

## Risultati dello studio clinico

Il presente documento riassuntivo illustra i risultati di un solo studio. I ricercatori devono prendere in esame i risultati di diversi tipi di studi per capire se un farmaco sperimentale è efficace, qual è il suo meccanismo d'azione e se prescriverlo ai pazienti è sicuro. I risultati di questo studio potrebbero differire da quelli di altri studi esaminati dai ricercatori.

**Sponsor:** Pfizer Inc.

**Farmaco/i studiato/i:** ARRY-371797 (PF-07265803)

**Numero di protocollo:** C4411002 (ARRAY-797-301)

**Date dello studio:** Dal 17 aprile 2018 al 13 ottobre 2022

**Titolo dello studio:** Uno studio di ARRY-371797 (PF-07265803) per il trattamento dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa sintomatica dovuta alla mutazione del gene della Lamina A/C (REALM-DCM).

[Uno studio di fase 3, internazionale, randomizzato e controllato con placebo di ARRY-371797 (PF-07265803) in pazienti con cardiomiopatia dilatativa sintomatica dovuta alla mutazione del gene della Lamina A/C (REALM-DCM)].

**Data del presente documento:** 21 settembre 2023

## - Grazie! -

Se ha partecipato a questo studio, Pfizer, lo Sponsor, desidera ringraziarLa.

La presente sintesi descrive i risultati dello studio. Per eventuali domande relative allo studio o ai risultati, La invitiamo a rivolgersi al medico o al personale del centro presso il quale ha partecipato.

## Perché è stato condotto questo studio?

---

### Che cos'è la cardiomiopatia dilatativa dovuta alla mutazione del gene *LMNA*?

La cardiomiopatia dilatativa (Dilated cardiomyopathy, DCM) si verifica quando il cuore diventa più grande e più debole del normale. Ciò significa che non è in grado di pompare il sangue nell'organismo come dovrebbe. Le ragioni per cui si può sviluppare la DCM sono molteplici, ma le mutazioni o i cambiamenti nel DNA (materiale genetico) sono una causa importante della DCM. I partecipanti a questo studio presentavano una forma genetica di DCM nota come DCM LMNA-correlata. Questo tipo di DCM è causato da una mutazione nel DNA del gene della proteina Lamina A/C. Questa proteina è importante per la struttura e la funzione di molte cellule dell'organismo, comprese quelle che compongono il cuore.

I sintomi della DCM LMNA-correlata iniziano solitamente in età giovane o medio-adulta e spesso la persona sviluppa un'aritmia. L'aritmia è una condizione in cui il cuore non batte normalmente e la persona può essere descritta come affetta da battito cardiaco irregolare, oppure il battito cardiaco può essere troppo veloce o troppo lento. Con il passare del tempo, i sintomi possono peggiorare e la persona può anche avere problemi di valori cardiaci alterati, insufficienza cardiaca o embolia (o coagulo di sangue), tutte condizioni che possono essere pericolose per la vita.

Spesso vengono somministrati farmaci per ridurre i sintomi della DCM LMNA-correlata e può essere utilizzato un pacemaker per controllare il battito cardiaco. Per prevenire aritmie mortali, generalmente è raccomandato un defibrillatore cardioverter impiantabile. Il defibrillatore cardioverter impiantabile è un dispositivo impiantato all'interno del corpo. Se rileva un'aritmia importante, dà una scossa elettrica al cuore.

Nonostante questi trattamenti, la DCM LMNA-correlata può essere fatale e alcune persone possono aver bisogno di un trapianto di cuore.

## **Cosa significa ARRY-371797?**

ARRY-371797 è un farmaco in fase di sperimentazione. Ciò significa che non è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense o da un'altra agenzia regolatoria per l'uso nel trattamento di patologie, tra cui la DCM.

ARRY-371797 è un farmaco che i ricercatori stanno sviluppando per l'uso nella DCM causata da una mutazione nel gene LMNA. I ricercatori ritengono che ARRY-371797 possa essere in grado di inibire una proteina importante. Inibire significa impedire a qualcosa di funzionare. In questo modo si impedisce la produzione di altre proteine che notoriamente danneggiano le cellule del cuore.

## **Qual era l'obiettivo di questo studio?**

Lo scopo principale di questo studio era esaminare l'effetto dell'assunzione di ARRY-371797 sulla capacità dei partecipanti di eseguire un test di camminata di 6 minuti.

