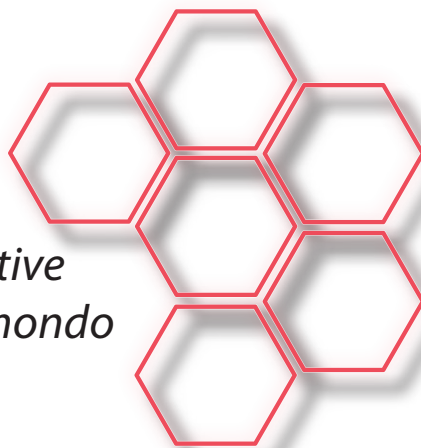




Duchenne
**Parent
Project**
a p s

ITRIAL 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 aps

aggiornato a gennaio 2024

www.parentproject.it

	OBIETTIVO	STRATEGIA	APPROCCIO
		Fornire il gene sano in grado di produrre la distrofina	Terapia genica
	Ripristinare la produzione di distrofina	“Riparare” la mutazione genetica in maniera tale da avere un ripristino della distrofina	Exon skipping
			Mutazioni non senso
	Migliorare la resistenza e la funzionalità dei muscoli	Promuovere la crescita muscolare e contrastare la degenerazione	
	Ridurre l'infiammazione	Ostacolare l'infiammazione cronica agendo sui principali protagonisti del processo	
	Contrastare il deficit cardiaco	Ostacolare la fibrosi cardiaca agendo sui principali protagonisti del processo	

LEGENDA STRATEGIE:



exon skipping



strategia per Non Senso



promuovere la crescita muscolare e contrastare la degenerazione









combattere l'infiammazione



Contrastare il deficit cardiaco



mutazione specifico

	MOLECOLA/TERAPIA	PROMOTORE SVILUPPO CLINICO	PAG	
▶	SRP-9001 (ELEVIDYS)	Sarepta Therapeutics-Roche	8	
	PF-06939926	Pfizer	10	
	SGT-001	Solid Bioscience	12	
	SGT-003	Solid Bioscience	13	
	RGX-202	RegenXbio	14	
	DMD06	Wellcome-Trust e Regione Lombardia	15	
	Eteplirsen (EXONDYS 51)	Sarepta Therapeutics	16	
	Casimersen (AMONDYS 45)	Sarepta Therapeutics	17	
	Golodirsen (VYONDYS 53)	Sarepta Therapeutics	18	
	SRP-5051	Sarepta Therapeutics	19	
▶	Viltolarsen (VILTEPSO)	NS Pharma	20	
	DYNE-251	Dyne Therapeutics	21	
	PGN-ED051	PepGen	22	
	AOC 1044	Avidity Biosciences	23	
	WVE-N531	Wave Life Sciences	24	
	ENTR-601-44	Entrada Therapeutics	25	
	BMN 351	BioMarin	26	
▶	Ataluren (TRANSLARNA)	PTC Therapeutics	27	
	Givinostat DMD	Italfarmaco	28	
▶	EDG-5506 DMD	Edgewise Therapeutics	29	
	EDG-5506 BMD		30	
	CAP-1002	Capricor Therapeutics	31	
	Vamorolone DMD (AGAMREE)	Santhera Pharmaceuticals	32	
▶	Vamorolone BMD (AGAMREE)	ReveraGen BioPharma	33	
	ATL1102	Antisense Therapeutics	34	
▶	Ifetroban	Cumberland	35	

LEGENDA STATUS TRIAL:



deambulante



non deambulante



trial in preparazione



trial in reclutamento



trial in corso



trial concluso



in Italia



farmaco approvato

Introduzione

Tutti speriamo che una sperimentazione clinica non abbia una lunghissima durata e che dia i suoi frutti: una nuova terapia sicura ed efficace. Sfortunatamente la realtà spesso non è così. Il processo, scientifico e burocratico, di ricerca e sviluppo di un nuovo farmaco o terapia è un percorso lungo, molto costoso, a volte fallimentare e può essere molto 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, sono sempre più numerose le strategie studiate e in corso di sperimentazione per la DMD e BMD. Ma molte famiglie si trovano a vivere l'esperienza della partecipazione a uno studio clinico come un giro sulle montagne russe, alternando entusiasmo, ansia e frustrazione.

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

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 terapia sperimentale.** 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 al tipo di studio clinico, all'eleggibilità, ai processi di svolgimento, e ai pro e contro che la partecipazione comporta. Queste informazioni possono essere ottenute tramite Parent Project aps 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 a uno studio clinico?

Anche se un beneficio personale non può mai essere garantito durante 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 di sviluppo di un farmaco o di un approccio terapeutico. Il trial clinico è un protocollo di sperimentazione condotta sugli esseri umani che ha lo scopo di determinare l'efficacia e i possibili effetti collaterali di un farmaco o di una terapia.

L'iter 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 modelli animali da laboratorio (sperimentazione animale o in vivo). 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 la tollerabilità, la sicurezza e l'efficacia di un 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: nel caso dei farmaci orfani viene compiuta su un numero molto ristretto di volontari sani o di pazienti, 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 del farmaco dall'organismo (farmacocinetica) e se la terapia è ben tollerata e sicura. 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 i risultati sono buoni e le agenzie regolatorie danno l'autorizzazione si passa alla sperimentazione di fase 2 per valutare l'efficacia.

LA FASE 2: in questa fase si procede su un numero sempre ristretto di pazienti che firmano anch'essi il consenso alla sperimentazione. Generalmente 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 arruolamento al trial sono molto precisi e restrittivi, vengono selezionati pazienti con caratteristiche cliniche il più possibile omogenee per ridurre al minimo le variabilità di risposta alla terapia sperimentale. Gli studi di 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, in cui il trattamento sperimentale è messo a confronto con placebo o altre terapie di riconosciuta efficacia al fine di dimostrarne il vantaggio terapeutico. Gli studi di fase 2b sono finalizzati alla conferma delle dosi terapeutiche, della posologia ottimale e della sicurezza.

La fase 2 può durare circa 2-3 anni. Se i risultati sono buoni e le agenzie regolatorie danno l'autorizzazione si passa alla sperimentazione di fase 3.

LA FASE 3: questa fase ha come scopo la verifica su un numero più grande di pazienti dei dati emersi in fase 2 per una più accurata determinazione della sicurezza ed efficacia terapeutica. Costituisce la fase più estesa e rigorosa di tutto il processo. Il trattamento è messo a confronto con placebo o altre terapie di riconosciuta efficacia. Si saggiavano anche gli schemi posologici per la commercializzazione e si ricercano eventuali interazioni con altri farmaci. L'arruolamento dei pazienti, sempre con accettazione del consenso informato, è fatta in maniera tale che i partecipanti siano il più possibile rappresentativi e che si identifichi il "tipo" di paziente più indicato per la terapia, escludendo i sottogruppi di pazienti a rischio per non esporli ai pericoli dello studio. Si ricorre generalmente a sperimentazioni in doppio-cieco (protocollo per cui né il medico né il paziente sanno se il paziente in questione è trattato con la terapia sperimentale o con il placebo). Protocollo che permette che i dati raccolti siano assolutamente oggettivi e non influenzabili dall'opinione dello sperimentatore o del partecipante allo studio.

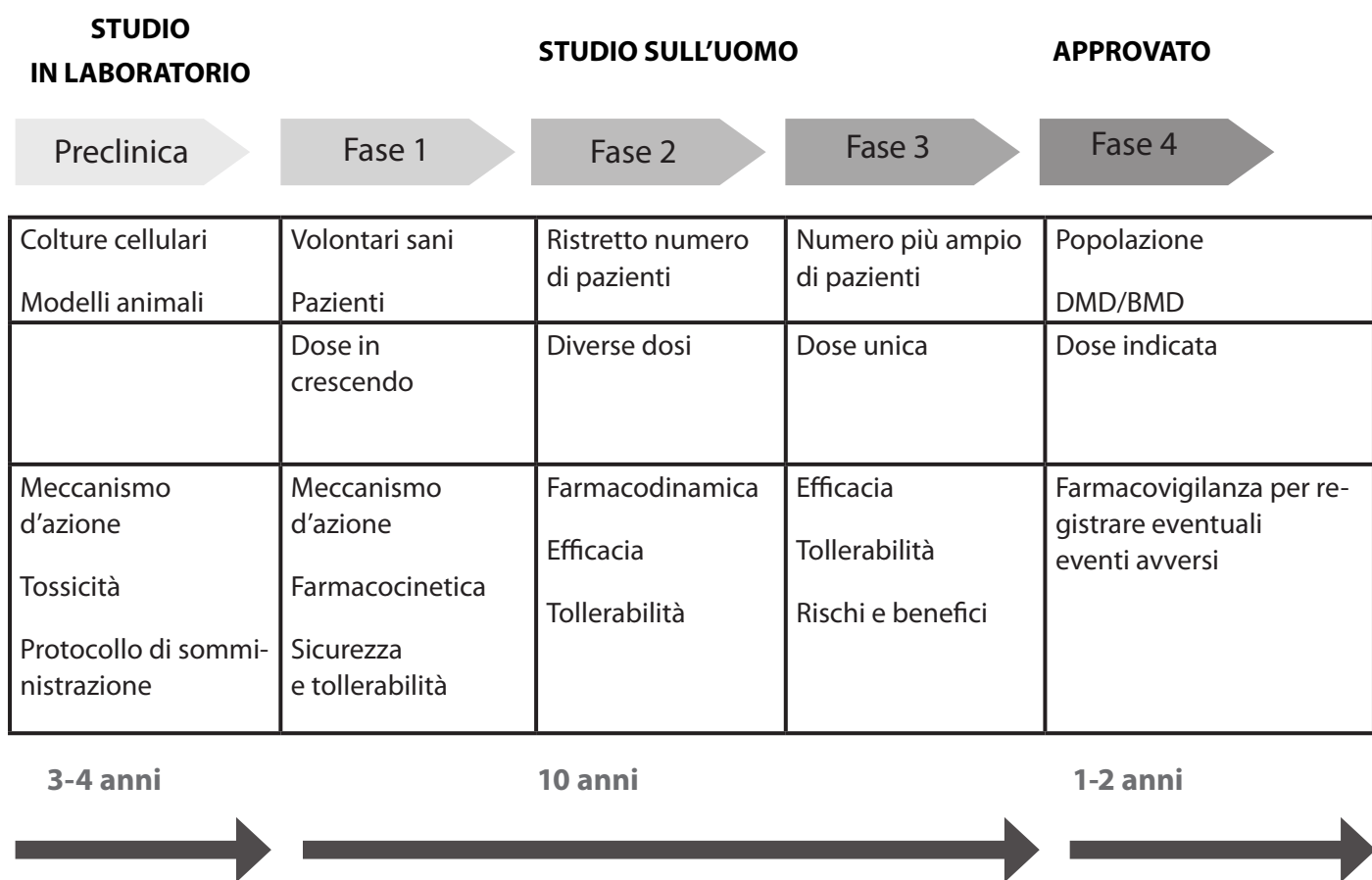
La durata della fase 3 è di circa 3-4 anni. Se la terapia supera questa fase viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio all'agenzia regolatoria deputata.

In Europa l'organo che si occupa della valutazione dei risultati degli studi clinici 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 della terapia. È in questa fase che avviene la farmacovigilanza con la segnalazione, anche da parte dai pazienti stessi che utilizzano la terapia, di reazioni avverse e impreviste. Continuare la sorveglianza, dopo l'autorizzazione all'impiego clinico, è un punto fondamentale per tutelare la sicurezza dei pazienti e la salute pubblica fornendo informazioni affidabili sui rischi e sui benefici dei medicinali.

