

16 settembre 2018

**Aggiornamenti sulla molecola RG6042 (precedentemente conosciuta con il nome di IONIS-HTT<sub>Rx</sub>): due studi clinici prenderanno il via entro la fine del 2018**

Alla Comunità Huntington

Desideriamo ringraziarvi per il costante sostegno e l'interesse nei confronti del farmaco sperimentale RG6042 nella malattia di Huntington (HD).

Negli scorsi mesi, insieme al nostro partner Ionis Pharmaceuticals, abbiamo collaborato e costruito il programma di sviluppo della molecola RG6042 e dei prossimi studi in collaborazione con le organizzazioni dei pazienti, gli operatori sanitari, le autorità regolatorie e i payers (interlocutori nazionali/regionali) di tutto il mondo. Siamo fiduciosi che RG6042 prosegua nello sviluppo clinico. Peraltro, come annunciato un mese fa, EMA ha attribuito al nostro farmaco sperimentale RG6042 la designazione di PRIME (PRiority Medicine), che permette di avere maggiori interazioni con l'Autorità Regolatoria e potenzialmente una procedura di valutazione accelerata.

**I prossimi passi del programma di sviluppo globale della molecola RG6042**

A conclusione della fase I/IIa dello studio, avvenuta nel dicembre 2017, ci sono ancora alcune domande che hanno bisogno di risposta prima che il farmaco sperimentale RG6042 possa potenzialmente essere approvato dalle autorità sanitarie dei paesi di tutto il mondo:

- Quali sono gli effetti sulla riduzione della proteina huntingtina mutata (mHTT), la proteina tossica ritenuta responsabile della malattia di Huntington, in un periodo di tempo più lungo delle 13 settimane di durata investigati nello studio di fase I/IIa?
- Il trattamento prolungato con RG6042 rallenta o blocca la progressione della malattia di Huntington?
- Possono emergere aspetti inattesi legati alla sicurezza di RG6042, qualora esso venga somministrato ad un numero maggiore di persone rispetto alle 46 persone che hanno partecipato alla fase I/IIa e per un periodo di tempo più lungo?
- Se fosse somministrato un dosaggio meno frequente rispetto alla dose mensile fino ad ora utilizzata nello studio di fase I/IIa, RG6042 sarebbe comunque efficace?

I nostri futuri studi sono stati disegnati al fine di rispondere a queste domande nel modo più rapido e robusto possibile, considerando il numero delle persone che hanno assunto il farmaco sperimentale RG6042 o il placebo.

## **Aggiornamento sugli studi clinici in corso e prossimi a partire**

Tutti e 46 i pazienti che hanno partecipato alla fase I/IIa stanno continuando a ricevere il farmaco sperimentale RG6042 nella fase 'estesa in aperto' condotta da Ionis. Questo studio ha l'obiettivo di verificare la sicurezza e la tollerabilità della dose longer-term (assunta per un periodo di tempo più lungo) del farmaco sperimentale RG6042 ed è condotto in nove Centri Clinici nella fase I/IIa dello studio in Canada, Germania e Regno Unito.

Due ulteriori studi clinici, condotti da Roche, cominceranno entro la fine del 2018.

Informazioni riguardo a questi studi sono state presentate lo scorso settembre 2018 all'Huntington's Community nel corso dell'European Huntington's Disease Network Plenary Meeting a Vienna.

### **1) Lo studio HD NATURAL HISTORY**

Si tratta di uno studio osservazionale della durata di 15 mesi che ha l'obiettivo di comprendere il ruolo della proteina huntingtina mutata nella progressione della malattia. Non è prevista alcuna somministrazione di farmaci in quanto l'obiettivo dello studio è quello di comprendere la naturale progressione della malattia di Huntington. Saranno coinvolti fino a 100 partecipanti con '**early manifest**' (**malattia manifesta in fase precoce**) (stadio I e II) in 17 Centri clinici in Canada, Germania, Regno Unito e Stati Uniti. L'inizio è previsto verso la fine del 2018.

### **2) Lo studio GENERATION HD1**

Sarà il primo studio di fase III al mondo a testare una molecola disegnata per ridurre i livelli della proteina huntingtina. Il disegno dello studio verrà sottomesso alle autorità regolatorie e ai comitati etici quest'anno. Questo studio valuterà l'efficacia e la sicurezza del farmaco sperimentale RG6042 somministrato una volta al mese o una volta ogni due mesi (bimestrale) per un periodo di tempo di 25 mesi (circa 2 anni).