---

### **I ricercatori desideravano rispondere ai seguenti interrogativi:**

**Che effetto ha avuto l'assunzione di ARRY-371797 sulla distanza percorsa dai partecipanti nel test della camminata di 6 minuti?**

**Quali problemi medici hanno manifestato i partecipanti durante lo studio?**

---

## Che cosa è successo durante lo studio?

---

### Come è stato condotto lo studio?

In primo luogo, un medico dello studio ha visitato ogni partecipante per assicurarsi che fosse idoneo a partecipare allo studio. Questa fase è nota come periodo di screening.

I partecipanti sono stati quindi divisi in 2 gruppi:

- I partecipanti di un gruppo hanno assunto ARRY-371797 400 mg due volte al giorno.
- I partecipanti dell'altro gruppo hanno assunto un placebo. Un placebo non contiene alcun principio attivo, ma è identico nell'aspetto al farmaco oggetto dello studio.

I partecipanti allo studio sono stati assegnati a ciascun gruppo di trattamento in maniera del tutto casuale. Questo tipo di assegnazione è nota come "randomizzazione" e permette di rendere i gruppi di trattamento più equilibrati e la loro comparazione più omogenea.

I partecipanti allo studio e i ricercatori non sapevano chi stesse assumendo ARRY-371797 e chi il placebo. Questo tipo di studio è noto come studio "in cieco". I partecipanti allo studio sono stati assegnati a ciascun gruppo solo per caso.

I partecipanti dovevano sottoporsi a visite in clinica all'inizio dello studio e alle Settimane 4, 8, 12 e 24, e poi ogni 12 settimane.

Durante le visite di studio, i partecipanti hanno effettuato un test della camminata di 6 minuti, che misurava il numero di metri che i partecipanti erano in grado di percorrere in 6 minuti. I ricercatori hanno anche controllato la salute dei partecipanti durante lo studio e hanno chiesto loro come si sentissero.

È stata condotta un'analisi dei risultati del test della camminata di 6 minuti per i primi 68 partecipanti che hanno completato la valutazione alla Settimana 24 (o che hanno interrotto la partecipazione allo studio prima delle 24 settimane di trattamento).

Nella Figura 1 è riportato un diagramma che illustra quanto accaduto nello studio.

**Figura 1: Piano dello studio**



## Dove si è svolto lo studio?

Lo Sponsor ha condotto questo studio in 31 località in 6 Paesi in Europa, America Settentrionale e Stati Uniti.

## Quando si è svolto lo studio?

È iniziato il 17 aprile 2018 e si è concluso il 13 ottobre 2022.

## Chi ha partecipato allo studio?

Lo studio ha incluso partecipanti affetti da DCM genetica dovuta a una mutazione del gene LMNA. I partecipanti soddisfacevano anche i criteri di inclusione/esclusione relativi a età, tipo di patologia, gravità, trattamenti precedenti, ecc.

- Hanno partecipato 44 uomini in totale.
- Hanno partecipato 33 donne in totale.
- Tutti i partecipanti avevano un'età compresa tra i 23 e i 72 anni.

I partecipanti dovevano essere trattati per 24 settimane. Dei 77 partecipanti che hanno iniziato lo studio, 51 hanno completato le 24 settimane di trattamento.

I motivi per cui i 77 partecipanti hanno abbandonato lo studio sono stati i seguenti:

- 61 partecipanti hanno abbandonato lo studio perché lo sponsor lo ha interrotto (questo è stato il motivo più comune);
- 6 partecipanti hanno abbandonato per propria scelta;
- 5 partecipanti hanno abbandonato per un motivo non specificato;
- 3 partecipanti sono deceduti (nessun decesso è stato ritenuto correlato ai farmaci dello studio);
- 2 partecipanti sono stati persi al follow-up (ciò significa che non è stato possibile contattarli).

## Quanto è durato lo studio?

I partecipanti allo studio sono rimasti nello studio per un periodo di tempo variabile. L'intero studio è durato circa 4 anni e 6 mesi, fino all'interruzione dello studio da parte dello sponsor per "futilità". Questo perché non sono stati osservati benefici nel gruppo trattato con ARRY-371797 rispetto al placebo. I ricercatori ritenevano improbabile che l'aggiunta di altri partecipanti allo studio avrebbe cambiato questo risultato.

