

## IDEBENONE (PULDYSA) - Fase 3 | Italia, Spagna, Regno Unito, Austria, Belgio, Francia, Germania, Olanda, Svezia, Svizzera, Ungheria, Irlanda, Stati Uniti, Israele



Puldysa è il nuovo nome commerciale di idebenone per l'indicazione nella Duchenne proposto dall'azienda svizzera Santhera Pharmaceuticals e precedentemente noto alla comunità come Raxone. L'idebenone, è una piccola molecola per uso orale, prodotta dall'azienda, che mira a preservare la funzionalità respiratoria nei pazienti Duchenne mediante la sua capacità di agire a livello dei mitocondri, le centrali energetiche cellulari, nel processo di produzione di energia. L'idebenone è anche un potente anti-ossidante e può pertanto ridurre lo stress ossidativo cellulare caratteristico della DMD.

### Quali sono i dati preliminari?

Ad aprile 2015 sono stati pubblicati sulla rivista scientifica "The Lancet" i risultati principali dello studio di fase 3 con idebenone, denominato DELOS, che ha coinvolto 64 pazienti DMD, di età compresa tra i 10 e i 18 anni, deambulant e non, e che non stavano assumendo steroidi. L'obiettivo del trial era quello di valutare la sicurezza, la tollerabilità e gli effetti relativi alla somministrazione di idebenone dopo 52 settimane di trattamento sulla funzionalità polmonare. I risultati presentati in questa prima pubblicazione, e quelli diffusi nelle pubblicazioni successive, hanno evidenziato che il trattamento con idebenone riduce significativamente il declino annuale della perdita della funzionalità respiratoria. I pazienti trattati, inoltre, hanno mostrato un rischio minore di complicazioni broncopolmonari includendo un minor numero di ricoveri causati da tali complicazioni e una minore necessità di trattamento antibiotico sistemico, rispetto ai pazienti trattati con il placebo. Il trattamento è risultato sicuro e ben tollerato. A febbraio 2019 sono stati presentati i dati relativi ad uno studio a lungo termine, denominato SYROS, condotto su 18 dei 64 ragazzi che avevano completato lo studio DELOS e che hanno continuato ad assumere il farmaco tramite i Programmi di Accesso Precoce (EAPs) per un periodo di tempo fino a 6 anni (periodo medio di 4,2 anni). L'obiettivo dello studio era di valutare l'evoluzione a lungo termine della funzione respiratoria in pazienti che sono rimasti in trattamento con idebenone, rispetto al loro periodo precedente senza idebenone. I risultati presentati, successivamente anche pubblicati sulla rivista scientifica "Neuromuscular Disorders", hanno evidenziato che il trattamento a lungo termine con idebenone riduce il tasso annuale di declino della funzionalità respiratoria e che tale tasso si mantiene stabile anno dopo anno per tutta la durata del trattamento rispetto a pazienti di controllo in base ai dati di storia naturale.

### Iter regolatorio

Santhera ha sottoposto all'autorità regolatoria europea EMA una richiesta di autorizzazione alla commercializzazione per idebenone (con il nome commerciale Raxone) per il trattamento della disfunzione respiratoria nei pazienti Duchenne che non stanno assumendo glucocorticoidi, a settembre 2017. La richiesta ha ricevuto parere negativo dal Comitato per i Prodotti Medicinali per l'Uso nell'Uomo (CHMP) sia in prima istanza che successivamente, a gennaio 2018, in risposta alla richiesta di riesame presentata dall'azienda. Nel secondo trimestre del 2019 Santhera ha presentato all'EMA una nuova richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (CMA) per Puldysa includendo, nel dossier di presentazione, anche i risultati dello studio SYROS che evidenziano l'effetto positivo a lungo termine di idebenone nel ridurre il declino della funzionalità respiratoria. A giugno 2019 la richiesta è stata validata, confermando che la sottomissione è completa e che è iniziato il processo di revisione da parte del CHMP dell'EMA, da cui si prevede un'opinione intorno alla metà del 2020.

L'accesso a Idebenone al di fuori degli studi clinici è attualmente possibile per i pazienti che vivono nei seguenti Paesi:

- Regno Unito - attraverso lo schema di accesso precoce ai medicinali (Early Access to Medicines Scheme – EAMS), concesso a giugno 2017 dall'agenzia regolatoria britannica (MHRA) e rinnovato annualmente sia a giugno 2018 che a giugno 2019, per i pazienti Duchenne in declino respiratorio e che non assumono glucocorticoidi;
- Stati Uniti - attraverso un programma di accesso allargato (Expanded Access Program - EAP) attivato a febbraio del 2018, per i pazienti Duchenne di età superiore ai 10 anni e con un declino della funzionalità respiratoria. Il programma di accesso allargato è stato temporaneamente interrotto a novembre 2019 per consentire il completamento del reclutamento nello studio clinico di fase 3 SIDEROS.

In Italia Parent Project aps ha avviato dal 2017 un dialogo con l'agenzia regolatoria italiana del farmaco,

AIFA, che ha indicato la procedura 326 come strumento per richiedere l'autorizzazione all'accesso a Raxone in attesa che Puldysa venga approvato.

### **In che fase è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio di fase 3, denominato SIDEROS, attualmente in fase di reclutamento. Il trial, randomizzato in dop-pio cieco e controllato con placebo, valuterà l'efficacia di Idebenone nel rallentare il tasso di declino della funzionalità respiratoria nei pazienti DMD che assumono steroidi.

### **Chi può partecipare allo studio?**

Lo studio arruolerà 266 pazienti con diagnosi di distrofia muscolare Duchenne, di età uguale o superiore ai 10 anni, deambulanti e non, in trattamento con steroidi, e con un declino della funzionalità respiratoria.

### **Come si svolge lo studio e dove?**

I pazienti arruolati vengono assegnati, in maniera casuale, al gruppo che riceverà Idebenone (900 mg/die, somministrato come 2 compresse 3 volte al giorno) o il placebo, e riceveranno il trattamento per 78 settimane (18 mesi). I pazienti che concluderanno le 78 settimane di trattamento, se valutati eleggibili, potranno entrare a far parte di uno studio in aperto di estensione, denominato SIDEROS-E, durante il quale tutti i partecipanti riceveranno Idebenone. Lo studio si svolge in 60 centri clinici tra Stati Uniti, Europa, e Israele. In Italia i centri clinici coinvolti sono: il Centro Clinico NEMO – Ospedale Niguarda di Milano, la Fondazione IRCCS Eugenio Medea di Bosisio Parini – Lecco, l'Istituto Gaslini di Genova, il Reparto Di Neurologia dell'Ospedale Di Padova, il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, l'A-zienda Ospedaliera Universitaria Università della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli e il Policlinico Universitario G. Martino di Messina, Fondazione IRCCS "C. Mondino" di Pavia.

### **Quali sono i risultati dello studio?**

Lo studio è iniziato a settembre 2016 ed è tuttora in corso. Il reclutamento presso i centri clinici dello studio è ancora attivo e non sono disponibili risultati.

### **Chi finanzia questo studio?**

Lo studio è finanziato da Santhera Pharmaceuticals.

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

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.santhera.com](http://www.santhera.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02814019) e sul sito di Parent Project aps [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).