



UNIVERSITY & RESEARCH
HOSPITALS

**PUNTO DI ASCOLTO TRA MALATI MIOTONICI,
MEDICI E RICERCATORI**

Aula Magna, IRCCS Policlinico San Donato
Piazza E. Malan, 1 – San Donato Milanese

Sabato 12 Novembre 2016

Il Trial clinico per la DM1

Prof. Giovanni Meola



**I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO**



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

Cosa è un trial clinico?

uno studio **farmacologico, biomedico o salute-correlato** effettuato sull'uomo che segue dei protocolli ben definiti



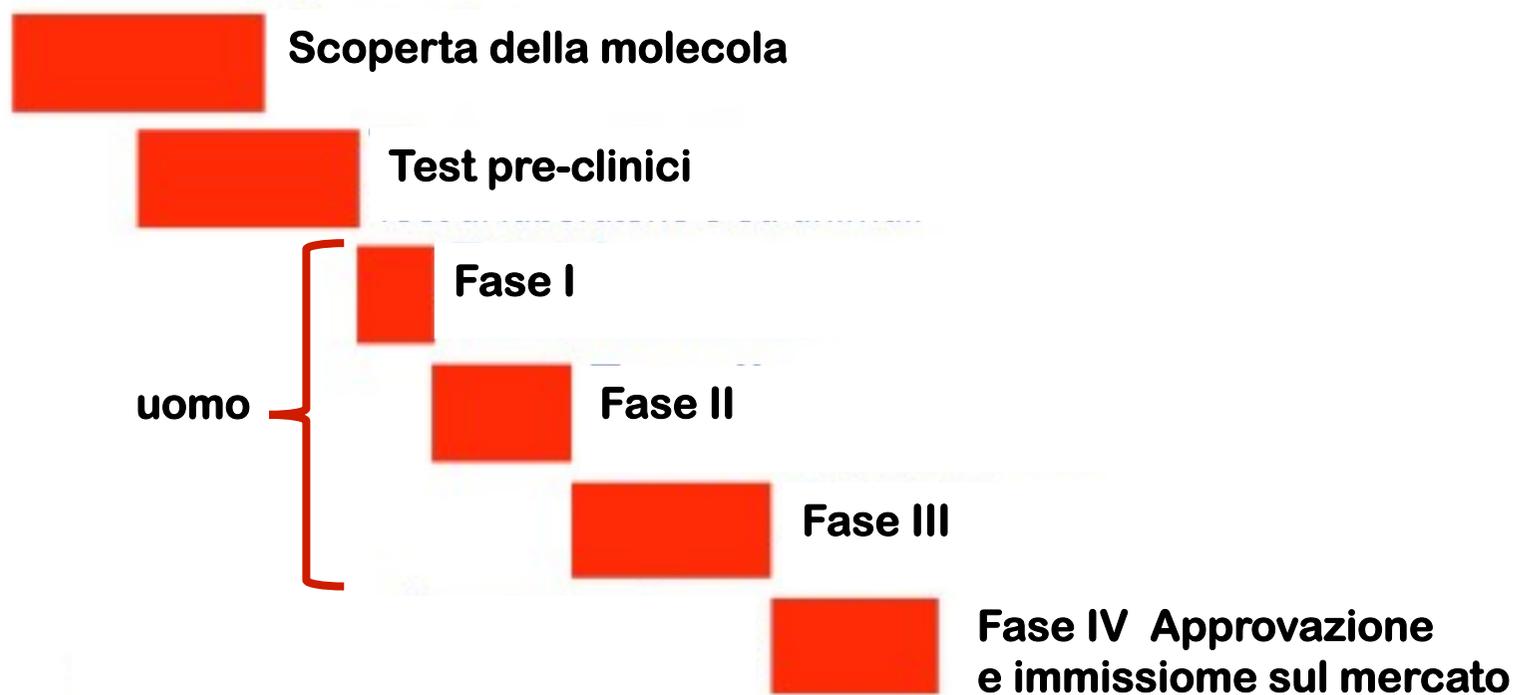
lo scopo ultimo è quello di verificare che una nuova terapia sia **sicura, efficace e migliore** di quella normalmente impiegata e correntemente somministrata

è suddiviso in due parti: - **fase pre-clinica sperimentale**
- **fase I-IV sull'uomo**



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

Le fasi di un trial





FASE PRE-CLINICA

- Test eseguiti in laboratorio **sulle cellule** (*in vitro*)
su modelli animali (*in vivo*).