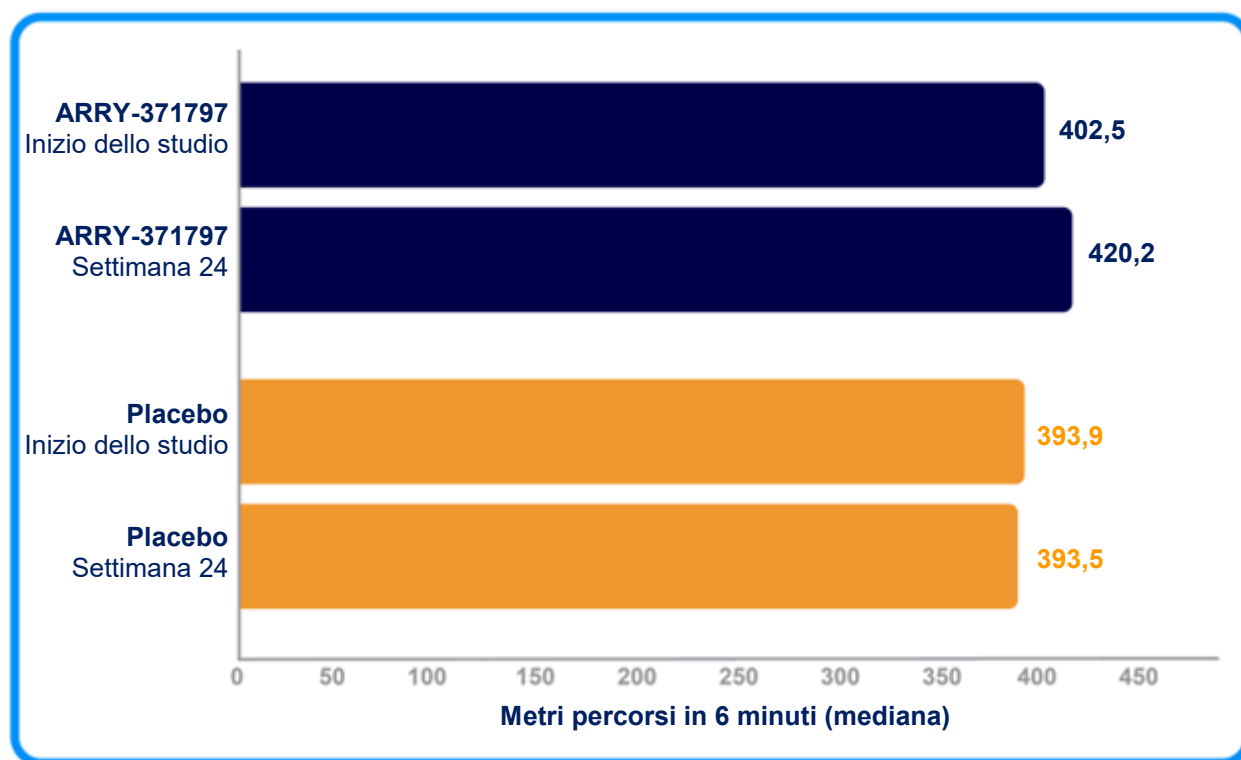
Quando lo studio si è concluso nell'ottobre 2022, lo Sponsor ha iniziato ad analizzare le informazioni raccolte e ha poi creato una relazione dei risultati. Questo è un riassunto di tale relazione.

## Quali sono stati i risultati dello studio?

### Che effetto ha avuto l'assunzione di ARRY-371797 sulla distanza percorsa dai partecipanti nel test della camminata di 6 minuti?

I ricercatori hanno misurato quanti metri hanno percorso i partecipanti in 6 minuti (il test della camminata di 6 minuti). I risultati sono illustrati nella Figura 2. La mediana è il numero centrale di un insieme di valori quando questi sono disposti dal più piccolo al più grande.

**Figura 2: Numero mediano di metri percorsi in 6 minuti**





## **C'è stata una differenza nella distanza percorsa dopo il trattamento con ARRY-371797 rispetto al placebo?**

I ricercatori hanno deciso che questi risultati erano probabilmente frutto del caso. Ciò significa che i risultati dello studio non hanno mostrato alcuna differenza clinicamente significativa (non c'è stata alcuna differenza nella vita reale dei partecipanti) tra l'assunzione di ARRY-371797 e quella del placebo per quanto riguarda l'effetto sulla distanza percorsa.