- Questo studio globale coinvolgerà complessivamente fino a 660 pazienti con malattia di Huntington manifesta in 80-90 Centri clinici, in circa 15 Paesi in tutto il mondo. Ci aspettiamo che lo studio inizi alla fine del 2018 con i primi pazienti arruolati nel 2019.
- I pazienti saranno assegnati in modo casuale ad uno dei tre seguenti gruppi di trattamento:
  - al primo gruppo verrà somministrato mensilmente il farmaco RG6042;
  - al secondo gruppo verrà somministrato alternativamente farmaco/placebo, in pratica il paziente assumerà un mese il farmaco ed il mese successivo placebo, secondo questa sequenza fino al termine del trattamento;
  - al terzo gruppo verrà somministrato una volta al mese il placebo, una sostanza che assomiglia al farmaco studiato ma non contiene alcun principio attivo.

Questo significa che ogni due partecipanti allo studio che riceveranno RG6042, uno riceverà il placebo.

Lo studio ha come obiettivo quello di testare gli effetti potenziali di RG6042 rispetto al placebo, limitando nel contempo il numero di pazienti a cui sarà somministrato il placebo.

- Si tratta di uno studio in “doppio-cieco”, questo significa che né il partecipante, né lo sperimentatore o lo staff del Centro conosceranno a quale gruppo il partecipante sarà assegnato.

### **3) Futura fase di estensione in aperto dello studio (open-label extension study) per tutti i pazienti che avranno completato gli studi HD Natural History e Generation HD1**

Se sarà approvato dalle Autorità regolatorie e da Comitati Etici/Comitato Istituzionale di Revisione (IRB) e, se i dati supporteranno un ulteriore sviluppo del farmaco sperimentale RG6042, prevediamo di offrire una fase di estensione in aperto dello studio (open label extension study) che darebbe la possibilità a tutti i pazienti che hanno completato questi studi di ricevere RG6042 (senza alcun gruppo di controllo con placebo).

Il nostro team sta lavorando al fine di iniziare al più presto gli studi HD Natural History e Generation HD1 e comprendiamo quindi il vostro desiderio di avere informazioni più dettagliate in merito come, ad esempio, quali specifici Centri clinici saranno coinvolti, in quali Paesi e le date in cui gli studi inizieranno.

Le informazioni sui Paesi e sui Centri clinici saranno comunicate progressivamente nel corso del tempo.

Non appena un Centro sarà prossimo ad iniziare con il coinvolgimento dei primi pazienti, lo comunicheremo su [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) e, per il Nord America, anche su [HDTrialFinder.org](https://www.hdtrialfinder.org). Nelle pagine che seguono di questa lettera potete trovare informazioni aggiuntive sullo studio e le domande più frequenti relative allo studio.

Il nostro team comprende perfettamente l'urgenza con la quale le famiglie coinvolte stanno aspettando un farmaco che possa rallentare o fermare la progressione della malattia di Huntington. Tuttavia, siccome la malattia di Huntington richiede un impegno maggiore rispetto a quella che è la capacità del nostro programma di sviluppo clinico, sappiamo che non sarà possibile coinvolgere tutti i Paesi, i Centri clinici né tutti i pazienti che aspirano a partecipare. Vi chiediamo di comprendere che gli studi clinici sono disegnati al fine di fornire alle Autorità i dati richiesti così che sia possibile dimostrare, il più velocemente possibile, il rischio-beneficio di RG6042.

Il nostro team intende fornire risposte alle domande scientifiche e completare con velocità gli studi su RG6042 con il rigore necessario. L'obiettivo ultimo è che le Autorità sanitarie approvino l'immissione in commercio del farmaco e lo rendano disponibile al resto dell'Huntington Community – un obiettivo che condividiamo con te, con la Huntington Community globale.

Contiamo di fornirvi ulteriori aggiornamenti per la fine dell'anno e vi ringraziamo della vostra costante collaborazione.

*Menguyen*

Mai-Lise Nguyen, on behalf of the Roche HD team  
Patient Partnership Director, Rare Diseases Roche Pharma Research & Early  
Development / Roche Innovation Centre Basel, Switzerland

### Sintesi degli studi Roche.

Ulteriori dettagli sugli studi saranno pubblicati su [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) e, per il Nord America, anche su [HDTrialFinder.org](http://HDTrialFinder.org)  
non appena le informazioni saranno confermate

