

Febbraio 2016

I trial clinici per la DMD e BMD

Una raccolta di schede informative sugli studi clinici in Italia e nel mondo per la distrofia muscolare di Duchenne e Becker.

A cura dell'Ufficio Scientifico di Parent Project Onlus



fascicolo aggiornato al 20 Gennaio 2016

Tutti speriamo che una sperimentazione clinica non abbia una lunghissima durata e che dia i suoi frutti, ad esempio una nuova terapia che sia sicura ed efficace. Sfortunatamente la realtà spesso non è così. Il processo burocratico e sperimentale per lo sviluppo di un nuovo farmaco o un trattamento è lungo, molto costoso e a volte frustrante per i pazienti e le famiglie che vivono con la distrofia muscolare di Duchenne e Becker.

Si ripongono grandi speranze nei trial clinici, specialmente quando il trattamento che viene proposto potrebbe migliorare la funzione, la prognosi e la qualità di vita. Siamo fortunati a trovarci in un momento in cui le speranze crescono ma, insieme alla speranza, molte famiglie si trovano a vivere emotivamente l'esperienza di una sperimentazione come un giro sulle montagne russe, alternando entusiasmo, ansia e frustrazione.

Tenete viva la speranza – abbiamo fatto già tanto! Ma ricordatevi di avere aspettative realistiche sugli studi clinici. Concentratevi sul vivere al meglio ogni giorno, mentre cerchiamo di guadagnare tempo per chi vive con la DMD e BMD.

Ricordate:

- ✧ **Non tutti i partecipanti possono beneficiare di un trial clinico**, e in alcuni casi ci possono essere gravi effetti collaterali.
- ✧ **Lo scopo dei trial clinici non è il trattamento di una singola persona.** Il fine è di raccogliere dati sulla sicurezza, dosaggio ed effetti del trattamento sull'intero gruppo di partecipanti.
- ✧ **In alcuni studi non tutti ricevono la potenziale terapia.** Questo è il caso degli studi controllati con placebo, e nessuno (neanche i medici) sa se una persona sta ricevendo la terapia o il placebo.
- ✧ Nella maggior parte degli studi, quando una sperimentazione clinica si conclude, **non vi è alcuna garanzia che la persona coinvolta nel trial possa continuare a seguire la terapia intrapresa.**
- ✧ I pazienti che partecipano a uno studio clinico **non ricevono alcun compenso.** A volte è previsto un rimborso per le spese sostenute.
- ✧ **Il miglior approccio per il paziente e la famiglia è l'informazione** riguardo allo studio, all'eleggibilità, ai processi di svolgimento, e ai pro e contro che la partecipazione comporta. Queste informazioni possono essere ottenute tramite Parent Project Onlus ed il Registro Pazienti DMD/BMD Italia. In ogni caso, la fonte primaria d'informazione è la comunicazione diretta con i ricercatori e clinici che conducono il trial.

Allora perché dovrei pensare di partecipare ad un trial clinico?

Anche se un beneficio personale non può mai essere garantito partecipando a una sperimentazione clinica, ve ne sono altri che vanno considerati. Tra questi la possibilità di avere un ruolo attivo nella cura della tua salute (o in quella di tuo figlio), di avere l'accesso a nuovi trattamenti sperimentali prima che vengano resi disponibili su larga scala e di essere seguiti in maniera scrupolosa da medici specialisti.

Inoltre, partecipare a un trial vuol dire soprattutto contribuire personalmente ad accelerare la ricerca e a migliorare la comprensione della DMD/BMD.

Il percorso di un trial clinico

Il termine “trial” in inglese significa “collaudo”, “prova”, “esperimento”, e viene usato anche in italiano - seguito dal termine “clinico” - per indicare il percorso per l'autorizzazione e messa in commercio di un farmaco o di un approccio terapeutico, come ad esempio l'exon skipping. Il trial clinico è un protocollo di sperimentazione sugli esseri umani che ha lo scopo di determinare l'efficacia ed i possibili effetti collaterali di un farmaco o di una terapia.

La procedura segue una prima fase, la **fase preclinica** della durata media di 3-4 anni, che viene condotta con esperimenti in provetta o su colture cellulari (detti esperimenti in vitro) e su animali da laboratorio (sperimentazione animale). In questo stadio si definiscono i meccanismi d'azione, la tossicità e gli effetti collaterali, il dosaggio o il protocollo di somministrazione, più altri importanti parametri dai quali si decide se proseguire o meno con la sperimentazione clinica sull'uomo.

La sperimentazione clinica è suddivisa in 4 fasi principali, finalizzate a dimostrare l'efficacia e la tollerabilità del nuovo farmaco (o terapia) e l'esistenza di un rapporto rischio-beneficio favorevole. Le prime tre fasi vanno dalla prima somministrazione all'uomo sino all'immissione in commercio del farmaco.

La fase 1: viene compiuta su un numero molto ristretto di volontari sani, che devono precedentemente firmare una dichiarazione di “consenso informato”. In questo stadio della sperimentazione per il trattamento si utilizzano dosi molto basse, aumentandole gradualmente. L'obiettivo è determinare il meccanismo d'azione, le vie di metabolizzazione e di eliminazione dall'organismo (farmacocinetica) e se il farmaco (o la terapia) è ben tollerato.

A questo livello, gli studi hanno scopi conoscitivi e non terapeutici. Consentono di stabilire analogie e differenze con i dati rilevati negli studi preclinici sugli animali, e di fornire importanti elementi di predittività sull'attività terapeutica e sulla posologia da impiegare nell'uomo. La fase 1 dura circa 1-2 anni. Se le agenzie regolatorie danno il via libera si passa alla sperimentazione di fase 2.

La fase 2: in questa fase si procede su un numero ristretto di pazienti volontari, che firmano anch'essi il consenso alla sperimentazione. A gruppi diversi si somministrano dosi differenti del farmaco o della terapia in esame, per determinare la dose più adatta in grado di esercitare effetti terapeutici senza causare danni collaterali. Si delinea così il profilo farmacodinamico (rapporto dose-effetto). I criteri di ammissione al trial sono molto restrittivi, si selezionano pazienti che siano il più possibile omogenei e quindi possano dare minore variabilità di risposta.

Gli studi in fase 2 possono essere divisi in **fase 2a** - studi orientativi, in pazienti accuratamente selezionati, finalizzati all'identificazione del “range” di dosi attive e della posologia ottimale tollerabili - e **fase 2b** - studi controllati in doppio cieco, finalizzati alla conferma, in condizioni sperimentali corrette, delle dosi terapeutiche, della posologia ottimale e della tollerabilità. La fase 2 può durare circa 2-3 anni.

La fase 3: questa fase ha come scopo la verifica su larga scala dei dati emersi in fase 2 per una più accurata determinazione dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità. Costituisce la fase più estesa e rigorosa di tutto il processo: il trattamento viene messo a confronto con placebo o altre terapie di riconosciuta efficacia al fine di dimostrarne il vantaggio terapeutico. Si saggiano anche gli schemi posologici per la commercializzazione, e si ricercano eventuali interazioni con altri farmaci.

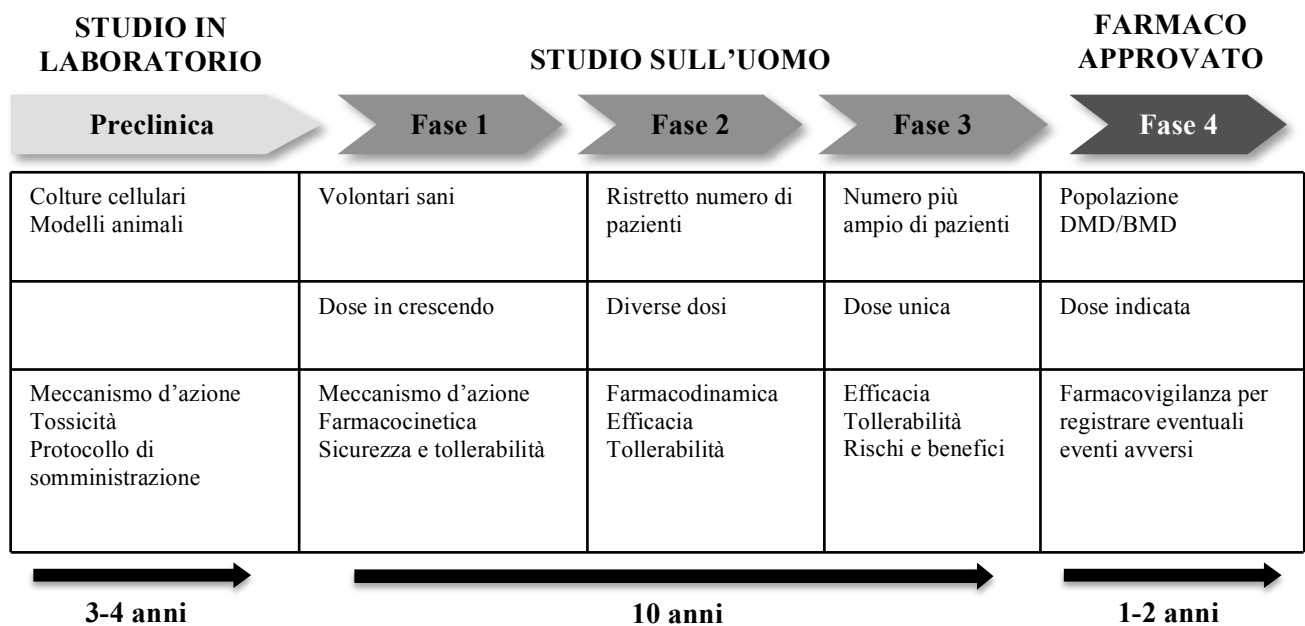
La selezione dei pazienti, sempre con consenso informato, è fatta in maniera tale che i soggetti siano il più possibile rappresentativi e che si identifichi il tipo di paziente più indicato per la cura, escludendo i sottogruppi di pazienti a rischio per non esporli ai pericoli dello studio. Le prove sono distribuite a caso (“random”) e si ricorre a sperimentazioni in singolo cieco (il paziente o lo sperimentatore non sono a conoscenza del farmaco somministrato), o in doppio-cieco (entrambi non

sono a conoscenza). Questi accorgimenti servono per liberare i dati clinici da eventuali “contaminazioni” dovute a giudizi dello sperimentatore stesso. La durata della fase 3 è di circa 3-4 anni. Se la terapia supera questa fase si chiede l’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC).

