

- 1. Compromiso con la comunidad del NPC** - En Vtesse nos hemos reunido periódicamente con los miembros importantes de la comunidad del NPC en los EE. UU. y la UE. Hemos escuchado a la comunidad y hecho el mejor esfuerzo para dar cabida a todas las necesidades y preocupaciones con un diseño de prueba que satisfaga tanto las solicitudes de pacientes como parientes y los requisitos de las agencias normativas.
- 2. Nuestra prioridad** - Estamos centrados únicamente en la determinación de la eficacia del VTS-270 sin dejar de estudiar también su seguridad. Trabajar hacia la obtención de un conjunto de datos fundacional y el lanzamiento, ejecución y terminación con éxito de nuestro estudio pivotal único es de suma importancia para nosotros.

VTS-270 --

- 1. Creemos que el VTS-270 es el mejor candidato como medicamento hoy en día para la comunidad del NPC** - El diseño de estudio Vtesse 2b/3 para VTS-270 es la mejor opción para muchos pacientes con NPC porque:
  - hemos diseñado nuestra prueba para ser científicamente rigurosos,
  - tiene la menor duración,
  - se basa en un conjunto de datos preclínicos y clínicos específicos que no han sido igualados por ningún otro producto, incluyendo cualquier otra ciclodextrina, y
  - la FDA y la EMA han aceptado nuestro diseño de ensayos.

En el lado preclínico, el VTS-270 es el único fármaco en desarrollo con un paquete de datos que demuestra un aumento de la esperanza de vida. En la parte clínica, tenemos datos de eficacia potenciales para el VTS-270 con un perfil de seguridad aceptable. Tengan en cuenta que los datos de esta ciclodextrina en particular no deben extrapolarse a otras ciclodextrinas. El VTS-270 es la ciclodextrina que se ha estudiado más extensamente.

- 2. VTS-270: posibles efectos secundarios observados hasta la fecha** - El objetivo principal de ejecutar cualquier ensayo clínico es la seguridad de los participantes, y todos los participantes en el estudio serán vigilados de cerca. Hay un equipo dedicado de expertos en seguridad de medicamentos que tendrá todos los datos actuales de la prueba, y que hará recomendaciones independientes con respecto a si un nivel de dosis en particular debe ser reducido o interrumpido (o incluso detener todo el estudio), si se observan problemas de seguridad importantes.

En general, en base a los datos actuales, incluyendo los procedentes de la fase 1 del estudio clínico, el VTS-270 parece estar muy bien tolerado con efectos secundarios mínimos y tratables después de la administración intratecal. Somos conscientes de los informes de impacto en la audición observados hasta la fecha en forma de pérdida de audición de alta frecuencia, y nos tomamos esto en serio. En lo que se ha observado hasta la fecha:

- nadie ha tenido pérdida de audición que no se haya tratado con audífonos,
- cualquier pérdida de audición aguda observada no ha sido progresiva,
- cualquier efecto agudo parece ser transitorio y no ha tenido un impacto en la calidad de vida del paciente, y
- nadie que haya tomado VTS-270 ha perdido totalmente la audición.

Además, la pérdida de audición de alta frecuencia observada hasta la fecha no parece estar relacionada con la dosis.

Esta observación de pérdida de audición es una de las razones por la que estructuramos el estudio en tres partes. Estamos estudiando esto en la parte A.

### ENSAYO CLÍNICO DE FASE 2B/3

- 1. Inscripción de pacientes** - Si bien será difícil, sí creemos que podemos e inscribiremos a 51 pacientes en nuestro estudio con el apoyo de la comunidad de defensa del NPC. El diseño general de nuestro programa se basa en un estudio pivotal global que puede apoyar la aprobación normativa, donde los pacientes que entran en el ensayo clínico recibirán un medicamento de prueba hasta el punto de una decisión normativa.
- 2. Control con intervención simulada** - Reconocemos que todos los padres y los niños desearían recibir el fármaco del estudio tan pronto como sea posible. Un ensayo de control con intervención simulada es el camino más rápido a una respuesta sobre si el VTS-270 funciona o no. En otras palabras, un ensayo controlado y aleatorio es el estándar normativo dorado de la evaluación científica, que nos proporciona un protocolo único en todo el mundo. Estamos llevando a cabo un estudio para asegurar la agilización de posibles presentaciones regulatorias con el mayor rigor científico, la mejor probabilidad de éxito y el potencial de ofrecer este medicamento al mercado lo más rápido posible.
- 3. Dosificación** - Estamos empezando a ver tendencias positivas en la eficacia con VTS-270 administrado por vía intratecal en los niveles de dosificación actuales en el estudio de fase 1. Esperamos ver más eficacia si aumentamos la dosificación, como se observó en el estudio preclínico. Si la dosis seleccionada es demasiado baja y clínicamente subóptima, entonces los participantes están expuestos a riesgos sin recibir el beneficio potencial del medicamento. Lo contrario es cierto si la dosis es demasiado alta. Las dosis que estamos utilizando en nuestro estudio de fase 2b/3 no son las más bajas, ni son las dosis más altas que podrían darse en los seres humanos, basándose en los modelos con animales. Están en el medio del rango. Además, la dosis se basa en el peso del cerebro, no el peso corporal. Por lo tanto, la dosificación está programada para estar en niveles constantes para todas las edades de los pacientes en el ensayo.

