

Febbraio 2014

## I trial clinici per la DMD e BMD

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

A cura dell'Ufficio Scientifico di Parent Project onlus



*fascicolo aggiornato al mese di Febbraio 2014*



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

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

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

### **Ricordate:**

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

### **Allora perché dovrei pensare di partecipare ad un trial clinico?**

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

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

## Il percorso di un trial clinico

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

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

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

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

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

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

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

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

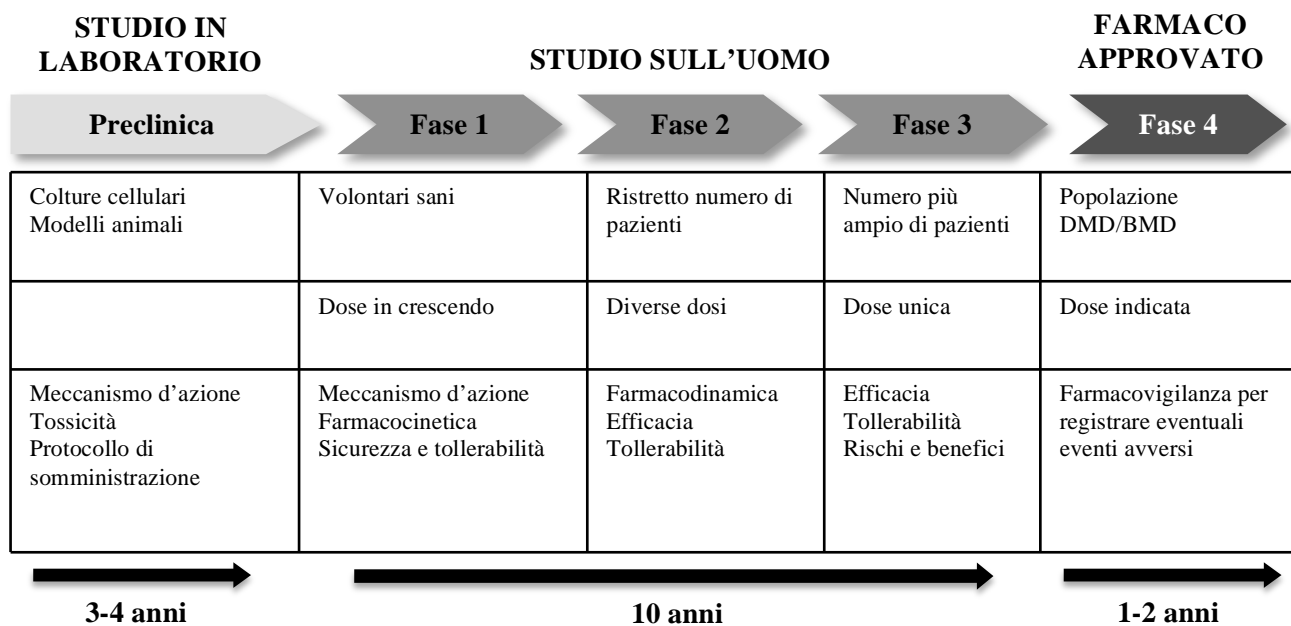
La selezione dei pazienti, sempre con consenso informato, è fatta in maniera tale che i soggetti siano il più possibile rappresentativi e che si identifichi il tipo di paziente più indicato per la cura, escludendo i sottogruppi di pazienti a rischio per non esporli ai pericoli dello studio. Le prove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

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

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

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

### Fasi e tempi per lo sviluppo di un farmaco



## **Il caso dei farmaci orfani**

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

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

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

## **PRO044 – Fase 1/2**

*Italia, Belgio, Olanda e Svezia*

PRO044 è un oligonucleotide antisense (AON) di tipo 2-O-Methyl prodotto da Prosensa Therapeutics.

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

Tali pazienti rappresentano circa il 6% della popolazione Duchenne.

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

Questo è uno studio clinico di fase 1/2a.

### **Qual è lo scopo di questo studio?**

Lo scopo di questo studio è di determinare la sicurezza relativa alla somministrazione nei pazienti di diversi dosaggi di PRO044 e di raccogliere dati che indichino, in base ai livelli di espressione della distrofina, quale sia la dose terapeutica.