In Europa l’organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell’autorizzazione per l’immissione in commercio è l’EMA (European Medicines Agency), negli Stati Uniti è l’FDA (Food and Drug Administration), e in Italia è l’AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

La fase 4: include gli studi sperimentali e osservazionali post-marketing, ovvero dopo l’immissione in commercio del farmaco o della terapia. È in questa fase che avviene la farmacovigilanza con la segnalazione di reazioni indesiderate ed impreviste. Continuare la sorveglianza, dopo l’autorizzazione all’impiego clinico, è un punto fondamentale per la tutela di chi si sottopone al nuovo trattamento.

Fasi e tempi per lo sviluppo di un farmaco



Il caso dei farmaci orfani

Quando si parla di farmaci orfani (orphan drug) si intendono quei farmaci (o terapie) che vengono sviluppati con le regole dell'Orphan Drug Act (ODA), una legge federale degli Stati Uniti (gennaio 1983) che tutela l'investimento di risorse per lo sviluppo di trattamenti per le malattie rare (orphan diseases). Le malattie rare sono definite come patologie che hanno una frequenza inferiore a 1 su 2000.

Nel caso di farmaci orfani, la sperimentazione clinica segue gli stessi protocolli precedentemente descritti (caratterizzazione delle molecole, meccanismo d'azione, stabilità, sicurezza ed efficacia). Ma per ovvie esigenze alcuni punti sono resi più flessibili. Ad esempio, il reclutamento di oltre 200 pazienti in fase 2 e oltre 1000 per la fase 3 sarebbe una cosa impossibile per la distrofia muscolare di Duchenne. Per questo motivo, il numero di pazienti su cui testare le terapie e anche i tempi di sperimentazioni sono ridotti per le malattie rare. A volte si ricorre anche a delle fasi di sperimentazioni miste, ad esempio ad uno studio clinico di fase 2/3.

Il Governo mette a disposizione anche degli incentivi, affinché le case farmaceutiche e biotech investano in queste malattie, tutto ciò per accelerare e tutelare lo sviluppo di nuove efficaci terapie.

MESOANGIOBLASTI – Fase 1/2a

Italia

Questa sperimentazione si basa sull'impiego dei mesoangioblasti, un particolare tipo di cellule staminali muscolari isolate dalle pareti dei vasi sanguigni. Studi precedenti condotti nel topo e nel cane, modelli preclinici per la distrofia muscolare, hanno dimostrato che queste cellule, se iniettate nel circolo sanguigno, sono in grado di uscire dai vasi e raggiungere i diversi distretti muscolari riparandoli, a condizione che i muscoli non siano troppo compromessi.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Questo è uno studio clinico di fase 1/2a concluso per il quale sono stati reclutati 5 pazienti.

Qual è stato l'obiettivo di questo studio?

Il principale scopo di questo studio è stato determinare la sicurezza relativa al trapianto dei mesoangioblasti, provenienti da un fratello/sorella donatore immunocompatibile, in pazienti DMD. Nei pazienti è stata anche valutato l'effetto del trapianto sulla forza muscolare.

Chi ha finanziato questo studio e dove si è svolto?

Lo studio è stato finanziato dalla Comunità Europea (Progetto Optistem), da Telethon, da Parent Project Onlus, dal Ministero della Salute e, in passato, la parte preclinica è stata finanziata anche da CureDuchenne, l'AFM, ICE, la Regione Trentino e la MDA. Lo studio è stato guidato dal Prof. Giulio Cossu e si è svolto in Italia presso l'Istituto San Raffaele di Milano.

Chi ha preso parte allo studio?

La partecipazione a questo studio non presentava restrizioni legate al tipo di mutazione.

I 5 pazienti selezionati avevano un'età compresa tra i 9 e i 14 anni e, criterio essenziale, dovevano avere un fratello/sorella donatore HLA-identico/a (ovvero immunocompatibile).

I pazienti reclutati hanno effettuato un periodo di studio "osservazionale", della durata di un anno, durante il quale sono stati raccolti i dati necessari a descrivere l'evoluzione della malattia e a poter prevedere il suo decorso. Questa prima fase ha avuto un ruolo cruciale ai fini della valutazione obiettiva dei dati che sono stati raccolti nel corso della sperimentazione clinica vera e propria e del follow up.

Quali sono stati i risultati dello studio?

I risultati dello studio indicano che il trattamento è sicuro e non produce eventi avversi seri, rispetto all'efficacia è stato evidenziato un effetto modesto e transiente. Due dei cinque pazienti trattati, hanno mostrato una stabilizzazione temporanea della patologia. Dei tre restanti pazienti, uno non ha mostrato stabilizzazione e due avevano già perso la deambulazione prima dell'inizio del trial e non hanno mostrato cambiamenti in seguito alle infusioni.

L'analisi delle biopsie ha evidenziato la presenza di distrofina che in un caso origina sicuramente dal donatore. I risultati ottenuti indicano che ai fini del successo della terapia, sarà importante lavorare ancora ottimizzando tutti gli step del protocollo di somministrazione.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.clinicaltrialsregister.eu Numero 2011-000176-33 e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

SMT C1100 - Fase 1b

Regno Unito

SMT C1100 è una piccola molecola, prodotta da Summit PLC per aumentare i livelli di utrofina presenti nelle cellule muscolari. L'utrofina è una proteina simile alla distrofina che normalmente è prodotta durante lo sviluppo fetale per poi diminuire e scomparire dopo la nascita. È stato dimostrato che aumentare la produzione di utrofina può compensare la mancanza di distrofina e aiutare a recuperare la funzionalità muscolare. Questa molecola ha mostrato la sua efficacia in studi preclinici e potrebbe rappresentare un valido trattamento complementare ad altri approcci terapeutici al momento in studio per la DMD e BMD.

In che fase di sviluppo è questo studio?

I risultati di un trial clinico di fase 1b con dieta modificata sono stati diffusi a settembre 2015. Questo studio è stato avviato in seguito all'analisi dei risultati di un trial clinico di fase 1 precedente per verificare se, attraverso una dieta bilanciata, fosse possibile migliorare i livelli di assorbimento di SMT C1100 osservati in questo trial. I risultati di questo nuovo studio indicano che 10 dei 12 pazienti che hanno ricevuto SMT C1100 mentre seguivano le indicazioni alimentari fornite, mostrano un miglioramento nell'assorbimento della molecola. In particolare, la quantità di SMT C1100 rilevata nei pazienti, se testata in cellule muscolari cresciute in laboratorio, corrisponde a un aumento di utrofina pari a circa il 30%. Attualmente Summit sta preparando uno studio clinico di fase 2.

Qual è lo scopo di questo studio e come si svolgerà?

Lo studio clinico di fase 2 mira a dimostrare l'effetto di SMT C1100 sulla produzione dell'utrofina attraverso la quantificazione dell'infiltrazione adiposa, della quantità di utrofina e della rigenerazione muscolare nelle biopsie muscolari dei partecipanti. Lo studio sarà di tipo "open label" e durerà 48 settimane.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Summit PLC.

Chi potrà prendere parte allo studio e dove si svolgerà?

Le informazioni disponibili indicano che lo studio di fase 2 prevede di arruolare fino a 40 ragazzi DMD tra i 5 e i 10 anni. Il trial dovrebbe essere condotto sia in Europa che negli Stati Uniti.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni a proposito di questo studio?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.summitplc.com, sul sito www.clinicaltrial.gov e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

BMN 045 – Fase 1/2a

Italia, Belgio, Olanda, Francia, Regno Unito

BMN 045 (precedentemente noto come PRO 044) è un oligonucleotide antisense (AON) di tipo 2'-O-Methyl originariamente sviluppato da Prosensa Therapeutics. A partire da fine 2014, la company responsabile dello sviluppo clinico di questa molecola è la statunitense BioMarin.

Questa molecola potrebbe rappresentare una futura terapia per quei pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 45.

Tali pazienti rappresentano l'8% della popolazione Duchenne.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Questo è uno studio clinico di fase 1/2 in corso.

Qual è lo scopo di questo studio?

Lo scopo di questo studio è di valutare la sicurezza, l'efficacia, la farmacodinamica e la farmacocinetica di BMN 045 in pazienti DMD.

Chi finanzia questo studio e dove si svolge?

Questo studio è finanziato da BioMarin e coinvolge 5 paesi in Europa: Italia, Belgio, Olanda, Francia e Regno Unito.

In **Italia** il centro clinico coinvolto è il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

Chi può prendere parte allo studio?

Possono partecipare allo studio pazienti deambulanti affetti da DMD in terapia con corticosteroidi di età superiore ai 5 anni e con una delezione nel gene della distrofina che possa essere corretta attraverso lo skipping dell'esone 45.

Come si svolge lo studio e quale sarà la sua durata?

Lo studio clinico è suddiviso in due parti. La prima parte del trial è di tipo dose-escalation (protocollo che prevede la somministrazione di dosi crescenti del farmaco), avrà una durata totale di almeno 39 settimane e comprenderà 5 gruppi composti da 3 pazienti ciascuno, che riceveranno BMN 045 in un'unica somministrazione endovenosa e multiple somministrazioni (settimanali) sottocute. La seconda parte dello studio comprenderà, oltre ai 5 gruppi (15 pazienti totali) che hanno partecipato alla fase precedente, altri 30 pazienti arruolati successivamente. Questa parte dello studio durerà 48 settimane.

Sono disponibili risultati preliminari?

Al momento non ci sono risultati disponibili ma si stanno elaborando le informazioni raccolte per stabilire quali saranno i passi successivi.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.clinicaltrials.gov/show/NCT01826474 e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

BMN 053 – Fase 1/2

Italia, Belgio, Francia, Olanda, Regno Unito

BMN 053 (precedentemente noto come PRO 053) è un oligonucleotide antisense (AON) di tipo 2'-O-Methyl originariamente sviluppato da Prosensa Therapeutics. A partire da fine 2014, la company responsabile dello sviluppo clinico di questa molecola è la statunitense BioMarin. Questa molecola potrebbe rappresentare una futura terapia per quei pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 53.