4. **Falta de aumento de dosis** - Los niveles de dosis previstos para este estudio no son los más bajos ni son las dosis más altas que podrían darse en los seres humanos, basándose en los modelos con animales. Están en el medio del rango. Probamos VTS-270 al nivel de 1200 en el ensayo NIH, el cual fue bien tolerado. Sentimos que podemos dar el siguiente paso cómodamente para pasar al nivel de dosis de 1800 con una seguridad similar. Retrocederemos si vemos cualquier señal. Pero esto asegura una mayor probabilidad de beneficio y éxito. Además, tengan en cuenta que el VTS-270 se expulsa fuera del cuerpo de un paciente en un plazo de 24 horas; En otras palabras, no hay acumulación interna de medicamento.
5. **Criterio de exclusión** - Queremos hacer lo que sea mejor para la comunidad del NPC en su conjunto a través de este ensayo clínico. Debido a que la enfermedad es muy heterogénea en su inicio y progresión, queremos estudiar una población de pacientes lo más homogénea posible dentro de la comunidad de la APN para ver y medir el beneficio del tratamiento para garantizar la mayor posibilidad de éxito de ver una señal de eficacia. Queremos identificar las áreas de mayor necesidad y desarrollar el efecto positivo. Tenemos que ver claramente dónde funciona el VTS-270 y dónde no lo hace a medida que construimos un conjunto de datos fundacional.
6. **Modo de administración** - Hay una necesidad urgente entre los pacientes con NPC1 de tener acceso a un fármaco que tenga un impacto en síntomas neurológicos. La forma más eficaz de suministrar VTS-270 al cerebro es por vía intratecal (IT). La entrega IT se piensa que es la mejor manera de lograr eficacia en la función neurológica en pacientes con NPC1. Los síntomas neurológicos, en la mayoría de los casos, son los que conducen a la muerte.

Se ha demostrado en modelos con animales preclínicos que la administración IV de ciclodextrina no suministra un nivel eficaz de ciclodextrina al cerebro, debido a que la ciclodextrina no pasa la barrera hematoencefálica.

### **Preguntas y respuestas**

#### **1. ¿Cómo funciona el VTS-270?**

El VTS-270 está orientado a productos químicos importantes almacenados en las células, tales como el colesterol y los esfingolípidos. En pacientes con enfermedad NPC1, la vía NPC1 en las células no funciona correctamente, por lo que el colesterol se acumula en las células del cerebro y, con el tiempo, puede dañar e incluso matar a estas células. Esto lleva a problemas neurológicos severos en pacientes con NPC1.

Los estudios preliminares han demostrado que el VTS-270 puede ayudar a que el colesterol se salte la vía NPC1 rota, promoviendo el transporte del colesterol que normalmente se acumula en los lisosomas de las células con la mutación NPC1. Esto restaura el metabolismo del colesterol normal de la célula y su regulación.

## 2. ¿Qué resultados/efectos se han visto ya con el VTS-270?

En modelos animales preclínicos de la enfermedad NPC1, el VTS-270 entregado al líquido cefalorraquídeo que rodea el cerebro evita síntomas del NPC como la ataxia (trastornos del equilibrio) y prolonga la supervivencia de los animales.

En agosto de 2015, Vtesse anunció los resultados preliminares de un estudio clínico abierto de fase 1 del VTS-270 realizado en pacientes con NPC1. Los análisis preliminares sugirieron que la tasa de progresión de la enfermedad se había ralentizado (basándose en una medida estandarizada) en niños dosificados con VTS-270 en el ensayo de fase 1 (realizado en NIH) en comparación con la tasa de progresión de la enfermedad en pacientes según la edad y gravedad de la enfermedad, observados en un estudio separado del historial natural de los pacientes con NPC1. Los análisis también muestran que los niños dosificados con VTS-270 demostraron una mejoría en varios aspectos de la enfermedad, tales como la cognición, el habla y la motricidad fina.

Si bien estos resultados son prometedores, estos son datos preliminares. Esta es la razón por la cual Vtesse está realizando un ensayo clínico (fase 2b/3) pivotal con un diseño científico riguroso que ha sido seleccionado con el fin de ser capaz de evaluar claramente la seguridad y eficacia de este compuesto en el menor tiempo científicamente factible. Las autoridades normativas de los EE. UU. y Europa (la FDA y EMA) han respaldado este diseño de estudio.