Questo studio ha valutato anche la farmacocinetica del composto.

### **Chi finanzia questo studio e dove si svolge?**

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

In **Italia** il centro clinico coinvolto è l'Ospedale S. Anna di Ferrara.

### **Chi può prendere parte allo studio?**

Pazienti affetti da DMD di età compresa tra 5 e 16 anni con una delezione nel gene della distrofina che possa essere corretta attraverso lo skipping dell'esone 44.

Il Registro Pazienti DMD/BMD Italia ha partecipato al reclutamento dei pazienti eleggibili per lo studio condotto in Italia.

### **Quando verrà completato questo studio?**

Questo studio è stato recentemente completato.

### **Sono già disponibili risultati preliminari?**

Lo studio, che ha coinvolto 18 pazienti, ha valutato 6 diversi dosaggi di PRO044. La molecola è stata somministrata attraverso iniezioni sottocute o intravena eseguite una volta a settimana per un periodo complessivo di 5 settimane. I risultati preliminari disponibili indicano che la somministrazione di PRO044 è stata generalmente ben tollerata e non sono stati riportati eventi avversi gravi correlabili al trattamento. I risultati finali dello studio saranno resi noti appena possibile.

### **Sono previsti ulteriori studi clinici in futuro che recluteranno nuovi pazienti e, se sì, quando?**

Attualmente è in corso di pianificazione uno studio di estensione a cui avranno accesso i pazienti che hanno partecipato a questo trial.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.prosensa.com](http://www.prosensa.com),

[www.clinicaltrials.gov/show/NCT01037309](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01037309)

e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*

## **PRO045 – Fase 1/2**

*Italia, Belgio, Olanda, Francia, Regno Unito*

PRO045 è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo 2-O-Methyl prodotto da Prosensa Therapeutics. Questa molecola potrebbe rappresentare una futura terapia per quei pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 45. Tali pazienti rappresentano l'8% della popolazione Duchenne.

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

Questo è uno studio clinico di fase 1/2.

### **Qual è lo scopo di questo studio?**

Lo scopo di questo studio è di valutare l'efficacia, la sicurezza, la farmacodinamica e la farmacocinetica di PRO045 in pazienti DMD.

### **Chi finanzia questo studio e dove si svolge?**

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

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

### **Chi può prendere parte allo studio?**

- 1- Pazienti affetti da DMD con età superiore ai 5 anni e con una delezione nel gene della distrofina che possa essere corretta attraverso lo skipping dell'esone 45.
- 2- Pazienti in grado di percorrere almeno 230 m al 6MWT negli ultimi 6 mesi
- 3- Pazienti in terapia con corticosteroidi da almeno 6 mesi e con dosaggio stabile da almeno 3 mesi
- 4- Pazienti con una FE all'ecocardiogramma non <45%; non devono assumere anticoagulanti o Idebeneone (coenzima Q);
- 5- Pazienti che non abbiano partecipato a sperimentazioni cliniche nei 6 mesi precedenti

Il Registro Pazienti DMD/BMD Italia ha partecipato al reclutamento dei pazienti eleggibili per lo studio condotto in Italia.

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

Lo studio clinico avrà la durata totale di 48 settimane (circa un anno) ed è suddiviso in due parti. La prima parte del trial è di tipo dose-escalation (protocollo che prevede la somministrazione di dosi crescenti del farmaco), avrà una durata di almeno 39 settimane e comprenderà 5 gruppi composti da 3 pazienti ciascuno, che riceveranno PRO045 in un'unica somministrazione endovenosa e multiple somministrazioni (settimanali) sottocute. La seconda parte dello studio comprenderà, oltre ai 5 gruppi (15 pazienti totali) che hanno partecipato alla fase precedente, altri 30 pazienti arruolati successivamente.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.prosensa.com](http://www.prosensa.com),  
[www.clinicaltrials.gov/show/NCT01826474](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01826474)  
e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*



## **PRO053 – Fase 1/2**

*Italia, Belgio, Francia, Olanda, Regno Unito*

PRO053 è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo 2-O-Methyl prodotto da Prosensa Therapeutics. Questa molecola potrebbe rappresentare una futura terapia per quei pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 53. Tali pazienti rappresentano circa il 6% della popolazione Duchenne.