È importante sottolineare che le terapie sperimentali innovative quali ad esempio la terapia genica o la terapia cellulare (a base di cellule staminali) seguono lo stesso iter di sviluppo clinico dei farmaci considerati "classici".

FASI E TEMPI PER LO SVILUPPO DI UN FARMACO



LE MALATTIE RARE

Una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza, ovvero il numero di casi presenti in un dato momento in una data popolazione, non supera una soglia convenzionalmente determinata. Nell'Unione Europea questa soglia è fissata allo 0,05% della popolazione (Programma d'azione Comunitario sulle malattie rare 1999-2003), ossia 1 caso su 2.000 abitanti. L'Italia si attiene alla definizione europea. Altri paesi adottano parametri leggermente diversi: ad esempio negli Stati Uniti una malattia è considerata rara quando non supera la soglia di prevalenza dello 0,08%; in Giappone invece si definisce rara una patologia che comprende meno di 50.000 casi (4 ogni 10.000 casi). La bassa prevalenza non significa però che le persone con una malattia rara (MR) siano poche. Si stima che il fenomeno colpisca milioni di persone in Italia e decine di milioni in tutta Europa. Del resto, il numero di MR conosciute e diagnosticate oscilla tra le 7.000 e le 8.000. Si tratta di una cifra che cresce con il progredire della scienza e, in particolar modo, con i progressi della ricerca nel campo della genetica e della diagnostica. Si stima che il numero complessivo dei pazienti affetti dalle malattie rare sia 30 milioni in Europa, di cui circa più di 1 milione in Italia (anche se l'assenza di dati esaustivi sulla popolazione dei malati rari ne rende difficile una stima precisa) e 25 milioni negli Stati Uniti.

I FARMACI ORFANI

Quando si parla di farmaci orfani (orphan drug) si intendono quei farmaci (o terapie) destinati al trattamento di una malattia rara. Al fine di stimolare la ricerca e lo sviluppo nel settore dei farmaci orfani, settore che non sempre consente di recuperare il capitale investito per la sua ricerca, le autorità internazionali hanno adottato una serie di incentivi in questo settore. Primi gli Stati Uniti nel 1983 con l'adozione dell'Orphan Drug Act, seguiti da Giappone e Australia rispettivamente nel 1993 e 1997. Nel 1999 anche l'Europa ha istituito una politica per i farmaci orfani unificata per tutti i Paesi. La classificazione di farmaco orfano avviene quindi in Europa a livello comunitario ai sensi del Regolamento (CE) N. 141/2000.

Concretamente la norma prevede che possano avere la classificazione di farmaco orfano le terapie:

- per malattie rare o patologie per le quali l'investimento di ricerca e sviluppo del farmaco necessario alla commercializzare non sia redditizio;
- per patologie gravi (ovvero che comportano una minaccia per la vita o una grave debilitazione cronica);
- per malattie per le quali non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia. Oppure per le quali il farmaco comporta benefici significativi rispetto a quelli già esistenti

Nel caso dei farmaci orfani, la sperimentazione clinica segue fasi e protocolli standard, come precedentemente descritti (caratterizzazione delle molecole, meccanismo d'azione, stabilità, sicurezza ed efficacia), ma con maggiore flessibilità per alcuni punti. Ad esempio, il numero di pazienti che partecipano a un trial è notevolmente ridotto rispetto a malattie più comuni per le quali si reclutano centinaia di persone in fase 2 e migliaia in fase 3. A volte si ricorre anche a delle fasi di sperimentazioni miste, ad esempio uno studio clinico di fase 2/3 per accelerare il percorso di sviluppo. Lo stesso discorso vale per l'iter di approvazione in commercio che può essere accelerato nel caso di terapie innovative per le malattie rare.

La richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio può essere avviata già al termine di uno studio clinico di fase 2. Questa si basa su un rapporto positivo rischi/benefici ottenuto dai dati disponibili degli studi clinici che, anche se non ancora completi, indicano che i benefici della disponibilità immediata di un farmaco superano i suoi rischi. In questo caso l'eventuale autorizzazione (denominata **"autorizzazione condizionale"** in Europa) richiede che vengano condotti ulteriori studi clinici di fase 3 necessari alla conferma del rapporto positivo rischi/benefici.

Queste particolari regolamentazioni ideate per i farmaci orfani hanno l'obiettivo finale di consentire lo sviluppo di nuove terapie efficaci e accelerarne il percorso per tutelare la salute dei pazienti con malattie rare.



terapia genica



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



trial in corso



trial in reclutamento



trial in preparazione



SRP-9001 (ELEVIDYS) - Fase 1, 2, 3 | Italia, Belgio, Germania, Spagna, Regno Unito, Stati Uniti, Giappone, Hong Kong, Taiwan



Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato (nello specifico un AAVrh74). La strategia, sviluppata da Jerry Mendell e Louise Rodino-Klapac del Nationwide Children's Hospital negli Stati Uniti insieme a Sarepta Therapeutics, punta a consentire la produzione di una forma più piccola ma funzionale della proteina distrofina, denominata microdistrofina, nei pazienti DMD. A dicembre del 2019 l'azienda Roche ha stipulato un accordo di collaborazione con Sarepta Therapeutics e acquisito i diritti commerciali esclusivi per SRP-9001 al di fuori degli Stati Uniti. A giugno 2023 Sarepta Therapeutics ha ottenuto dalla FDA l'approvazione accelerata per SRP-9001, consentendo ai pazienti DMD statunitensi deambulanti di età compresa tra i 4 e i 5 anni di avere accesso al trattamento

STUDIO CLINICO DI FASE 3 EMBARK- in corso

È uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo. Il trial ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia di SRP-9001 ottenuto attraverso il processo di produzione commerciale.

Partecipanti: 126 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra i 4 e i 7 anni, in trattamento stabile giornaliero con steroidi e con una mutazione nel gene della distrofina a carico della regione inclusa tra gli esoni 18 e 79 inclusi, con la sola eccezione di mutazioni che riguardano l'intero esone 45.

Come si svolge lo studio: Lo studio è diviso in 2 parti. Nella parte 1 i partecipanti riceveranno SRP-9001 o il placebo e saranno seguiti per un periodo di 52 settimane. Nella parte 2 i pazienti inizialmente trattati con il placebo riceveranno SRP-9001, mentre quelli che avevano ricevuto la terapia genica saranno trattati con il placebo e verranno seguiti per ulteriori 52 settimane. I partecipanti allo studio saranno seguiti per un periodo totale di 5 anni dopo la somministrazione di SRP-9001.

Dove si svolge lo studio: Italia, Belgio, Germania, Spagna, Regno Unito, Stati Uniti, Giappone, Hong Kong, Taiwan. In Italia i centri coinvolti sono il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, l'Istituto Gaslini di Genova e l'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 ENVISION - in reclutamento

È uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo che valuterà la sicurezza e l'efficacia di delandistrogene moxeparovec in pazienti DMD deambulanti e non deambulanti.

Partecipanti: : 148 pazienti DMD, 28 dei quali deambulanti, di età compresa tra 8 a 18 anni, e 120 non deambulanti di qualsiasi età, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane o non in trattamento con steroidi e con una mutazione nel gene della distrofina nella regione inclusa tra gli esoni 18 e 79 inclusi.

Come si svolge lo studio: Lo studio è diviso in 2 parti, nella parte 1 i partecipanti saranno assegnati casualmente al gruppo che riceverà SRP-9001 o il placebo in rapporto 1:1 e saranno seguiti per un periodo di 72 settimane. Nella parte 2 i pazienti inizialmente trattati con il placebo riceveranno SRP-9001, mentre quelli che avevano ricevuto la terapia genica saranno trattati con il placebo e verranno seguiti per ulteriori 52 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti

STUDIO CLINICO DI FASE 1 ENDEAVOR (SRP-9001-103) - in reclutamento

È uno studio in aperto che impiega SRP-9001 ottenuto attraverso il processo di produzione commerciale. Il trial mira a valutare la sicurezza e l'espressione della microdistrofina prodotta attraverso SRP-9001 nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: 58 pazienti DMD di età superiore ai 2 anni suddivisi in 7 gruppi.

Gruppo 1: pazienti deambulanti di età compresa tra i 4 e i 7 anni in trattamento stabile con steroidi;

Gruppo 2: pazienti deambulanti di età compresa tra gli 8 e i 17 anni in trattamento stabile con steroidi;

Gruppo 3 e 5b: pazienti non deambulanti in trattamento stabile con steroidi;

Gruppo 4: pazienti deambulanti di età compresa tra 3 e <4 anni;

Gruppo 5a: pazienti deambulanti di età compresa tra 4 e <9 anni in trattamento stabile con steroidi;

Gruppo 6: pazienti deambulanti di età compresa tra 2 e <3 anni;

Gruppo 7: pazienti non deambulanti in trattamento stabile con steroidi;

I criteri di inclusione inerenti la mutazione saranno diversi in ogni gruppo

Come si svolge lo studio: i partecipanti riceveranno una singola somministrazione di SRP-9001 e saranno seguiti per un periodo massimo di 156 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO DI FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DI FASE 3 EXPEDITION (SRP-9001-305) – in reclutamento

Si tratta di uno studio di Follow-up a lungo termine che ha l'obiettivo di monitorare la sicurezza e l'efficacia in partecipanti che hanno ricevuto delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) in uno studio clinico precedente.

Partecipanti: : 400 pazienti DMD precedentemente trattati con delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) in uno studio clinico precedente.

Come si svolge lo studio: Tutti i partecipanti saranno seguiti per un minimo di 5 anni dopo.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti. .

STUDIO CLINICO DI FASE 2 ENVOL (SRP-9001-302) – in preparazione

È uno studio in aperto che avrà l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'espressione di delandistrogen moxeparvovec (SRP-9001) nei pazienti DMD di età inferiore ai 4 anni.

Partecipanti: 21 pazienti DMD di età inferiore ai 4 anni e con una mutazione nel gene della distrofina nella regione inclusa tra gli esoni 18 e 79 inclusi.

Come si svolge lo studio: i partecipanti riceveranno una singola somministrazione di SRP-9001 e saranno seguiti per un periodo massimo di 264 settimane.

Dove si svolge lo studio: lo studio è in preparazione e non sono al momento disponibili informazioni sui Paesi coinvolti.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi EMBARK, ENVISION, ENDEAVOR e EXPEDITION sono finanziati da Sarepta e condotti da Sarepta in collaborazione con Roche. Lo studio ENVOL è finanziato da Roche e condotto da Roche in collaborazione con Sarepta.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.sarepta.com, www.roche.com, www.clinicaltrials.gov (NCT05096221, NCT05881408, NCT04626674, NCT05967351 e NCT06128564) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



terapia genica



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



PF-06939926 (fordadistrogene movaparvovec) - Fase 1b, 2, 3 | Italia , Australia, Belgio, Canada, Corea, Francia, Germania, Giappone, Israele, Regno Unito, Russia, Spagna, Stati Uniti, Svizzera, Taiwan

Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato (nello specifico un AAV9). La strategia, sviluppata dall'azienda farmaceutica Pfizer, punta a consentire la produzione di una forma più piccola ma funzionale della proteina distrofina, denominata minidistrofina, nei pazienti DMD.

STUDIO CLINICO DI FASE 1b - in corso

Si tratta di uno studio multicentrico, in aperto, non randomizzato, a singola dose crescente, che mira a valutare la sicurezza e la tollerabilità di PF-06939926 nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne. Lo studio valuterà anche l'espressione della minidistrofina e la sua distribuzione, la forza e la funzionalità muscolare.