## 3. ¿Qué nos pueden contar sobre el estudio del VTS-270 para el NPC1?

El estudio del NPC es un ensayo clínico de fase 2b/3 aleatorizado, controlado por intervenciones simuladas y diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del VTS-270 para el tratamiento de niños con la enfermedad de Niemann-Pick tipo C-1 (NPC1). El objetivo principal del estudio es evaluar el impacto del VTS-270 en la progresión de las manifestaciones neurológicas de NPC1 en niños.

El estudio se llevará a cabo en múltiples sitios en todo el mundo a partir de septiembre de 2015. Evaluaremos a pacientes de edades entre 4 y 21 años que hayan sido diagnosticados con NPC1 y cumplan con todos los requisitos de entrada del estudio.

El estudio se llevará a cabo en tres partes. La parte A inscribirá a 12 participantes que evaluarán la seguridad de tres dosis de VTS-270 en comparación con un grupo de control con el fin de determinar la dosis a ser utilizada en la parte B durante hasta 12 meses. En la parte A, hay una probabilidad del 75 por ciento de que los pacientes reciban el VTS-270: nueve participantes recibirán una de las tres dosis de VTS-270 y tres participantes no recibirán VTS-270. La parte B inscribirá a 39 pacientes adicionales y empleará la dosis VTS-270 seleccionada de la Parte A. 26 de los 39 pacientes recibirán la dosis seleccionada de VTS-270 (de la parte A) y 13 pacientes comprenderá el grupo de control y no recibirá VTS-270.

Los pacientes de ambas partes A y B estarán en el estudio durante 12 meses. Después de completar los 12 meses del estudio, a los pacientes se les permitirá inscribirse en la parte C del estudio en la que todos los pacientes recibirán VTS-270 con la dosis de la parte B. La parte C continuará hasta que los organismos normativos tomen sus decisiones respecto a si aprobarán el VTS-270. Además, cualquiera de los participantes en el grupo de tratamiento controlado por simulación que muestre una progresión de la enfermedad inesperada, significativa y evaluada



por criterios específicos, en cualquier momento después de seis meses a partir de su primera dosis de prueba, será apartado del grupo de simulación y entrará en la parte C, la parte abierta del ensayo en el que tienen garantizada la toma del VTS-270.

Los participantes asignados al azar al control simulado no recibirán VTS-270 durante un máximo de 12 meses. Después de los 12 meses, los pacientes del grupo de control con intervención simulada serán elegibles para recibir el VTS-270 en la parte C del estudio. Cualquier participante en el ensayo que muestre una progresión de la enfermedad significativa e inesperada, de acuerdo con los criterios especificados previamente, después de seis meses a partir de su primer administración de la dosis/procedimiento simulado, podrá entrar en la parte C, la parte abierta de ensayo donde todos recibirán VTS-270 hasta el momento en que los organismos normativos tomen una decisión acerca de si aprueban el VTS-270.

#### **4. ¿Cómo se administrará el VTS-270 en su estudio?**

Los participantes asignados al azar para recibir el VTS-270 en esta prueba recibirán VTS-270 por vía intratecal, que fue el método de administración más eficaz en estudios con animales, a través de una punción lumbar. Los pacientes asignados al azar al grupo de control se someterán a un procedimiento simulado que consiste en un pinchazo de aguja que no penetra más allá de la piel. El grupo que recibió VTS-270 recibirá sedación consciente o anestesia general (tal como se determine en cada caso). Los pacientes de la intervención simulada recibirán sedación consciente. La sedación consciente es un nivel mínimamente reducido de consciencia que conserva la capacidad del paciente para respirar y responder adecuadamente a la estimulación física o comandos verbales de manera independiente y de forma continua. La sedación consciente es producida por un método farmacológico (uso de medicamentos) o una combinación de métodos.

#### **5. ¿Por qué llevan a cabo un ensayo controlado con intervención simulada?**

Sabemos que todos los padres y los niños desearían recibir el fármaco del estudio tan pronto como sea posible. Un ensayo de control con intervención simulada es el camino más rápido a una respuesta sobre si el VTS-270 funciona o no. En otras palabras, un ensayo controlado y aleatorio es el estándar normativo dorado de la evaluación científica, que nos provee un protocolo único en todo el mundo. Estamos llevando a cabo un estudio para asegurar la agilización de posibles presentaciones regulatorias con el mayor rigor científico, la mejor probabilidad de éxito y el potencial de ofrecer este medicamento al mercado lo más rápido posible.

Es importante destacar que este diseño riguroso de estudio establecerá un conjunto de datos fundamentales para la CNP. Esto no sólo permite la posibilidad de la aprobación por parte de los organismos normativos, lo que significa un mayor acceso a la comunidad NPC1, sino que también permite un futuro desarrollo de cócteles de medicamentos, que puede tener aún mejor eficacia que el VTS-270 por sí solo.