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

Questo è uno studio clinico di fase 1/2.

### **Qual è lo scopo di questo studio?**

Lo scopo di questo studio è verificare l'efficacia, la sicurezza, la farmacodinamica e la farmacocinetica di PRO053 in pazienti DMD.

### **Chi finanzia questo studio e dove si svolge?**

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

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

### **Chi può prendere parte allo studio?**

- 1- Pazienti affetti da DMD con età superiore ai 5 anni e con una delezione nel gene della distrofina che possa essere corretta attraverso lo skipping dell'esone 53.
- 2- Pazienti in grado di percorrere almeno 230 m al 6MWT negli ultimi 6 mesi
- 3- Pazienti in terapia con corticosteroidi da almeno 6 mesi e con dosaggio stabile da almeno 3 mesi
- 4- Pazienti con una FE all'ecocardiogramma non <45%; non devono assumere anticoagulanti o Idebenone (coenzima Q);
- 5- Pazienti che non abbiano partecipato a sperimentazioni cliniche nei 6 mesi precedenti

Il Registro Pazienti DMD/BMD Italia ha partecipato al reclutamento dei pazienti eleggibili per lo studio condotto in Italia.

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

Lo studio avrà la durata totale di 48 settimane (circa un anno) ed è suddiviso in due parti. La prima parte del trial è di tipo dose-escalation (protocollo che prevede la somministrazione di dosi crescenti del farmaco) e comprenderà 2 gruppi composti da 3 pazienti ciascuno che riceveranno PRO053 in un'unica somministrazione endovenosa e sottocute. La seconda parte dello studio comprenderà, oltre ai 2 gruppi (6 pazienti totali) che hanno partecipato alla fase precedente, altri 6 pazienti arruolati successivamente.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.prosensa.com](http://www.prosensa.com),

[www.clinicaltrials.gov/show/NCT01957059](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01957059)

e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*

## ***DRISAPERSEN – Fase 1, 2 e 3***

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

Drisapersen, precedentemente noto come GSK2402968 e PRO051, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo 2-O-Methyl.

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

Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne.

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

A febbraio 2014 Prosensa ha deciso di interrompere lo studio di estensione DMD114349 che ha coinvolto i pazienti che avevano precedentemente partecipato agli studi DMD114044 e DMD114117. La company sta tuttavia valutando la possibilità di riprendere la somministrazione di drisapersen negli stessi partecipanti ma considerando i due studi separatamente. Prosensa sta inoltre valutando la possibilità di riprendere la somministrazione anche per i pazienti coinvolti nello studio DMD114673 e nell'estensione dello studio DMD114876 (presente solo negli Stati Uniti con tre siti).

### **❖ Studio DMD114044**

Si tratta di uno studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di drisapersen in pazienti DMD.

Il protocollo dello studio prevede una somministrazione settimanale di drisapersen 6mg/kg o di placebo per un periodo complessivo di 48 settimane.

Il reclutamento per lo studio è stato completato a luglio 2012, sono stati reclutati 180 ragazzi provenienti da 18 paesi in **Europa, Canada, Asia e Sud America**.

**In Italia** i centri clinici coinvolti sono: Policlinico di **Milano**, Ospedale S. Anna di **Ferrara**, Policlinico Gemelli di **Roma**, Ospedale Bambin Gesù di **Roma** e Policlinico di **Messina**.

Il Registro Pazienti DMD/BMD Italia ha partecipato al reclutamento dei pazienti eleggibili per lo studio condotto in Italia.

