



Toronto, 16 aprile 2010

Il DRCI (Duchenne Research Collaborative International), di cui anche Parent Project Onlus fa parte, ha posto alcune domande alla biotech olandese Prosensa in occasione della Conferenza Internazionale di Neurologia dell' American Academy of Neurology in corso a Toronto dal 10 al 17 aprile.

Pubblichiamo sia le domande delle associazioni di pazienti che le risposte di Prosensa che, ricordiamo, è attualmente in Trial avanzato con il PRO051 e in fase iniziale con PRO044 (entrambe exon skipping).

**1. Q. How many boys and what ages participated? Were all of the boys ambulatory?**

1. 12 boys participated in Study PRO051-02. The age range was 5 – 13 years. One boy was non-ambulatory.

**1. D. Quanti ragazzi e in quale fascia di età hanno partecipato? Erano tutti dei ragazzi in grado di camminare?**

1. 12 ragazzi hanno partecipato al trial del PRO051-02. La fascia d'età era compresa tra i 5 e i 13 anni. Uno dei ragazzi non era in grado di camminare.

**2. Q. Were all boys on open label at a certain moment and what was the regimen?**

2. After the dose escalation portion of this study was completed, all boys entered an open-label follow up phase and all received PRO051/GSK2402968 6mg/kg once a week.

**2. D. Sappiamo che ad un certo punto del trial si è passati ad una fase "open-label" (uno studio clinico in cui sia i medici che i partecipanti sanno quale farmaco viene somministrato), quale è stata la dose somministrata?**

2. Dopo che la fase di definizione del dosaggio "dose escalation" è stata completata in questo studio, tutti i ragazzi sono entrati in una fase "open label" di mantenimento e tutti hanno ricevuto 6mg/kg di PRO051/GSK2402968 una volta a settimana.

**3. Q. Did you see any serious side effects? Did any of the patients/participants have to stop because of side effects?**

3. No serious adverse events, considered drug related, were observed in Study PO051-02. No patient discontinued from the study. Injection site reaction was the most commonly reported adverse event.

**3. D. Avete riscontrato qualche effetto collaterale grave nei pazienti? C'è stato qualcuno tra pazienti/partecipanti che ha dovuto interrompere la somministrazione a causa degli effetti collaterali?**

3. Durante il trial con il PO051-02 non ci sono stati eventi collaterali gravi correlati alla somministrazione del farmaco. Nessun paziente ha dovuto interrompere il trial. L'effetto indesiderato più frequente è stata una reazione nel sito di inoculazione del farmaco.

**4. Q. Did any of them complain or refuse to take the injections?**

4. No child refused the weekly injections.

**4. D. Qualcuno dei pazienti si è lamentato o si è rifiutato di fare le iniezioni?**

4. Nessun bambino ha rifiutato le iniezioni settimanali.

SEDE LEGALE:  
Via Santa Giusta, 50  
00050 Aranova (Rm)

SEDE OPERATIVA:  
Via Aurelia, 1299  
00166 Roma

tel. 06 66182811 – fax 06 66188428  
Centro Ascolto Duchenne 800 943 333  
partita iva 05203531008 - www.parentproject.it

**5. Q. Do you have any data or insight into the potential toxicities of long term systemic delivery?**

5. *Small amounts of protein were present in intermittent urine tests during Study PRO051-02 and need to be investigated further. Longer term placebo controlled studies are needed to understand long term systemic delivery of this investigational drug.*

**5. D. Avete dati o evidenze riguardanti la potenziale tossicità per fegato e reni a fronte di una somministrazione per via sistemica del farmaco a lungo termine?**

5. *Durante lo studio PRO051-02 sono state riscontrate piccole quantità di proteina presenti in modo discontinuo nei test delle urine e c'è necessità di ulteriori studi a lungo termine controllati con placebo per comprendere le implicazioni della somministrazione per via sistemica a lungo termine di questo farmaco sperimentale.*

**6. Q. What do the results of this trial show in terms of dystrophin expression, changes in blood work (PK)? Was Dystrophin expressed in all boys? Were you able to quantify the amount? Were you able to correlate dystrophin expression to functional improvement? Does Prosensa plan to show or have data to show dystrophin as a surrogate marker for clinical benefit?**

6. *In the dose escalation part of Study PRO051-02, stable dystrophin was measured in all treatment groups in a dose related manner. These results are compatible with dystrophin levels of approximately 10 – 15%, although the dose escalation portion of this study was not long enough for the drug to have reached steady state. Longer term placebo controlled studies are needed to determine if these dystrophin levels are associated with improved muscle function.*