Ciò non significa che tutti i pazienti in questo studio abbiano ottenuto questi risultati. Questo è un riepilogo soltanto di alcuni dei principali risultati di questo studio. Altri studi potrebbero presentare risultati diversi.

## **Quali problemi medici hanno manifestato i partecipanti durante lo studio?**

---

I ricercatori hanno registrato tutti i problemi medici che i partecipanti hanno manifestato durante lo studio. I partecipanti potrebbero aver avuto problemi medici per motivi non legati allo studio (ad esempio, causati da una patologia di base o manifestatisi per caso). Oppure, i problemi medici potrebbero essere stati causati dal trattamento in studio o da un altro medicinale che il partecipante stava assumendo. A volte la causa di un problema medico è ignota. Grazie al confronto dei problemi medici di vari gruppi di trattamento in diversi studi, i medici cercano di capire quali sono gli effetti che un farmaco in studio potrebbe avere su un partecipante.

In totale 69 partecipanti di questo studio su 77 (89,6%) hanno riscontrato almeno 1 problema medico. Nessun partecipante si è ritirato dallo studio

per via di un problema medico. I problemi medici risultati più comuni, riferiti da più del 10% dei partecipanti, sono descritti di seguito.

Sotto sono riportate le istruzioni su come leggere la Tabella 1 e la Tabella 2.

### Istruzioni per la comprensione della Tabella 1 e della Tabella 2.

- La **prima** colonna della Tabella 1 e della Tabella 2 elenca i problemi medici che sono stati comunemente riferiti durante lo studio. Tutti i problemi medici riferiti da più del 10% dei partecipanti sono elencati nella Tabella 1, mentre tutti i problemi medici gravi riferiti da più di un partecipante sono elencati nella Tabella 2.
- La **seconda** colonna indica quanti dei 40 partecipanti che assumevano ARRY-371797 hanno riferito ciascun problema medico. Accanto a questo numero c'è la percentuale dei 40 partecipanti che hanno assunto ARRY-371797 che hanno riferito il problema medico.
- La **terza** colonna indica quanti dei 37 partecipanti che hanno assunto placebo hanno riferito ciascun problema medico. Accanto a questo numero c'è la percentuale dei 37 partecipanti che hanno assunto placebo che hanno riferito il problema medico.
- Utilizzando queste istruzioni, si può notare che nella Tabella 1, 8 dei 40 (20,0%) partecipanti che hanno assunto i farmaci dello studio hanno riferito una tachicardia ventricolare (un battito cardiaco molto veloce). Complessivamente, 11 partecipanti su 37 (29,7%) che hanno assunto placebo hanno riferito una tachicardia ventricolare.

**Tabella 1. Problemi medici comunemente riferiti dai partecipanti allo studio**

<b>Problema medico</b>	<b>ARRY-371797 (40 partecipanti)</b>	<b>Placebo (37 partecipanti)</b>
<b>Tachicardia ventricolare (battito cardiaco molto veloce)</b>	8 partecipanti su 40 (20,0%)	11 partecipanti su 37 (29,7%)
<b>Fibrillazione atriale (battito cardiaco irregolare, contrazioni scoordinate nelle camere superiori del cuore)</b>	7 partecipanti su 40 (17,5%)	6 partecipanti su 37 (16,2%)
<b>Diarrea (feci molli)</b>	12 partecipanti su 40 (30,0%)	4 partecipanti su 37 (10,8%)
<b>Nausea (sensazione di dover vomitare)</b>	7 partecipanti su 40 (17,5%)	5 partecipanti su 37 (13,5%)

**Tabella 1. Problemi medici comunemente riferiti dai partecipanti allo studio**

<b>Problema medico</b>	<b>ARRY-371797 (40 partecipanti)</b>	<b>Placebo (37 partecipanti)</b>
<b>Test COVID (malattia da coronavirus) positivo</b>	11 partecipanti su 40 (27,5%)	7 partecipanti su 37 (18,9%)
<b>Capogiri</b>	9 partecipanti su 40 (22,5%)	4 partecipanti su 37 (10,8%)
<b>Cefalea</b>	4 partecipanti su 40 (10,0%)	6 partecipanti su 37 (16,2%)
<b>Dispnea (mancanza di respiro)</b>	1 partecipante su 40 (2,5%)	7 partecipanti su 37 (18,9%)
<b>Ipotensione (pressione sanguigna bassa)</b>	4 partecipanti su 40 (10,0%)	4 partecipanti su 37 (10,8%)

## I partecipanti allo studio hanno manifestato problemi medici gravi?

Un problema medico è considerato “grave” quando è pericoloso per la vita, necessita di cure ospedaliere o lascia problemi permanenti.