I risultati di questo studio, diffusi a settembre 2013 non hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa nel test "6 Minute Walk Distance" tra i pazienti che hanno ricevuto drisapersen e quelli che hanno ricevuto il placebo. Lo studio comprendeva anche delle valutazioni importanti della funzione motoria e sfortunatamente non c'è stata differenza, in base al trattamento, nei seguenti obiettivi: 10-meter walk/run test, 4-stair climb and North Star Ambulatory Assessment. Il profilo di sicurezza in questo studio è stato generalmente coerente con quanto osservato nei precedenti studi e con gli eventi avversi più comuni, incluse reazioni nel sito di iniezione.

### **❖ Studio DMD114117**

Si tratta di uno studio clinico di fase 2 con protocollo di tipo randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo. Lo scopo del trial è di valutare l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di due differenti regimi di dosaggio di drisapersen, continuo e intermittente, in pazienti DMD.

I partecipanti sono stati suddivisi in maniera random per 2 regimi di dose con drisapersen e per il placebo (2:1). I regimi di dosaggio: continuo (6mg/Kg/wk) e intermittente (cicli di 10 settimane

con 9 dosi a 6mg/Kg per 6 settimane e 4 settimane senza farmaco). Il trattamento è stato somministrato con iniezioni sottocutanee per 48 settimane.

Lo studio è stato completato nel settembre del 2012 e ha coinvolto 53 ragazzi provenienti dall'**Europa, Australia, Turchia e Israele**.

I risultati dello studio diffusi ad aprile 2013 indicano che l'obiettivo primario è stato raggiunto. Il gruppo a trattamento continuo ha mostrato una differenza clinicamente e statisticamente significativa rispetto al placebo sul 6MWT a 24 settimane. A 48 settimane, entrambi i gruppi di trattamento hanno mostrato una differenza clinicamente significativa rispetto al placebo nel 6MWT.

#### ❖ **Studio DMD114349**

Si tratta di uno studio clinico di estensione di fase 3, con protocollo open-label per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia a lungo termine. Partecipano a questo studio i pazienti DMD che sono stati precedentemente coinvolti negli studi DMD114044 e DMD114117.

#### ❖ **Studio DMD114673**

Si tratta dell'estensione in aperto di uno studio clinico di fase 1/2, svolto nelle prime fasi di sviluppo di drisapersen e finalizzato ad identificare il dosaggio ottimale della molecola a cui avevano partecipato 12 pazienti. Tra questi 10 pazienti hanno partecipato a questo studio di estensione e hanno ricevuto drisapersen per un periodo complessivo pari a 4 anni. I risultati del 6MWT, raccolti per un periodo complessivo pari a 177 settimane mostrano che in 8 dei 10 pazienti si evidenzia una stabilizzazione delle abilità motorie.

#### ❖ **Studio DMD114876**

Si tratta di uno studio clinico di fase 2 per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di due dosaggi di drisapersen in pazienti DMD. Il protocollo dello studio prevede una somministrazione settimanale (6mg/Kg o 3mg/Kg) per un periodo di 24 settimane al termine delle quali i pazienti sono entrati nella fase di estensione di tipo open-label (studio DMD 114501).

Lo studio, condotto esclusivamente negli **Stati Uniti**, è stato concluso e i risultati ottenuti indicano un beneficio clinicamente significativo (ma non statisticamente significativo) dovuto al trattamento nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto il dosaggio di 6mg/Kg.

#### **Quali saranno i prossimi passi da compiere ai fini della valutazione?**

A seguito della sospensione degli studi su drisapersen, sono state avviate analisi più approfondite integrando i risultati di tutti gli studi.

Le conclusioni preliminari fino ad ora tratte rispetto all'efficacia sono:

- i pazienti che si trovano in uno stadio della progressione della patologia meno avanzato, mostrano una differenza nel 6MWT, dovuta al trattamento, a partire dalla 24° o 48° settimana;
- un trattamento più lungo potrebbe essere necessario per evidenziare una differenza dovuta al trattamento nei ragazzi che si trovano in uno stadio più avanzato della patologia.

**L'esito finale delle analisi approfondite sarà reso disponibile il prima possibile.**

#### **Chi finanzia questi studi?**

Tutti gli studi sono stati finanziati da GlaxoSmithKline (GSK) fino a gennaio 2014 data in cui Prosensa Therapeutics, che aveva precedentemente condotto lo sviluppo clinico preliminare della molecola, ha riacquisito da GSK i diritti relativi a drisapersen.

**Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.prosensa.com](http://www.prosensa.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*

## ***ETEPLIRSEN - Fase 2b***

*Stati Uniti*

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

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

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

Sarepta Therapeutics ha completato un trial di fase 2 negli Stati Uniti (denominato studio 4658-US-201) nel 2012. L'estensione di questo studio (denominato 4658-US-202) è al momento in corso.

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

Lo studio di fase 2, con protocollo di tipo randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica relativi alla somministrazione di due diversi dosaggi di eteplirsen (30mg/Kg e 50mg/Kg) una volta a settimana per 6 mesi. Obiettivo dello studio di estensione è valutare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di eteplirsen a lungo termine.

### **Chi finanzia questi studi?**

Questo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics.

### **Quali sono i risultati degli studi?**

I risultati del trial di fase 2 4658-US-201, hanno mostrato un significativo aumento di fibre distrofina-positive in seguito al trattamento con eteplirsen e un miglioramento dei risultati del 6MWT. Inoltre, l'assenza di effetti collaterali importanti ha consentito di confermare la sicurezza del farmaco. Al momento è in corso l'estensione dello studio 4658-US-201 (denominato 4658-US-202) che continua a valutare la sicurezza a lungo termine e l'efficacia di eteplirsen in aperto. I risultati alla 120° settimana di trattamento indicano che l'abilità motoria dei 10 ragazzi che prendono parte allo studio continua a rimanere stabile. In particolare i pazienti appartenenti ai sottogruppi trattati con eteplirsen 30mg/kg e 50mg/kg, che erano in grado di eseguire il 6MWT, hanno mostrato un declino nella capacità di camminare pari a 13.9 metri, o minore del 5% del valore di partenza. Anche il sottogruppo di pazienti precedentemente trattato con placebo e che ha iniziato ad assumere eteplirsen alla settimana 25 ha mostrato, dopo un iniziale declino osservato nella prima parte dello studio, una stabilizzazione nella capacità di camminare che si è protratta per 1.5 anni, dalla settimana 36 alla 120, periodo nel quale livelli significativi di distrofina sono stati verosimilmente prodotti, con un declino in questa finestra temporale pari a 9.5 metri. La molecola risulta anche ben tollerata e non sono stati osservati effetti collaterali significativi.

### **Chi ha partecipato a questi studi?**

Sono stati reclutati pazienti DMD con un'età compresa tra i 7 e i 13 anni, deambulanti e con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51.

### **Ci saranno altri studi clinici e, se sì, quando?**

Sarepta Therapeutics sta pianificando un trial di fase 3 con un numero maggiore di partecipanti e che sarà necessario ai fini della conferma dei risultati incoraggianti osservati.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni a proposito di questo studio?**

Le informazioni sono disponibili sui siti <http://www.sareptatherapeutics.com>, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it) (scheda aggiornata a febbraio 2014)

## ***ATALUREN – Estensione fase 2 e fase 3***

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

Ataluren, precedentemente chiamato PTC124, è un farmaco per uso orale prodotto da PTC Therapeutics e designato come farmaco orfano dall'FDA per il trattamento della DMD e BMD causate da mutazioni “non senso” (chiamate anche mutazioni di stop).

Nel 10-15% di pazienti affetti da DMD e BMD la patologia è causata da mutazioni “non senso”.

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

È stato avviato uno studio clinico di proseguimento con ataluren del precedente trial di fase 2b iniziato nel 2009 e sospeso nel 2010. Nella seconda metà del 2013 è inoltre iniziato il reclutamento per il trial di fase 3 di conferma.

A gennaio 2014 il comitato per i farmaci per uso umano (CHMP) dell'EMA ha espresso parere negativo in merito alla Domanda di Autorizzazione per l'Immissione in Commercio (MAA) per l'Approvazione Condizionale di ataluren precedentemente presentata da PTC Therapeutics. La company ha annunciato che sarà chiesto un riesame del giudizio espresso dal CHMP e l'esito finale è atteso nel secondo trimestre del 2014.