	<b>Studio HD Natural History</b>	<b>Studio GENERATION HD1</b>
<b>Obiettivo</b>	Studio osservazionale volto a comprendere meglio il ruolo che la proteina huntingtina mutata svolge nella progressione della malattia in pazienti 'early manifest' (con malattia di Huntington manifesta in fase precoce)	Studio farmacologico globale di fase III per valutare efficacia e sicurezza della molecola RG6042 in pazienti con malattia di Huntington manifesta
<b>Stato dello studio</b>	Inizio atteso: fine del 2018	Inizio atteso: fine del 2018, con pazienti che iniziano ad essere arruolati nel 2019, previa approvazione delle Autorità regolatorie e dei Comitati Etici
<b>Numero e tipologia di di pazienti</b>	Fino a 100 'early manifest' (con malattia di Huntington manifesta in fase precoce) di età compresa tra i 25 e i 65 anni	Fino a 660 pazienti con malattia di Huntington manifesta di età compresa tra i 25 e i 65 anni
<b>Numero di Centri clinici</b>	Fino a 17 Centri in Canada-Germania-Regno Unito-Stati Uniti. <i>I Centri verranno comunicati progressivamente nel corso del tempo una volta che ciascun sito sarà pronto per arruolare partecipanti</i>	80-90 Centri in circa 15 paesi nel mondo <i>I Paesi e i Centri verranno comunicati progressivamente nel corso del tempo una volta che ciascun sito sarà pronto per arruolare partecipanti</i>
<b>Informazioni generali sullo studio e impegno richiesto ai pazienti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I partecipanti non riceveranno alcun farmaco in questo studio osservazionale in quanto l'obiettivo dello studio è comprendere la naturale progressione della malattia di Huntington e le variazioni del livello della proteina huntingtina</li> <li>• I partecipanti saranno monitorati per 15 mesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La partecipazione allo studio prevede un trattamento della durata di 25 mesi (circa 2 anni) più follow-up</li> <li>• I partecipanti saranno assegnati in modo casuale ad uno di questi tre gruppi: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ al primo gruppo (220 partecipanti) RG6042 verrà somministrato mensilmente;</li> <li>○ al secondo gruppo verrà somministrato</li> </ul> </li> </ul>

attraverso procedure che comprendono un'iniezione lombare (4 volte per tutta la durata dello studio), risonanza magnetica, esami del sangue, esame neurologico, uso di tecnologie digitali di monitoraggio.

- E' consigliata (ma non obbligatoria) la partecipazione di un 'accompagnatore' che prenda parte allo studio insieme al paziente – per fornire supporto e contribuire alla raccolta dei dati.

alternativamente RG6042/placebo, in pratica il paziente assumerà un mese il farmaco ed il mese successivo placebo, secondo questa sequenza fino al termine del trattamento;

- al terzo gruppo (220 partecipanti) verrà somministrato il placebo (una sostanza che assomiglia al farmaco studiato ma non contiene alcun principio attivo) una volta al mese.
- Lo studio è in “doppio-cieco”, questo significa che né il partecipante, né lo sperimentatore o lo staff del Centro conosceranno a quale gruppo il partecipante sarà assegnato.
- Indipendentemente da quale sia il gruppo di appartenenza, tutti i partecipanti saranno sottoposti alle stesse procedure mensili, inclusa un'iniezione lombare, in modo che possa essere mantenuta l'integrità dello studio.
- E' consigliata (ma non obbligatoria) la partecipazione di un 'accompagnatore' che prenda parte allo studio insieme al paziente – per fornire supporto e contribuire alla raccolta dei dati.

## [Risposte alle domande più frequenti](#)

### **Cosa succederà dopo?**

Il nostro team sta lavorando velocemente per completare la messa a punto di tutto quanto necessario per dare avvio a questi prossimi studi, incluso ottenere le approvazioni necessarie (dalle Autorità regolatorie e da Comitati Etici/Comitato Istituzionale di Revisione (IRB) di ogni Centro clinico), formare il personale dei Centri e fornire loro i materiali e le risorse sulle procedure dello studio e soprattutto assicurare un'altra qualità e la fornitura del farmaco. I dettagli degli studi saranno pubblicati online su [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) e, per il Nord America, anche su [HDTrialFinder.org](http://HDTrialFinder.org) non appena le informazioni saranno confermate.

### **Cosa significa “early manifest HD” e “manifest HD”?**

Il paziente ‘early manifest’ (con malattia di Huntington manifesta in fase precoce) presenta sintomi motori (di movimento) ma è in grado di vivere a casa e di occuparsi di sé e, in generale, è anche in grado di lavorare; questa situazione corrisponde allo stadio I/II della scala Total Functional Capacity (TFC), una misura clinica comunemente utilizzata nella ricerca sulla malattia di Huntington.