Scopo:

1. testare se la molecola può essere efficace come «farmaco»
2. studiare la stabilità chimica della molecola in modelli biologici
3. formulare un dosaggio per iniziare a sperimentare nell' uomo



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

FASE I

➤ Test su **volontari sani** (50-100)

Scopo:

1. Individuare la **dose massima tollerabile** nell' uomo
2. individuare quale è **la via di somministrazione** più efficace.
3. testare la sicurezza identificando gli **effetti collaterali**
4. misurare la **farmacocinetica** = livelli plasmatici del farmaco nel tempo



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

FASE II

➤ Test su un **numero ristretto di pazienti** scelti sulla base di criteri di inclusione ed esclusione molto restrittivi per rendere la coorte omogenea.

Scopo

1. Individuare il dosaggio ottimale per i pazienti
2. verificare la tollerabilità e l'efficacia



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

FASE III

➤ Test su un **gruppo ampio di pazienti**

Scopo

dimostrare il vantaggio terapeutico del farmaco



confronto verso **placebo** (sostanza che viene somministrata al paziente come farmaco, ma che in realtà è priva di principi attivi) o **farmaco** di riconosciuta efficacia



in cieco

il paziente o lo sperimentatore non sono a conoscenza se si sta somministrando farmaco o placebo

in doppio-cieco

sia il paziente che lo sperimentatore non sono a conoscenza se si sta somministrando farmaco o placebo



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

FASE IV

- immissione in commercio del farmaco

Scopo

Farmacovigilanza = studi osservazionali per la segnalazione di reazioni indesiderate e impreviste

controllo da parte della FDA e di altri enti europei



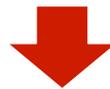
I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

Trial clinico DM1

Nel 2012

IONIS Pharmaceuticals in collaborazione con la **Biogen Idec**
ha ottenuto la licenza per sviluppare e commercializzare un nuovo farmaco
per la DM1

