

## RG6206- Fase 1/2, 2/3 | Italia, Regno Unito, Francia, Germania, Belgio, Olanda, Spagna, Svezia, Stati Uniti, Canada, Argentina, Australia, Giappone



RG6206, precedentemente nota come BMS-986089, è una molecola originariamente sviluppata da Bristol Myers Squibb (BMS), e attualmente dall'azienda farmaceutica Roche, per promuovere un aumento della massa muscolare. RG6206 ha come bersaglio la miostatina, una proteina prodotta principalmente dalle cellule muscolari che agisce limitando la crescita muscolare. Il legame della molecola sperimentale alla miostatina inibisce la funzione di quest'ultima e consente quindi al muscolo di aumentare la propria massa.

### Quali sono i dati preliminari?

I risultati di un trial clinico di fase 1 condotto in volontari sani adulti hanno indicato che la somministrazione di RG6206 è stata generalmente sicura e ben tollerata e che il trattamento è associato a un aumento del volume del muscolo della coscia dei partecipanti.

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

#### Studio clinico di fase 1/2

Si tratta di un trial di fase 1/2 randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo finalizzato a valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di dosaggi multipli crescenti di RG6206 in pazienti Duchenne. Il trial si è svolto negli Stati Uniti e in Canada. Lo studio, iniziato a dicembre 2015, è stato sospeso a novembre 2019. Il trial ha coinvolto 43 pazienti DMD deambulanti, di età compresa tra i 5 e i 10 anni e in trattamento stabile con steroidi. Lo studio era suddiviso in due parti: la prima, ha avuto una durata di 24 settimane e prevedeva un protocollo randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, con somministrazione di RG6206 o del placebo per via sottocutanea una volta a settimana. La seconda parte dello studio era invece in aperto e tutti i partecipanti ricevevano la molecola sperimentale per 48 settimane. All'inizio del 2018 sono stati presentati i risultati iniziali provenienti da questo studio. I dati raccolti hanno indicato l'assenza di problematiche legate alla sicurezza del trattamento ed hanno evidenziato, come atteso, una diminuzione nei livelli di miostatina attiva. I risultati dei test per immagini (DXA e MRI) hanno suggerito, inoltre, un effetto positivo del trattamento sulla massa muscolare e composizione del muscolo. Per quanto riguarda l'efficacia, non sono stati osservati cambiamenti significativi nella funzionalità nel gruppo trattato rispetto al placebo dopo 24 settimane, tuttavia il basso numero di partecipanti non ha permesso di trarre conclusioni affidabili su questo aspetto che era invece tra gli obiettivi principali del trial di fase 2/3 successivo.

#### Studio clinico di fase 2/3 - SPITFIRE

Questo studio, di tipo randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo aveva lo scopo di valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di RG6206 in pazienti DMD. Il trial ha arruolato 166 partecipanti con una diagnosi di Duchenne, di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, deambulanti e in trattamento con steroidi da almeno 6 mesi. Anche questo studio era suddiviso in due parti. La prima con una durata di 48 settimane, prevedeva un protocollo randomizzato in doppio cieco controllato con placebo in rapporto 2:1 (i pazienti che ricevevano il farmaco erano il doppio di quelli che ricevevano il placebo). Per le prime 48 settimane i partecipanti hanno ricevuto una somministrazione sottocutanea settimanale di RG6206 o del placebo. La seconda parte dello studio era, invece, in aperto e tutti i partecipanti ricevevano la molecola sperimentale per 48 settimane. Il trial si è svolto negli Stati Uniti, Canada, Argentina, Australia, Giappone e in alcuni paesi in Europa tra i quali l'Italia. I centri clinici coinvolti in Italia erano: Centro Clinico Nemo Ospedale Niguarda di Milano, Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma e Policlinico Universitario G. Martino di Messina. Il trial è stato sospeso a novembre 2019 in seguito alla revisione dei dati intermedi dello studio che doveva indicare se confermare o meno la prosecuzione del trial. La valutazione dei dati ha evidenziato che la possibilità di dimostrare un beneficio clinico di RG6202 in base all'endpoint primario (il cambiamento dal livello basale nel punteggio totale nella North Star Ambulatory Assessment (NSAA) rispetto al placebo) era altamente improbabile e per questo motivo l'azienda ha stabilito la chiusura sia di questo trial che dello studio di fase 1/2.