‘Manifest HD’ è un termine più ampio, che include stadi della malattia di Huntington moderati o più avanzati. Queste persone possono vivere a casa ma potrebbero avere piccole difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane; questo generalmente corrisponde agli stadi I, II e ad alcuni stadi III della scala TFC.

### **Come posso capire se io/una persona a me cara può partecipare a uno degli studi clinici?**

Lo studio osservazionale HD Natural History coinvolgerà partecipanti con malattia di Huntington manifesta in fase precoce di età compresa tra i 25 e i 65 anni e che rispondono ad ulteriori criteri di selezione/eleggibilità, indicati nel protocollo dello studio.

Lo studio pianificato di fase III, Generation HD1, con età compresa tra i 25 e i 65 anni e che rispondono a criteri di idoneità aggiuntivi.

I pazienti interessati allo studio Generation HD1 devono anche sentirsi in grado di affrontare uno studio che dura 25 mesi ed avere il supporto del loro medico specialista nella malattia di Huntington e del responsabile dello studio clinico del Centro.

Ulteriori dettagli degli studi, compresi criteri di inclusione ed esclusione, saranno pubblicati su [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) e, per il Nord America, anche su [HDTrialFinder.org](http://HDTrialFinder.org) così come condivise con gli operatori sanitari che si occupano della malattia di Huntington.

La incoraggiamo a parlare con il medico specialista nella malattia di Huntington suo/del suo caro, per discutere su cosa potrebbe essere meglio per la propria situazione. Il suo medico specialista nella malattia di Huntington potrà anche contattare Roche Medical Information nel Paese dove esercita per avere ulteriori informazioni in merito.

## **Perchè condurre uno studio osservazionale?**

Lo studio osservazionale HD Natural History ci aiuterà a comprendere meglio il ruolo della proteina huntingtina mutata nella progressione naturale della malattia, incluso come i livelli di questa proteina cambiano nel corso del tempo in assenza di trattamenti farmacologici. Lo studio coinvolgerà pazienti con un profilo simile, ad esempio per quanto attiene la lunghezza di ripetizioni del codone CAG e l'età, ed includerà tutti coloro i quali partecipano alla fase di estensione in aperto dello studio in corso. (ongoing open-label extension study).

## **Come vengono selezionati i Centri clinici?**

Sulla base di una serie di fattori, per esempio l'esperienza nella conduzione di studi sperimentali sulla malattia di Huntington, l'adeguatezza delle infrastrutture di cui dispongono per condurre lo studio così come le normali attività svolte nel Centro, la capacità di rendere operativo lo studio nel modo più veloce e completo possibile, il numero di pazienti che seguono, la localizzazione geografica.

Qualora il suo Ospedale/Clinica o Centro specializzato nella malattia di Huntington non sia stato selezionato, questo non deve in alcun modo farla dubitare della qualità che viene riconosciuta a molti Centri di eccellenza così come a molti fornitori di servizi di assistenza specializzati nel trattamento della malattia di Huntington che sono presenti in tutto il mondo. La malattia di Huntington richiede un impegno maggiore rispetto a quella che è la capacità del nostro programma di sviluppo clinico. Gli studi clinici sono stati disegnati al fine di fornire alle Autorità i dati richiesti così che sia possibile dimostrare, il più velocemente possibile, il rischio-beneficio di RG6042. L'obiettivo ultimo è che le Autorità sanitarie approvino l'immissione in commercio del farmaco RG6042 e lo rendano disponibile al resto dell'Huntington Community

## **È possibile avere una lista dei Centri clinici che saranno selezionati?**

I Centri saranno comunicati progressivamente nel corso del tempo, ad esempio quando che saranno state predisposte le infrastrutture del Centro e si sarà riusciti ad ottenere le approvazioni (dalle Autorità sanitarie e da Comitati Etici/Comitato Istituzionale di Revisione (IRB) e i Centri saranno vicini ad iniziare il coinvolgimento dei partecipanti. In tutti gli studi clinici, è possibile che un Centro non coinvolga alcun partecipante. Ciò può accadere per diversi motivi, per questo motivo non vogliamo alimentare aspettative né speranze.

## **Che succede se nella zona in cui vivo non è stato selezionato alcun Centro? Posso trasferirmi per partecipare allo studio?**

Gli studi clinici sono soggetti a leggi e regolamentazioni internazionali, nazionali e locali. In aggiunta, fattori quali le politiche istituzionali del Centro, l'assicurazione sanitaria e l'onere della trasferta potrebbero incidere sulla possibilità che lei possa essere trasferito ed accettato in uno dei Centri coinvolti nello studio clinico. L'inclusione e la partecipazione allo studio sono decise dal responsabile/referente dello studio di



ogni Centro, il quale terrà in considerazione tutti questi fattori e potrebbe voler parlare direttamente con lei o con il suo medico specialista nella malattia di Huntington per avere maggiori informazioni.