Tali pazienti rappresentano circa il 8% della popolazione Duchenne.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Questo è uno studio clinico di fase 1/2 iniziato a agosto 2013 e tuttora in corso

Qual è lo scopo di questo studio?

Lo scopo di questo studio è verificare la sicurezza, tollerabilità, la farmacodinamica, la farmacocinetica e l'efficacia di BMN 053 in pazienti DMD.

Chi finanzia questo studio e dove si svolge?

Questo studio è finanziato da BioMarin e coinvolge 5 paesi in Europa: Italia, Belgio, Olanda, Francia e Regno Unito.

In **Italia** il centro clinico coinvolto è il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

Chi può prendere parte allo studio?

Possono partecipare allo studio pazienti deambulanti affetti da DMD in terapia con corticosteroidi di età superiore ai 5 anni e con una delezione nel gene della distrofina che possa essere corretta attraverso lo skipping dell'esone 53.

Come si svolgerà lo studio e quale sarà la sua durata?

Lo studio clinico è suddiviso in due parti. La prima parte del trial è di tipo dose-escalation (protocollo che prevede la somministrazione di dosi crescenti del farmaco) e comprenderà 2 gruppi composti da 3 pazienti ciascuno che riceveranno BMN 053 tramite somministrazione endovenosa e sottocute. La seconda parte dello studio comprenderà, oltre ai 2 gruppi (6 pazienti totali) che hanno partecipato alla fase precedente, altri pazienti arruolati successivamente. Questa fase dello studio durerà 48 settimane durante le quali sarà somministrata la molecola al dosaggio identificato.

Sono disponibili risultati preliminari?

Al momento non ci sono risultati disponibili ma si stanno elaborando le informazioni raccolte per stabilire quale sia il dosaggio e la modalità di somministrazione più idonea.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni sono disponibili sui siti

www.clinicaltrials.gov/show/NCT01957059

e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

BMN 044 – Fase 2

Italia, Belgio, Olanda e Svezia

BMN 044 (precedentemente noto come PRO 044) è un oligonucleotide antisense (AON) di tipo 2'-O-Methyl originariamente sviluppato da Prosensa Therapeutics. A partire da fine 2014, la company responsabile dello sviluppo clinico di questa molecola è la statunitense BioMarin.

Questa molecola potrebbe rappresentare una futura terapia per quei pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 44.

Tali pazienti rappresentano circa il 6% della popolazione Duchenne.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Questo è uno studio clinico che ha completato la fase 1/2a. A dicembre 2014 è iniziato uno studio clinico di estensione di fase 2 attualmente in corso.

Qual è lo scopo di questo studio?

Lo scopo dello studio di fase 1/2 completato è stato determinare la sicurezza relativa alla somministrazione nei pazienti di diversi dosaggi di BMN 044 e di raccogliere dati che indicavano, in base ai livelli di espressione della distrofina, qual era la dose terapeutica. Questo studio ha valutato anche la farmacocinetica del composto.

Lo studio di estensione mira a valutare l'efficacia di BMN 044 sulla funzionalità e sulla forza muscolare in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

Chi finanzia questo studio e dove si svolge?

Questo studio è finanziato da BioMarin e coinvolge 4 paesi in Europa: Italia, Belgio, Olanda e Svezia.

In **Italia** i centri clinici coinvolti sono l'Ospedale S. Anna di Ferrara e il Policlinico Gemelli di Roma.

Chi prende parte allo studio?

Allo studio di fase 1/2 hanno partecipato pazienti affetti da DMD di età compresa tra 5 e 16 anni con una delezione nel gene della distrofina che può essere corretta attraverso lo skipping dell'esone 44. Lo studio di estensione coinvolge i pazienti che hanno precedentemente partecipato allo studio di fase 1/2.

Sono già disponibili risultati?

Lo studio di fase 1/2 ha coinvolto 18 pazienti e ha valutato 6 diversi dosaggi di BMN 044. La molecola è stata somministrata attraverso iniezioni sottocute o intravena eseguite una volta a settimana per un periodo complessivo di 5 settimane. I risultati disponibili indicano che la somministrazione della molecola è stata generalmente ben tollerata e non sono stati riportati eventi avversi gravi correlabili al trattamento. Inoltre, i risultati hanno confermato un ripristino della sintesi di distrofina e individuato il range di dosaggio migliore tra i 6-9 mg/kg. Per lo studio di estensione non sono ancora disponibili risultati.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.clinicaltrials.gov/show/NCT01037309 e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

DRISAPERSEN (KYNDRISATM) – Fase 2 e 3

Stati Uniti, Canada, Europa, Turchia, Israele, Asia e Sud America

Drisapersen (KyndrisaTM), precedentemente noto come GSK2402968 e PRO051, è un oligonucleotide antisense (AON) di tipo 2-O-Methyl, originariamente sviluppato da Prosensa Therapeutics. A partire da fine 2014, la company responsabile dello sviluppo clinico di questa molecola è la statunitense BioMarin.

Questa molecola potrebbe rappresentare una futura terapia per quei pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51.

Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne.

In che fase di sviluppo è questo studio?

A partire da settembre 2014, ad un anno dall'interruzione della somministrazione di drisapersen nei pazienti in tutti gli studi clinici allora in corso, è iniziato un programma di ri-somministrazione della molecola. Attualmente sono in corso i seguenti studi:

❖ Studio DMD115501

Si tratta di uno studio clinico di estensione di fase 3 in aperto condotto negli Stati Uniti e in Canada a cui possono partecipare pazienti DMD di età superiore a 5 anni precedentemente coinvolti nello studio statunitense DMD114876 e nello studio DMD114349 negli Stati Uniti e Canada. Il trial mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di una somministrazione a lungo termine di drisapersen. Il protocollo prevede una somministrazione settimanale di drisapersen al dosaggio di 6mg/kg. E' inoltre prevista una modalità di somministrazione alternativa per i pazienti che hanno riscontrato problemi di sicurezza e tollerabilità in precedenza o durante lo studio dove la somministrazione durerà 8 settimane seguita da 4 settimane di interruzione. Lo studio è attualmente in corso.

❖ Studio DMD114673

Si tratta dell'estensione in aperto di fase 2 di uno studio clinico di fase 1/2 condotto in Svezia e Belgio, che coinvolge i pazienti del precedente studio DMD 114673 svolto nelle prime fasi di sviluppo di drisapersen e finalizzato ad identificare il dosaggio ottimale della molecola. Questo studio mira a valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento a lungo termine e la sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica della somministrazione per via intravenosa. Lo studio è attualmente in corso.

❖ Studio BMN051-302

Si tratta di un nuovo studio globale di fase 3 a cui possono partecipare pazienti DMD di età superiore a 5 anni precedentemente coinvolti negli studi DMD114118 e DMD114349. Lo studio mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di una somministrazione a lungo termine per via sottocutanea di drisapersen e la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di una somministrazione a lungo termine per via intravenosa di drisapersen. Lo studio sta iniziando il reclutamento dei pazienti.

BioMarin prevede di avviare nel 2016 due ulteriori studi con drisapersen, uno nella popolazione dei giovani pazienti e l'altro in quella dei non deambulanti. Inoltre, la company, sta anche pianificando uno studio che preveda la somministrazione intravenosa della molecola al fine di fornire un'opzione di trattamento per coloro che dovessero non tollerare la somministrazione sottocutanea.

Chi finanzia questi studi?

Tutti gli studi sono finanziati da BioMarin.

Quali saranno i prossimi passi?

Parallelamente ai programmi di ri-somministrazione di drisapersen, BioMarin sta dialogando con le agenzie regolatorie statunitensi e europee ai fini dell'autorizzazione alla commercializzazione della molecola.

Negli Stati Uniti la richiesta per un nuovo farmaco (NDA) per drisapersen ha ottenuto dall'FDA una lettera di risposta completa che indica che la richiesta nella sua forma attuale non è pronta per un'approvazione. Proseguirà dunque il dialogo con l'autorità regolatoria per stabilire i prossimi passi.

In Europa l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sta revisionando la richiesta per l'autorizzazione alla commercializzazione (MAA) per drisapersen per il trattamento della DMD trattabile con lo skipping dell'esone 51. L'opinione finale da parte della commissione per i medicinali per l'uso umano (CHMP) dell'EMA è attesa per la prima metà del 2016.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.biomarin.com, www.clinicaltrials.gov e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

SRP-4053 – Fase 1/2

Italia, Francia e Regno Unito

Questo trial, denominato SKIP-NMD è un progetto finanziato dall'Unione Europea che raccoglie in un consorzio ricercatori, clinici e company, esperti nella DMD. Il progetto, guidato dal Prof. Francesco Muntoni, neurologo pediatrico dell'University College di Londra, ha l'obiettivo di sviluppare e testare una nuova molecola antisenso che sia in grado di indurre lo skipping dell'esone 53 del gene della distrofina. La molecola antisenso selezionata, di tipo morfolino fosfodiammidato (PMO) e denominata SRP-4053, ed è prodotta da Sarepta Therapeutics, che è partner industriale del progetto.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Questo è uno studio clinico di fase 1/2 diviso in due parti, la prima parte dello studio è terminata mentre la seconda è tuttora in corso.

Qual è lo scopo di questo studio?

Lo scopo del trial è verificare la sicurezza e l'efficacia di SRP-4053 in pazienti DMD con mutazione trattabile. Il trial servirà anche a testare alcune metodiche di valutazione innovative e consentirà di comprendere se queste potranno essere impiegate in futuro per valutare lo stato clinico dei pazienti.

Chi finanzia questo studio?

La fase 1 dello studio è finanziata dall'Unione Europea, mentre la fase 2 sarà finanziata da Sarepta Therapeutics.

Come si svolge lo studio?