oligonucleotide antisenso = IONIS-DMPK2.5_{Rx}

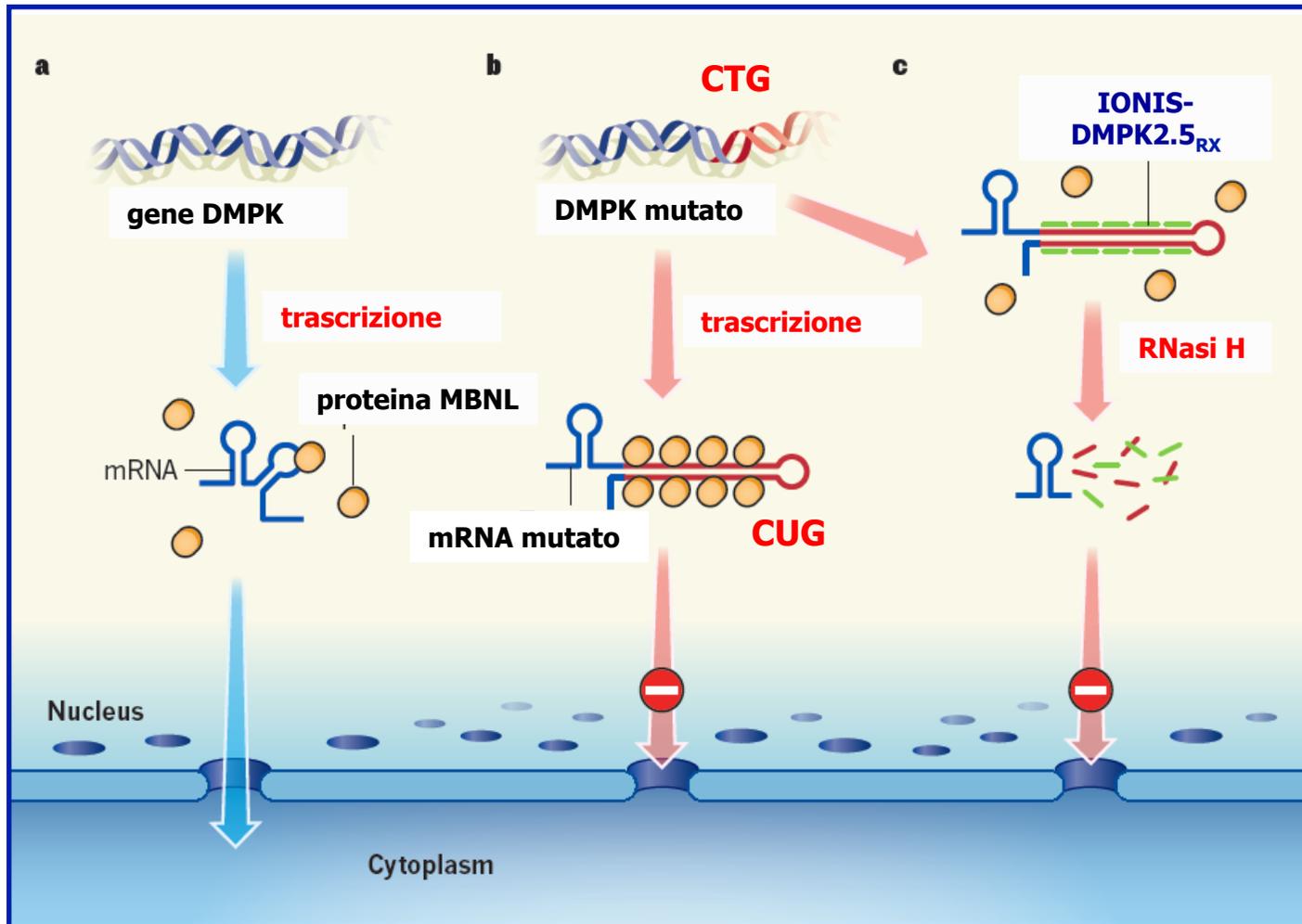


sono piccole molecole che hanno la caratteristica di essere complementari ad una determinata sequenza nucleotidica e, legandosi a questa in modo specifico, bloccano il suo successivo processamento all'interno della cellula