Partecipanti: 23 pazienti DMD di età superiore ai 4 anni, deambulanti e non deambulanti e in terapia stabile giornaliera con steroidi da almeno 3 mesi. Non possono partecipare allo studio i pazienti con anticorpi anti AAV 9 pre-esistenti e quelli con una mutazione di qualsiasi tipo che coinvolga qualsiasi esone tra l'esone 9 e l'esone 13 inclusi o che abbiano una delezione degli esoni 29 e 30.

Come si svolge lo studio: i pazienti riceveranno una singola somministrazione endovenosa di PF-06939926 al dosaggio di 1E14 vg/kg o 3E14 vg/kg. Il reclutamento e la somministrazione verranno effettuati in maniera scaglionata per valutare al meglio la tollerabilità e minimizzare i possibili rischi. I pazienti saranno monitorati per 5 anni.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 DAYLIGHT - in corso

Si tratta di uno studio multicentrico, in aperto, non randomizzato che mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'espressione della minidistrofina nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne trattati con PF-06939926.

Partecipanti: 10 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra 2 e 4 anni non compiuti. Non possono partecipare allo studio i pazienti con anticorpi anti AAV 9 pre-esistenti e quelli con una mutazione di qualsiasi tipo che coinvolga qualsiasi esone tra l'esone 9 e l'esone 13 inclusi o che abbiano una delezione degli esoni 29 e 30 o una delezione in uno qualsiasi degli esoni nella regione tra l'esone 56 e il 71 inclusi.

Come si svolge lo studio: i pazienti riceveranno una singola somministrazione endovenosa di PF-06939926 e saranno seguiti per un periodo complessivo pari a 5 anni.

Dove si svolge lo studio: Australia e Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 CIFFREO - in corso

Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo che mira a valutare la sicurezza e l'efficacia di PF-06939926 nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: 99 pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 7 anni, deambulanti e in terapia stabile giornaliera con steroidi da almeno 3 mesi. Non possono partecipare allo studio i pazienti con anticorpi anti AAV 9 pre-esistenti e quelli con una mutazione di qualsiasi tipo che coinvolga qualsiasi esone tra l'esone 9 e l'esone 13 inclusi o che abbiano una delezione degli esoni 29 e 30 o una delezione in uno qualsiasi degli esoni nella regione tra l'esone 56 e il 71 inclusi.

Come si svolge lo studio: i pazienti saranno divisi in due gruppi, due terzi dei partecipanti riceveranno una singola somministrazione endovenosa di PF-06939926 mentre il restante terzo sarà trattato con il placebo. Dopo un anno dal trattamento i pazienti del gruppo placebo potranno ricevere PF-06939926, mentre quelli che avevano ricevuto la terapia sperimentale saranno trattati con il placebo. Tutti i partecipanti saranno se-

guiti per un periodo complessivo pari a 5 anni.

Dove si svolge lo studio: Italia, Australia, Belgio, Canada, Corea, Francia, Germania, Giappone, Israele, Regno Unito, Russia, Spagna, Stati Uniti, Svizzera, Taiwan. In Italia i centri clinici coinvolti sono il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 A LUNGO TERMINE - in corso

Si tratta di uno studio clinico che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia di PF-06939926 a lungo termine nei pazienti DMD che hanno già ricevuto il trattamento nell'ambito di uno degli studi clinici.

Partecipanti: 250 pazienti DMD che hanno concluso la partecipazione a uno degli studi clinici con PF-06939926

Come si svolge lo studio: i pazienti eseguiranno visite annuali presso il centro clinico e alcune visite annuali in remoto per un periodo complessivo pari a 10 anni

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Pfizer.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.pfizer.com/pipeline, www.clinicaltrials.gov (NCT03362502, NCT05429372, NCT04281485, NCT05689164) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



terapia genica



deambulante



non deambulante



trial in corso

SGT-001 - Fase 1/2 | Stati Uniti

Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato (nello specifico un AAV9). La strategia, sviluppata da Solid Biosciences, punta a consentire la produzione di una forma più piccola ma funzionale della proteina distrofina, denominata microdistrofina, nel muscolo scheletrico e cardiaco dei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 IGNITE DMD - in corso

Si tratta di uno studio in aperto, controllato, a singola dose crescente che mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia della somministrazione sistemica di SGT-001 in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: 9 pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 16 anni, deambulanti e non deambulanti, in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi e con anticorpi anti AAV 8 pre-esistenti al di sotto del valore soglia specificato dal protocollo dello studio.

Come si svolge lo studio: Tutti i pazienti reclutati successivamente a giugno 2019 hanno ricevuto il trattamento con SGT-001. I 4 pazienti reclutati prima di questa data hanno seguito il protocollo iniziale del trial che prevedeva l'assegnazione casuale dei partecipanti al gruppo di trattamento o al gruppo di controllo. I pazienti del gruppo di trattamento hanno ricevuto una singola somministrazione endovenosa di SGT-001 a inizio studio, mentre quelli assegnati al gruppo di controllo che hanno continuato a soddisfare i criteri di inclusione sono stati trattati con SGT-001 dopo un anno di partecipazione allo studio. Tutti i partecipanti al trial saranno monitorati per 5 anni.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Solid Biosciences.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.solidbio.com, www.clinicaltrials.gov (NCT03368742) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

SGT-003 - Fase 1/2 | Stati Uniti

Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato di nuova generazione (AAV-SLB101) progettato da Solid Biosciences per trasferire la stessa versione del gene della microdistrofina impiegata nella versione precedente della terapia genica, SGT-001, sviluppata dalla stessa azienda.

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 INSPIRE DUCHENNE - in preparazione

Si tratta di uno studio multicentrico, in aperto e non randomizzato, che mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di un'unica somministrazione endovenosa di SGT-003 nei pazienti Duchenne.

Partecipanti: 6 pazienti DMD deambulanti in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane, suddivisi in due gruppi: il primo includerà partecipanti di età compresa tra 4 e <6 anni e il secondo i partecipanti di età compresa tra 6 e <8 anni. Non potranno partecipare allo studio pazienti con qualsiasi delezione nella regione inclusa tra gli esoni 1-11 o 42-45 e coloro che hanno anticorpi anti AAV pre-esistenti.

Come si svolge lo studio: Tutti i partecipanti riceveranno una singola somministrazione endovena di SGT-003 e saranno seguiti per un periodo pari a 5 anni. I pazienti del gruppo 2 riceveranno il trattamento dopo la somministrazione e il monitoraggio di un sottoinsieme di partecipanti del gruppo 1.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Solid Biosciences.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.solidbio.com, www.clinicaltrials.gov (NCT06138639) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



terapia genica



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



trial in preparazione



terapia genica

RGX-202 - Fase 1/2 | Stati Uniti



mutazione specifico



deambulante



trial in reclutamento

Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato (in particolare un AAV8). La strategia, sviluppata dall'azienda farmaceutica REGENXBIO, punta a consentire la produzione di una forma più piccola ma funzionale della proteina distrofina, denominata microdistrofina, nei pazienti DMD.

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 AFFINITY DUCHENNE (STUDIO RGX-202-1101) – in reclutamento

È uno studio clinico multicentrico, in aperto, con incremento ed espansione del dosaggio che mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia clinica di una somministrazione endovenosa singola di RGX-202 nei pazienti Duchenne.

Partecipanti: fino a 18 pazienti DMD deambulanti in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane, di età compresa tra 4 e 11 anni e con mutazioni negli esoni dal 18 ai successivi nel gene della distrofina. Non possono partecipare allo studio pazienti con anticorpi anti AAV 8 pre-esistenti.

Come si svolge lo studio: i partecipanti saranno suddivisi in due gruppi e riceveranno uno dei due dosaggi di RGX-202 in studio, ovvero 1×10^{14} copie genomiche (GC)/kg di peso corporeo o 2×10^{14} GC/kg di peso corporeo. I primi 2 partecipanti in ciascun gruppo di dosaggio saranno trattati in modo scalato, con almeno 4 settimane di distanza, iniziando con i pazienti di peso inferiore e passando poi a quelli di peso superiore. Successivamente alla valutazione dei dati sulla sicurezza provenienti da questi primi partecipanti trattati, si stabilirà se ampliare il numero dei pazienti coinvolti nello studio includendo fino a un massimo di altri 7 partecipanti in ogni gruppo di dosaggio.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da REGENXBIO.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.regenxbio.com, www.clinicaltrials.gov (NCT05693142) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

DMD06 - Fase 1/2a | Italia

Si tratta di un approccio sperimentale di exon skipping mediato da cellule, chiamate mesoangioblasti, un particolare tipo di cellule staminali muscolari isolate dalle pareti dei vasi sanguigni. La metodologia, messa a punto dal gruppo di ricerca di Giulio Cossu, prevede la correzione genica in coltura di mesoangioblasti isolati da una biopsia di muscolo del piede. I mesoangioblasti sono corretti con un vettore lentivirale, che produce un piccolo RNA ingegnerizzato per indurre lo skipping dell'esone 51 e quindi iniettati nel muscolo contro-laterale del paziente. Questa strategia è ideata per il trattamento di quei pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51. Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne.

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2a – in preparazione

Si tratta di uno studio in aperto e non randomizzato che avrà l'obiettivo di verificare se l'approccio sperimentale combinato di exon skipping mediato da mesoangioblasti è sicuro e consente di aumentare la produzione di distrofina in un singolo muscolo. Lo studio valuterà eventualmente anche l'effetto del trattamento sulla funzionalità.

Partecipanti: 5 pazienti DMD di età inferiore ai 18 anni, non deambulanti e che abbiano una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51.

Come si svolge lo studio: Lo studio si svolgerà in due fasi. La prima fase prevede il trattamento mediante iniezione diretta nel muscolo del piede delle cellule del paziente stesso (mesoangioblasti) precedentemente isolate dal contro-laterale ed esposti a un vettore virale che permette la produzione continua di una molecola in grado di indurre lo skipping dell'esone 51. Dopo due mesi, la quantità di distrofina prodotta sarà analizzata. Nel caso essa risulti uguale o superiore al 10% del livello espresso in un muscolo sano, le cellule saranno iniettate anche nei muscoli del pollice della mano dominante.

Dove si svolge lo studio: Ospedale San Raffaele di Milano

Chi finanzia lo studio?

Lo studio è finanziato dalla Wellcome-Trust e dalla Regione Lombardia (progetto Plagencell).

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Si possono ottenere ulteriori informazioni scrivendo direttamente a: giulio.cossu@manchester.ac.uk oppure a previtali.stefano@hsr.it.



exon skipping



DMD



non deambulante



trial in preparazione





exon skipping



mutazione specifico



deambulante



trial in corso



ETEPLIRSEN (EXONDYS 51) - FASE 3 | *Italia, Corea, Danimarca, Francia, Germania, Giordania, Grecia, India, Irlanda, Messico, Norvegia, Nuova Zelanda, Olanda, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Serbia, Slovenia, Spagna, Stati Uniti, Svizzera, Taiwan, Turchia, Ungheria.*



Eteplirsen, anche noto con il nome commerciale EXONDYS 51, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO), sviluppato da Sarepta Therapeutics per il trattamento dei 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. A settembre 2016, Sarepta Therapeutics ha ottenuto dalla FDA l'approvazione accelerata per eteplirsen, consentendo ai pazienti DMD statunitensi di potere avere accesso al trattamento.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 MIS51ON (STUDIO 4658-402) - in corso

È uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, diviso in due parti. La prima mira a valutare la sicurezza e la tollerabilità di due dosaggi elevati di eteplirsen; la seconda parte dello studio ha, invece, l'obiettivo di identificare il dosaggio ottimale tra quelli valutati e confrontarlo con eteplirsen a basso dosaggio (30mg/kg).

Partecipanti: circa 160 pazienti DMD tra i 4 e i 13 anni, deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane e con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51.