**6. D. Cosa dimostrano i risultati di questo studio, in termini di espressione della distrofina, ci sono state variazioni nei valori delle analisi del sangue (CK)? La Distrofina è stata evidenziata in tutti i ragazzi? Siete riusciti a quantificarne la quantità? Siete stati in grado di correlare l'espressione della distrofina ad un miglioramento funzionale? È nei piani di Prosensa dimostrare e/o avete già i dati per dimostrare che la distrofina prodotta può essere considerata un indicatore secondario "surrogate marker" dei benefici clinici?**

6. *Nella fase iniziale di definizione del dosaggio "dose escalation" del trial con PRO051-02, è stata evidenziata una quantità di distrofina stabile, e in quantità direttamente proporzionale alla dose somministrata, in tutti i gruppi in trattamento. Questi risultati sono compatibili con livelli di distrofina di circa il 10 - 15%, anche se tuttavia la fase di definizione della dose durante questo studio non ha avuto una durata sufficientemente lunga da consentire una stabilizzazione dei livelli del farmaco. Saranno necessari studi a lungo termine, controllati con placebo, per determinare se questi livelli di distrofina siano associati al miglioramento della funzione muscolare.*

**7. Q. While we understand this was a Phase 1/2 safety/dose escalation trial, do you believe you now know the therapeutic dose?**

7. *It is too early to know the therapeutic dose of this investigational drug. Placebo controlled trials and regulatory approval are needed to determine the therapeutic dose.*

**7. D. Pur comprendendo che questo è stato uno studio di fase 1/fase 2 (verifica della sicurezza e definizione della dose), pensate in questo momento di aver già individuato quale sia la dose terapeutica?**

7. *A questo punto dello studio di sperimentazione del farmaco è troppo presto per pensare di conoscere la dose terapeutica. Saranno necessari sia ulteriori studi controllati con placebo che l'approvazione delle autorità di regolamentazione (FDA ed EMA) per determinare la dose terapeutica.*

**8. Q. Did the 6mwt show any significant changes? And if so is this enough to approve the drug? Do we, with the results of this trial in hand, still need placebo controlled trials? And if so why?**

8. Statistical significance was not determined in Study PRO051-02, as the study was small and did not have a control group for comparison. Most, but not all, boys had variable improvement in the 6-Minute Walk Distance measured after 12 weeks at a dose of 6 mg/kg. Larger placebo-controlled studies are needed for regulatory approval.

**8. D. Il “test del percorso di 6 minuti” (6MWT) ha mostrato cambiamenti significativi? In caso positivo credete che questo possa bastare per l’approvazione del farmaco? Con i risultati di questa fase alla mano, è ancora necessario proseguire lo studio con il placebo e per quale motivo?**

8. Non è stata definita una significatività statistica dello studio con PRO051-02 poiché i pazienti in trattamento erano troppo pochi e non esisteva un secondo gruppo di controllo. La maggior parte dei ragazzi, ma non tutti, hanno avuto un miglioramento variabile nel test del percorso dei 6 minuti (6MWT) dopo un periodo di 12 settimane di trattamento col dosaggio di 6 mg/kg. Saranno necessari ulteriori studi clinici, controllati con placebo, per ottenere l’approvazione da parte degli enti regolatori (EMEA-FDA).

**9. Q. Will you consult the patient population in an effort to understand what outcomes measures they believe carry the most significance?**

9. The selection of outcome measures for clinical trials is based on discussions with clinical experts and regulatory authorities.

**9. Consulterete la comunità dei pazienti per cercare di capire meglio quali valutazioni siano più significative per loro, se e quali miglioramenti nella qualità di vita ci siano stati a seguito del trial?**

9. La scelta delle valutazioni per la sperimentazione clinica è basata sulle indicazioni degli esperti clinici e delle autorità di regolamentazione (EMEA-FDA).

**10. Q. Because the trial included several different mutations wherein skipping exon 51 would restore the frame, did you see variability in terms of expression across mutations?**

10. This study was not large enough to answer this question.

**10. D. Poiché lo studio clinico includeva diverse mutazioni in cui lo skipping dell’esone 51 era in grado di ripristinare il quadro di lettura, avete notato delle differenze tra le diverse mutazioni ripristinate per quanto riguarda l’espressione della distrofina?**

10. Questo studio non è stato sufficientemente ampio per poter rispondere a questa domanda.

**11. Q. What are your plans for further development of exon skipping as a viable treatment for DMD?**

11. New studies for PRO051/GSK2402968 are planned to start mid-2010, pending regulatory feedback.

**11. D. Quali sono i vostri piani per il futuro sviluppo dell’exon skipping come una possibile terapia per la DMD?**

11. Sono previsti nuovi studi per PRO051/GSK2402968 per la metà del 2010, siamo in attesa di una risposta dalle autorità di regolamentazione (EMEA-FDA).