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

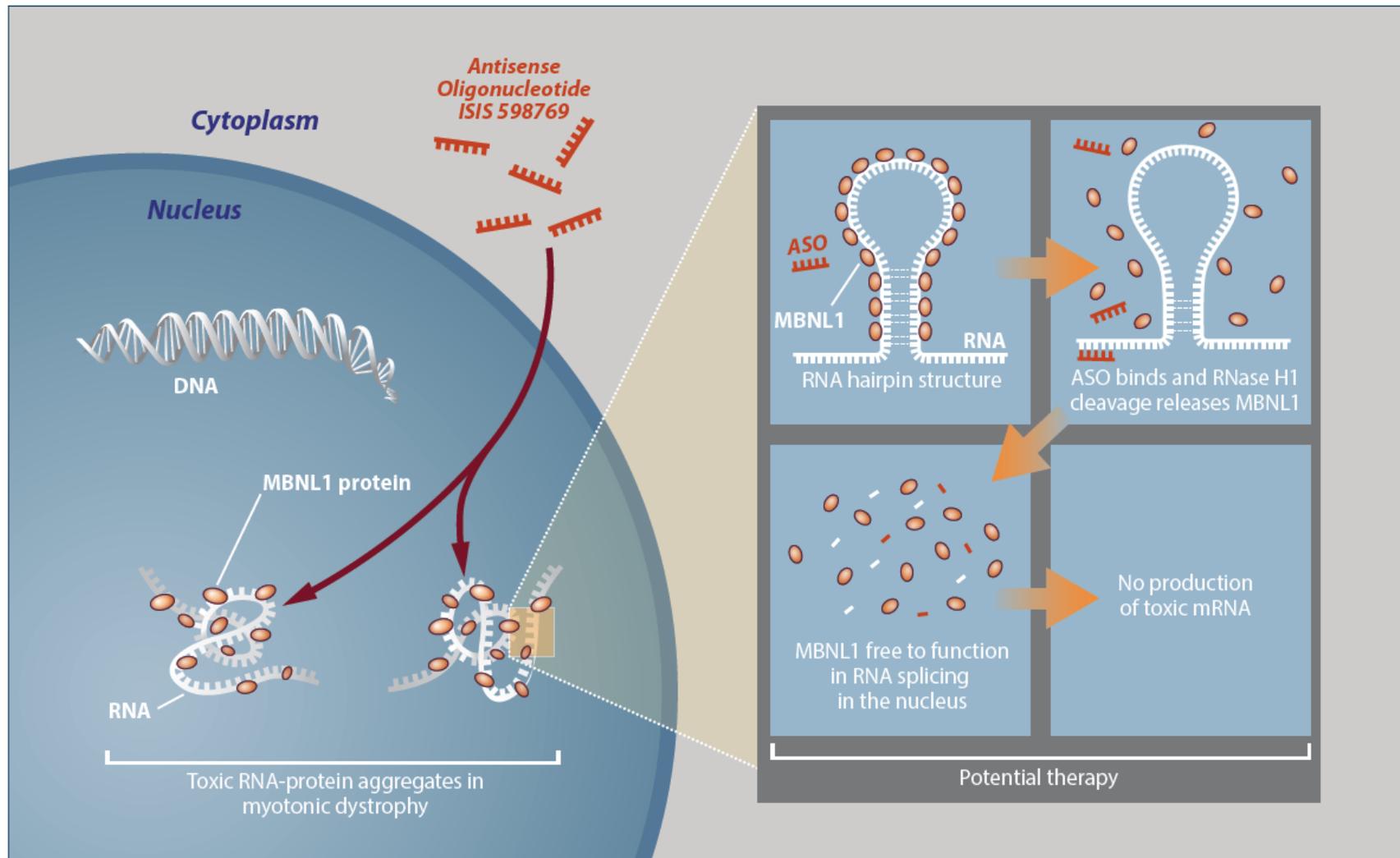
Terapia mediante IONIS-DMPK2.5_{RX}





I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

Terapia mediante IONIS-DMPK2.5_{RX}





I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

IONIS-DMPK_{RX}: Fase I- Uomo

- testato su **volontari sani**
- test effettuato in cieco e random
- 4 gruppi che hanno ricevuto il farmaco
- dosi: 100 mg, 200 mg, 300 mg e 400mg
- dose singola per iniezione sottocutanea
- i soggetti sono stati monitorati per 28 giorni



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

Trial clinico IONIS-DMPK 2.5_{Rx}

<http://www.ionispharma.com>

Dicembre 2014 la IONIS
Pharmaceuticals ha
annunciato l'inizio della
sperimentazione
dell'IONIS-DMPK2.5_{Rx} nei
**pazienti con Distrofia
Miotonica di tipo 1**



**attualmente il trial si
trova in fase II**

Pipeline

Clinical | Preclinical

Severe & Rare >

Drug	Target	Partner	Indication	P1	P2	P3	C
KYNAMRO®	ApoB-100	Kastle	Homozygous FH	█	█	█	█
Alicaforsen	ICAM-1	Atlantic	Pouchitis	█	█	█	█
IONIS-TTR _{Rx}	TTR	GSK	Familial Amyloid Polyneuropathy	█	█	█	
SPINRAZA™ (nusinersen)	SMN2	Biogen	Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy	█	█	█	
SPINRAZA™ (nusinersen)	SMN2	Biogen	Later-onset Spinal Muscular Atrophy	█	█	█	
Volanesorsen	ApoCIII	Ionis/Akcea	Familial Chylomicronemia Syndrome	█	█	█	
Volanesorsen	ApoCIII	Ionis/Akcea	Familial Partial Lipodystrophy	█	█	█	
IONIS-DMPK-2.5 _{Rx}	DMPK	Biogen	Myotonic Dystrophy Type 1	█	█		
IONIS-HTT _{Rx}	HTT	Roche	Huntington's Disease	█	█		