Come si svolge lo studio: la prima parte dello studio ha coinvolto 10 pazienti che hanno ricevuto eteplirsen al dosaggio settimanale di 100 o 200 mg/kg per un periodo di almeno 4 settimane. La seconda parte dello studio, attualmente in reclutamento, è in doppio cieco e coinvolgerà circa 144 pazienti. I partecipanti verranno inizialmente suddivisi in maniera casuale al trattamento settimanale con eteplirsen a uno dei tre dosaggi considerati (30, 100 e 200 mg/kg). Successivamente all'identificazione del dosaggio elevato ottimale, i partecipanti inizialmente assegnati ai gruppi di trattamento con eteplirsen ad alte dosi, passeranno al trattamento con il dosaggio selezionato mentre quelli trattati con eteplirsen 30 mg/kg continueranno a ricevere questo dosaggio. Tutti i partecipanti riceveranno eteplirsen per un periodo massimo di 144 settimane.

Dove si svolge lo studio: : Italia, Corea, Danimarca, Francia, Germania, Giordania, Grecia, India, Irlanda, Messico, Norvegia, Nuova Zelanda, Olanda, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Serbia, Slovenia, Spagna, Stati Uniti, Svizzera, Taiwan, Turchia, Ungheria. In Italia lo studio si svolge presso l'Istituto Gaslini di Genova.

Chi finanzia lo studio?

Lo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili su www.sarepta.com, www.clinicaltrials.gov (NCT03992430) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it

CASIMERSEN (AMONDYS 45) - FASE 3 | Italia, Argentina, Australia, Belgio, Bulgaria, Canada, Corea del Sud, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, India, Irlanda, Israele, Messico, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Russia, Serbia, Spagna, Stati Uniti, Svezia, Ungheria



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



trial in corso



Casimersen, anche noto con il nome commerciale AMONDYS 45, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda Sarepta Therapeutics per indurre lo skipping dell'esone 45 del gene della distrofina. A febbraio 2021 l'Agenzia statunitense per i medicinali FDA ha concesso a Sarepta Therapeutics l'approvazione accelerata per casimersen consentendo ai pazienti DMD negli Stati Uniti di potere avere accesso al trattamento.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 - ESSENCE (STUDIO 4045-301) – in corso

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza di casimersen e golodirsen, la molecola per lo skipping dell'esone 53 sviluppata da Sarepta, nei pazienti DMD.

Partecipanti: circa 229 pazienti DMD tra i 6 e i 13 anni deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53 o dell'esone 45.

Come si svolge lo studio: i pazienti reclutati vengono assegnati, in maniera casuale, ai gruppi che ricevono 30 mg/kg di golodirsen o 30 mg/kg di casimersen (2/3 dei partecipanti) o al gruppo che riceve il placebo (1/3 dei partecipanti). Le somministrazioni sono effettuate per via intravenosa, una volta a settimana per un totale di 96 settimane. Al termine dello studio i pazienti passano nello studio di estensione in aperto.

Dove si svolge lo studio: Italia, Argentina, Australia, Belgio, Bulgaria, Canada, Corea del Sud, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, India, Irlanda, Israele, Messico, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Russia, Serbia, Spagna, Stati Uniti, Svezia, Ungheria. In Italia i centri clinici coinvolti sono: l'Istituto Gaslini di Genova, l'Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna di Ferrara, il Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma, il Policlinico Universitario G. Martino di Messina e l'Istituto Neurologico C. Besta di Milano.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 DI ESTENSIONE (STUDIO 4045-302) – chiusura anticipata e transizione a programma di accesso post-trial

Si tratta di uno studio di estensione in aperto, non randomizzato, a lungo termine, che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento a lungo termine con casimersen o golodirsen, la molecola per lo skipping dell'esone 53 sviluppata da Sarepta, nei pazienti DMD.

Partecipanti: 171 pazienti DMD, di età compresa tra i 7 e i 23 anni, con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53 o dell'esone 45, che abbiano rispettivamente completato uno studio clinico con golodirsen o con casimersen.

Come si svolge lo studio: I pazienti riceveranno somministrazioni di casimersen o di golodirsen 30 mg/Kg per via intravenosa, una volta a settimana.

Dove si svolge lo studio: Lo studio si svolge in Israele, nel Regno Unito, negli Stati Uniti e in diversi Paesi europei. In Italia i centri clinici coinvolti sono: l'Istituto Gaslini di Genova, l'Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna di Ferrara e il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.sarepta.com e su www.clinicaltrials.gov (NCT02500381 e NCT03532542)



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



trial in corso



GOLODIRSEN (VYONDYS 53) - Fase 3 | Italia, Argentina, Australia, Belgio, Bulgaria, Canada, Corea del Sud, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, India, Irlanda, Israele, Messico, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Russia, Serbia, Spagna, Stati Uniti, Svezia, Ungheria



Golodirsen, anche noto con il nome commerciale VYONDYS 53, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda Sarepta Therapeutics per indurre lo skipping dell'esone 53 del gene della distrofina. A dicembre 2019 l'Agenzia statunitense per i medicinali FDA ha concesso a Sarepta Therapeutics l'approvazione accelerata per golodirsen consentendo ai pazienti DMD negli Stati Uniti di potere avere accesso al trattamento.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 - ESSENCE (Studio 4045-301) – in corso

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza di golodirsen e casimersen, la molecola per lo skipping dell'esone 45 sviluppata da Sarepta, nei pazienti DMD.

Partecipanti: : circa 229 pazienti DMD tra i 6 e i 13 anni deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53 o dell'esone 45 .

Come si svolge lo studio: i pazienti reclutati vengono assegnati, in maniera casuale, ai gruppi che ricevono 30 mg/kg di golodirsen o 30 mg/kg di casimersen (2/3 dei partecipanti) o al gruppo che riceve il placebo (1/3 dei partecipanti). Le somministrazioni sono effettuate per via intravenosa, una volta a settimana per un totale di 96 settimane. Al termine dello studio i pazienti passano nello studio di estensione in aperto.

Dove si svolge lo studio: Italia, Belgio, Argentina, Australia, Bulgaria, Canada, Corea del Sud, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, India, Irlanda, Israele, Messico, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Russia, Serbia, Spagna, Stati Uniti, Svezia, Ungheria. In Italia i centri clinici coinvolti sono: l'Istituto Gaslini di Genova, l'Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna di Ferrara, il Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma, il Policlinico Universitario G. Martino di Messina e l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 DI ESTENSIONE (STUDIO 4045-302) – chiusura anticipata e transizione a programma di accesso post-trial

Si tratta di uno studio di estensione in aperto, non randomizzato, a lungo termine, che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento a lungo termine con golodirsen o casimersen, la molecola per lo skipping dell'esone 45 sviluppata da Sarepta, nei pazienti DMD.

Partecipanti: 171 pazienti DMD, di età compresa tra i 7 e i 23 anni, con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53 o dell'esone 45, che abbiano rispettivamente completato uno studio clinico con golodirsen o con casimersen. **Come si svolge lo studio:** i pazienti riceveranno somministrazioni di casimersen o di golodirsen 30 mg/Kg per via intravenosa, una volta a settimana fino a un massimo di 144 settimane.

Dove si svolge lo studio: Lo studio si svolge in Israele, nel Regno Unito, negli Stati Uniti e in diversi Paesi europei. In Italia i centri clinici coinvolti sono: l'Istituto Gaslini di Genova, l'Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna di Ferrara e il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.sarepta.com e su www.clinicaltrials.gov (NCT02500381 e NCT03532542)

SRP-5051 (VESLETEPLIRSEN) - Fase 2 | Italia, Belgio, Canada, Germania, Olanda, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti

SRP-5051, anche noto con il nome vesleteplirsen, è un oligonucleotide antisense (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO) sviluppato per indurre lo skipping dell'esone 51 del gene della distrofina, a cui è stato aggiunto un peptide di penetrazione cellulare. La molecola risultante, definita PPMO, è stata sviluppata da Sarepta Therapeutics con l'obiettivo di migliorare l'efficienza di exon skipping attraverso una maggiore capacità di penetrazione nei tessuti. Questa strategia è ideata per il trattamento di pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 "MOMENTUM" (STUDIO 5051-201) – in corso

È uno studio clinico diviso in due parti, la parte A ha valutato la sicurezza e la tollerabilità di dosaggi multipli crescenti di SRP-5051 al fine di identificare la dose massima tollerata che sarà valutata nella seconda parte (parte B) dello studio in un gruppo più ampio di partecipanti .

Partecipanti: circa 62 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51, di età compresa tra i 7 e i 21 anni, deambulanti e non deambulanti, in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi o che non stiano assumendo questa terapia da almeno 3 mesi. Possono partecipare alla parte B dello studio anche i pazienti inclusi nel precedente trial di fase 1/2 di estensione (studio 5051-102) con SRP-5051.

Come si svolge lo studio: nella prima parte dello studio, i partecipanti hanno ricevuto somministrazioni a dosaggi crescenti mensili di SRP-5051 per via endovenosa, per un periodo massimo di 75 settimane. Nella parte B dello studio, attualmente in fase di reclutamento, i pazienti riceveranno somministrazioni mensili di SRP-5051 alla dose massima tollerata definita nella parte A, per un periodo complessivo massimo di 2 anni. Questa seconda fase dello studio prevede due gruppi di trattamento. Il primo coinvolgerà i pazienti che hanno concluso la parte A dello studio e che rientrano ancora nei criteri di eleggibilità e i partecipanti al precedente studio di fase 1,2 di estensione con SRP-5051. Nel secondo gruppo saranno invece inclusi i pazienti che non hanno mai ricevuto il farmaco.

Dove si svolge lo studio: Italia, Belgio, Canada, Germania, Olanda, Regno Unito, Spagna e Stati Uniti. In Italia lo studio è condotto presso il Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma e presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.sarepta.com, www.clinicaltrials.gov (NCT04004065) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



deambulante



non deambulante



trial in corso





exon skipping



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



trial in corso



VILTOLARSEN (VILTEPSO) - Fase 3 e 4 | Italia, Australia, Canada, Corea, Giappone, Grecia, Nuova Zelanda, Olanda, Russia, Spagna, Stati Uniti, Turchia



Viltolarsen, precedentemente noto come NS-065/NCNP-01, è un oligonucleotide antisense (AON) che impiega un nuovo tipo di morfolino fosfordiamidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda giapponese Nippon Shinyaku per indurre lo skipping dell'esone 53 del gene della distrofina. Ad Agosto 2020 la FDA ha concesso l'approvazione accelerata per viltolarsen con il nome commerciale di VILTEPSOTM, dando la possibilità ai pazienti statunitensi con mutazione idonea di poter accedere al farmaco.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 DI ESTENSIONE RACER53-X (O STUDIO NS-065/NCNP-01-302) - in corso

Si tratta di uno studio clinico di estensione in aperto, multicentrico, che ha l'obiettivo di valutare sicurezza e l'efficacia di viltolarsen a lungo termine nei pazienti DMD.

Partecipanti: circa 74 pazienti DMD deambulanti con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 53 che abbiano completato le 48 settimane di trattamento (con farmaco o con placebo) dello studio di fase 3 RACER53.

Come si svolge lo studio: i partecipanti ricevono viltolarsen 80mg/kg attraverso somministrazioni intravenose settimanali per un periodo massimo di 96 settimane.

Dove si svolge lo studio: Italia, Australia, Corea, Giappone, Grecia, Nuova Zelanda, Olanda, Russia, Spagna, Turchia. In Italia lo studio è condotto presso il Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma.

STUDIO CLINICO DI FASE 4 VILT-502 - in corso

È uno studio in aperto, a singolo braccio, per valutare la sicurezza e l'efficacia di viltolarsen a lungo termine nei pazienti DMD che hanno completato lo studio di estensione a lungo termine di fase 2 NS-065/NCNP-01-202.

