



## ETEPLIRSEN (EXONDYS 51) - Fase 2, 3 | Italia, Regno Unito, Francia, Germania, Belgio, Stati Uniti, Canada



Eteplirsén, anche noto con il nome commerciale EXONDYS 51, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO), sviluppato da Sarepta Therapeutics per il trattamento dei pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51. Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne.

### Iter regolatorio

A settembre 2016, Sarepta Therapeutics ha ottenuto dalla FDA l'approvazione accelerata per eteplirsén, consentendo ai pazienti DMD statunitensi con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 di avere accesso al trattamento. L'approvazione è stata concessa sulla base di un "endpoint surrogato", ovvero l'effetto positivo del trattamento sperimentale su un parametro che predice ragionevolmente un beneficio clinico sui pazienti. Nel caso specifico di eteplirsén, l'endpoint surrogato su cui si è basata l'approvazione è l'aumento di distrofina osservato in alcuni dei pazienti che hanno preso parte allo studio di fase 2 (Studio 4658-201) e al successivo studio di estensione (Studio 4658-202), condotti negli Stati Uniti. L'approvazione concessa ad eteplirsén dall'Agenzia statunitense FDA comporta l'obbligo, da parte dell'azienda, di condurre uno studio che confermi il beneficio clinico della molecola.

In Europa, la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione per eteplirsén presentata da Sarepta Therapeutics all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ha ricevuto parere negativo sia in prima istanza, a giugno 2018, che successivamente, a settembre 2018, in risposta alla richiesta di riesame presentata dall'azienda.

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

- **Studio di estensione (Studio 4658-202)**

Si tratta di uno studio clinico di estensione di fase 2 in aperto, condotto negli Stati Uniti e già concluso, al quale hanno partecipato i 12 pazienti DMD precedentemente coinvolti nello studio 4658-201. Durante lo studio, eteplirsén è stato somministrato settimanalmente, per via intravenosa, con un dosaggio di 30mg/Kg o 50mg/Kg per 212 settimane (circa 4 anni). L'obiettivo di questo studio era di valutare la sicurezza e l'efficacia di eteplirsén a lungo termine. Ad ottobre 2015 sono stati diffusi i risultati dello studio relativi a 3 anni di trattamento. Questi indicano un rallentamento della progressione della patologia nei pazienti che hanno assunto eteplirsén rispetto ad un gruppo di controllo esterno, e che la molecola sperimentale è ben tollerata. In particolare, è stato rilevato un vantaggio statisticamente significativo pari a 151 metri nel 6MWT dei pazienti che hanno ricevuto eteplirsén rispetto al gruppo di controllo esterno, e un'incidenza nella perdita della deambulazione inferiore nel gruppo trattato con eteplirsén (16,7%) rispetto ai dati di storia naturale (46,2%). Infine, a dicembre 2017, sono stati pubblicati i risultati sulla funzionalità respiratoria. Questi evidenziano un rallentamento nel declino della funzionalità respiratoria nei pazienti trattati rispetto ai dati di storia naturale. In particolare, l'analisi del FVC%p (Capacità Vitale Forzata percentuale del predetto) ha evidenziato una riduzione del 2,3% annua nel gruppo trattato con eteplirsén rispetto a un calo del 4,1% osservato in una coorte di storia naturale di età simile.

- **Studio di fase 3 di conferma PROMOVI (Studio 4658 -301)**

Si tratta di uno studio clinico di fase 3, in aperto, attualmente in corso negli Stati Uniti. L'obiettivo principale dello studio è fornire le evidenze, richieste dalla FDA, a conferma dell'efficacia di eteplirsén nei pazienti DMD trattabili con lo skipping dell'esone 51. Lo studio valuterà anche la sicurezza, alcuni biomarcatori e l'effetto a lungo termine di eteplirsén somministrato per un periodo di 96 settimane. Allo studio partecipano 160 pazienti DMD deambulanti, con un'età compresa tra i 7 e i 16 anni, in trattamento stabile con steroidi e con una funzionalità cardiaca e respiratoria stabile. Dei 160 partecipanti, 80 hanno una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 (gruppo di trattamento), mentre i restanti hanno una mutazione non trattabile con lo skipping di questo esone (gruppo di controllo). Il trial prevede una somministrazione intravenosa settimanale di eteplirsén al dosaggio di 30 mg/kg nei pazienti del gruppo di trattamento. I pazienti del gruppo di controllo non ricevono invece nessun trattamento, ma eseguono le valutazioni e i test funzionali previsti dallo studio. Al termine del trial, il confronto tra i dati raccolti nei due gruppi permetterà di definire l'efficacia di eteplirsén. Al termine delle 96 settimane di trattamento è prevista una fase di estensione dello studio durante la quale i partecipanti riceveranno eteplirsén per un periodo massimo di 48 settimane.



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



- **Studio di fase 2 nei pazienti tra i 6 e i 48 mesi (Studio 4658-102)**

Si tratta di uno studio di fase 2, in aperto, con dosaggio crescente, che si svolge in Europa (Regno Unito, Germania, Francia, Belgio e Italia). In Italia il centro clinico coinvolto è il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma. Lo studio mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia del trattamento con eteplirsen in pazienti Duchenne tra i 6 e i 48 mesi di età. Il trial è in corso e vi partecipano 12 pazienti DMD con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51. Lo studio durerà 96 settimane, durante le quali i pazienti riceveranno una somministrazione intrave-nosa settimanale di eteplirsen con un dosaggio crescente nel tempo.

- **Studio di fase 3 con eteplirsen ad alto dosaggio "MIS51ON"**

È uno studio diviso in due parti. La prima, in aperto e con aumento del dosaggio, valuterà la sicurezza e tollerabilità di due livelli elevati di eteplirsen in 8 pazienti. La seconda parte, che sarà in doppio cieco e coinvolgerà 144 pazienti, selezionerà una tra le due dosi elevate considerate e la confronterà con quella di eteplirsen a 30mg/kg. Lo studio coinvolgerà circa 152 pazienti, possono partecipare allo studio pazienti con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne tra i 7 e i 13 anni, deambulanti, in trattamento stabile con steroidi e con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51. Lo studio si svolgerà in Canada.

### **Chi finanzia gli studi?**

Gli studi clinici 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) (NCT01540409, NCT02255552, NCT03218995, NCT03992430) e sul sito di Parent Project aps [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).