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

IONIS-DMPK_{RX}: Fase II- Pazienti DM1

Sono stati reclutati 32 pazienti in 8 centri negli USA:
pazienti tra i 20 e i 55 anni di entrambi i sessi

Criteria di Inclusione

- Conferma genetica di DM1 con ripetizione CTG ≥ 100
- Esordio della malattia dopo i 12 anni
- Miotonia clinica evidente
- In grado di camminare per almeno 25 metri

Criteria di Esclusione

- Presenza di alcuni tipi di tumori maligni
- Trattamento con altri farmaci in studio
- Trattamenti precedenti con oligo antiseno
- Abuso di droghe o alcool
- Ritardo di sviluppo, disabilità cognitive e manifestazioni neuropsichiatriche
- Impianti di pacemaker o defibrillatori
- Disfunzioni cardiache importanti
- Trattamento con antimiotonici



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

IONIS-DMPK_{Rx}: Fase II- Pazienti DM1

Sono stati reclutati 32 pazienti in 8 centri negli USA:
pazienti tra i 20 e i 55 anni di entrambi i sessi

IONIS-DMPK_{Rx} STUDY TEAMS

<u>University of Rochester</u>	<u>University of Utah</u>	<u>Kansas University</u>	<u>Ohio State University</u>	<u>Stanford</u>	<u>Kennedy Krieger</u>	<u>University of Florida</u>	<u>Ionis Pharmaceuticals, Inc.</u>
Richard Moxley	Nicholas Johnson	Richard Barohn	John Kissel	John Day	Doris Leung	Tetsuo Ashizawa	Amy Engel
Charles Thornton	Russell Butterfield	Jeffrey Statland	William Arnold	Sarada Sakamuri	Kathryn Wagner	S.H. Subramony	Matt Buck
Kate Eichinger	Melissa Dixon	Mazen Dimachkie	Stanley Iyadurai	Neelam Goyal	William Reid Thompson III	Guangbin Xia	Laurence Gamelin
Chad Heatwole	Susan Bonner	Mamatha Pasnoor	Julie Agriesti	Bona Purse	Carla Grosmann	Phuong Deleyrolle	Steve Bradley
Liz Leubbe	Caren Trujillo	Maureen Walsh	Filiz Muharrem	Jennifer Perez	Genila Bibat	Desmond Zeng	Viola Kam
Jeanne Dekdebrun	Heather Hayes	Nicole Jenci	Sharon Chelnick	Jason Hardage	Nikia Stinson	Aika Konn	Bryan Tayefeh
	Evan Pusillo	Melissa Currence	Wendy King	Tina Duong	Carly Maticchak Stock	Alison Barnard	Steve Hughes
	Deanna DiBella	Laura Herbelin	Wendy Koesters	Richard Gee		Donovan Lott	Jeese Kwoh
			Matthew Yankie				

INC Research Team

Kim Warren
Lynda Miller

Biogen

Myotonic Dystrophy Foundation

The patients and families
who participated in the study



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

IONIS-DMPK2.5_{RX}: Fase II- Pazienti DM1

Sono state verificate **la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica** di diverse dosi del farmaco 100mg, 200mg, 300 mg, 400mg