### **Qual è lo scopo di questi studi e chi potrà partecipare?**

L'obiettivo principale dello studio di fase 3 è confermare la sicurezza e l'efficacia di ataluren, somministrato al dosaggio di 10-10-20mg/Kg/die. Potranno partecipare a questo studio pazienti DMD con una diagnosi genetica di mutazione non senso di età compresa tra i 7 e i 16 anni, in grado di percorrere almeno 150 m al 6MWT e in terapia con steroidi da almeno 6 mesi; pazienti che non abbiano partecipato a sperimentazioni cliniche nei 6 mesi precedenti.

### **Chi finanzia questi studi e dove si svolgeranno?**

Gli studi sono finanziati da PTC Therapeutics.

Il trial di fase 3 è ancora in fase di reclutamento, e si svolgerà in 53 centri clinici, di 21 nazioni, in 4 diversi continenti. **In Italia** i centri clinici sono: Policlinico di **Milano**, Policlinico Gemelli di **Roma**, Ospedale Bambino Gesù di **Roma** e Centro Clinico Nemo Sud Policlinico di **Messina**.

### **Come si svolgerà lo studio?**

Lo studio di fase 3 seguirà un protocollo di tipo randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo e avrà la durata di 48 settimane. Per questo studio è previsto un reclutamento di 220 pazienti. I partecipanti saranno distribuiti in modo casuale in due gruppi, composti da 110 pazienti ciascuno, e riceveranno ataluren o il placebo per 48 settimane. L'efficacia sarà determinata principalmente valutando, attraverso il 6MWT, i cambiamenti nella distanza percorsa dai pazienti nel corso dello studio. Al termine delle 48 settimane è prevista una fase di estensione in aperto dello studio ovvero in cui tutti i partecipanti riceveranno ataluren.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.ptcbio.com/ataluren](http://www.ptcbio.com/ataluren),

[www.clinicaltrials.gov/show/NCT01826487](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01826487)

e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*

## **IDEBENONE - Fase 3**

*Austria, Belgio, Francia, Germania, Olanda, Svezia, Svizzera e Stati Uniti*

Catena®, la denominazione farmaceutica dell'idebenone, è una piccola molecola prodotta da Santhera Pharmaceuticals che agisce aiutando il processo di produzione di energia all'interno della cellula. L'efficacia e la tollerabilità della molecola sono già state dimostrate nel trial clinico di fase 2 completato da Santhera nel 2007. Questo nuovo studio, denominato DELOS, sta coinvolgendo un maggior numero di pazienti e di centri clinici distribuiti su scala mondiale.

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

Questo è uno studio clinico di fase 3. Lo studio è in corso per quanto riguarda il sottogruppo di pazienti che non assumono steroidi mentre deve ancora reclutare i partecipanti per il sottogruppo in terapia steroidea.

### **Qual è lo scopo di questo studio?**

Lo scopo di questo studio è di valutare gli effetti relativi alla somministrazione di Catena® sulla funzionalità polmonare, la funzionalità motoria, la forza muscolare e la qualità della vita in pazienti DMD. Inoltre, saranno prese in esame la sicurezza e la tollerabilità del composto.

### **Chi finanzia questo studio?**

Questo studio è finanziato da Santhera Pharmaceuticals.

### **Chi può prendere parte allo studio?**

A questo studio partecipano pazienti DMD di età compresa tra i 10 e i 18 anni, indipendentemente dalla loro capacità di deambulazione. Possono prendere parte allo studio sia pazienti in terapia steroidea che pazienti che non assumono steroidi.

### **Come si svolge lo studio e dove?**

I partecipanti sono suddivisi in due gruppi, uno che assume Catena® (900mg/giorno), l'altro il placebo. Entrambi i gruppi assumono il composto tre volte al giorno durante i pasti e per un periodo complessivo di 52 settimane (1 anno). Il principale parametro di valutazione, impiegato per valutare l'efficacia dell'idebenone nel rallentare il declino della funzionalità respiratoria nei pazienti DMD, è il valore percentuale del picco di flusso espiratorio (PEF).