Lo studio è suddiviso in due parti. La prima parte, di tipo dose escalation e controllata con il placebo, durerà 12 settimane e coinvolgerà 12 pazienti DMD con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 53. Nella seconda parte saranno inclusi i pazienti che hanno partecipato alla fase precedente ed ulteriori 12 pazienti; tutti assumeranno SRP-4053 al dosaggio ottimale precedentemente identificato per un periodo pari a 48 settimane. I dati ottenuti saranno in questo caso confrontati con quelli relativi alla storia naturale di un gruppo di pazienti di controllo costituito da 24 ragazzi DMD con mutazione non trattabile con lo skipping dell'esone 53.

Dove si svolge lo studio?

Il trial ha luogo presso alcuni centri clinici del Regno Unito, Francia e Italia.

In Italia il centro clinico coinvolto è il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

Chi può prendere parte allo studio?

Allo studio partecipano pazienti DMD deambulanti con un'età compresa tra i 6 e i 15 anni in trattamento stabile con steroidi e con una delezione nel gene della distrofina che possa essere corretta attraverso lo skipping dell'esone 53.

I criteri di inclusione per lo studio di storia naturale (parte 2), sono identici a quelli sopra elencati fatta eccezione per la mutazione che non deve essere trattabile con lo skipping dell'esone 53.

Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?

Ulteriori informazioni si possono ottenere visitando il sito <http://www.skip-nmd.eu> ed il sito www.parentproject.it

ETEPLIRSEN - Fase 2, 3

Stati Uniti

Eteplirsén, precedentemente noto come AVI-4658, è un oligonucleotide antisense (AON) di tipo morfolino fosfodiammidato oligonucleotide (PMO) prodotto da Sarepta Therapeutics.

Questa molecola potrebbe rappresentare una futura terapia per quei pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51. Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Attualmente sono in corso i seguenti studi:

❖ Studio 4658-US-202

Si tratta di uno studio clinico di estensione di fase 2 in aperto condotto negli Stati Uniti a cui partecipano i pazienti DMD precedentemente coinvolti nello studio 4658-US-201. L'obiettivo di questo studio è valutare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di eteplirsén a lungo termine.

A ottobre 2015 sono stati diffusi i risultati dello studio relativi a 3 anni di trattamento, questi dati indicano un rallentamento della progressione della patologia nei pazienti che hanno assunto eteplirsén rispetto a un gruppo di controllo esterno e che la molecola sperimentale continua ad essere ben tollerata. In particolare è stato rilevato un vantaggio statisticamente significativo pari a 151 metri nel 6MWT nei pazienti che hanno ricevuto eteplirsén rispetto a un gruppo di controllo esterno e una incidenza inferiore nella perdita della deambulazione nel gruppo trattato con eteplirsén (16,7%) rispetto ai dati di storia naturale (46,2%).

❖ Studio 4658-US-204

Si tratta di uno studio di fase 2 in aperto condotto negli Stati Uniti a cui partecipano pazienti DMD con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51, tra i 7 e i 21 anni e non più deambulant o con una ridotta capacità motoria. Lo studio mira a valutare la sicurezza e la tollerabilità di eteplirsén nei pazienti DMD in uno stadio avanzato della patologia. Lo studio valuterà anche l'effetto di eteplirsén sulla funzionalità polmonare. I partecipanti al trial riceveranno una somministrazione intravenosa settimanale della molecola al dosaggio di 30 mg/kg per un periodo di 96 settimane. Prima del termine dello studio sarà valutata la possibilità di proseguire la somministrazione nell'ambito di uno studio di estensione.

❖ Studio 4658-US-203

Si tratta di uno studio di fase 2 in aperto condotto negli Stati Uniti a cui partecipano 40 pazienti DMD di età compresa tra 4 e 6 anni, in trattamento con corticosteroidi stabile da almeno 12 settimane o che non hanno assunto steroidi per almeno 12 settimane. Dei 40 pazienti 20 avranno una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 mentre i restanti dovranno avere una mutazione non trattabile con lo skipping di questo esone. Lo studio mira a valutare la sicurezza, tollerabilità, efficacia e farmacocinetica di eteplirsén nelle fasi precoci della distrofia muscolare di Duchenne. Lo studio avrà una durata di 96 settimane durante le quali i pazienti del gruppo con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 riceveranno una somministrazione intravenosa settimanale di eteplirsén al dosaggio di 30 mg/kg. I pazienti del gruppo con mutazione non trattabile con lo skipping dell'esone 51 non riceverà il trattamento ma eseguirà tutte le valutazioni e i test funzionali previsti dallo studio. Questi dati saranno confrontati con quelli raccolti nel gruppo che ha ricevuto eteplirsén e serviranno a valutare la sicurezza e l'efficacia della molecola in studio.

❖ Studio 4658-US-301

Si tratta di uno studio di fase 3 in aperto condotto negli Stati Uniti a cui parteciperanno 160 pazienti DMD deambulant con un'età compresa tra i 7 e i 16 anni, in trattamento stabile con steroidi con

una funzionalità cardiaca e respiratoria stabile. Dei 160 pazienti, 80 avranno una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 mentre i rimanenti dovranno avere una mutazione non trattabile con lo skipping di questo esone. L'obiettivo principale dello studio è fornire la conferma dell'efficacia del trattamento di eteplirsen in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51. Lo studio avrà una durata di 48 settimane durante le quali i pazienti del gruppo con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 riceveranno una somministrazione intravenosa settimanale di eteplirsen al dosaggio di 30 mg/kg. I pazienti del gruppo con mutazione non trattabile con lo skipping dell'esone 51 non riceverà il trattamento ma eseguirà tutte le valutazioni e i test funzionali previsti dallo studio. Questi dati saranno confrontati con quelli raccolti nel gruppo che ha ricevuto eteplirsen e serviranno a valutare la sicurezza e l'efficacia della molecola in studio.

Chi finanzia questi studi?

Questi studi sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

Quali sono i prossimi passi?

A giugno 2015 Sarepta Therapeutics ha completato la presentazione della richiesta per un nuovo farmaco "New Drug Application" per eteplirsen alla Food and Drug Administration al fine di ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione della molecola. La richiesta è ora in fase di revisione da parte degli esperti della FDA.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni a proposito di questo studio?

Le informazioni sono disponibili sui siti <http://www.sareptatherapeutics.com>, www.clinicaltrials.gov e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it.

TRANSLARNA (ATALUREN) – Fase 3

Nord America, Sud America, Europa, Israele, Asia e Australia

Translarna, precedentemente anche chiamato Ataluren e PTC124, è un farmaco per uso orale prodotto da PTC Therapeutics per il trattamento della DMD causata da mutazioni non senso (chiamate anche mutazioni di stop). Nel 10-15% di pazienti affetti da DMD e BMD la patologia è causata da mutazioni “non senso”.

Ad Agosto 2014 la comunità europea ha concesso l’approvazione condizionale alla commercializzazione di Translarna per il trattamento dei pazienti DMD con mutazione nonsense, deambulanti e di età uguale o superiore ai 5 anni. L’approvazione è stata concessa sulla base di un rapporto favorevole dei rischi/benefici dei dati fino ad allora disponibili e ha comportato l’obbligo da parte della company di condurre uno studio clinico di fase 3 di conferma. Ad Ottobre 2014 l’agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha fornito parere favorevole alla richiesta di inserire Translarna nell’elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge 648/96 consentendo ai pazienti DMD con mutazione non senso di età superiore ai 5 anni e deambulanti di poter avere accesso al farmaco.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Si tratta di uno studio di fase 3 di conferma, denominato ACT-DMD, concluso per il quale sono già disponibili i risultati. Tutti i partecipanti allo studio hanno la possibilità di proseguire il trattamento con Translarna nell’ambito di un trial clinico di estensione.

Qual era lo scopo di questo studio e chi ha partecipato?

L’obiettivo principale dello studio era confermare la sicurezza e l’efficacia di Translarna, somministrato al dosaggio di 40mg/Kg/giorno. Hanno partecipato allo studio 228 pazienti DMD con una diagnosi genetica di mutazione non senso di età compresa tra i 7 e i 16 anni, in grado di percorrere almeno 150m al 6MWT, in terapia con steroidi da almeno 6 mesi e che non avevano partecipato a sperimentazioni cliniche nei 6 mesi precedenti.

Chi ha finanziato lo studio e dove si è svolto?

Lo studio è stato finanziato da PTC Therapeutics e si è svolto in 53 centri clinici, di 18 paesi, in 4 diversi continenti. **In Italia** i centri clinici coinvolti sono stati: Policlinico di **Milano**, Policlinico Gemelli di **Roma**, Ospedale Bambino Gesù di **Roma** e Centro Clinico Nemo Sud Policlinico di **Messina**.

Come si è svolto lo studio e quali sono i risultati?

Lo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo ha avuto una durata di 48 settimane. I partecipanti sono stati distribuiti in modo casuale in due gruppi, composti da 114 pazienti ciascuno, e hanno ricevuto Translarna o il placebo per 48 settimane. I risultati dello studio hanno evidenziato complessivamente la capacità di Translarna di rallentare la progressione della patologia. In particolare i risultati del 6MWT relativi alla popolazione complessiva, indicano un guadagno non statisticamente significativo di 15 metri nei pazienti che hanno ricevuto Translarna rispetto al placebo, un guadagno statisticamente significativo pari a 47 metri è stato osservato nel sottogruppo di pazienti che percorrevano 300-400 metri a inizio studio. Inoltre il beneficio clinico di Translarna è stato confermato anche dall’analisi della combinazione dei dati di questo studio con quelli provenienti dal trial di fase 2b. Infine, nessuno dei pazienti nel gruppo trattato con Translarna ha perso la capacità di deambulare rispetto ai 4 pazienti del gruppo placebo. Rispetto alla sicurezza i risultati dello studio confermano il profilo positivo osservato negli studi precedenti.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.ptcbio.com/ataluren; www.clinicaltrials.gov/show/NCT01826487 e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

EPICATECHINA – Fase 2

Stati Uniti

L'Epicatechina è uno dei flavonoidi presenti nel cioccolato fondente. E' stato dimostrato che questa molecola è in grado di aumentare la produzione di nuovi mitocondri nel cuore e muscolo (cioè la "mitocondriogenesi") e stimolare contemporaneamente la rigenerazione del tessuto muscolare. Altri flavonoidi simili, presenti nel cioccolato, non hanno un effetto sulla produzione dei mitocondri o inibiscono addirittura questo processo, l'assunzione di estratti cacao pertanto può essere inefficace. Gli studi condotti con l'epicatechina nella distrofia muscolare sono guidati dalla Company statunitense Cardero Therapeutics. Cardero sta anche sviluppando una variante più potente dell'epicatechina presente nel cacao denominata (+) – epicatechina.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Un primo studio clinico pilota, condotto in 7 pazienti con distrofia muscolare di Becker trattati per 8 settimane con la molecola, ha mostrato risultati incoraggianti, evidenziando un aumento nei livelli della follistatina e un miglioramento della funzionalità cardiaca.