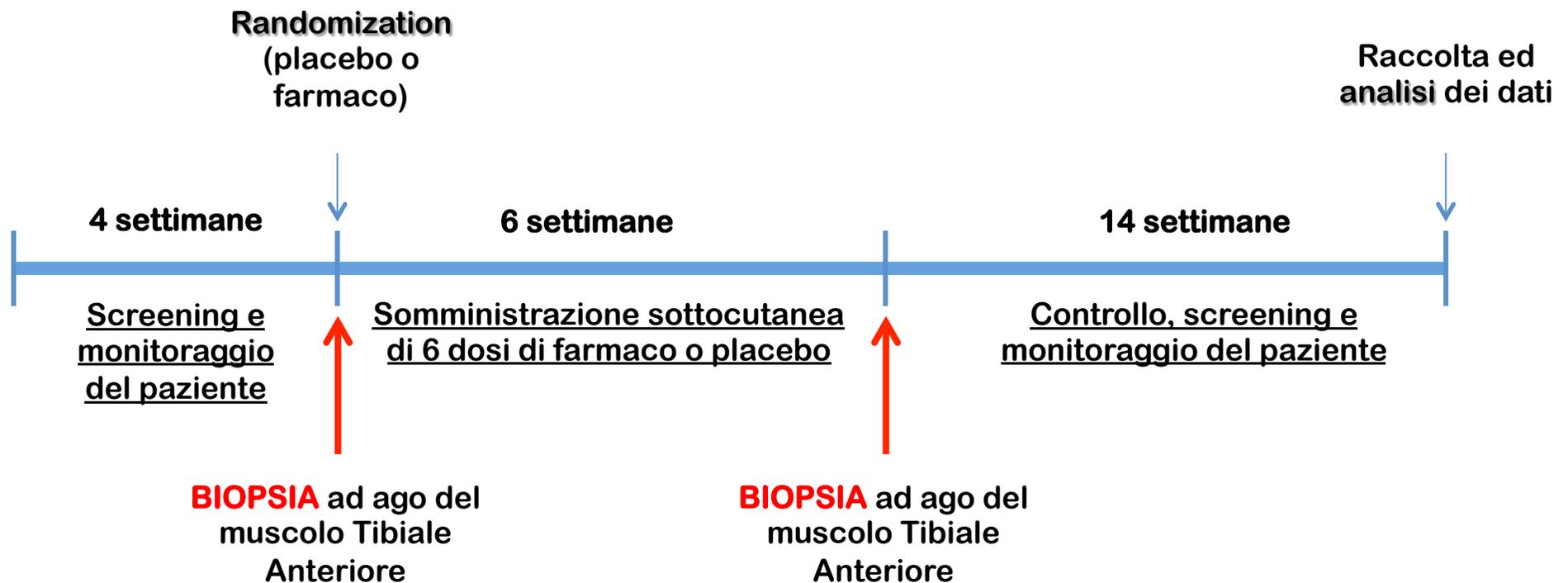
- I pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi (**gruppo sperimentale**) a ciascuno dei quali è stato somministrato sottocute una concentrazione di IONIS DMPK2.5RX
- Per ogni gruppo, 2 pazienti (**gruppo di controllo**) ricevevano sottocute il placebo

nè i pazienti nè i ricercatori sanno chi ha ricevuto il farmaco o il placebo
doppio cieco



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

IONIS-DMPK2.5_{RX}: Fase II- Pazienti DM1





I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

Biopsia ad ago tibiale anteriore



H: 2,5 cm
Ø: 0,4 cm

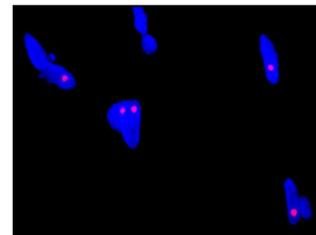
- Poco invasiva
- Rapida
- Ripetibile nel tempo
- No punti sutura

Analisi
istopatologica



quadro distrofico

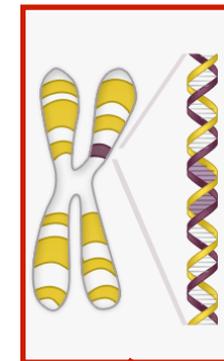
FISH



Numero dei foci

livelli di espressione
di mRNA tossico

analisi biomolecolari



ripristino di corretti
splicing alternativi



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

Controllo, screening e monitoraggio del paziente

- **Test muscolari:** Test muscolare manuale, Test muscolare quantitativo
- **Test per la Miotonia:** elettromiografia, Test dell'impugnatura, Test dell'apertura delle mani
- **Test funzionali:** Test della camminata di 6 minuti, corsa/camminata di 9 metri, salita e discesa di 4 gradini
- **Esiti riportati dal paziente:** Indice di stato di salute, SF-36, CGI-I



I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

Fase II- Pazienti DM1 è conclusa

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02312011>

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Search for studies:
Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"
[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

Now Available: [Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting](#)

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

Home > Find Studies > Study Record Detail Text Size ▾

A Safety and Tolerability Study of Multiple Doses of ISIS-DMPKRx in Adults With Myotonic Dystrophy Type 1

This study has been completed.