#### **6. ¿Cómo funcionará el control simulado en este ensayo?**

El procedimiento simulado consiste en un pinchazo de aguja en el mismo sitio donde se produciría una punción lumbar en pacientes tratados con el fármaco activo. La aguja no se inserta ni se produce una punción lumbar en pacientes de control simulado.

Para este ensayo, los pacientes inscritos en la parte A del estudio se asignarán al azar en una proporción de 3 a 1 para recibir el VTS-270 por vía intratecal o control simulado. Esto significa que, para la parte A, hay una posibilidad del 75 por ciento de que los participantes reciban VTS-270 en una de cada tres dosis. En la parte B, los participantes en el estudio se asignarán al azar en una proporción de 2 a 1 para recibir el VTS-270, ya sea por vía intratecal o por control simulado. Esto significa que, en la parte B, hay una posibilidad del 66 por ciento de que los participantes reciban VTS-270 a la dosis determinada a partir de la Parte A.

Es importante señalar que todos los participantes, incluidos los asignados al azar al control simulado, sean autorizados a entrar en la parte C del estudio después de 12 meses en los que tienen garantizado recibir el VTS-270. Para que quede claro, esto es de 12 meses para cada participante individual. Por ejemplo, si un paciente comienza en octubre de 2015 en la Parte A, pueden inscribirse en la Parte C en octubre de 2016. Si un paciente empieza en enero de 2016, entonces pueden entrar en la Parte C en enero de 2017.

## **7. ¿Por qué es necesario un ensayo ciego (o doble ciego)?**

Un ensayo ciego o doble ciego es un término usado para describir un estudio en el que tanto el investigador como el participante están ciegos (no conscientes) frente a la naturaleza del tratamiento que el participante está recibiendo.

En otras palabras, el cegamiento es una manera de asegurarse de que las personas involucradas en un estudio de investigación (los participantes, médicos o investigadores) no saben que los participantes son asignados a cada grupo de estudio. La intención del grupo de control por procedimiento simulado es proporcionar la evaluación más objetiva de la eficacia y seguridad del VTS-270 en pacientes con NPC1. Si los padres o médicos supieran si un niño recibió un fármaco del estudio (es decir, si estaban cegados), pueden tratar al niño de manera diferente, lo que afectaría a la validez de los resultados del estudio.

## **8. ¿Tiene efectos secundarios el VTS-270?**

Las primeras investigaciones nos han ayudado a empezar a comprender los efectos secundarios, y estamos muy agradecidos a los padres y científicos de que hayan compartido sus datos. En general, en base a los datos actuales, incluyendo los procedentes de la Fase 1 del estudio clínico, el VTS-270 parece estar muy bien tolerado con efectos secundarios mínimos y tratables después de la administración intratecal.

El objetivo principal de ejecutar cualquier ensayo clínico es la seguridad de los participantes, y todos los participantes en el estudio se vigilarán de cerca. Hay un equipo dedicado de expertos en seguridad de medicamentos que tendrá todos los datos actuales de la prueba, y que hará recomendaciones independientes con respecto a si un nivel de dosis en particular debe ser reducida o interrumpida (o incluso detener todo el estudio) si se observan problemas de seguridad importantes.

Seguiremos evaluando cuidadosamente el perfil de riesgo/beneficio del fármaco y consideraremos cuidadosamente las necesidades de cada paciente individual. Es importante destacar que la dosis seleccionada para la dosificación en la parte B seguirá una evaluación de la seguridad de las tres dosis diferentes administradoa en la parte A que se llevó a cabo por un comité independiente de expertos.

## 9. ¿Qué se puede decir sobre el impacto en la audición en pacientes utilizando VTS-270 hasta la fecha?

Hemos observado algún impacto en los pacientes en términos de pérdida de audición de alta frecuencia y nos tomamos esto en serio. En lo que se ha observado hasta la fecha:

- nadie ha tenido pérdida de audición que no se haya tratado con audífonos,
- cualquier pérdida de audición aguda observada no ha sido progresiva,
- cualquier efecto agudo parece ser transitorio y no ha tenido un impacto en la calidad de vida del paciente, y
- nadie que haya tomado VTS-270 ha perdido totalmente la audición.

Además, la pérdida de audición de alta frecuencia observada hasta la fecha no parece estar relacionada con la dosis.

En particular:

No se observaron cambios en la audición en las pruebas audiológicas entre algunos participantes en el ensayo de fase 1. Algunos de los cambios son transitorios, pero se ha visto (variable entre los pacientes) algún caso de pérdida de audición de alta frecuencia. Nadie se ha vuelto sordo. Todavía no entendemos completamente la variabilidad del paciente (ni cómo predecirla). La cantidad total de la pérdida de audición se puede obtener (por ejemplo, nadie ha perdido totalmente la audición), o cuál es el impacto de la pérdida que se produce como parte de la enfermedad NPC1 en sí.

