



Aggiornamento sulle sperimentazioni e altri schemi di accesso a medicinali sperimentali nelle **PROS**

Associazione Nazionale Macrodatilia Onlus – ottobre 2021 - Tutti i diritti riservati

Studi clinici in corso/ conclusi in persone con PROS

Studi clinici in corso

- ✚ 1 studio su **ARQ 092** (miransertib, piccola molecola con designazione di farmaco orfano) – nei pazienti con iperaccrescimento e significativa morbilità, scarsa qualità della vita e prognosi sfavorevole **attivo – reclutamento al momento interrotto**

MoA: ARQ 092 è un Pan inibitore selettivo di AKT, in grado cioè di inibire sia la forma nativa sia le isoforme mutate della proteina. AKT è un bersaglio a valle di PI3K.

Study of ARQ 092 in Patients With Overgrowth Diseases and Vascular Anomalies

Promotore: Merck.

Paesi coinvolti: multicentrico, multinazionale

Fase: I/II, registrativo

Tipologia: in aperto, singolo gruppo

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03094832?term=PIK3CA&rank=38>

***Risultati preliminari presentati al meeting annuale dell’American Society of Human Genetics (ASHG):**

https://www.arqule.com/wp-content/uploads/ARQ-092-103_ASHG.pdf

Conclusioni preliminari

► Lo studio è tuttora in corso; durante la fase I, ARQ 092 ha dimostrato di avere un profilo di tossicità gestibile con una risposta clinica incoraggiante (valutata mediante esame obiettivo, stato funzionale e scala del dolore) nei pazienti affetti da PROS. Non ancora disponibili le valutazioni radiologiche retrospettive.

► La dose raccomandata è stata definita come 15 mg/m², con una possibile escalation (aumento) fino a 25 mg/m²/giorno dopo 3 o 6 cicli di trattamento.

► Durante la fase II si valuterà prospetticamente l’efficacia (sulla base di parametri radiologici e clinici) dopo 6 o 12 cicli di trattamento.

☞ Su questo studio l’associazione ha pubblicato sul sito una spiegazione per le famiglie. (Faremo lo stesso per lo studio su alpelisib non appena riceverà parere favorevole dal Comitato Etico del centro coordinatore.

<https://www.associazione-nazionale-macrodatilia.org/2019/10/03/novita-su-miransertib/>

- ✚ **A Multicenter, Phase 2, Open-Label Study Evaluating The Safety And Efficacy of Sirolimus 3.9% Topical Gel (PTX-022) In The Treatment of Microcystic Lymphatic Malformations** (Stati Uniti) **nessun centro italiano a ottobre 2021**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05050149>

Promotore: Palvella Therapeutics, Inc.



Aggiornamento sulle sperimentazioni e altri schemi di accesso a medicinali sperimentali nelle PROS

Associazione Nazionale Macrodatilia Onlus – ottobre 2021 - Tutti i diritti riservati

- ✚ **First in Human Trial of Topical VT30 in Pts With Venous/Lymphatic Malformations Assoc With PIK3CA or TEK Gene Mutations** (studio sulle malformazioni venose/linfatiche e veno-linfatiche con farmaco topico) (Stati Uniti) **nessun centro italiano a ottobre 2021**
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409145?term=pik3ca&draw=4>
Promotore: Venthera

Altri studi che potrebbero essere attivati in Italia

- ✚ **Studio per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di alpelisib (BYL719) in pazienti pediatrici e adulti con malattie dello spettro PROS**
In fase di valutazione da parte del Comitato Etico del centro coordinatore
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04589650>
Promotore: Novartis
- ✚ **A Study of the Safety and Tolerability in Participants With PIK3CA-related Overgrowth Spectrum or Proteus Syndrome Who Are Being Treated With Miransertib (MK-7075) in Other Studies (MK-7075-006)**
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04980872>
A ottobre 2021 risulta in fase di reclutamento solo in Australia
Promotore: Merck

Altre esperienze di somministrazione e schemi di accesso a trattamenti farmacologici

- ✚ Studio pubblicato su Nature: BYL719 (**alpelisib**) nelle #PROS. Esperienza di somministrazione in 19 pazienti con CLOVES e altre PROS presso il Necker Hospital, Francia (Protocollo autorizzato dall'ANSM) – basato sui risultati ottenuti in un modello murino
<https://medicalxpress.com/news/2018-06-therapy-patients-pik3ca-related-overgrowth-syndrome.html>
<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0217-9>
- ✚ Uso **off-label di sirolimus**
- ✚ Uso **compassionevole nominale di alpelisib** (per i pazienti che non rientrano nei criteri di inclusione o non possono aspettare l'apertura del trial)

Studi clinici completati

- ✚ 3 studi collegati su **sirolimus** (piccola molecola)
MoA: sirolimus è un immunosoppressore che ha come bersaglio mTOR, uno degli enzimi coinvolti nella via di segnalazione PI3K-AKT-mTOR, che regola la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule.
- **Study of Sirolimus Therapy for Segmental Overgrowth Caused by Somatic PI3K Activation**



Aggiornamento sulle sperimentazioni e altri schemi di accesso a medicinali sperimentali nelle PROS

Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – ottobre 2021 - Tutti i diritti riservati

Sponsor: National Human Genome Research Institute (NHGRI)

Paesi coinvolti: USA (3 centri)

Fase II

Tipologia: Studio pilota non randomizzato in aperto, singolo gruppo

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02428296?term=overgrowth+spectrum&rank=1>

- **PROMISE - Sirolimus Treatment for PIK3CA Related Overgrowth**

Sponsor: Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust e University of Cambridge

Paesi coinvolti: Regno Unito (Cambridge)

Fase II

Tipologia: pilota, in aperto, non randomizzato

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000484-41/GB>

- **Non-randomised Open Label Pilot Study of Sirolimus Therapy for Segmental Overgrowth Due to PIK3CA- Related Overgrowth** [Studio pilota non randomizzato in aperto sulla terapia a base di sirolimus per iperaccrescimento segmentale correlato a PIK3CA]

Sponsor: CHU DE DIJON.

Paesi coinvolti: Francia

Fase II

Tipologia: pilota, in aperto non randomizzato

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005320-10/FR>

Risultati, pubblicati anche su Genetics in Medicine (Ottobre 2018):

<https://www.nature.com/articles/s41436-018-0297-9#Sec20>

Conclusioni

Questo studio suggerisce che sirolimus a basse dosi è in grado di ottenere una modesta riduzione dell'iperaccrescimento, ma le preoccupazioni relative al profilo degli effetti indesiderati riportati fanno sì che l'uso del sirolimus nelle PROS debba basarsi su una valutazione individualizzata e caso per caso del rapporto rischio-beneficio. Sono necessari ulteriori studi randomizzati con design ottimizzati per le malattie rare, nei quali possano essere messe a confronto diverse molecole.

- + 1 studio su **taselisib** (piccola molecola) in pazienti con mutazioni post-zigotiche del gene PIK3CA – **INTERROTTO per motivi di sicurezza**

MoA: inibitore selettivo di PI3K-alfa

TOTEM - A Multi-Centre, Open Label, Single Arm, Phase IB/IIA, Trial of Taselisib (GDC0032) in PIK3CA-Related Overgrowth [Studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo, di fase IB/IIa su taselisib (GDC0032) negli iperaccrescimenti correlati a PIK3CA]

Sponsor: Centre Hospitalier Universitaire Dijon.

Paesi coinvolti: Francia (17 centri)

Fase IA/IIB

Tipologia: in aperto, singolo gruppo

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03290092?term=pik3ca&rank=7&view=record>