Sponsor:
Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Information provided by (Responsible Party):
Ionis Pharmaceuticals, Inc.

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02312011

First received: December 4, 2014
Last updated: November 2, 2016 ←
Last verified: September 2016
[History of Changes](#)

[Disclaimer](#) [? How to Read a Study Record](#)

▶ Purpose

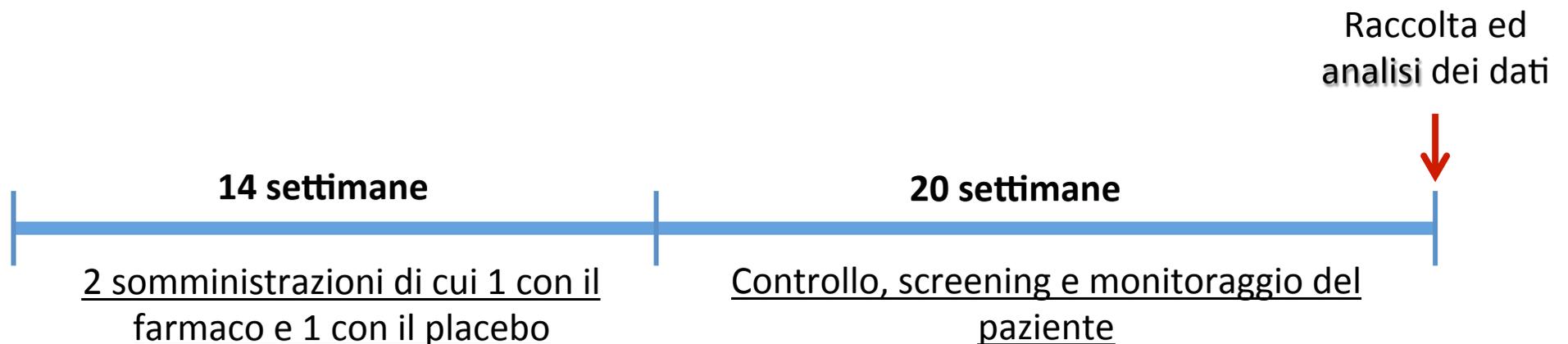
This study will test the safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple escalating doses of ISIS-DMPKRx administered subcutaneously to adult patients with DM1.

Condition	Intervention	Phase
Myotonic Dystrophy Type 1	Drug: IONIS-DMPKRx	Phase 1



AMO-02-MD-2-001: Fase II- Pazienti DM1

- E' in fase di conclusione la fase 1/2a di un **nuovo trial clinico** che ha avuto inizio in **Gran Bretagna** sponsorizzato dalla **Amo Pharma Ltd**
- **Tideglusib** è il farmaco utilizzato in questo studio ed è un **inibitore della proteina GSK3 β** la cui attività si è vista essere aumentata nei pazienti DM1
- **Criteri di inclusione**: esordio della malattia in **età inferiore ai 12 anni**
pazienti adolescenti e adulti affetti dalla forma congenita o giovanile della DM1
- Questo farmaco dovrebbe riuscire a migliorare sia il fenotipo muscolare della patologia che quello cognitivo





I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO

RINGRAZIAMENTI

medici



biologi

Dott.ssa Barbara Fossati

Dott. ssa Elisa Brigonzi

Dott. Michele Cavalli

Dott. Giovanni Arpa

Dott. Andrea Marchesi

Dott.ssa Rosanna Cardani

Dott.ssa Laura V Renna

Dott.ssa Francesca Bosè

Dott.ssa Elena Canali

Dott. Nicola Ferrari

.....e tutti i componenti
del gruppo del Prof. Meola