Partecipanti: 9 pazienti DMD con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 53, che hanno concluso lo studio NS-065/NCNP-01-202.

Come si svolge lo studio: i partecipanti ricevono somministrazioni settimanali per via intravenosa di viltolarsen alla dose raccomandata di 80 mg/kg per un periodo che può arrivare fino a 120 mesi (10 anni). Lo studio sarà di tipo non interventistico negli Stati Uniti e sarà condotto come studio clinico in Canada dove viltolarsen non è ancora disponibile a livello commerciale.

Dove si svolge lo studio: Canada e Stati Uniti.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da NS Pharma e da Nippon Shinyaku.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.nspharma.com, <http://www.nippon-shinyaku.co.jp/english/>, www.clinicaltrials.gov (NCT04768062 e NCT04687020) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

DYNE-251 – Fase 1/2 | Italia, Australia, Belgio, Canada, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti

DYNE-251 è un oligonucleotide antisenso di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO) modificato, in grado di indurre lo skipping dell'esone 51 del gene della distrofina. La modifica introdotta sfrutta la piattaforma FORCETM, sviluppata da Dyne Therapeutics, che impiega un frammento di anticorpo in grado di riconoscere il recettore di una proteina espressa ad alti livelli sulla superficie delle cellule muscolari, aumentando in tal modo l'efficienza di penetrazione del tessuto muscolare. Questa strategia è ideata per il trattamento di pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51.

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 DELIVER (STUDIO DYNE251-DMD-201) – in reclutamento

Si tratta uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con dosi multiple crescenti di farmaco, per valutare la sicurezza, la tollerabilità e i livelli di proteina distrofina in pazienti DMD in seguito a somministrazioni multiple.

Partecipanti: circa 48 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51, di età compresa tra i 4 e i 16 anni, deambulanti e non, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane.

Come si svolge lo studio e dove: lo studio è suddiviso in 3 parti: nella prima parte i pazienti riceveranno dosi multiple crescenti di farmaco o il placebo ogni 4 settimane, per un periodo complessivo di 24 settimane. Nella seconda parte tutti i partecipanti riceveranno DYNE-251 ogni 4 settimane, per un periodo di 24 settimane. Nella terza parte dello studio i partecipanti entreranno in un periodo di estensione a lungo termine in cui riceveranno DYNE-251 ogni 4 settimane per 120 settimane.

Dove si svolge lo studio: Italia, Australia, Belgio, Canada, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti. In Italia i centri clinici coinvolti sono: Istituto Gaslini di Genova, Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma, Ospedale San Raffaele di Milano e Ospedale Niguarda di Milano.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Dyne Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.dyne-tx.com e su www.clinicaltrials.gov (NCT05524883).



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento





exon skipping

PGN-EDO51 – Fase 2 | *Canada*



mutazione specifico



deambulante

PGN-EDO51 è un oligonucleotide antisenso modificato in grado di indurre lo skipping dell'esone 51 del gene della distrofina. La strategia, sviluppata da PepGen, utilizza la piattaforma di oligonucleotidi a trasferimento potenziato (EDO - Enhanced Delivery Oligonucleotides), disegnata per migliorarne l'efficienza di penetrazione nelle cellule muscolari. L'approccio è applicabile a pazienti con distrofia muscolare di Duchenne con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51.



non deambulante

STUDIO CLINICO DI FASE 2 CONNECT1-EDO51 – in corso



trial in corso

Studio in aperto a dosi multiple crescenti per valutare la sicurezza e l'efficacia di PGN-EDO51 in pazienti DMD.

Partecipanti: : Circa 10 pazienti DMD di almeno 10 anni di età, deambulanti e non-deambulanti, in trattamento stabile con steroidi o non in trattamento con steroidi da almeno 3 mesi e con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51.

Come si svolge lo studio: Lo studio prevede somministrazioni intravenose di farmaco sperimentale ogni 4 settimane a 3 differenti dosaggi ed è composto da un periodo di screening (fino a 45 giorni) e un periodo di osservazione (di 16 settimane).

Dove si svolge lo studio: Canada

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da PepGen

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.pepgen.com e su www.clinicaltrials.gov (NCT06079736)



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento

AOC1044 è un oligonucleotide antisense modificato, in grado di indurre lo skipping dell'esone 44 del gene della distrofina. La strategia, sviluppata da Avidity Bioscience, utilizza una piattaforma di oligonucleotidi coniugati ad anticorpi (AOC - Antibody Oligonucleotide Conjugates) per migliorare l'efficienza di penetrazione nelle cellule muscolari. L'approccio è potenzialmente applicabile a pazienti con distrofia muscolare di Duchenne con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 44.

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 - EXPLORE44 (STUDIO AOC 1044-CS1) – in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo che mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacodinamica e la farmacocinetica di dosi singole e multiple crescenti di AOC1044 in volontari sani e pazienti DMD.

Partecipanti: circa 40 volontari sani di età compresa tra i 7 e i 55 anni e 24 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 44, di età compresa tra i 7 e i 27 anni, deambulanti e non, in terapia corticosteroidica stabile.

Come si svolge lo studio: la parte A dello studio include i volontari sani che riceveranno una somministrazione singola a 5 differenti dosaggi o il placebo. La parte B prevede 3 somministrazioni a 3 differenti dosaggi di farmaco sperimentale o di placebo.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Avidity Biosciences.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.aviditybiosciences.com e su www.clinicaltrials.gov (NCT05670730).



exon skipping

WVE-N531 – Fase 1/2 | *Canada, Regno Unito*



mutazione specifico



deambulante

WVE-N531 è un oligonucleotide antisense modificato nella sua struttura chimica, in grado di indurre lo skipping dell'esone 53 del gene della distrofina in maniera più efficiente rispetto agli oligonucleotidi della stessa azienda di prima generazione. Questa strategia è ideata per il trattamento di pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 53.

STUDIO CLINICO FORWARD-53 DI FASE 2 (Studio WVE-N531-001) – in corso



non deambulante

Si tratta di uno studio clinico in aperto, che valuta la sicurezza, la tollerabilità di WVE-N531 somministrato in pazienti DMD.



trial in corso

Partecipanti: : circa 10 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53, di età compresa tra i 5 e i 18 anni, deambulanti e non, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi.

Come si svolge lo studio: I partecipanti riceveranno una dose di 10 mg/kg di farmaco sperimentale ogni due settimane. L'endpoint primario è rappresentato dai livelli funzionali della proteina distrofina, che saranno misurati dopo 24 e 48 settimane di trattamento. Lo studio valuta anche gli endpoint digitali e funzionali.

Dove si svolge lo studio: Canada e Regno Unito.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Wave Life Sciences.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.wavelifesciences.com/ e www.clinicaltrials.gov (NCT04906460)

ENTR-601-44, è un oligonucleotide antisense di tipo morfolino fosfordiamidato (PMO) modificato, in grado di indurre lo skipping dell'esone 44 del gene della distrofina. La modifica introdotta sfrutta la piattaforma EEV™, sviluppata da Entrada Therapeutics, che impiega un peptide in grado di aumentare la stabilità della molecola e di evitare che venga degradata all'interno della cellula, rendendo più efficace il suo ingresso nelle cellule bersaglio. Questa strategia è ideata per il trattamento di pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 44.

STUDIO CLINICO DI FASE 1 ENTR-601-44-101 – in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico a dose singola crescente condotto in doppio cieco su volontari sani per valutare la sicurezza e tollerabilità del farmaco sperimentale. Lo studio valuterà anche la farmacocinetica e la quantità di exon skipping nel muscolo scheletrico.

Partecipanti: Verranno inclusi nello studio all'incirca 40 volontari maschi sani.

Come si svolge lo studio: Non sono al momento disponibili informazioni in merito allo svolgimento dello studio clinico

Dove si svolge lo studio: Regno Unito

Chi finanzia lo studio?

Lo studio è finanziato da Entrada Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito <https://ir.entradatx.com/>



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



trial in reclutamento



exon skipping

BMN 351 - Fase 2 | Italia, Olanda, Regno Unito, Spagna



mutazione specifico

BMN 351 è un oligonucleotide antisense di nuova generazione sviluppato da BioMarine, in grado di indurre lo skipping dell'esone 51 del gene della distrofina. Questa strategia è ideata per il trattamento di quei pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51.



deambulante

STUDIO CLINICO DI FASE 2 (Studio BMN 351-201) – in preparazione

Studio in aperto a dosi multiple crescenti per valutare la sicurezza e l'efficacia di BMN 351 in pazienti DMD.



trial in preparazione

Partecipanti: fino a 18 pazienti con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51, di età compresa tra i 4 e i 10 anni, deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane.



Come si svolge lo studio: Lo studio prevede somministrazioni intravenose settimanali di farmaco ed è suddiviso in due parti: una prima parte, con dosaggi multipli crescenti, per individuare il dosaggio ottimale da impiegare nella seconda parte che valuterà la sicurezza e l'efficacia a lungo termine del dosaggio scelto. La durata dello studio va da un minimo di 9 mesi per l'ultimo partecipante che verrà arruolato nello studio ad almeno 17 mesi per il primo partecipante arruolato.

Dove si svolge lo studio: Inizierà in Italia, Olanda, Regno Unito, Spagna. In Italia i centri clinici che verranno coinvolti sono il Policlinico A. Gemelli di Roma e l'Ospedale Niguarda di Milano.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da BioMarin.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni saranno disponibili sui siti www.biomarin.com e www.clinicaltrials.gov

ATALUREN (TRANSLARNA) - Fase 3, 4 | Italia, Austria, Brasile, Canada, Francia, Germania, Grecia, Israele, Lettonia, Norvegia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Slovenia, Stati Uniti, Svezia, Ungheria.



strategia per
Non Senso



deambulante



trial in corso



Ataluren, noto con il nome commerciale di Translarna, è un farmaco a uso orale prodotto da PTC Therapeutics per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne causata da mutazioni nonsense (nmDMD), chiamate anche mutazioni di stop. Nel 10-15% dei pazienti affetti da DMD e BMD la patologia è causata da mutazioni nonsense. Ad agosto 2014 la Commissione 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. A settembre 2019 l'indicazione all'impiego di Translarna è stata estesa anche ai pazienti con lo stesso tipo di mutazione tra i 2 e i 5 anni.

STUDIO 016 - DI FASE 3 - in reclutamento

Si tratta di uno studio in aperto che intende valutare la sicurezza e la tollerabilità di ataluren nei pazienti che hanno precedentemente ricevuto lo stesso farmaco attraverso la partecipazione a uno studio clinico o in un piano di trattamento e nei fratelli di questi partecipanti (a condizione che questi ultimi abbiano completato la porzione controllata con placebo dello studio).

Partecipanti: 270 pazienti con nmDMD di ogni età.

Come si svolge lo studio: i partecipanti riceveranno ataluren in dose giornaliera di 10 mg/kg al mattino, 10 mg/kg a mezzogiorno e 20 mg/kg la sera.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti, Canada.

Registro STRIDE - Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence-in corso

È uno studio internazionale, post-approvazione, multicentrico e osservazionale dei pazienti che stanno ricevendo Translarna, che mira a fornire informazioni sulla sicurezza e l'efficacia del trattamento come terapia a lungo termine.

Partecipanti: 316 pazienti nmDMD di età superiore ai 2 anni che abbiano espresso il loro consenso alla raccolta.

Come si svolge lo studio: lo studio si basa sull'inclusione di dati clinici raccolti durante le normali visite di routine dei pazienti in trattamento con ataluren in base alle prescrizioni mediche. I pazienti reclutati saranno seguiti per almeno 5 anni.