No está claro en qué medida los cambios de audición pueden estar relacionados con la dosis, la duración de la dosificación o el paciente, sobre todo porque muchos pacientes comenzaron el estudio con algún nivel de discapacidad auditiva e incluso audífonos. Por lo tanto, los efectos a largo plazo sobre la pérdida de audición no se conocen en la actualidad. Se podría requerir que los audífonos compensen la pérdida de la audición de alta frecuencia. Si el paciente necesita audífonos durante el estudio, Vtesse complementará los gastos no cubiertos por el Servicio Nacional de Salud (o seguro privado), asociados con la compra de un conjunto inicial de audífonos para el sujeto.

## 10. ¿Qué pasa con los problemas de movimiento ocular observados en algunos participantes en el ensayo de fase 1?

Los datos preliminares del ensayo de fase 1 mostraron un impacto en el movimiento ocular vertical. No hubo impacto en la vista, sólo en el movimiento del ojo. Seguiremos evaluando esta señal.

## 11. ¿Cómo se seleccionaron los niveles de dosis en el ensayo?

Estamos empezando a ver tendencias positivas en la eficacia con el VTS-270 administrado por vía intratecal en los niveles de dosificación actuales en el estudio de fase 1. Esperamos ver más eficacia si aumentamos la dosificación, como se observó en el estudio preclínico. Si la dosis seleccionada es demasiado baja y clínicamente subóptima, entonces los participantes están expuestos a riesgos sin recibir el beneficio potencial del medicamento. Lo contrario es cierto si la dosis es demasiado alta. Las dosis que estamos utilizando en nuestro estudio de fase 2b/3 no son las más bajas, ni son las dosis más altas que podrían darse en los seres humanos, basándose en los modelos con animales. Están en el medio del rango.

Además, es importante señalar que, dado que el VTS-270 será administrado por vía intratecal, el peso real del participante no es el factor clave con respecto a los niveles de dosis. Es decir, el peso de un niño de cuatro años es muy diferente que el peso de un joven de 21 años de edad. Si la dosis se diera IV, entonces el peso real del participante determinaría probablemente la dosis. En este caso, lo que importa es el peso del cerebro. El peso del cerebro de un niño de cuatro años es muy similar al peso del cerebro de un adulto. Por lo tanto, las dosis de VTS-270 no necesitan variar basadas en el peso o la edad del participante para los pacientes que se incluyeron en este estudio, de 4 a 21 años de edad.

**12. ¿Qué nos pueden decir específicamente acerca de los niveles de dosis utilizados en los estudios en animales del VTS-270 y cómo proporciona esto una justificación de los niveles de dosis que están utilizando en la fase 2b/3 del ensayo?**

El VTS-270 ha sido bien tolerado en modelos con animales con NPC hasta una dosis equivalente humana de 4800 mg administrada por vía intratecal. En la parte A del estudio se evaluaron dosis de 900 mg, 1200 mg y 1800 mg. Los niveles de dosis están en el centro del rango, donde se demostró la eficacia y seguridad preliminares en modelos con animales.

**13. ¿Qué nos pueden decir acerca de los niveles de dosis utilizados en los ensayos clínicos hasta la fecha y cómo proporciona esto una justificación de los niveles de dosis que están utilizando en la fase 2b/3 del ensayo?**

En el ensayo de fase 1, se han administrado ya varias dosis a niveles de 900 mg y 1200 mg. Los incrementos de dosis están a menudo más relacionados con incrementos porcentuales de dosis que con aumentos de dosis absolutos. Por ejemplo, la dosis 1800 mg es de 1,5 veces la dosis de 1200 mg. Para poner esto en perspectiva, el aumento de la dosis de 1200 mg a 1800 mg es lo mismo que pasar de 200 mg a 300 mg o de 400 mg a 600 mg.

Es común en el desarrollo de fármacos duplicar la dosis para cada paso en el proceso de aumento de la dosis. En Vtesse decidimos limitar a un aumento del 50 por ciento. En base a los datos preclínicos, creemos que estamos operando en el centro del rango posiblemente eficaz.

Las agencias normativas, la FDA y la EMA, han coincidido en que hay suficiente evidencia en humanos para afirmar que un incremento a 1800 es un enfoque adecuado para garantizar que, una dosis que es suficientemente diferente de 900 y 1200 mg, se puede seleccionar en la parte A del estudio que proporcionará el equilibrio adecuado entre beneficio y riesgo para los participantes.

Si la dosis seleccionada es demasiado baja y clínicamente subóptima, entonces los participantes están expuestos a riesgos sin recibir el beneficio potencial del medicamento. Lo contrario es cierto si la dosis es demasiado alta. Estas dosis no son los más bajas ni más altas que se podrían dar en los seres humanos basándose en los modelos con animales. Están en el medio del rango.