Uno studio clinico di fase 2 con (+) – epicatechina nei pazienti DMD è in pianificazione.

Qual è l'obiettivo di questo studio?

Lo studio valuterà l'efficacia dell'epicatechina in pazienti DMD non deambulanti rispetto ai parametri sulla funzionalità muscolare e cardiaca.

Chi finanzia questo studio e dove si svolgerà?

Lo studio è finanziato da Cardero Therapeutics e si svolgerà negli Stati Uniti.

Chi può prendere parte allo studio e dove si svolgerà?

Lo studio coinvolgerà almeno 40 giovani ragazzi non deambulanti tra 8 e 18 anni.

Come si svolgerà lo studio?

Attualmente non sono disponibili informazioni dettagliate in merito allo svolgimento dello studio.

Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni saranno disponibili sul sito www.clinicaltrials.gov, www.cardrorx.com e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

CATENA®/RAXONE® - Fase 3

Austria, Belgio, Francia, Germania, Olanda, Svezia, Svizzera, Stati Uniti, Italia, Spagna

Catena®/Raxone®, la denominazione farmaceutica dell'idebenone, è una piccola molecola prodotta da Santhera Pharmaceuticals che agisce aiutando i mitocondri, le centrali energetiche cellulari, nel processo di produzione di energia. L'idebenone inoltre è anche un potente anti-ossidante e può pertanto neutralizzare i radicali liberi presenti nella cellula.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Questo è uno studio clinico di fase 3 completato di cui sono già disponibili i risultati.

Qual è stato lo scopo di questo studio?

Lo studio, controllato con placebo, ha valutato la sicurezza, la tollerabilità e gli effetti relativi alla somministrazione di Catena®/Raxone® per un periodo di 52 settimane (1 anno) sulla funzionalità polmonare, la funzionalità motoria, la forza muscolare e la qualità della vita in pazienti DMD.

Chi ha finanziato questo studio?

Questo studio è stato finanziato da Santhera Pharmaceuticals.

Chi ha preso parte allo studio?

A questo studio hanno partecipato 64 pazienti DMD di età compresa tra i 10 e i 18 anni, indipendentemente dalla loro capacità di deambulazione e che non stavano assumendo steroidi.

Quali sono stati i risultati dello studio?

I risultati dello studio sono stati pubblicati ad aprile 2015 sulla rivista scientifica The Lancet (Buyse et al., 2015; 385: 1748-57). I risultati dello studio hanno dimostrato che Catena®/Raxone® riduce significativamente il declino annuale della perdita della funzionalità respiratoria misurata attraverso il Picco di Flusso Espiratorio, fino al 66% nei pazienti che hanno assunto il farmaco rispetto al placebo. Tali risultati positivi sono stati confermati e supportati anche dagli altri parametri di valutazione della funzionalità respiratoria come la Capacità Vitale Forzata (FVC) e il Volume Espiratorio Forzato (FEV1). Inoltre il trattamento è risultato sicuro e ben tollerato. Ulteriori risultati a supporto dell'efficacia di Catena®/Raxone® sulla funzionalità respiratoria sono stati ottenuti confrontando i dati raccolti nello studio con quelli di storia naturale.

Quali sono i prossimi passi?

In seguito ai risultati positivi ottenuti, Santhera ha iniziato il percorso di dialogo con le autorità regolatorie sia statunitense che europea, per l'ottenimento dell'autorizzazione alla commercializzazione di Catena®/Raxone®. La company sta inoltre preparando un ulteriore studio clinico, che servirà a verificare se il trattamento con Catena®/Raxone® è in grado di rallentare la perdita di funzionalità respiratoria anche nei pazienti DMD che assumono steroidi.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.santhera.com,
e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

RIMEPORIDE – Fase 1

Italia, Inghilterra, Spagna, Francia, Svizzera

Il Rimeporide è una molecola sperimentale che agisce sui meccanismi che controllano la quantità di ioni sodio e calcio presenti nella cellula. Nei pazienti DMD l'assenza di distrofina causa un accumulo di calcio intracellulare che induce la morte delle cellule muscolari; contrastando l'ingresso di questo ione quindi, si limiterebbe la degenerazione.

Il Rimeporide è un inibitore di un trasportatore del sodio nella cellula. Interferendo con l'attività di questa proteina, il Rimeporide potrebbe evitare che quantità eccessive di questo ione, attivino il funzionamento di un complesso proteico che consente al calcio di entrare nella cellula.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Si tratta di uno studio clinico di fase 1 ora in fase di reclutamento.

Qual è l'obiettivo di questo studio?

L'obiettivo primario dello studio è valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica relative alla somministrazione della Rimeporide in pazienti deambulanti con distrofia muscolare Duchenne.

Chi finanzia questo studio e dove si svolgerà?

Lo studio è finanziato dalla Fondazione EspeRare e in Italia si svolgerà presso l'Ospedale San Raffaele di Milano.

Chi può prendere parte allo studio?

Allo studio possono partecipare pazienti DMD con le seguenti caratteristiche:

- bambini con diagnosi di **Distrofia Muscolare di Duchenne** confermata geneticamente;
- bambini **di età compresa tra i 6 e i 14 anni**;
- bambini in grado di **camminare almeno 75 metri al 6MWT**;
- bambini in trattamento **stabile con steroidi** da almeno 6 mesi;
- bambini che **non hanno assunto alcun composto per uno studio clinico** (incluso placebo) nel mese precedente lo studio;

Come si svolgerà lo studio?

Lo studio clinico avrà una durata totale di quattro settimane. I pazienti saranno suddivisi in 4 sottogruppi e assumeranno tre volte al giorno il dosaggio assegnato di Rimeporide. I pazienti verranno valutati presso il centro di riferimento prima dell'inizio dello studio, e poi il giorno dell'inizio dello studio, all'inizio della seconda e della 4 settimana dello studio, e alla fine dello studio. Durante le visite verranno effettuati degli esami del sangue e delle urine, ECG ed ecocardiogramma, e spirometria. Nella visita prima dell'inizio dello studio verrà eseguito un test del cammino per 6 minuti. I pazienti verranno infine sottoposti a risonanza magnetica dei muscoli degli arti inferiori prima dell'inizio dello studio e alla quarta settimana dello studio.

Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni saranno disponibili sul sito www.esperare.org, <http://www.clinicaltrialsregister.eu> e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

EPLERENONE vs SPIRONOLACTONE – Fase 3

Stati Uniti

L'eplerenone e lo spironolactone sono farmaci generici usati per altre patologie cardiache. La capacità dell'eplerenone di preservare la funzionalità cardiaca è stata valutata in un trial clinico in doppio cieco condotto in 42 pazienti DMD che hanno assunto la molecola per 12 mesi in aggiunta ai farmaci per la prevenzione cardiaca. I risultati dello studio sono stati incoraggianti e ora il farmaco, vuole essere confrontato con lo **spironolactone**, una molecola con un meccanismo di azione simile.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Questo è uno studio clinico di fase 3 che al momento sta reclutando partecipanti.

Qual è l'obiettivo dello studio?

L'obiettivo dello studio è verificare se sia l'eplerenone che lo spironolactone, aiutano a preservare la funzionalità cardiaca e polmonare nei ragazzi con distrofia muscolare di Duchenne.

Chi finanzia questo studio e dove si svolge?

Lo studio è finanziato dalla Ohio State University e si svolge negli Stati Uniti.

Chi potrà prendere parte allo studio?

Possono prendere parte allo studio pazienti DMD di età superiore ai 10 anni (compresi), non deambulanti e non in trattamento steroideo che non assumono eplerenone o spironolactone

Come si svolgerà lo studio e quale sarà la sua durata?

I partecipanti verranno assegnati in maniera casuale al gruppo che riceverà eplerenone o a quello che riceverà lo spironolactone ed assumeranno il farmaco quotidianamente una volta al giorno per 12 mesi.

Tutti i pazienti effettueranno una MRI cardiaca e i test di valutazione funzionale polmonare all'inizio dello studio e dopo 12 mesi di trattamento.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni sono disponibili sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it e su www.clinicaltrial.gov.

FOR DMD - Studio per identificare il migliore regime di steroidi per la Distrofia Muscolare di Duchenne – Fase 3

Italia, Germania, Canada, USA e Regno Unito

Si tratta di uno studio nato per confrontare tre diversi regimi di somministrazione dei due corticosteroidi usati nella DMD, prednisone (prednisolone) e il deflazacort.

Questo studio vuole comprendere quale regime di corticosteroidi sia in grado di offrire una maggiore efficacia e arrecare meno effetti collaterali possibili. I risultati di questo studio serviranno a fornire informazioni più chiare ai medici, i pazienti e le loro famiglie, circa il modo migliore per assumere steroidi.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Questo è uno studio clinico di fase 3 randomizzato e in doppio cieco, ancora in corso.

Qual è lo scopo di questo studio?

Lo studio è volto ad avere una migliore comprensione dei benefici e degli effetti collaterali dei tre regimi di steroidi più comunemente prescritti nei bambini con DMD. I tipi di steroidi utilizzati per la DMD sono i corticosteroidi, questi sono farmaci simili agli ormoni naturalmente prodotti dalla corteccia delle ghiandole surrenali e agiscono riducendo l'infiammazione e sopprimendo la risposta immunitaria. Nei pazienti DMD i corticosteroidi agiscono stabilizzando, o anche migliorando, temporalmente la forza muscolare anche se occorre considerare che non tutti i pazienti rispondono al trattamento.

