionale”?

Ciò che è stata effettivamente notata è stata una piccola differenza in un punteggio - la **capacità funzionale totale** - nei pazienti trattati con la dose più alta del farmaco, rispetto ai volontari trattati con placebo.

Gli scienziati usano test statistici per aiutare a valutare se una differenza come questa è reale o casuale. Se la differenza è abbastanza grande, il test è superato. Se non lo è, fallisce e gli scienziati non sono autorizzati a dire che c'era una ‘significativa’ differenza.

La differenza nei punteggi delle capacità funzionali in Reach2HD ci è andata vicino, ma **non ha superato il test statistico**. Ecco perché la frase “segnale positivo” è stato utilizzato al posto di “differenza significativa”.

Questo giro di parole potrebbe essere tecnicamente corretto, ma non penso che sia utile a trasmettere i risultati con precisione ai pazienti MH e alle famiglie.

Cosa c'è di più, l'altro punteggio sulla funzione, e i due punteggi che rispecchiano il benessere globale, **non differivano tra i gruppi**.

Si potrebbe sostenere che la cosa responsabile da fare qui, data la ricerca disperata delle famiglie MH per una buona notizia, sarebbe dire “non è stato visto un complessivo miglioramento funzionale”.

Invece Prana ha scelto di dar enfasi ai risultati positivi ‘borderline’ e di minimizzare i negativi.

## Ma le scansioni del cervello!

L'ultima affermazione che vogliamo analizzare è che PBT2 “riduce l'atrofia del tessuto cerebrale nelle zone colpite nella malattia di Huntington”.

Alcuni volontari Reach2HD hanno fatto due scansioni cerebrali per misurare il restringimento del cervello, o ‘atrofia’, che i pazienti MH subiscono. Riduzione dell'atrofia suona alla grande! Ma che cosa hanno realmente mostrato?

Che ci crediate o no, i risultati sull'atrofia descritti nel comunicato stampa sono basati solo sulle scansioni cerebrali di **due pazienti di ciascun gruppo!**

Siamo sinceramente stupiti che questa analisi sia stata fatta in un tale piccolo numero di volontari. E siamo ancora più stupiti che Prana abbia scelto di segnalare questo come un risultato positivo dello studio.

Due persone in ogni gruppo non è **neanche lontanamente un numero sufficiente di persone** nemmeno per cominciare a capire che cosa stia accadendo all'atrofia. Occorrono in genere decine di volontari per essere in grado di **rilevare** l'atrofia che causa la MH in sei mesi, non parliamo (di quanti ne occorrerebbero) per misurare la differenza molto piccola che un farmaco potrebbe apportare.

L'affermazione che l'atrofia cerebrale è stata ridotta da PBT2 è **chiaramente non supportata dai dati descritti**. Dovremo aspettare l'analisi dell'intero set di dati prima di capire se questa affermazione è effettivamente vera.

Questa affermazione audace è un altro motivo per cui vediamo il comunicato stampa con scetticismo e qualche delusione.

## Cosa portiamo a casa e prossimi passi

Pensiamo che due conclusioni possano tranquillamente essere tratte dal comunicato stampa su Reach2HD.

In primo luogo, che il farmaco è abbastanza sicuro per procedere a studi più ampi.

In secondo luogo, che le affermazioni di benefici cognitivi, funzionali e di imaging non sono supportate da prove sufficienti per riporci fiducia.

Siamo entusiasti come chiunque per i farmaci a beneficio dei pazienti MH. Il vostro umile autore, per esempio, è un ricercatore MH e volontario di ricerca, portatore lui stesso della mutazione MH.

Per essere chiari: **non** stiamo dicendo che il comunicato stampa su Reach2HD contiene falsità. Ma, a nostro avviso, contiene affermazioni che enfatizzano troppo i risultati positivi dello studio, minimizza i negativi, e probabilmente causa false speranze nelle famiglie MH.

**Siamo tutti per la speranza, ma preferiamo avere un cauto ottimismo che montature e false speranze.**

Siamo anche interessati a vedere un più grande studio di fase 3 di PBT2. Ma in primo luogo, chiediamo a Prana e HSG di presentare i risultati dello studio per il corretto esame scientifico di una pubblicazione peer-reviewed in modo che i ricercatori e i membri della famiglia MH possano vedere e valutare il set di dati completo.

Nel frattempo, si consiglia ai lettori HDBuzz di armarsi per leggere i futuri comunicati stampa con le nostre Dieci regole d'oro per una lettura scientifica della Notizia .

---

*Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...*

---

## **Glossario**

**Placebo** Un placebo è un farmaco fittizio che non contiene principi attivi. L'effetto placebo è un effetto psicologico che induce la gente a sentirsi meglio, anche se sta prendendo una pillola che non funziona.

---

© HDBuzz 2011-2018. Il contenuto di HDBuzz è condivisibile sotto Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz non è una fonte di consigli medici. Ulteriori informazioni disponibili a [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)  
Creato al 23 Gennaio 2018 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/158>