#### **14. ¿Por qué Vtesse decidió no dosificar el aumento en la fase 2b/3 del ensayo y exponer de inmediato a los pacientes a la dosis objetivo?**

Los niveles de dosis previstos para este estudio no son los más bajos ni son las dosis más altas que podrían darse en los seres humanos, basándose en los modelos con animales. Están en el medio del rango. Probamos el VTS-270 en el nivel de 1200 en el juicio de los NIH con buena tolerancia. Sentimos que podemos dar el siguiente paso cómodamente para pasar al nivel de dosis de 1800 con una seguridad similar. Retrocederemos si vemos cualquier señal, pero esto asegura una mayor probabilidad de beneficio y éxito. Además, tenga en cuenta que el VTS-270 se expulsa fuera del cuerpo de un paciente en un plazo de 24 horas a través de la orina. La vida media es de sólo 4 horas, lo que significa que en un plazo 24 horas sale del cuerpo. No se han observado efectos acumulativos o "tolerancia" acumulada en términos de efectos secundarios del VTS-270. No hay evidencia hasta la fecha que sugiera que el aumento de dosis, o bien beneficia al paciente o alivia los posibles efectos secundarios.

Mucha gente ha oído hablar del aumento de dosis a partir del diseño del ensayo de fase 1. Los estudios de fase 1 están diseñados para proporcionar diferentes respuestas que las de un estudio de fase 2/3. Los estudios de fase 1 nos dan información sobre las dosis que son factibles de estudio en ensayos posteriores y formular preguntas relacionadas con la investigación. Los estudios de fase 1 puede también, como en el caso del estudio de los NIH Fase 1, mostrar señales de posible eficacia.

Es importante diferenciar entre el incremento de dosis administradas a un paciente individual (como se hizo en el estudio de fase I de NIH, donde un paciente recibe dosis que aumentan con el tiempo) y el diseño del incremento de dosis más común donde cada grupo recibe un nivel de dosis varias veces (dosis múltiple ascendente). Este último diseño permite una evaluación más clara de cada dosis diferente tanto por motivos de seguridad como de eficacia. De hecho, la mayoría de pruebas de la fase 1 no aumentan las dosis administradas a ningún paciente dado, son pruebas de incremento de dosis que evalúan a grupos de pacientes que recibieron una dosis dada antes del incremento de dosis a un grupo de pacientes que recibieron una dosis más alta. Estas pruebas nos dan información sobre qué dosis podrían ser estudiadas en ensayos de mayor eficacia. Es común aumentar la dosis de un grupo de pacientes a otro durante la fase 1 y luego no hacerlo en la fase 2/3.

Específicamente en relación con el VTS-270, es importante destacar que el aumento de la dosis intrapaciente para el ensayo de fase 1 fue empleado para evaluar los posibles efectos secundarios de varias dosis en un entorno clínico controlado. Al hacer esto, los investigadores pueden determinar si el aumento de dosis es necesario a medida que se avanza o no en el proceso de ensayo clínico. Este proceso de incremento no es necesario en el ensayo de fase 2/3, porque las pruebas reunidas a partir del estudio de fase 1 identificaron que los posibles efectos secundarios del tratamiento con VTS-270 no mejorarían basándose en cualquier proceso de aumento de dosis. Por lo tanto, no hay pruebas de que iniciar a un paciente en las dosis de la parte A represente un riesgo de seguridad significativo.

No se han registrado efectos secundarios relacionados dependientes de las dosis observadas hasta la fecha. Esto significa que, la evidencia que tenemos hasta la fecha, muestra que podemos esperar algún nivel de pérdida de audición de alta frecuencia y otros efectos secundarios, sin importar si la dosis se aumenta o si se pone en marcha a la vez.

Por lo tanto, los expertos clínicos y médicos que diseñan el estudio decidieron que el mejor enfoque era cambiar directamente a las dosis que estaban siendo probadas sin ningún aumento de dosis intrapaciente.

### **15. ¿Cómo se establece el rango de edad para el ensayo? Mi hijo tiene 3 años y medio de edad o 21 años y medio; ¿por qué no puede participar?**

Queremos asegurar el mayor potencial para lograr resultados claros e interpretables en nuestro ensayo con la mayor probabilidad de lograr la aprobación normativa. Somos conscientes de la urgente necesidad de entender claramente el beneficio potencial del VTS-270 y, si es positivo, introducir en el mercado un fármaco aprobado para el tratamiento del APN. Con esto como meta, debemos establecer puntos de corte para la edad que permitan inscribir a una población relativa y uniforme de pacientes con el fin de permitir la interpretación y análisis de los datos. El objetivo de este ensayo es el inicio juvenil en el NPC1. Para que un ensayo clínico tenga éxito, es importante que los participantes sean lo más parecidos posibles en cuanto a progresión. Esta es una tarea muy difícil en una enfermedad heterogénea como el NPC1.

Basándose en los datos del estudio de historia natural, se ha determinado que los pacientes de edad de 4 a 21, con aparición de problemas neurológicos a los 15 años, como máximo, proporcionarán un grupo de pacientes que son lo más uniformes posibles en su presentación y progresión de la enfermedad. Por desgracia, habrá personas que caigan justo debajo o justo por encima de los rangos de edad.