I corticosteroidi più comunemente prescritti nella DMD sono il prednisone (prednisolone) e il deflazacort.

Nello studio saranno messi a confronto tre diversi regimi di trattamento:

- Prednisone somministrato giornalmente
- Prednisone somministrato dieci giorni sì e 10 giorni no
- Deflazacort somministrato giornalmente

Lo studio è randomizzato e in doppio cieco, per cui né i medici né i pazienti sanno quale corticosteroide viene somministrato.

I tre regimi considerati sono comunemente prescritti nei pazienti DMD e ne è già stata provata l'efficacia. I benefici osservati includono il prolungamento del tempo in cui i bambini possono continuare a camminare, una riduzione dello sviluppo della curvatura della colonna vertebrale, il mantenere più a lungo una buona funzionalità respiratoria e possibilmente una protezione nei confronti dello sviluppo di problemi cardiaci. Non sono però assenti effetti collaterali importanti. Quello che tuttavia non si sa ancora con certezza è quale sia, tra i trattamenti con corticosteroidi proposti, quello in grado di offrire una maggiore efficacia e in grado di arrecare meno effetti collaterali possibili.

Chi finanzia questo studio e dove si svolgerà?

Questo studio è finanziato dalla US National Institutes of Health (NINDS) e si svolgerà in Italia, Germania, Canada, USA e Regno Unito.

Chi può prendere parte allo studio?

Lo studio è aperto a pazienti DMD tra i 4 ed i 7 anni che non abbiano già ricevuto una terapia con steroidi (se non per inalazione o attraverso pomata).

Come si svolgerà e quale sarà la durata dello studio?

I pazienti che intendono partecipare al trial effettueranno una visita di screening presso uno dei centri di riferimento dello studio. Durante la visita, verranno illustrati i dettagli dello studio e verrà

chiesto al paziente di effettuare alcuni test che consentiranno al medico di confermare l'effettiva presenza di tutti i criteri richiesti per partecipare allo studio. Dopo la prima visita, lo studio prevede una serie di controlli medici a cadenza costante: la prima a tre mesi dall'inizio, mentre le successive ogni sei mesi, per un totale di otto-tredici visite. Le valutazioni effettuate durante ogni visita consentiranno di monitorare i benefici e gli effetti collaterali della terapia. Lo studio durerà presumibilmente dai tre ai cinque anni.

Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?

Ulteriori informazioni si possono ottenere visitando il sito www.for-dmd.org, www.clinicaltrials.gov e il sito www.parentproject.it

VBP-15 – Fase 1

Stati Uniti

VBP15 è un nuovo analogo dei Glucocorticoidi sviluppato dalla ReveraGen. Questo composto è il frutto di uno studio che ha puntato a eliminare gli effetti collaterali legati all'assunzione del cortisone, mantenendone o migliorandone l'efficacia.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Si tratta di uno studio clinico di fase 1 in corso su volontari sani al termine del quale dovrebbero seguire uno studio clinico di fase 2a e uno di fase 2b in pazienti Duchenne.

Dove si svolge lo studio e chi lo finanzia?

Sia lo studio di fase 1 che quello di fase 2a si svolgeranno negli Stati Uniti mentre lo studio di fase 2b si svolgerà in Europa.

Lo studio è finanziato da partnership pubbliche e private come: PPMD, Eradicate Duchenne, MDA, Joing Jack, Duchenne Research Fund, Duchenne Children's Trust, Save Our Sons, NIH TRND, CDMRP Dipartimento di Difesa, CureDuchenne, Duchenne Alliance Research Foundation

Chi può prendere parte allo studio?

Lo studio clinico di fase 1 sta arruolando volontari sani di età compresa tra i 18 e i 65 anni.

Il trial clinico di fase 2a arruolerà circa 25 pazienti Duchenne di età compresa tra i 4 e i 7 anni che non hanno mai assunto steroidi.

Il trial clinico di fase 2b arruolerà circa 100 pazienti Duchenne tra i 4 e i 7 anni che non hanno mai assunto steroidi.

Quanto durerà lo studio? Sarà possibile avere accesso alla molecola al termine dello studio?

Lo studio di fase 2a includerà uno studio di estensione. I pazienti che sceglieranno di entrare nel trial di fase 2a e nell'estensione riceveranno la molecola per 2 settimane e, dopo una pausa di quattro settimane, per ulteriori 6 mesi.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.reveragen.com; www.parentprojectmd.org e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

CAT-1004 – Fase 1/2

Stati Uniti

CAT-1004 è una molecola sperimentale derivata dalla fusione di due componenti, l'acido salicilico e un acido grasso di tipo omega 3, entrambi con attività anti-infiammatoria. CAT 1004 inibisce la forma attiva di NF-KB, una proteina chiave del processo infiammatorio che agisce promuovendo la degenerazione muscolare, l'infiammazione e la fibrosi e contrastando la capacità rigenerativa del muscolo.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Gli studi clinici di fase 1 in persone adulte con CAT-1004 sono stati completati.

Un trial clinico di fase 1/2 in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne denominato MoveDMD, è iniziato nel dicembre del 2015.

Chi finanzia lo studio e dove si svolge?

Lo studio al momento è condotto negli Stati Uniti dalla company Catabasis. Parent Project statunitense sta finanziando i viaggi dei pazienti.

Qual è lo scopo di questo studio e come si svolge?

Lo studio è suddiviso in due parti, la prima valuterà sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica relative alla somministrazione di tre differenti dosaggi di CAT-1004 nei pazienti per un periodo di sette giorni. La seconda parte dello studio sarà un trial randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo che valuterà la sicurezza e l'efficacia di CAT-1004 in pazienti DMD per un periodo di 12 settimane.

Chi può prendere parte allo studio?

Allo studio possono partecipare ragazzi DMD di età compresa tra i 4 e i 7 anni in grado di deambulare autonomamente, non in trattamento steroideo negli ultimi 6 mesi e che non prevedono di iniziare il trattamento nei prossimi 6 mesi.

Ulteriori criteri di inclusione e esclusione ed ulteriori dettagli sul trial clinico sono disponibili al sito www.clinicaltrial.gov

Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni saranno disponibili sul sito www.clinicaltrials.gov/show/NCT02439216

e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

FG-3019 – Fase 2

Stati Uniti

FG-3019 è una molecola sperimentale sviluppata per contrastare la fibrosi. Questa molecola inibisce l'attività del fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF), una proteina che riduce la capacità delle cellule muscolari di ripararsi e promuove la deposizione del tessuto fibrotico. Il potenziale terapeutico di FG-3019 è stato valutato nel modello preclinico della DMD, il topo mdx. I risultati di questo studio hanno mostrato una riduzione della fibrosi e un aumento della funzionalità muscolare nei topi trattati. Sperimentazioni cliniche condotte con FG-3019 in pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica e tumore del pancreas indicano inoltre, che la molecola è risultata ben tollerata e non ha mostrato apparentemente segnali di reazioni avverse.

In che fase di sviluppo è questo studio e qual è il suo obiettivo?

Questo è uno studio clinico di fase 2 in aperto finalizzato a valutare l'efficacia di FG-3019 in pazienti non deambulanti con distrofia muscolare di Duchenne. In particolare si valuterà l'effetto del trattamento sulla funzionalità respiratoria, sulla forza muscolare e sulla funzionalità cardiaca. Al momento lo studio è in fase di arruolamento.

Chi finanzia questo studio e dove si svolge ?

Lo studio è finanziato dalla company **FibroGen** e si svolge negli Stati Uniti.

Chi potrà prendere parte allo studio?

Allo studio possono partecipare ragazzi DMD di età superiore ai 12 anni non deambulanti (in carrozzina da meno di 5 anni), in terapia con corticosteroidi da almeno 6 mesi al momento dello screening e in dosaggio stabile da almeno 3 mesi.

Come si svolgerà lo studio e quale sarà la sua durata?

In questo studio saranno arruolati fino a 22 pazienti. Ogni paziente riceverà FG-3019 al dosaggio di 35mg/kg ogni due settimane mediante somministrazione intravenosa per un periodo di due anni.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni sono disponibili sul sito di FibroGen www.fibrogen.com sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it e su www.clinicaltrial.gov.

HT-100 – Fase 1/2

Stati Uniti

HT-100 è una forma di alofuginone idrobromuro a lento rilascio. Si tratta di una molecola che inibisce il processo fibrotico del muscolo e stimola direttamente la rigenerazione della fibra muscolare e che potrebbe essere usata in combinazione con altri approcci terapeutici.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Nel luglio del 2013 è stato avviato negli Stati Uniti uno studio clinico di fase 1/2 con HT-100 in pazienti DMD. A fine Dicembre 2013 lo studio è stato sospeso a causa di effetti collaterali importanti insorti in uno studio tossicologico condotto in parallelo su modello animale con dosaggi elevati della molecola. A giugno 2014 l'esito positivo del confronto tra l'FDA e la Company ha consentito la ripresa dello studio che al momento sta continuando a reclutare partecipanti.

Qual è lo scopo di questo studio e chi può prendere parte?

L'obiettivo dello studio è valutare la sicurezza e la tollerabilità di dosaggi crescenti diversi di HT-100 in pazienti DMD. Allo studio possono partecipare ragazzi DMD con un'età compresa tra i 6 e i 20 anni sia deambulanti che non deambulanti in terapia corticosteroidica stabile da almeno 12 mesi o non in trattamento con steroidi.

Chi finanzia questo studio e dove si svolge?

La molecola è stata prodotta per la Duchenne da Akashi Therapeutics Inc (precedentemente Halo Therapeutics, LLC). Lo studio è finanziato dalla Fondazione Nash Avery, Charley's Fund, Parent Project Muscular Dystrophy, e più di altre venti fondazioni di pazienti DMD. Lo studio si svolge negli Stati Uniti.

In cosa consiste lo studio?

Lo studio prevede la somministrazioni di dosi singole o multiple crescenti della molecola, a questa fase iniziale seguirà immediatamente uno studio di estensione in aperto della durata di 12 mesi.

Sono già disponibili dei risultati preliminari?

