

SINOSSI

Titolo Studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo per testare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di Dimetilfumarato nell'ataxia di Friedreich (DMF-FA-201).	
Obiettivi Obiettivo primario: Testare l'effetto del DMF sulla trascrizione di FXN e sulla proteina frataxina nei pazienti con FRDA. L'ipotesi statistica è che il DMF sia superiore al placebo nella sua capacità di aumentare FXN/mRNA e/o la proteina frataxina . Obiettivi secondari : testare l'effetto del DMF sulla proteina frataxina , sulla via nrf2, sulla biogenesi mitocondriale, la sicurezza e la tollerabilità e gli aspetti clinici della malattia.	
Endpoint Endpoint co-primari • L'effetto del DMF rispetto al placebo sull' uno dei due endpoint co-primari (il raggiungimento di uno su due è un risultato positivo): espressione del gene FXN e livello della proteina frataxina . Per entrambi prendendo eremo in considerazione il passaggio dal basale a 12 settimane (fase centrale dello studio DMF-FA-201). Endpoint secondari: • Effetto del DMF sulla proteina frataxina: differenza dal basale alla settimana 12 e 24 • Effetto del DMF sugli output dell'esercizio cardiopolmonare (VO2max, soglia anaerobica, carico di lavoro di picco), differenza dal basale alla settimana 12 e 24. • Effetto del DMF sulle misure ecocardiografiche, differenza dal basale alla settimana 12 e 24 • Effetto del DMF su FXN e sulla proteina frataxina alla settimana 4 della fase centrale • Effetto del DMF su FXN e sulla proteina frataxina dai dati raccolti dalla fase principale e di estensione dello studio • Effetto del DMF su FXN a tutte le restanti visite in confronto con il basale (settimana 8, 16 e 20) • Effetto del DMF sui geni della via Nrf2: NFE2L2, NQO1, HMOX1, PDLIM1, NCF2, differenza dal basale alla settimana 12 e 24 • Effetto della DMF sui geni della biogenesi mitocondriale (mt-ND6, mtCYB, mt-CO2, mt-ATP6) e su mtDNA/nDNA, differenza dal basale alla settimana 12 e 24 • Numero e distribuzione di eventi avversi gravi e non gravi tra DMF e placebo • Differenza nella scala per la valutazione e la valutazione dell'ataxia (SARA) e la scala di valutazione dell'ataxia di Friedreich modificata (mFARS) tra DMF e placebo, differenza dal basale alla settimana 12 e 24 • Differenza nel test del pannello forato a 9 fori (9HPT) tra DMF e placebo, differenza dal basale alla settimana 12 e 24 • Differenza nell'EQ-5D e ADL/IADL tra DMF e placebo, differenza dal basale alla settimana 12 e 24	
Disegno dello studio Studio clinico di fase II in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato. I pazienti verranno arruolati dopo aver firmato il consenso informato. Verranno valutati i criteri di inclusione ed esclusione durante una visita di screening. I pazienti che soddisfano tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione, saranno sottoposti a misurazione dell'endpoint e entreranno nella fase centrale dello studio. I pazienti saranno randomizzati per ricevere DMF 120 mg o placebo in un rapporto 1:1. I pazienti faranno riferimento al centro clinico per la rivalutazione dell'endpoint e le procedure di contabilità del farmaco dopo 1, 4, 8 e 12 settimane. I pazienti che completano la fase principale di 12 settimane continueranno in una fase di estensione di 12 settimane. I pazienti saranno nuovamente visitati dopo 1, 4 e 12 settimane dopo essere entrati nella fase di estensione.	
Fase: II	Farmaco di studio: Dimethylfumarato o placebo
Somministrazione del farmaco	

ha formattato: Ridotta 0,05 pt

ha formattato: Ridotta 0,05 pt

Formattato: Paragrafo elenco, Puntato + Livello:1 + Allinea a: 0,5 cm + Imposta un rientro di: 1,14 cm

ha formattato: Ridotta 0,05 pt

Formattato: Rientro: Sinistro: 1,14 cm, Interlinea: esatta 11 pt, Nessun elenco puntato o numerato

Il farmaco in studio sarà dimetilt fumarato o placebo. Entrambi saranno somministrati in compresse gastroresistenti da 120 mg.

Per la prima settimana della fase principale, i pazienti randomizzati nel gruppo di trattamento riceveranno una compressa da 120 mg BID, per una dose giornaliera totale di 240 mg. A partire dalla seconda settimana di trattamento, la dose verrà aumentata a due compresse da 120 mg BID per una dose totale giornaliera di 480 mg. Il gruppo placebo lo farà ricevendo compresse identiche di placebo.

Durante la fase di estensione, i pazienti che ricevono DMF nella fase centrale continueranno con DMF 480 mg/die. I pazienti che ricevono il placebo nella fase centrale saranno sottoposti a una settimana di titolazione con una compressa da 120 mg BID, seguita da 11 settimane con due compresse da 120 mg BID per un totale di 480 mg/die di DMF.

Popolazione di studio

Saranno arruolati 40 pazienti rispondenti ai seguenti criteri:

Criteri inclusione

1. Diagnosi molecolare dell'ataxia di Friedreich con espansione GAA omozigote
2. Età ≥ 12 anni e < 70 anni
3. Peso corporeo ≥ 30 kg
4. Pazienti in grado di leggere e firmare il consenso informato

Criteri di esclusione

1. Trattamento con DMF nei 12 mesi precedenti
2. Trattamento con Idefenone, coenzima Q10 o altri integratori vitaminici precedenti 30 giorni
3. Pazienti in trattamento con qualsiasi altro farmaco non consentito
4. Qualsiasi malattia cardiaca e/o renale e/o epatica giudicata clinicamente significativa dallo sperimentatore (qualsiasi malattia cardiaca anormale e clinicamente non significativa associata all'ataxia di Friedreich non è un criterio di esclusione)
5. Eventuali anomalie ECG clinicamente significative che potrebbero interferire con lo studio
6. Eventuali esami di laboratorio anormali e clinicamente significativi durante la visita di screening che potrebbero interferire con lo studio
7. Qualsiasi malattia acuta che potrebbe interferire con lo studio, come giudicato dallo sperimentatore
8. Paziente positivo al test del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o dell'epatite B o C
9. Pazienti con una storia positiva di neoplasia, con la sola eccezione di un carcinoma basocellulare completamente asportato
10. Storia positiva di abuso di alcol o droghe negli ultimi 2 anni, ad eccezione dell'uso medico di cannabis
11. Ipersensibilità al DMF o a qualsiasi altro componente del farmaco oggetto dello studio
12. Pazienti non in grado di aderire allo studio
13. Per le pazienti di sesso femminile (le pazienti sessualmente non attive, isterectomizzate, sterilizzate, in menopausa sono escluse dai seguenti criteri):
 - Gravidanza, o
 - L'allattamento al seno, o
 - Contraccezione inadeguata

Centro sperimentale

UOS Centro Sclerosi Multipla
AOU "Federico II"
Via Pansini, 5
80131 Napoli
Italy

Sperimentatore Principale

DMF-FA-201
2023

VERSIONE 21.0 DEL 28 OTTOBRE 2022 24 MARZO

Dr. Francesco Sacca
Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche
Università Federico II, Napoli
Via Pansini, 5
80131 Napoli
Tel./Fax +390817462670
Mobile. +393470734774
Email: francesco.sacca@unina.it