Para los pacientes que estén cerca de los cuatro años de edad, es importante entender que la inscripción en los ensayos clínicos lleva su tiempo. Por lo tanto, existe la posibilidad de que el niño pueda cumplir los cuatro años antes de completar la inscripción. Vtesse y los centros clínicos participantes en el estudio trabajan de cerca con los padres y cuidadores en estos casos, si la inscripción es todavía factible.

Vtesse también está dando a los pacientes de la fase 1 la opción de inscribirse en la parte C, extensión abierta de nuestra prueba y actividades para ayudar con esta transferencia de NIH a otros sitios clínicos que sean geográficamente más factibles.

Estamos admitiendo iIND actuales y estamos evaluando opciones para uso compasivo, mientras se inscribe la prueba y reunimos datos adicionales.

### **16. ¿Por qué los pacientes que hayan recibido previamente ciclodextrina IT no pueden inscribirse en su estudio de fase 2b/3?**

Es importante que la comunidad NPC1 tenga una idea clara de la seguridad y eficacia del VTS-270 con el NPC1. Los pacientes que ya hayan tomado ciclodextrina IT no pueden evaluar la eficacia o el cambio de una medida de referencia. En segundo lugar, si se aprueba el VTS-270, la gran mayoría de los pacientes que lo tomen en la práctica clínica general no tendrán exposición previa a ciclodextrina. Por lo tanto, es importante que se evalúa la eficacia y seguridad del VTS-270 en pacientes que no hayan recibido ciclodextrina en el pasado. Si no lo hacemos, podríamos obtener una imagen falsa de la seguridad y eficacia del VTS-270 y poner en peligro las posibilidades de conseguir la aprobación normativa.

Los pacientes que han recibido previamente ciclodextrina IV serán elegidos para la prueba siempre que no hayan estado utilizando ciclodextrina IV durante un mínimo de 3 meses antes de su entrada en la prueba.

A los participantes en el ensayo de fase 1 en NIH se les permitirá entrar en la parte C de este ensayo.

### **17. ¿Por qué son las convulsiones incontroladas un problema para la inscripción en el ensayo clínico?**

Para que un ensayo clínico tenga éxito, es importante que los participantes sean lo más parecidos posibles en cuanto a estado de la enfermedad y progresión. Esta es una tarea muy difícil en una enfermedad heterogénea como el NPC1. Los criterios de inclusión y exclusión están incluidos en protocolos de ensayos clínicos con el fin de contribuir al cumplimiento de la meta de conseguir participantes que sean lo más parecidos posibles. Además, cualquier cambio en los medicamentos o cualquier otro procedimiento clínico que deba hacerse durante el estudio también puede cambiar la forma en que un participante responde al fármaco del estudio o puede inhibir la capacidad de los participantes para ser incluidos en el estudio. Además, los datos de los ensayos clínicos se reunieron por la medición de los resultados. Cualquier cosa que pueda dificultar la medición de esos resultados puede afectar negativamente a la calidad de los datos.

Al requerir que las convulsiones estén “controladas”, tratamos de mitigar el riesgo de variabilidad en el estudio. También estamos tratando de mitigar el riesgo de inhibir la medición de los resultados. Por ejemplo, las convulsiones no controladas podrían ser un factor de confusión porque, si el VTS-270 es beneficioso, las células neuronales podrían aumentar y ser más activas. Esto podría llevar a la necesidad de cambiar los anticonvulsivos, y esos cambios podría afectar a la coordinación, la marcha o el estado de alerta y así alterar las mediciones de los resultados.

Pueden surgir situaciones en cualquier estudio en las que el participante tenga que tener una intervención médica imprevista. Esto no es controlable. Sin embargo, al limitar la participación a los pacientes que tienen sus ataques bajo control, hemos creado un estudio con las mejores posibilidades de éxito.

### **18. Mi hijo no es elegible para el ensayo (edad, convulsiones). ¿Puedo obtener el VTS-270 a través del uso compasivo?**

Reconocemos que el complejo equilibrio de los factores relacionados con programas de uso compasivo podría crear situaciones que parezcan muy injustas para un único paciente o familia que estén enfrentándose a problemas impensables. Sin embargo, la realidad a la que se enfrentan las empresas a las que se les presentan estas situaciones es si las decisiones individualizadas podrían retrasar la aprobación de la FDA de un medicamento o terapia para su uso en un mayor número de pacientes que sufran. Vtesse considera que estas decisiones complejas y difíciles requieren la participación reflexiva de las personas que trabajen en las empresas de biotecnología, reguladores y representantes de los pacientes y sus familias. Aunque el caso de cada paciente individual pueda ser conmovedor y emocionante, a menudo se deben tomar decisiones muy difíciles para asegurar el uso equitativo y óptimo de los limitados recursos con el fin de lograr una evaluación completa de la seguridad y la efectividad de un

medicamento lo más rápidamente posible.