A giugno 2015 la company ha reso noti i risultati preliminari relativi a 10 pazienti che hanno partecipato allo studio per un periodo compreso tra i 18 e i 22 mesi e che hanno assunto la molecola sperimentale, in modo continuativo, per almeno sei mesi. Questi dati indicano un miglioramento della forza muscolare nei pazienti rispetto a inizio studio e al valore previsto considerando un gruppo di controllo esterno in trattamento con steroidi. Per quanto riguarda la sicurezza, il trattamento con HT 100 è risultato fino ad ora ben tollerato e non sono stati osservati eventi avversi seri.

Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni saranno disponibili sui siti www.akashirx.com, www.clicicaltrials.gov e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

GIVINOSTAT – Fase 2

Italia

Givinostat è un inibitore HDAC sviluppato da Italfarmaco. Studi effettuati dal team di ricerca guidato da Pier Lorenzo Puri, su topi modello per la distrofia muscolare, hanno dimostrato che givinostat è in grado di determinare in maniera dose-dipendente un aumento dell'area muscolare ed una riduzione dell'infiammazione e della fibrosi.

In che fase di sviluppo è questo studio?

Si tratta di uno studio clinico di fase 2 iniziato a maggio 2013 e attualmente in fase di estensione.

Qual è l'obiettivo di questo studio?

L'obiettivo primario dello studio era dimostrare - attraverso l'osservazione di un aumento della componente muscolare nelle biopsie dei pazienti trattati per un anno - che Givinostat è in grado di stimolare la rigenerazione muscolare. Lo studio mirava, inoltre, a stabilire gli effetti del trattamento per 12 mesi alla dose selezionata su parametri funzionali quali il 6MWT e ad esplorare gli effetti su parametri quali MRI e biomarkers.

Chi finanzia questo studio e dove si svolgerà?

Lo studio è finanziato da Italfarmaco S.p.A. ed è condotto in 4 diversi centri clinici in Italia

Chi può prendere parte allo studio?

Allo studio hanno partecipato 20 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra i 7 e i 10 anni.

Quando verrà completato questo studio?

La prima parte dello studio, finalizzata a identificare il dosaggio ottimale del farmaco, è iniziata a maggio 2013 ed è terminata alla fine di giugno 2013. A luglio 2013 i pazienti arruolati nella prima parte dello studio sono passati alla seconda fase che prevedeva la somministrazione di Givinostat al dosaggio precedentemente definito. Nel luglio 2014 è iniziata la fase di estensione dello studio che terminerà a luglio 2016.

Sono già disponibili risultati preliminari?

I risultati relativi ai primi 12 mesi di trattamento con Givinostat al dosaggio definito nella prima parte dello studio, sono stati resi pubblici a febbraio 2015. L'analisi delle biopsie effettuate prima e dopo un anno di trattamento con Givinostat, hanno evidenziato un aumento della quantità di muscolo presente nelle biopsie e una riduzione significativa della quantità di tessuto cicatriziale. Inoltre il trattamento riduce significativamente la necrosi tissutale e la sostituzione adiposa, altri due parametri caratteristici della progressione della malattia. Le prove funzionali hanno mostrato una relativa stabilità, anche se la numerosità dei pazienti trattati è troppo piccola per trarre conclusioni definitive. Il farmaco, infine, è risultato ben tollerato. I risultati relativi alla fase di estensione dello studio attualmente in corso, non sono ancora disponibili.

Quali sono i prossimi passi?

Italfarmaco incontrerà a breve le Autorità Regolatorie Europee e Statunitensi per definire lo studio clinico da condurre a sostegno di una domanda di registrazione in Europa e negli Stati Uniti.

Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni saranno disponibili sul sito www.clinicaltrials.gov/show/NCT01761292 e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

BMS-986089 – Fase 1/2

Stati Uniti e Canada

BMS-986089 è una proteina sperimentale sviluppata dall'azienda farmaceutica **Bristol Myers Squibb**. Questa molecola è stata progettata per legare la miostatina, una proteina prodotta principalmente dalle cellule muscolari che ne blocca la crescita e il differenziamento. Il legame di BMS-986089 alla miostatina dovrebbe impedire alla proteina di svolgere la sua funzione e consentire quindi al muscolo, di aumentare le proprie dimensioni.

In che fase di sviluppo è questo studio e qual è il suo obiettivo?

Un trial clinico di fase 1/2 finalizzato a valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di dosaggi multipli crescenti di BMS 986089 in pazienti DMD ha iniziato a dicembre 2015 la fase di reclutamento.

Chi finanzia questo studio e dove si svolge?

Lo studio è finanziato da **Bristol Myers Squibb (BMS)** e si svolge negli Stati Uniti e Canada.

Chi può prendere parte allo studio?

Possono partecipare allo studio pazienti con una diagnosi di DMD confermata di età compresa tra i 5 e i 10 anni, in grado di deambulare autonomamente e in terapia steroidea.

Come si svolgerà lo studio?

Lo studio è suddiviso in due parti, la prima avrà una durata di 24 settimane e prevede un protocollo randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, con dosaggio multiplo crescente di BMS-986089 somministrato per via sottocutanea. Nella seconda parte dello studio tutti i pazienti riceveranno la molecola sperimentale.

Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni saranno disponibili sul sito www.clinicaltrials.gov/show/NCT02515669 e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

PF-06252616 – Fase 2

Stati Uniti, Canada, Giappone, Regno Unito, Italia

PF-06252616 è una molecola sperimentale sviluppata da Pfizer per promuovere un aumento della massa muscolare. Bersaglio della molecola è la proteina miostatina, il principale regolatore negativo della crescita del muscolo. Il legame di PF-06252616 alla miostatina, dovrebbe impedire alla proteina di bloccare l'aumento della massa muscolare consentendo quindi al muscolo di aumentare le proprie dimensioni oltre quanto normalmente consentito. PF-06252616 è stato testato in volontari sani nel corso di un trial clinico di fase 1. I risultati di questo primo studio, hanno evidenziato un aumento della massa muscolare nei partecipanti dopo un mese di trattamento.

In che fase di sviluppo è questo studio e qual è il suo obiettivo?

Questo è uno studio clinico di fase 2 finalizzato a determinare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di PF-06252616 nei pazienti DMD.

Chi finanzia questo studio e dove si svolge?

Lo studio è finanziato da **Pfizer** e si svolge negli Stati Uniti, Canada, Giappone, Regno Unito e in Italia. In Italia i centri clinici coinvolti sono l'Istituto G. Gaslini di Genova e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Chi potrà prendere parte allo studio?

1. Pazienti DMD deambulanti tra i 6 e i 9 anni di età
2. Pazienti in grado di eseguire il test "4 stair climb" con valutazione maggiore o uguale a 0.33 scalini/secondo ma inferiore o uguale a 1.6 scalini/secondo (con o senza l'impiego del corrimano)
3. Pazienti in terapia con corticosteroidi da almeno 6 mesi al momento della firma del consenso informato.

L'eleggibilità definitiva dei pazienti, sarà stabilita in fase di screening attraverso ulteriori valutazioni condotte dai centri clinici coinvolti nello studio.

Come si svolgerà lo studio e quale sarà la sua durata?

Lo studio clinico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e di tipo "dose escalation" avrà una durata totale di 96 settimane e sarà suddiviso in due parti. Tutti i partecipanti saranno assegnati a uno dei tre gruppi di trattamento previsti, due tra questi prevedono una somministrazione intravena mensile di dosi crescenti di PF-06252616, mentre il terzo riceverà con le stesse modalità il placebo. Dopo le prime 48 settimane la destinazione di trattamento dei gruppi sarà modificata: quello trattato con il placebo passerà alla somministrazione di PF-06252616 mentre dei due gruppi che aveva ricevuto la molecola sperimentale, uno sarà destinato al trattamento con il placebo e l'altro continuerà ad assumere la molecola sperimentale. Questo disegno consentirà dunque a tutti i pazienti di ricevere per almeno 48 settimane PF-06252616.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni sono disponibili sul sito di Pfizer www.pfizer.com, sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it e su www.clinicaltrial.gov.

TADALAFIL – Fase 3

Italia, Argentina, Belgio, Canada, Corea, Francia, Germania, Olanda, Porto Rico, Regno Unito, Russia, Spagna, Taiwan, USA.

Tadalafil è un farmaco approvato dalla FDA per il trattamento della disfunzione erettile e per l'ipertensione arteriosa polmonare. Studi condotti in passato in topi modello per la DMD, hanno mostrato che tadalafil è in grado di migliorare la circolazione sanguigna nel tessuto muscolare. Inoltre i risultati di un trial clinico che ha coinvolto 9 pazienti BMD, hanno mostrato che una singola dose di tadalafil ha ripristinato un corretto flusso sanguigno, con effetti rilevanti e immediati in 8 pazienti su 9.

In che fase di sviluppo è lo studio?

Questo è uno studio clinico randomizzato in doppio cieco di fase 3 in corso. La fase di reclutamento è stata completata a gennaio 2015.

Qual è lo scopo di questo studio?

Lo scopo principale dello studio è determinare se Tadalafil può rallentare la perdita della deambulazione in ragazzi DMD. Lo studio valuterà anche la sicurezza e l'insorgenza di eventuali effetti avversi dovuti all'assunzione del farmaco.

Chi finanzia lo studio e dove si svolgerà?

Lo studio è finanziato da Eli Lilly and Company e si svolge in tredici diverse nazioni tra cui anche l'Italia.

Come si svolge lo studio?

Lo studio ha una durata di 48 settimane durante le quali i partecipanti assumeranno il placebo o tadalafil a uno dei due differenti dosaggi previsti dal protocollo di studio ovvero 0,3 mg/Kg o 0,6 mg/Kg. Al termine di questo periodo è prevista una fase di estensione della durata di ulteriori 96 settimane in cui tutti i partecipanti assumeranno il farmaco.

Chi può prendere parte allo studio?

Prendono parte allo studio ragazzi DMD deambulanti con un'età compresa tra i 7 e 14 anni e in terapia con corticosteroidi da almeno 6 mesi rispetto alla data in cui si effettuerà lo screening. I partecipanti devono avere una frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) $\geq 50\%$.