**12. Q. Which secondary outcome measures were tested during this trial? Did you look at other biomarkers?**

12. Secondary endpoints from this study will be included in the scientific publication.

**12. D. Quali valutazioni secondarie sono state prese in considerazione durante questo trial? Avete valutato altri indicatori (biomarkers)?**

12. Le valutazioni secondarie (secondary endpoints) utilizzate in questo studio clinico saranno incluse nella pubblicazione scientifica.

**13. Q. Which outcome measures will be used in the next trial(s)?**

13. Study endpoints will be posted on [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) when study plans are completed.

**13. D. Quali valutazioni saranno usate nei prossimi studi clinici?**

13. Le valutazioni dei prossimi studi clinici saranno pubblicate sul sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) quando sarà completata la fase di progettazione.

**14. Q. Are you planning to include non-ambulant patients in future trials? Are you able to share that timeline?**

14. *It is anticipated that the next series of clinical studies with PRO051/GSK2402968 will include studies for ambulatory and non-ambulatory boys with a mutation correctable by skipping exon 51. These studies are planned to start in mid-2010, pending regulatory feedback. Clinical trial details will be posted on [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) when study plans are completed.*

**14. D. Avete pianificato di includere nei prossimi trial i pazienti non deambulanti? Siete in grado di fornire una tempistica per l'inclusione di questi pazienti?**

14. *Si prevede che le prossime fasi di studi clinici con PRO051/GSK2402968 comprenderanno pazienti deambulanti e non deambulanti che mostrino una mutazione compatibile con lo skipping dell'esone 51. L'inizio di studi è prevista per la metà del 2010, siamo in attesa dell'approvazione da parte degli enti di regolamentazione (EMEA-FDA). I dettagli di questo studio clinico saranno pubblicati sul sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) quando sarà completata la fase di progettazione.*

**15. Q. What does the outcome of this trial mean for the next steps in development of AO's to skip other exons?**

15. *These results support starting new PRO051/GSK2402968 studies in mid-2010, pending regulatory feedback.*

**15. D. I risultati di questo studio clinico come influiranno sullo sviluppo di altri Oligonucleotidi Antisenso per "saltare" altri esoni?**

15. *Questi risultati sono sufficienti ad avviare nuovi studi con il PRO051/GSK2402968 dalla metà del 2010, siamo in attesa dell'approvazione da parte degli enti di regolamentazione (EMEA-FDA).*

**16. Q. Are you able to provide details with regard to future plans in terms of what exons will follow? At what stage will 44 and 51 need to get to before further exons can be rolled out? What timeline does Prosensa see for getting each further Exon to Market assuming 51 and 44 get passed next trial stages? Will these be run in parallel? What is the plan to get rarer exons to market (community scheme etc)...**

16. *Compounds currently in clinical development are being studied in mutations amenable to skipping exon 51 (GSK) and exon 44 (Prosensa). Compounds suitable for targeting other dystrophin mutations are under investigation in the laboratory setting.*

**16. D. Potete fornire informazioni dettagliate per quanto riguarda i programmi futuri in merito a quali saranno i prossimi esoni ad essere presi in considerazione per l'exon skipping? A quale fase del trial dovranno arrivare gli studi sui composti per gli esoni 44 e 51 per espandere il numero degli esoni presi in considerazione? Quanto tempo si prevede prima che vengano presi in considerazione altri esoni partendo dal presupposto che i composti per gli esoni 44 e 51 possano superare le prossime fasi dello studio clinico? Si svolgeranno in parallelo con gli studi in corso? Qual è il vostro piano per le mutazioni più rare? (Schemi di trattamento comuni...)**

16. *I composti attualmente in fase di sviluppo clinico sono stati studiati in mutazioni correlate allo skipping dell'esone 51 (GSK) e dell'esone 44 (Prosensa). Altri composti che abbiano come bersaglio altre mutazioni della distrofina sono in fase di studio in laboratorio.*

**17. Q. Are you considering expanded access programs and/or compassion for individuals who are unable to participate based on the inclusion criteria?**

17. *Not at this time.*

**17. Q. Avete preso in considerazione la possibilità di allargare l'accesso ai trial e/o richiedere un "uso compassionevole" che possa includere anche i pazienti non pienamente in regola con i criteri di inclusione ma che potrebbero comunque trarre benefici dal trial?**

17. *Attualmente no.*