Un totale di 31 partecipanti su 77 (40,3%) ha avuto problemi medici gravi. I problemi medici gravi riferiti da più di 1 partecipante sul totale dei 77 sono riportati nella Tabella 2.

**Tabella 2. Problemi medici gravi comunemente riferiti dai partecipanti allo studio**

<b>Problema medico</b>	<b>ARRY-371797 (40 partecipanti)</b>	<b>Placebo (37 partecipanti)</b>
<b>Tachicardia ventricolare (battito cardiaco molto veloce)</b>	5 partecipanti su 40 (12,5%)	5 partecipanti su 37 (13,5%)
<b>Fibrillazione ventricolare (battito cardiaco irregolare, contrazioni scoordinate nelle camere inferiori del cuore)</b>	2 partecipanti su 40 (5,0%)	3 partecipanti su 37 (8,1%)

**Tabella 2. Problemi medici gravi comunemente riferiti dai partecipanti allo studio**

<b>Problema medico</b>	<b>ARRY-371797 (40 partecipanti)</b>	<b>Placebo (37 partecipanti)</b>
<b>Fibrillazione atriale (battito cardiaco irregolare, contrazioni scoordinate nelle camere superiori del cuore)</b>	1 partecipante su 40 (2,5%)	2 partecipanti su 37 (5,4%)
<b>Flutter atriale (contrazione rapida delle camere superiori del cuore)</b>	1 partecipante su 40 (2,5%)	1 partecipante su 37 (2,7%)
<b>Insufficienza cardiaca acuta (il cuore improvvisamente non pompa in maniera adeguata a far circolare il sangue nel corpo)</b>	1 partecipante su 40 (2,5%)	2 partecipanti su 37 (5,4%)
<b>Insufficienza cardiaca (il cuore non pompa correttamente ma il sangue continua a circolare nel corpo)</b>	0	3 partecipanti su 37 (8,1%)

**Tabella 2. Problemi medici gravi comunemente riferiti dai partecipanti allo studio**

<b>Problema medico</b>	<b>ARRY-371797 (40 partecipanti)</b>	<b>Placebo (37 partecipanti)</b>
<b>Lesione renale acuta (i reni smettono improvvisamente di funzionare correttamente)</b>	1 partecipante su 40 (2,5%)	1 partecipante su 37 (2,7%)

Un totale di 4 partecipanti nel gruppo ARRY-371797 ha avuto un problema medico grave che i ricercatori ritenevano fosse correlato al farmaco in studio. Questi problemi medici gravi sono stati diarrea (feci molli), diarrea emorragica (diarrea con sanguinamento), diminuzione della frazione di eiezione (diminuzione della quantità di sangue pompata dal cuore in un battito) e orticaria (eruzione pruriginosa).

Un totale di 6 partecipanti è deceduto durante lo studio (3 nel gruppo ARRY-371797 e 3 nel gruppo placebo). I ricercatori ritengono che nessuno dei decessi sia correlato ai farmaci in studio.

## Dove è possibile reperire ulteriori informazioni su questo studio?

---

In caso di domande sui risultati del Suo studio, La invitiamo a rivolgersi al medico o al personale del Suo centro di riferimento.

Per maggiori dettagli sul protocollo di studio, visiti:

[www.pfizer.com/research/  
research\\_clinical\\_trials/trial\\_results](http://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/trial_results)

Utilizzi il numero di protocollo  
C4411002

Il rapporto scientifico completo di questo studio è disponibile on-line ai seguenti indirizzi web:

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Utilizzi il codice identificativo dello  
studio NCT03439514

[www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)

Utilizzi il codice identificativo dello  
studio 2017-004310-25

Ricordi che i ricercatori esaminano i risultati di molti studi per scoprire quali farmaci potrebbero essere efficaci e sicuri per i pazienti.

Ancora una volta, se ha partecipato a questo studio, **grazie** per essersi offerto/a volontario/a.

Conduciamo ricerche per individuare i modi migliori per aiutare i pazienti e Lei ha contribuito a raggiungere questo obiettivo!