



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



## GOLODIRSEN (VYONDYS 53) - FASE 1/2, 3 | Italia, Stati Uniti, Francia, Regno Unito, Germania, Spagna, Svezia, Belgio, Bulgaria, Repubblica Ceca, Ungheria, Polonia, Israele, Australia, Canada



Golodirsén, anche noto con il nome commerciale VYONDYS 53, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo mor-folino fosforodiamidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda Sarepta Therapeutics per indurre lo skipping dell'esone 53 del gene della distrofina.

### Iter regolatorio

A dicembre 2019 l'Agenzia statunitense per i medicinali FDA, ha concesso a Sarepta Therapeutics l'approvazione accelerata per golodirsén. L'approvazione si basa su un endpoint surrogato ovvero l'effetto positivo del trattamento su un parametro che predice verosimilmente un beneficio clinico. Nel caso di golodirsén il parametro determinante ai fini dell'approvazione è stato l'aumento statisticamente significativo nella produzione di distrofina nel muscolo scheletrico osservato nei partecipanti allo studio di fase 1/2. L'approvazione concessa a golodirsén dalla FDA comporta l'obbligo per l'azienda di condurre uno studio che confermi il beneficio clinico della molecola, nel caso specifico lo studio di fase 3 Essence già in corso.

### In che fase sono gli studi clinici, quali sono gli obiettivi e dove si svolgono?

#### Studio di fase 1/2 (Studio 4053-101)

Si tratta di uno studio clinico di fase 1/2 iniziato a gennaio 2015 e suddiviso in due parti. La prima, controllata con placebo e della durata di 12 settimane, ha valutato la sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica di 4 dosaggi crescenti di golodirsén in 12 pazienti DMD tra i 6 e i 15 anni, deambulanti, in trattamento stabile con steroidi e con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53. La seconda parte, della durata di 144 settimane e tuttora in corso, è in aperto e valuta la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di uno dei dosaggi della molecola rispetto a un gruppo di controllo che non riceve il trattamento. Questa parte del trial coinvolge i partecipanti alla fase precedente e altri 13 pazienti con le stesse caratteristiche. Nella prima parte del trial, 8 pazienti hanno ricevuto un dosaggio crescente di golodirsén e 4 il placebo attraverso somministrazioni intravenose settimanali. Nella seconda parte tutti i pazienti ricevono una somministrazione intravenosa settimanale di golodirsén, al dosaggio di 30mg/kg. Il gruppo di controllo incluso nella seconda parte dello studio non riceve nessun trattamento ma esegue le stesse valutazioni previste per il gruppo trattato. Il trial si svolge nel Regno Unito, Francia e Italia. In Italia il centro clinico coinvolto è il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma. A settembre 2017 sono stati resi noti i risultati delle analisi condotte sulle biopsie muscolari effettuate, sia all'inizio dello studio che dopo 48 settimane di trattamento, in tutti i 25 partecipanti. Le analisi hanno mostrato che il trattamento con golodirsén è in grado di indurre lo skipping dell'esone 53 in tutti i partecipanti, con un corrispondente aumento dei livelli di distrofina nel muscolo.

#### Studio di fase 3 ESSENCE (Studio 4045-301)

Si tratta di uno studio clinico di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza di golodirsén e casimersén, la molecola per lo skipping dell'esone 45 sviluppata da Sarepta. Lo studio coinvolgerà fino a un massimo di 222 pazienti DMD tra i 7 e i 13 anni deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi, con funzionalità cardiaca e polmonare stabile e con una delezione nel gene della distrofina trattabile attraverso lo skipping dell'esone 53 (111 pazienti) o dell'esone 45 (111 pazienti). I pazienti arruolati vengono assegnati, in maniera casuale, ai gruppi che ricevono 30 mg/kg di golodirsén o 30 mg/kg di casimersén (148 pazienti totali) o al gruppo che riceve il placebo (74 pazienti). Le somministrazioni sono effettuate per via intravenosa, una volta a settimana per un totale di 96 settimane. Al termine dello studio, seguirà un periodo di estensione in aperto in cui tutti i pazienti riceveranno il trattamento sperimentale per un ulteriore periodo massimo di 48 settimane. Lo studio si svolge negli Stati Uniti, in Israele e in diversi Paesi europei. I centri clinici per lo studio in Europa, tra i quali quelli in Italia, possono ancora reclutare pazienti. In Italia i centri clinici coinvolti sono: l'Istituto Gaslini di Genova, l'Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna di Ferrara, il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma e il Policlinico Universitario G. Martino di Messina. A marzo dello scorso anno sono stati diffusi i risultati provenienti dalle biopsie di un primo gruppo di pazienti trattati con casimersén o il placebo per 48 settimane. Non sono invece ancora disponibili risultati per il sottogruppo che ha ricevuto golodirsén.

## **Chi finanzia questi studi?**

Fatta eccezione per la prima parte dello studio di fase 1/2, finanziata dall'Unione Europea, tutti gli studi sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

## **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.sarepta.com](http://www.sarepta.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02310906 e NCT02500381) e sul sito di Parent Project aps [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).