Quando terminerà lo studio?

La fine del primo periodo dello studio di 48 settimane è previsto per la fine del 2015.

Quando saranno disponibili i risultati dello studio?

I primi risultati dello studio sono previsti per la prima metà del 2016.

Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.lilly.com
sul sito www.clinicaltrials.gov/show/NCT01865084
e sul sito di Parent Project Onlus www.parentproject.it

Glossario

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco): l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio in Italia.

Approvazione condizionale: si basa su un rapporto positivo rischi/benefici dei dati disponibili che, anche se non ancora completi, indicano che i benefici della disponibilità immediata di un farmaco superano, per la salute pubblica, i suoi rischi. L'azienda ha comunque altri obblighi ai quali adempiere, come ad esempio l'esecuzione di ulteriori studi. L'approvazione viene rinnovata annualmente fino a quando non siano stati completati tutti gli obblighi, e poi convertita da un'approvazione condizionale ad un'approvazione piena. L'approvazione condizionale può essere garantita solo per i farmaci che riguardano una necessità medica non soddisfatta, ossia per un farmaco che verrà usato per una patologia o una condizione per la quale non è attualmente disponibile alcun trattamento, ed è dunque importante che i pazienti abbiano un rapido accesso ai farmaci interessati.

Biodistribuzione: metodo per monitorare la distribuzione (statica o dinamica) dei composti d'interesse all'interno di un sistema biologico o all'interno di un organismo.

Cross-over: protocollo di trial clinico per cui dopo un determinato periodo di tempo si inverte l'assegnazione di tipo di trattamento al paziente. Per esempio un malato, nel primo periodo di studio, viene assegnato al gruppo di controllo e riceve il placebo, nel secondo periodo la situazione viene invertita e riceve il farmaco attivo.

Doppio cieco: protocollo per cui né il medico né il paziente sanno se verrà somministrato un farmaco o il placebo. Per fare ciò il gruppo su cui si vuol testare il farmaco viene suddiviso, con criteri casuali, in due sottogruppi. Ad uno dei due è destinato il trattamento da testare, all'altro, denominato "gruppo di controllo", viene somministrato il "placebo". Sia i pazienti che lo sperimentatore sono dunque "ciechi" rispetto al trattamento somministrato. È solo una terza persona, non direttamente implicata nello studio clinico, a sapere quale dei due sottogruppi riceve il placebo e quale la terapia in esame.

Dose-ranging: protocollo che prevede la somministrazione di dosi differenti del farmaco o della molecola in studio. In uno studio a "dosaggio incrementale" i ricercatori testeranno prima i partecipanti con un dosaggio minimo. Se giudicato sicuro, un dosaggio superiore verrà testato su un altro gruppo di partecipanti, e così via fino a raggiungere la dose massima.

EMA (European Medicines Agency): l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio in Europa.

Farmacocinetica: una branca della farmacologia che studia quantitativamente l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci. In termini più generali, la farmacocinetica studia gli effetti dell'organismo sul farmaco, ossia i processi che condizionano il raggiungimento ed il mantenimento di un'adeguata concentrazione dei farmaci nei vari compartimenti.

Farmacodinamica: una branca della farmacologia che studia gli effetti del farmaco sull'organismo.

FDA (Food&Drug Administration): l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio negli Stati Uniti.

Follow-up: fase successiva al trattamento in cui i pazienti sono monitorati con una serie di controlli periodici.

MAA: Autorizzazione per l'Immissione in Commercio - o Domanda per i Nuovi Farmaci (NDA), come viene definita negli Stati Uniti. Si tratta di un fascicolo di richiesta per l'autorizzazione alla commercializzazione. È un dossier con i risultati che dimostrano la qualità del farmaco, la sua efficacia e la sua sicurezza sono adeguate per l'uso designato; contiene documenti amministrativi, esempi di prodotti completati o sostanze affini e reagenti necessari per effettuare le analisi dei prodotti come definito nel dossier. Il contenuto e il formato del dossier deve seguire le regole definite dalle autorità competenti.

Open-label: protocollo in cui sia i medici che i pazienti sanno quale farmaco (o terapia) viene somministrato.

Placebo: una sostanza che si presenta simile al farmaco ma in realtà priva di azioni farmacologiche, ad esempio una pillola di zucchero.

Randomizzato: a ogni soggetto dello studio è assegnato in modo casuale (random) uno fra i trattamenti in studio oppure il placebo

Singolo cieco: protocollo in cui il medico che somministra il trattamento, oppure il paziente, non sanno se verrà somministrato un farmaco o il placebo.

Six minute walk test (6MWT): definita come “distanza che si è in grado di percorrere camminando per 6 minuti continuativi” - senza assistenza o tutori ortopedici. È una misurazione dello stato dei muscoli, dei polmoni e del cuore che è ormai standardizzata e internazionalmente accettata per molte malattie o condizioni cliniche. Nel caso della DMD si utilizza come dato di valutazione dell'efficacia nei trial clinici.

Studio pilota: è uno studio clinico fatto su piccola scala, spesso a livello nazionale o regionale. È un primo studio, durante il quale si testano diversi parametri (ad esempio dosi e modalità di somministrazioni del farmaco), propedeutico all'avvio di uno studio multicentrico su larga scala.

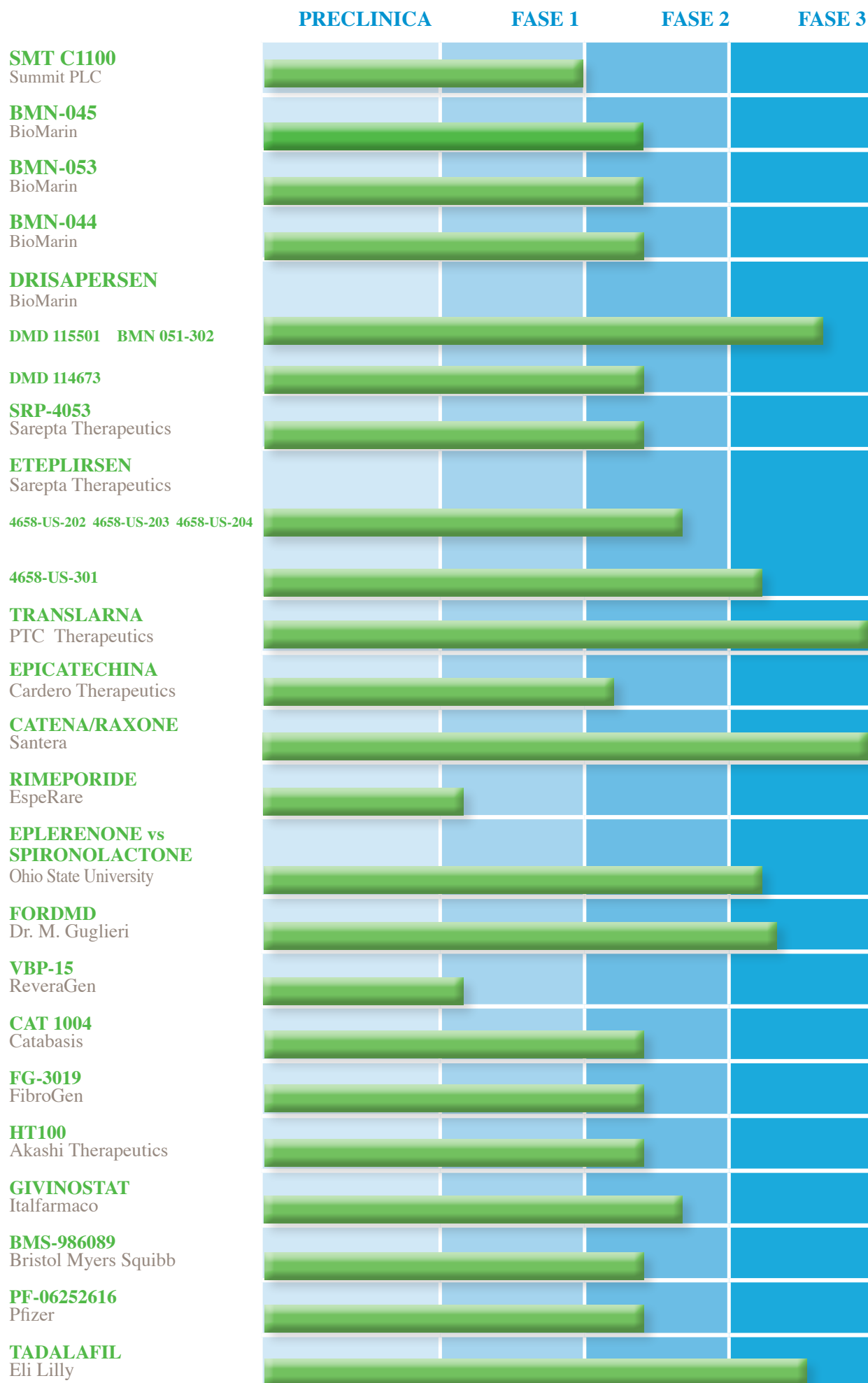
Topo mdx: topo usato in laboratorio come sistema modello per la distrofia muscolare.

Tossicologia: la scienza che studia i meccanismi con i quali molecole, sostanze chimiche o agenti fisici producono effetti dannosi nei sistemi biologici. Ne valuta il grado di tossicità per poter definire il margine di sicurezza e l'entità del rischio derivante dall'esposizione. Il principale parametro per determinare la tossicità di una sostanza è la dose.

Trial multicentrico: si tratta di una sperimentazione clinica che viene effettuata in parallelo (con gli stessi tempi, modalità e protocolli) in diversi centri clinici, spesso anche di paesi diversi.

Wash-out: assenza di qualsiasi assunzione di farmaci per eliminare ogni effetto residuo nell'organismo.

Le fasi di avanzamento dei trial clinici



Parent Project Onlus

Insieme X fermare la Duchenne

PARENT PROJECT ONLUS

Via N. Coviello, 12-14 | 00165 Roma

Tel. 0666182811 - Fax 0666188428

Numero Verde 800 943 333

associazione@parentproject.it

www.parentproject.it