Dove si svolge lo studio: Italia, Austria, Brasile, Francia, Germania, Grecia, Israele, Lettonia, Norvegia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Slovenia, Svezia, Ungheria.

Chi finanzia gli studi?

Gli studi sono finanziati da PTC Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.ptcbio.com/ataluren, www.clinicaltrials.gov (NCT01247207; NCT02369731) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

GIVINOSTAT Fase 2/3 | Italia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Israele, Olanda, Regno Unito, Serbia, Spagna, Stati Uniti



deambulante



non deambulante



trial in corso



trial in preparazione



Givinostat è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC) e agisce riattivando la corretta cascata di eventi cellulari e molecolari che permette al tessuto muscolare di rispondere al danno con un meccanismo rigenerativo. È un farmaco a uso orale sviluppato dall'azienda farmaceutica italiana Italfarmaco. Alla luce dei risultati positivi provenienti dallo studio di fase 3 EPIDYS, terminato a settembre 2020, Italfarmaco ha avviato l'iter di richiesta di approvazione per givinostat come trattamento per la DMD sia con l'agenzia statunitense per i medicinali, FDA, che con quella europea, EMA

STUDIO CLINICO DI FASE 2/3 A LUNGO TERMINE (Studio 51) – in corso/reclutamento su invito

Si tratta di uno studio clinico in aperto che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza, tollerabilità ed efficacia relativa alla somministrazione di givinostat a lungo termine nei pazienti Duchenne che hanno partecipato a uno dei precedenti studi con lo stesso farmaco.

Partecipanti: 206 pazienti DMD che hanno terminato lo studio 48 di fase 3 o lo studio 43 di fase 2.

Come si svolge lo studio: tutti i partecipanti ricevono givinostat al dosaggio assunto nello studio di provenienza.

Dove si svolge lo studio: Italia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Israele, Olanda, Regno Unito, Serbia, Spagna, Stati Uniti. In Italia i centri coinvolti sono: Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Istituto Neurologico C. Besta di Milano, Ospedale Niguarda di Milano, Istituto Gaslini di Genova, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma e Policlinico Universitario G. Martino di Messina.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 ULYSSES – in preparazione

Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di givinostat nei pazienti non deambolanti con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: 138 pazienti DMD non deambolanti di età compresa tra 9 e 17 anni in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi.

Come si svolge lo studio: i partecipanti saranno assegnati casualmente al gruppo che riceverà givinostat o il placebo in rapporto 2:1 (i pazienti che riceveranno il farmaco saranno il doppio di quelli che riceveranno il placebo) e riceveranno il trattamento per via orale due volte al giorno per 18 mesi.

Dove si svolge lo studio: lo studio è in preparazione e non sono ancora noti i Paesi che saranno coinvolti nello studio.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi clinici sono finanziati da Italfarmaco.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.italfarmaco.com, www.clinicaltrials.gov (NCT03373968; NCT05933057) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

EDG-5506 è una molecola progettata dall'azienda farmaceutica Edgewise Therapeutics per fermare la rottura delle fibre muscolari, segno distintivo della patologia in corso, limitando in questo modo la successiva risposta infiammatoria e fibrotica e promuovendo l'integrità muscolare e la funzionalità fisica.



STUDIO CLINICO DI FASE 2 LYNX - in reclutamento

Si tratta di uno studio multicentrico diviso in due parti. La Parte A è uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, mentre la Parte B è in modalità aperta. L'obiettivo dello studio è valutare l'effetto di quattro dosaggi di EDG-5506 sulla sicurezza, sulla farmacocinetica (PK) e sui biomarcatori del danno muscolare nella distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: circa 36 pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 9 anni in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e circa 9 pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 7 anni che non assumono corticosteroidi da almeno 6 mesi.

Come si svolge lo studio: nella Parte A dello studio i partecipanti saranno suddivisi in gruppi da 9 pazienti e assegnati al trattamento giornaliero per via orale con uno dei 4 diversi dosaggi di EDG-5506 in studio o al placebo in rapporto 2:1 per un periodo pari a 12 settimane. Nella parte B dello studio tutti i partecipanti riceveranno EDG 5506 per un periodo di 92 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 FOX (Studio EDG-5506-215) – in preparazione

Si tratta di uno studio multicentrico diviso in due parti. La Parte A è uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, mentre la Parte B è in modalità aperta. Lo studio valuterà l'effetto di EDG-5506 sulla sicurezza, la farmacocinetica e i biomarcatori del danno muscolari in bambini e adolescenti affetti da distrofia muscolare di Duchenne precedentemente trattati con la terapia genica.

Partecipanti: circa 24 pazienti DMD di età compresa tra i 6 e i 14 anni, precedentemente trattati con la terapia genica

Come si svolge lo studio: nella Parte A dello studio i partecipanti saranno suddivisi in due gruppi e assegnati al trattamento giornaliero con EDG 5506 a uno dei due dosaggi in studio o al placebo in un rapporto 2:1 per un periodo di 12 settimane. Nella parte B dello studio tutti i partecipanti riceveranno EDG 5506 per 40 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Edgewise Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.edgewisetx.com, www.clinicaltrials.gov (NCT05540860, NCT06100887) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

EDG-5506 - BMD - Fase 1b e 2 | *Olanda, Regno Unito, Stati Uniti*

EDG-5506 è una molecola progettata dall'azienda farmaceutica Edgewise Therapeutics per fermare la rottura delle fibre muscolari, segno distintivo della patologia in corso, limitando in questo modo la successiva risposta infiammatoria e fibrotica e promuovendo l'integrità muscolare e la funzionalità fisica.



STUDIO CLINICO DI FASE 1b - ARCH – in corso



deambulante

È uno studio in aperto e monocentrico che valuta la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica (PK) di EDG-5506 in pazienti adulti con distrofia muscolare di Becker.



trial in corso

Partecipanti: 12 pazienti BMD di età compresa tra i 18 e i 55 anni, deambulanti, che hanno completato il precedente studio di fase 1 (8 pazienti) o che non hanno mai ricevuto il farmaco.



trial in reclutamento

Come si svolge lo studio: tutti i pazienti ricevono dosi orali giornaliere di farmaco per un totale di 24 mesi a un dosaggio di 10 mg per i primi due mesi dello studio, 15 mg per i successivi due mesi e successivo aumento a 20 mg per tutti i pazienti idonei per i restanti mesi.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 GRAND CANYON – in reclutamento

Si tratta dell' ampliamento dello studio CANYON che aggiunge un ulteriore gruppo di trattamento al disegno iniziale del trial. Lo studio, multicentrico, randomizzato e in doppio cieco controllato con placebo è finalizzato a valutare la sicurezza ed efficacia di EDG-5506 .

Partecipanti: 170 pazienti BMD deambulanti di età compresa tra 12 e 50 anni, 50 dei quali partecipanti allo studio CANYON e 120 inseriti nel nuovo gruppo di trattamento.

Come si svolge lo studio: i 32 partecipanti adulti allo studio CANYON sono stati distribuiti in 2 gruppi e assegnati al trattamento giornaliero con EDG-5506 o al placebo in rapporto 3:1 per un totale di 12 mesi. I 18 pazienti adolescenti partecipanti allo stesso studio sono stati suddivisi in due gruppi e assegnati al trattamento con EDG-5506 ad uno dei due dosaggi stabiliti o al placebo in un rapporto di 2:1 per un totale di 12 mesi. I 120 partecipanti aggiuntivi previsti da GRAND CANYON saranno assegnati al trattamento giornaliero con EDG-5506 o al placebo in rapporto 2:1 per un periodo complessivo pari a 18 mesi

Dove si svolge lo studio: Olanda, Regno Unito, Stati Uniti.

STUDIO DI ESTENSIONE DI FASE 2 MESA – in corso

Si tratta di uno studio di estensione in aperto che ha l'obiettivo di valutare l'effetto a lungo termine di EDG-5506 sulla sicurezza, i biomarcatori e le misure funzionali in adulti e adolescenti con distrofia muscolare di Becker.

Partecipanti: 200 pazienti BMD che hanno completato lo studio ARCH o CANYON e GRAND CANYON, o lo studio DUNE.

Come si svolge lo studio: tutti i partecipanti riceveranno il trattamento giornaliero con EDG-5506 per via orale.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Edgewise Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.edgewisetx.com, www.clinicaltrials.gov (NCT05160415, NCT05291091, NCT06066580) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

CAP-1002 è una terapia cellulare sperimentale innovativa, basata sulla somministrazione di cellule staminali cardiache derivate dal tessuto cardiaco di un donatore attraverso una metodica messa a punto da Capricor Therapeutics. Non si tratta di una terapia cellulare vera e propria poiché le cellule somministrate non si integrano nel cuore del ricevente colonizzandolo, ma agiscono secernendo una serie di fattori che regolano l'espressione di geni coinvolti nell'inibizione dell'infiammazione e della fibrosi del tessuto cardiaco e nella stimolazione della sua rigenerazione.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 HOPE-2-OLE – in corso

Si tratta di uno studio clinico di estensione in aperto del trial clinico HOPE-2. Lo studio valuta la sicurezza e l'efficacia di sedici somministrazioni endovena di CAP-1002 in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: 13 dei 20 partecipanti al trial originale HOPE-2, 12 dei quali hanno completato il primo anno di follow-up.

Come si svolge lo studio: tutti i partecipanti ricevono CAP-1002 per via endovenosa trimestralmente per un totale di sedici somministrazioni.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 HOPE-3 - in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che valuterà la sicurezza e l'efficacia di CAP-1002 in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne in una fase avanzata della patologia.

Partecipanti: circa 102 pazienti DMD di età superiore ai 10 anni, deambulanti e non deambulanti, in trattamento con steroidi da almeno un anno e a dose stabile da almeno 6 mesi prima della partecipazione allo studio, con una ridotta funzionalità degli arti superiori.

Come si svolge lo studio: i partecipanti verranno assegnati casualmente, con un rapporto 1:1, al gruppo che riceverà il placebo o CAP-1002 per via endovenosa ogni tre mesi, per un totale di quattro somministrazioni nei primi 12 mesi dello studio. Al termine dello studio, tutti i partecipanti avranno la possibilità di ricevere il trattamento con CAP-1002 per ulteriori 12 mesi in un periodo di valutazione di estensione in aperto.

Come si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Capricor Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.capricor.com, clinicaltrials.gov (NCT04428476, NCT05126758) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



non deambulante

trial in corso

trial in reclutamento



Vamorolone, è un nuovo steroide anti infiammatorio sviluppato dall'azienda ReveraGen Biopharma. 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. A novembre 2018, l'azienda svizzera Santhera Pharmaceuticals ha acquisito il diritto di licenza esclusiva per vamorolone. A dicembre 2023 la Commissione Europea ha concesso l'approvazione alla commercializzazione di vamorolone, venduto con il marchio AGAMREE®, per il trattamento dei pazienti DMD di età superiore ai 4 anni. A ottobre 2023 vamorolone ha inoltre ricevuto l'approvazione alla commercializzazione per il trattamento dei pazienti DMD di età superiore ai 2 anni anche dalla FDA.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 (Studio VBP15-006) - in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico in aperto che valuta la sicurezza, tollerabilità, farmacodinamica, farmacocinetica l'efficacia clinica di vamorolone, ma anche il comportamento, la neuropsicologia e le funzioni fisiche dei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne trattati con vamorolone, somministrato al dosaggio di 2 o 6 mg/ kg/giorno per un periodo di 3 mesi in pazienti.

Partecipanti: 54 pazienti DMD suddivisi in due gruppi: 20 pazienti DMD tra i 2 e i 4 anni non ancora compiuti che non abbiano mai assunto steroidi e pazienti DMD tra i 7 e i 18 anni non ancora compiuti in trattamento stabile con steroidi da almeno 3 mesi (il trattamento steroideo verrà interrotto il giorno prima di avviare il trattamento con vamorolone) o che non stiano assumendo steroidi da almeno 3 mesi.