Qualora il suo Ospedale/Clinica o Centro specializzato nella malattia di Huntington non sia stato selezionato, questo non deve in alcun modo farla dubitare della qualità che viene riconosciuta a molti Centri di eccellenza così come a molti fornitori di servizi di assistenza specializzati nel trattamento della malattia di Huntington che sono presenti in tutto il mondo. La malattia di Huntington richiede un impegno maggiore rispetto a quella che è la capacità del nostro programma di sviluppo clinico. Gli studi clinici sono stati disegnati al fine di fornire alle Autorità i dati richiesti così che sia possibile dimostrare, il più velocemente possibile, il rischio-beneficio di RG6042. L'obiettivo ultimo è che le Autorità sanitarie approvino l'immissione in commercio del farmaco RG6042 e lo rendano disponibile al resto dell'Huntington Community

### **E' possibile assumere il farmaco sperimentale RG6042 al di fuori degli studi clinici?**

Attualmente è possibile assumere RG6042 solo attraverso la partecipazione ad uno studio clinico in quanto il rischio-beneficio di RG6042 non è ancora completamente noto. Questo vuol dire che, al momento, non possiamo sovvenzionare richieste di pre-approvazione, uso compassionevole e "right-to-try". Quando la nostra conoscenza sul rischio-beneficio di RG6042 aumenterà, rivaluteremo questa nostra posizione.

### **I vostri studi riguardano 'early manifest' e 'manifest HD'. Prevedete di studiare RG6042 anche in altre popolazioni di pazienti (ad esempio nella malattia di Huntington ad esordio giovanile o i 'pre-manifest' o 'prodromici'?**

Siamo a conoscenza che esiste un bisogno medico molto consistente per il trattamento della malattia di Huntington in particolare per persone che convivono con forme severe della malattia come la malattia di Huntington ad esordio giovanile. Consultandoci con gli esperti della Huntington's Community, il nostro team esplorerà l'uso potenziale di RG6042 in ulteriori popolazioni di pazienti rispetto alla malattia di Huntington manifesta, una volta che sarà disponibile un sufficiente rationale scientifico e di sicurezza.

### **In che modo assicurerete il rigore scientifico della fase III di GENERATION HD1?**

Una volta ottenute le approvazioni dalle Autorità sanitarie e da Comitati etici/Comitato Istituzionale di Revisione (IRB), lo studio GENERATION HD1 sarà:

- **Multicentrico:** verrà condotto in più Centri clinici da diversi sperimentatori e diversi staff;
- **Randomizzato:** l'assegnazione ai partecipanti del principio attivo o del placebo sarà casuale e non in base ad una scelta. In base al disegno dello studio, ogni due partecipanti che riceveranno in modo casuale RG6042, una riceverà placebo;

- **In “doppio-cieco”**: né i partecipanti né lo sperimentatore né lo staff del Centro clinico sapranno a quale gruppo sarà assegnato il partecipante (trattamento o placebo);
- **Con gruppo di controllo-placebo**: il farmaco sperimentale, in questo caso RG6042, sarà messo a confronto con il placebo.

La coesistenza di tutte queste condizioni rappresenta il modo più rigoroso per condurre qualsiasi studio di ricerca clinica, al fine di garantire risultati imparziali.

### **Cosa è il placebo nello studio GENERATION HD1 e perché viene usato?**

Il placebo che sarà utilizzato nello studio GENERAZIONE HD1 è una sostanza del tutto inattiva. Avrà lo stesso aspetto del farmaco sperimentale RG6042 (un liquido trasparente) e verrà iniettato nel corpo utilizzando la stessa procedura intratecale (con un'iniezione lombare) senza contenere però alcun principio attivo.

Mentre entriamo nella fase finale dello sviluppo clinico con lo studio globale di Fase III nella malattia manifesta di Huntington, è importante determinare se effetti potenziali del farmaco sperimentale o preoccupazioni circa la sua sicurezza osservati nel corso dello studio siano realmente dovuti al trattamento con RG6042 o siano invece causati da altri effetti (ad esempio, le aspettative delle persone coinvolte nello studio clinico). Questa è un'informazione cruciale da fornire alle Autorità per aiutarli a determinare il rischio-beneficio del trattamento con RG6042.