En Vtesse creemos que el proceso de prueba clínica ofrece la mejor oportunidad de asegurar la aprobación regulatoria permitiendo así que las medicinas estén disponibles a tantos pacientes y lo más rápidamente como sea posible. Tenemos la responsabilidad ética de asegurar la calidad e integridad de las pruebas clínicas y de minimizar el riesgo para los pacientes. Debemos tomar decisiones emocionalmente difíciles al intentar equilibrar el acceso temprano de un individuo a un medicamento que se encuentre todavía en pruebas clínicas contra la obligación de la compañía de desarrollar medicamentos para grupos mayores de pacientes y asegurarse de que estos productos obtienen la aprobación regulatoria lo antes posible. En algunos casos, dichos programas de acceso temprano podrían crear un conflicto entre estos dos principios. Además, incluso cuando están en marcha los programas de uso compasivo, todavía se deben tomar decisiones difíciles a veces acerca de qué pacientes obtendrán acceso a las cantidades limitadas del medicamento. Estos son asuntos muy preocupantes para las personas de compañías biotecnológicas, para reguladores y para los pacientes y sus familias. Todas personas involucradas en la salud pública, además de la salud de sus propios seres queridos, quieren asegurarse de que hay disponibles medicinas seguras y efectivas lo antes posible para las personas que las necesitan.

Vtesse permite actualmente un acceso ampliado de forma limitada. Estamos profundamente comprometidos a trabajar junto con la comunidad de pacientes y los reguladores para evaluar y expandir esta política objetivamente mientras progresa la prueba clínica y reunimos datos adicionales.

## **19. ¿Por qué decide Vtesse estudiar la administración IT frente a la administración IV?**

Hay una necesidad urgente entre los pacientes con NPC1 de tener acceso a un fármaco que tenga un impacto en síntomas neurológicos. La forma más eficaz de suministrar VTS-270 al cerebro es por vía intratecal (IT). La entrega IT se piensa que es la mejor manera de lograr eficacia en la función neurológica en pacientes con NPC1. Los síntomas neurológicos, en la mayoría de los casos, son los que conducen a la muerte.

Se ha demostrado en modelos con animales preclínicos que la administración IV de ciclodextrina no suministra un nivel eficaz de ciclodextrina al cerebro, debido a que la ciclodextrina no pasa la barrera hematoencefálica. La forma más eficiente de entregar el VTS-270 al cerebro es a través de la administración intratecal.

Nos estamos centrando en una forma de administración para asegurar que tengamos los datos de calidad más alta para presentar a las agencias reguladoras y así obtener la aprobación del VTS-270 para los pacientes con NPC1.

## **20. ¿Cómo se comparan los resultados del VTS-270 con otros fármacos actualmente en estudio para el tratamiento del NPC1?**

Vtesse no puede comparar directamente nuestros datos preclínicos con los datos de cualquier otro de los programas de desarrollo de fármacos. VTS-270 es la misma ciclodextrina que se utilizó en el estudio de fase 1 en el NIH y en ratones y estudios de gatos donde el fármaco tenía un efecto muy claro. Actualmente, en los EE. UU., el estudio del VTS-270 es el único estudio





activo que tiene un IND aprobado por la FDA. En la UE, hay dos ensayos previstos. Uno es el ensayo del VTS-270, y Orphazyme está llevando a cabo el otro. Pueden encontrar más información sobre el estudio Orphazyme visitando el sitio web de la empresa.

También en los EE. UU., las organizaciones de defensa se han unido para apoyar el estudio del VTS-270. Pueden contactar con la National Niemann-Pick Disease Foundation para más información (<http://www.nnpdf.org>).

## **21. ¿Cómo planean inscribir con éxito a suficientes pacientes? ¿Puede apoyar la comunidad del NPC más de un ensayo al mismo tiempo?**

Vtesse ha trabajado diligentemente en coordinarse con la FDA y la EMA para alinear los protocolos de ensayos para el ensayo clínico 2b/3 del VTS-270. Estos protocolos exigen un mínimo de 51 pacientes inscritos. Varias organizaciones de pacientes/parientes se han unido para ayudarnos a lograr este objetivo de inscripción, bajo el lema "¡51 y Listo!" Pueden contactar con la National Niemann-Pick Disease Foundation para más información (<http://www.nnpdf.org>).

Además, Vtesse está trabajando para reclutar a pacientes a través de grupos de apoyo, sociedades profesionales y otros medios de promoción del estudio a aquellos pacientes que pueden no estar activos con las organizaciones de pacientes. Si tiene interés en el ensayo, por favor póngase en contacto con nuestro jefe de defensa de pacientes, Carrie Burke, en [carrie@vtessepharma.com](mailto:carrie@vtessepharma.com) o en el número 301-233-2950.