Come si svolge lo studio:

I pazienti di ogni gruppo di età saranno suddivisi per il trattamento con vamorolone al dosaggio di 2 mg/Kg/giorno e 6 mg/Kg/giorno. I primi 6 pazienti in ogni gruppo trattati con vamorolone al dosaggio di 2 mg/Kg/giorno eseguiranno valutazioni dopo 2 e 4 settimane di trattamento per stabilire se confermare l'impiego dei due dosaggi di vamorolone in studio nei successivi pazienti o se è necessario un aggiustamento del dosaggio per evitare sovra o sottoesposizione nei pazienti di entrambi i gruppi di età. Alla fine del periodo di trattamento di 3 mesi ai pazienti sarà offerta la possibilità di proseguire il trattamento con vamorolone attraverso un programma di accesso esteso o uso compassionevole, se possibile, o di passare al trattamento con glucorticoidi.

Dove si svolge lo studio: Canada.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Santhera Pharmaceuticals.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.santhera.com, www.clinicaltrials.org (NCT05185622) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

Vamorolone, è un nuovo steroide anti infiammatorio sviluppato dall'azienda ReveraGen Biopharma. 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. A novembre 2018, l'azienda svizzera Santhera Pharmaceuticals ha acquisito il diritto di licenza esclusiva per vamorolone. A dicembre 2023 la Commissione Europea ha concesso l'approvazione alla commercializzazione di vamorolone, venduto con il marchio AGAMREE®, per il trattamento dei pazienti DMD di età superiore ai 4 anni. A ottobre 2023 vamorolone ha inoltre ricevuto l'approvazione alla commercializzazione per il trattamento dei pazienti DMD di età superiore ai 2 anni anche dalla FDA.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 (Studio VBP15-BMD-001) - in reclutamento

È uno studio pilota, controllato con placebo, randomizzato e in doppio cieco, che valuterà la sicurezza, la tollerabilità, la farmacodinamica, la farmacocinetica e l'efficacia di vamorolone, somministrato giornalmente in pazienti con distrofia muscolare di Becker.

Partecipanti: 39 pazienti BMD di età compresa tra i 18 anni e 65 anni non compiuti, deambulanti, non in trattamento con steroidi da almeno 3 mesi prima dell'inizio della terapia con vamorolone.

Come si svolge lo studio: i pazienti saranno assegnati casualmente al gruppo che riceverà vamorolone o placebo in rapporto 2:1 (ogni due partecipanti che assumeranno il trattamento, uno riceverà il placebo) per un periodo complessivo pari a 24 settimane.

Dove si svolge lo studio: Italia, Stati Uniti. In Italia il centro clinico coinvolto nello studio è il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Padova.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da grants a ReveraGen BioPharma dall'Istituto Nazionale della Salute degli Stati Uniti (NIAMS), dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti (programma FDA orphan grants) e dalla Foundation to Eradicate Duchenne e condotto in collaborazione con Santhera Pharmaceuticals.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.santhera.com, www.clinicaltrials.gov (NCT05166109) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



ATL1102 è una molecola antisense sperimentale sviluppata per inibire l'espressione di una proteina denominata CD49d, che si trova sulla superficie di alcune cellule del sistema immunitario (le cellule T CD49d+), in grado di facilitare il processo infiammatorio. È stato osservato che alcuni pazienti con distrofia muscolare di Duchenne con una progressione più rapida e severa della patologia hanno un maggior numero di cellule T con alti livelli di CD49d. Andando ad inibire l'espressione di CD49d, la terapia antisense con ATL1102 potrebbe rallentare la progressione e la severità della patologia osservati nei pazienti che esprimono alti livelli della proteina, agendo sul rallentamento del processo infiammatorio.



non deambulante



trial in reclutamento

STUDIO CLINICO DI FASE 2b – in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con il placebo, a cui seguirà uno studio di estensione in aperto, che mira a valutare l'efficacia, la sicurezza e il profilo farmacocinetico di ATL1102 in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: 45 pazienti DMD non deambulanti, di età compresa tra 10 e 17 anni.

Come si svolge lo studio: nella prima parte dello studio, che sarà in doppio cieco, i partecipanti saranno assegnati casualmente e in rapporto 1:1:1 al gruppo che riceverà il placebo o ATL1102 al dosaggio di 25 mg o di 50 mg attraverso iniezioni sottocutanee settimanali per un periodo di 24 settimane. Al termine di questo periodo tutti i partecipanti entreranno nella fase di estensione in aperto e riceveranno il trattamento settimanale con ATL1102 a uno dei due dosaggi in studio per ulteriori 24 settimane.

Dove si svolge lo studio: Australia, Bulgaria, Regno Unito, Turchia

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Antisense Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.antisense.com.au, www.clinicaltrials.gov (NCT05938023) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



contrastare
il deficit cardiaco



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento

Ifetroban è un potente antagonista selettivo del recettore per il trombossano, inizialmente sviluppato da Bristol- Myers Squibb come agente anticoagulante e successivamente acquisito dalla Cumberland Pharmaceuticals. Si ritiene che il legame di ifetroban con il recettore sia in grado di bloccare importanti segnali molecolari che mediano i meccanismi di infiammazione e fibrosi nel cuore. Il profilo di sicurezza di ifetroban è stato dimostrato in più di 25 studi clinici applicati a patologie diverse e in più di 1300 individui tra pazienti e volontari sani.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 – in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e con dose multipla, che mira a valutare la sicurezza, la farmacocinetica e l'efficacia di due dosaggi di ifetroban somministrato per via orale in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: 48 pazienti DMD deambulanti e non, di età superiore ai 7 anni, in trattamento stabile con steroidi da almeno 8 settimane o che non stiano assumendo steroidi da almeno 30 giorni. Di questi, 24 pazienti con una cardiomiopatia in stadio precoce (LVEF superiore al 45%) e 24 pazienti in uno stadio più avanzato (LVEF tra 35% e 45%). I partecipanti dovranno avere tutti una funzionalità cardiaca che si è mantenuta stabile per i 12 mesi precedenti l'inizio dello studio.

Come si svolge lo studio: i partecipanti saranno assegnati in maniera casuale al gruppo che riceverà ifetroban ad alto o basso dosaggio o il placebo, una volta al giorno per 12 mesi.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato dalla Cumberland Pharmaceuticals e dal programma Orphan Product Development della FDA.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.clinicaltrials.gov (NCT03340675).

GLOSSARIO

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

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

Approvazione condizionale: si basa su un rapporto positivo rischi/benefici ottenuto dai dati disponibili degli studi clinici 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 clinici di conferma. L'approvazione viene rinnovata annualmente fino a quando non siano stati completati tutti gli obblighi e poi convertita da un'approvazione condizionale a 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 a terapie.

Assorbimento: in farmacologia e farmacocinetica, l'assorbimento è il processo mediante il quale i farmaci vengono trasportati dalla sede di somministrazione (per bocca, inalazione, per via endovenosa o iniezione intramuscolare ecc.) al sangue tramite azione capillare, osmotica, solvente o chimica nelle cellule. Può avvenire attraverso la parete intestinale, la cute o le mucose. In situazioni specifiche, come nella somministrazione endovenosa (sistemica) l'assorbimento è diretto e vi è una minore variabilità, poiché il farmaco entra direttamente nel flusso sanguigno.

Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC): è l'autorizzazione che concede l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) per poter commercializzare un farmaco/terapia sul territorio italiano. La richiesta di AIC viene effettuata dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA con il supporto di un gruppo di esperti interni ed esterni e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Le valutazioni sono effettuate sulle caratteristiche chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche del farmaco e sui risultati degli studi clinici condotti. Tutto ciò al fine di assicurare i requisiti di sicurezza ed efficacia del farmaco che si vuole commercializzare. L'AIC costituisce la "carta di identità" del medicinale poiché in essa sono indicati le caratteristiche essenziali che lo identificano.

Beneficio: il beneficio è un risultato positivo (come l'attenuazione dei sintomi, la cura o la prevenzione) derivante dal trattamento o dalla partecipazione a uno studio.

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.

Biomarcatore: i marcatori biologici, detti anche biomarcatori o "biomarker", sono quelle molecole, normalmente presenti nel nostro organismo, che possono essere misurate e monitorate per fornire informazioni sui processi patologici, come ad esempio determinare il tipo di malattia e lo stadio di progressione. I biomarker possono essere proteine, o acidi nucleici come l'RNA o DNA, presenti nei liquidi corporei (sangue, urine, saliva) così come nei tessuti o nelle cellule. I biomarcatori sono utilizzati in maniera differente nei diversi stadi di sviluppo dei farmaci, in alcuni casi ad esempio come endpoint surrogati per indicare e misurare l'effetto di farmaci nelle sperimentazioni.

CAT (Committee for Advanced Therapies): Comitato dell'EMA per le Terapie Avanzate, responsabile di valutare la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei prodotti medicinali per terapie avanzate (advance-therapy medicinal products, ATMP). Gli ATMP sono farmaci per uso umano prodotti con geni e cellule o tessuti e includono terapie geniche, farmaci per terapie cellulari, terapie basate sull'ingegneria tissutale e terapie combinate.

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use): Comitato dell'EMA per i Farmaci per Uso Umano, è responsabile della valutazione attinente a tutte le questioni riguardanti i medicinali per uso umano.

COMP (Committee for Orphan Medicinal Products): Comitato dell'EMA per i Medicinali Orfani, è responsabile

della valutazione delle richieste di designazione di farmaco orfano.

Consenso informato: il consenso informato è un accordo su base volontaria di un individuo, fondato sulla comprensione delle relative informazioni, con l'obiettivo di partecipare a una ricerca, uno studio clinico o essere sottoposto a un particolare intervento medico. Prima che possa essere svolta qualsiasi ricerca, i partecipanti devono essere informati riguardo a tutti gli aspetti dello studio e/o dell'intervento, inclusi gli scopi, i metodi, i benefici previsti e i potenziali rischi. I partecipanti devono essere inoltre consapevoli che hanno la possibilità di ritirarsi dallo studio in qualunque momento senza alcuna conseguenza riguardo alle loro cure o trattamenti in corso. Tali informazioni devono essere fornite in modo accessibile e comprensibile.

Controllato con placebo: uno studio controllato con placebo è uno studio in cui viene sperimentato un nuovo farmaco rispetto a un placebo (una sostanza che si presenta uguale al farmaco ma che non contiene il principio attivo). Negli studi controllati con placebo i partecipanti sono assegnati a un gruppo (braccio di trattamento) che riceve il farmaco o a un gruppo che riceve il placebo. In questo modo si può controllare quali benefici manifestati dal gruppo di trattamento siano dovuti al principio attivo presente nel farmaco e non ad altri fattori.

Criteri d'inclusione: i criteri d'inclusione sono le caratteristiche che i partecipanti devono possedere al fine di essere considerati per l'arruolamento in uno studio clinico. Descrivono la popolazione di pazienti, sia dal punto di vista del sesso e dell'età che dal punto di vista clinico (ad esempio la diagnosi, lo stadio di progressione o i farmaci che vengono stabilmente assunti). I criteri d'inclusione (e d'esclusione) sono una parte fondamentale del protocollo di studio clinico. Se definiti in modo appropriato, i criteri d'inclusione ed esclusione accrescono le possibilità che una sperimentazione produca risultati affidabili.

Criteri di esclusione: i criteri di esclusione sono le caratteristiche che escludono un individuo dalla partecipazione a uno studio. Inoltre, tutelano i partecipanti da danni e contribuiranno a evitare lo sfruttamento di persone vulnerabili (ad esempio, coloro che non sono in grado di fornire un consenso informato).

Cross-over: protocollo di trial clinico per cui, dopo un determinato periodo di tempo, si inverte l'assegnazione di tipo di trattamento al partecipante. Ad esempio, un paziente può essere assegnato al gruppo di controllo e ricevere il placebo nel primo periodo di studio, mentre nel secondo periodo la situazione viene invertita ed è assegnato al gruppo di trattamento con la somministrazione del farmaco sperimentale.

Doppio cieco: protocollo per cui né il medico né il paziente sanno se il paziente in questione è trattato con la terapia sperimentale o con il placebo. Per fare ciò i partecipanti al trial vengono suddivisi, in maniera casuale, in due sottogruppi. A uno dei due è destinato il farmaco mentre all'altro, denominato gruppo di controllo, viene somministrato il placebo.

Dosaggio crescente: protocollo che prevede la somministrazione di dosi differenti del farmaco sperimentale. In uno studio a "dosaggio crescente" ai partecipanti è inizialmente somministrata la terapia con un dosaggio minimo. Se giudicato sicuro si procede quindi a testare un dosaggio superiore e così via fino a raggiungere la dose ottimale.

Efficacia clinica: in medicina, l'efficacia clinica indica la capacità di un dato intervento (ad esempio, un farmaco, un dispositivo medico, una procedura chirurgica o un intervento di salute pubblica) di apportare un cambiamento benefico (o un effetto terapeutico). Per quanto riguarda i termini "efficacia sperimentale" ed "efficacia reale", l'efficacia sperimentale misura il grado di funzionamento di un trattamento in studi clinici o di laboratorio, mentre l'efficacia reale si riferisce invece al funzionamento del trattamento nella pratica medica quotidiana.

Eleggibilità: il termine eleggibilità negli studi clinici si riferisce ai requisiti che i partecipanti devono soddisfare al fine di poter essere selezionati per la partecipazione a un trial. L'eleggibilità fa quindi riferimento ai "criteri d'inclusione" e ai "criteri di esclusione".

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

Endpoint: sono i criteri (eventi, esiti o misurazioni) con i quali viene stabilito, da protocollo, se uno studio clinico ha un esito positivo. Si possono dividere in endpoint primari, ovvero gli obiettivi principali ed endpoint

secondari, che forniscono risultati aggiuntivi. Inoltre, si dividono in endpoint clinicamente rilevanti ed endpoint surrogati. Questi ultimi vengono utilizzati sulla base del fatto che predicano ragionevolmente un endpoint clinicamente rilevante.

Farmaco Orfano: i farmaci orfani (orphan drug) sono quei farmaci (o terapie) destinati al trattamento di una malattia rara. La designazione di farmaco orfano viene concessa a un medicinale in via di sviluppo per la diagnosi, la prevenzione o la terapia di malattie rare molto gravi o pericolose per la vita. È possibile ottenere la designazione di farmaco orfano in qualunque fase di sviluppo del farmaco, a condizione che venga dimostrata un'esatta giustificazione scientifica della plausibilità medica del prodotto per l'indicazione richiesta. Tale designazione dovrà essere ulteriormente confermata al momento dell'eventuale approvazione dello stesso medicinale.

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 e il mantenimento di un'adeguata concentrazione dei farmaci nei vari compartimenti.

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

Fast Track: è un processo ideato per facilitare lo sviluppo e accelerare la revisione di farmaci per il trattamento di patologie gravi che affrontino un bisogno medico non soddisfatto. I vantaggi di una designazione Fast Track includono l'opportunità di avere interazioni più frequenti con la FDA durante tutti gli aspetti di sviluppo, la sottomissione di una New Drug Application ('NDA') con modalità progressiva e l'eleggibilità per una approvazione accelerata.

FDA (Food and 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.

Investigational New Drug (IND): la IND è una designazione statunitense concessa dall'FDA che consente di spedire e distribuire un farmaco sperimentale al di fuori dei confini dello stato prima di ottenere l'approvazione alla commercializzazione. Questo permette di poter condurre in più stati studi clinici con la molecola sperimentale al fine di valutarne la sicurezza e l'efficacia per poter poi procedere con la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione (NDA).

Legge 648: la Legge 648 del 23 Dicembre 1996 consente l'erogazione di alcuni farmaci a carico del Sistema Sanitario Nazionale per rispondere tempestivamente a condizioni patologiche per le quali non esiste una valida alternativa terapeutica. L'inserimento di farmaci nell'elenco 648 è condizionato dall'esistenza di uno dei seguenti requisiti:

- medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non in Italia;
- medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica, di cui siano già disponibili risultati della seconda fase;
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata in Italia.

L'inclusione nell'elenco 648 viene effettuata dall'AIFA, previo parere favorevole da parte della CTS, su richiesta documentata da parte di associazioni di pazienti, società scientifiche o aziende sanitarie.

Marketing Authorisation Application (MAA): si tratta di un fascicolo di richiesta per l'autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco/terapia che viene sottoposto all'EMA per l'autorizzazione Europa. È un dossier con i risultati che dimostrano la qualità del farmaco e che la sua efficacia e la sua sicurezza sono adeguate per l'uso designato. Contiene documenti tecnico-scientifici ed amministrativi. Il contenuto e il formato del dossier deve seguire le regole definite dall'EMA.

Multicentrico: si tratta di uno studio clinico che viene condotto in parallelo (con gli stessi tempi, modalità e protocolli) in diversi centri clinici in uno o più Paesi.

New Drug Application (NDA): è la Domanda per i Nuovi Farmaci che viene presentata all'FDA per la richiesta di

autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco/terapia negli Stati Uniti. L'NDA è un fascicolo che contiene l'intera storia della molecola. L'iter standard negli Stati Uniti prevede che le aziende farmaceutiche presentino una NDA quando il farmaco che hanno sviluppato ha concluso l'intero percorso sperimentale e sono quindi disponibili tutti i dati necessari per chiedere l'autorizzazione alla commercializzazione del prodotto.

Open-label (aperto): 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 che non contiene il principio attivo ed è quindi priva di azioni farmacologiche, ad esempio una pillola di zucchero.

Priority review (revisione prioritaria) anche nota come priority review voucher: è una revisione accelerata concessa dalla FDA come incentivo a sviluppare trattamenti per malattie trascurate o per patologie pediatriche. Lo stato di priority review è concesso alle richieste per farmaci che, se approvati, rappresenterebbero un miglioramento significativo nella sicurezza o nell'efficacia nel trattamento di una patologia grave.

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

Rare Pediatric Disease: la FDA (Food and Drug Administration) definisce come "Rare Pediatric Disease" (malattia pediatrica rara) una qualsiasi patologia che, negli Stati Uniti, colpisca meno di 200.000 individui, la maggior parte dei quali con età non superiore ai 18 anni. Un'azienda farmaceutica che riceve dalla FDA la designazione di "Rare Pediatric Disease" può poi beneficiare del procedimento accelerato "priority review" per la richiesta di autorizzazione in commercio.

Singolo cieco: protocollo in cui solo il medico che somministra il trattamento, oppure solo il paziente, non sa 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 accettata a livello internazionale per diverse malattie o condizioni cliniche. Nel caso della DMD si utilizza come test funzionale dell'efficacia di un farmaco/terapia negli studi 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.

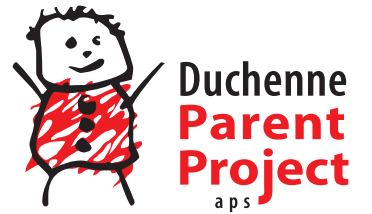
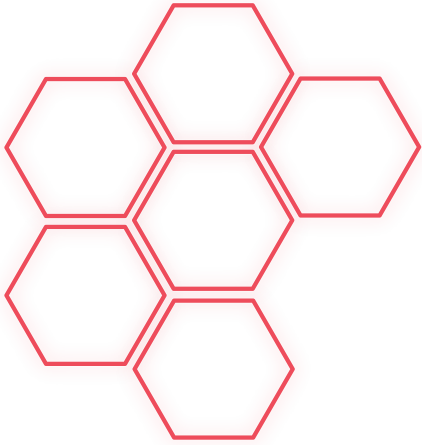
Trial multicentrico: si tratta di una sperimentazione clinica che viene effettuata in parallelo (con gli stessi tempi, modalità e protocolli) in diversi centri clinici, spesso anche di paesi diversi.

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

Trial Clinici in Italia

MOLECOLA	PATOLOGIA	APPROCCIO	MUTAZIONE SPECIFICO	CRITERI INCLUSIONE			CENTRI CLINICI	STATUS	PAG
				ETA'	DEAMBULAZIONE	STEROIDI			
SRP-9001 (ELEVIDYS) Studio EMBARK	DMD	Terapia genica	si	4-7 anni	si	Si	Gemelli, Roma - Gaslini, Genova - Policlinico, Milano	In corso	8
PF-06939926 Studio CIFFREO	DMD	Terapia genica	si	4-7 anni	si	Si	Gemelli, Roma - Bambino Gesù, Roma	In corso	10
DMD06	DMD	Exon skipping	si	<18 anni	no	–	San Raffaele, Milano	In preparazione	15
ETEPLIRSEN (EXONDYS 51) Studio MISS10N	DMD	Exon skipping	si	4-13 anni	si	si	Gemelli, Roma	In corso	16
CASIMERSEN GOLODIRSEN Studio ESSENCE	DMD	Exon skipping	si	6-13 anni	si	si	Gaslini, Genova - S. Anna, Ferrara - Gemelli, Roma - Besta, Milano.	In corso	17 e 18
SRP-5051 Studio MOMENTUM	DMD	Exon skipping	si	7-21 anni	-	si	Gemelli, Roma - Città della Salute, Torino.	In corso	19
VILTOLARSEN (VILTEPSO) Studio RACER 53-X	DMD	Exon skipping	si	-	si	si	Gemelli, Roma	In corso	20
DYNE-251 Studio DELIVER	DMD	Exon skipping	si	4-16 anni	-	si	Gemelli, Roma - San Raffaele, Milano - Niguarda, Milano	In reclutamento	21
BMN-351	DMD	Exon skipping	si	4-10 anni	si	si	Gemelli, Roma - Niguarda, Milano	In preparazione	26
ATALUREN (TRANSLARNA) REGISTRO STRIDE	DMD	Strategia per non senso	si	>2 anni	--	--	12 centri	In corso	27
GIVINOSTAT Studio 51 A LUNGO TERMINE	DMD	Promuovere la crescita muscolare e contrastare la degenerazione	no	-	-	si	Policlinico, Milano - Besta, Milano - Niguarda, Milano - Gaslini, Genova - Bambino Gesù, Roma - Gemelli, Roma - G. Martino, Messina	In corso+in reclutamento su invito	28
VAMOROLONE	BMD	Ostacolare l'infiammazione	no	18-64 anni	si	no	Università di Padova	In reclutamento	33

Bambino Gesù, Roma: Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Besta, Milano: Istituto Neurologico C. Besta, Milano
Città della Salute, Torino: Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino
G. Martino, Messina: Policlinico Universitario G. Martino, Messina
Gaslini Genova: Istituto Gaslini, Genova
Gemelli Roma: Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma
Medea, Lecco: IRCCS Eugenio Medea, Lecco
Niguarda, Milano: Ospedale Niguarda - Centro Clinico NeMO, Milano
Policlinico, Milano: Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
San Raffaele, Milano: Ospedale San Raffaele, Milano
S. Anna, Ferrara: Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara
Università di Padova: Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Padova



Parent Project aps è un ente con personalità
giuridica iscritto al RUNTS dal 17/10/22 al n.57282

www.parentproject.it