Al momento lo studio si svolge in 23 centri clinici che si trovano negli Stati Uniti e in diversi paesi europei (Austria, Belgio, Francia, Germania, Olanda, Svezia e Svizzera).

### **Quando verrà completato questo studio?**

La prima coorte di pazienti (non in terapia steroidea), completerà lo studio nel primo semestre del 2014. Una volta disponibili i relativi dati, la company consulterà le autorità regolatorie per stabilire il percorso migliore volto ad ottenere l'approvazione del farmaco per questo sottogruppo e inizierà il reclutamento dei pazienti in terapia steroidea.

### **Sono già disponibili risultati preliminari?**

Nell'Aprile 2013 il comitato indipendente di monitoraggio dei dati e della sicurezza (DSBM) per DELOS ha annunciato un esito positivo delle analisi condotte e ha informato Santhera che lo studio ha buone possibilità di raggiungere il suo obiettivo primario. Non essendo emerse problematiche relative alla sicurezza, lo studio dovrebbe continuare come pianificato.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.santhera.com](http://www.santhera.com),

[www.clinicaltrials.gov/show/NCT01027884](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01027884) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

(scheda aggiornata a febbraio 2014)

## **SMT C1100 - Fase 1b**

*Regno Unito*

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

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

SMT C1100 è stato da poco riformulato in seguito ai risultati negativi ottenuti in un precedente studio clinico di fase 1, che evidenziava una scarsa capacità di assorbimento e biodisponibilità della vecchia formulazione. La nuova versione di SMT C1100 è stata testata in un nuovo trial di fase 1 su volontari sani che si è concluso nel 2012. Questo trial ha mostrato che SMT C1100 è sicuro e ben tollerato a tutti i dosaggi analizzati e mostra un miglioramento nel livello di biodisponibilità del composto che è superiore rispetto a quello teoricamente ipotizzato come necessario per ottenere un'efficacia clinica.

Sulla base di questi risultati a fine 2013 è stato avviato un nuovo trial clinico di fase 1b in pazienti DMD, lo studio è di tipo dose-escalation, ovvero prevede la somministrazione di dosi crescenti del farmaco, ed è in aperto.

### **Qual è lo scopo di questo studio?**

Lo scopo dello studio di fase 1b è di valutare la sicurezza e la tollerabilità di SMT C1100, inoltre si vogliono misurare i livelli di SMT C1100 presenti nel sangue in modo da determinare il dosaggio da utilizzare in un futuro trial di fase 2.

### **Chi finanzia questo studio?**

Lo studio è finanziato da Summit PLC. Inoltre, lo studio di fase 1 ha ricevuto fondi da diverse fondazioni: Muscular Dystrophy Association (MDA), Charley's Fund, Cure Duchenne, the Foundation to Eradicate Duchenne, Nash Avery Foundation e PPMO (il Parent Project americano).

### **Qual è lo stato attuale dello studio?**

La sperimentazione clinica di fase 1b ha reclutato il primo paziente, ma in totale si recluteranno 12 bambini con una età compresa tra i 5 e gli 11 anni.

I pazienti saranno suddivisi equamente in 3 gruppi a ciascuno dei quali verrà somministrato SMT C1100 a concentrazione differente. La somministrazione sarà giornaliera e proseguirà per 10 giorni.

### **Dove si svolgerà lo studio?**

Il trial si svolge nel Regno Unito.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni a proposito di questo studio?**

Le informazioni sono disponibili sul sito [www.summitplc.com](http://www.summitplc.com) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*



## **MESOANGIOBLASTI – Fase 1/2a**

*Italia*

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

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

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

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

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

### **Chi finanzia questo studio e dove si svolge?**

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

### **Chi ha preso parte allo studio?**

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

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

I pazienti reclutati hanno effettuato un periodo di studio "osservazionale", della durata di un anno, durante il quale sono stati raccolti i dati necessari a descrivere l'evoluzione della malattia e a poter prevedere il suo decorso. Questa prima fase ha un ruolo cruciale ai fini della valutazione obiettiva dei dati che vengono raccolti nel corso della sperimentazione clinica vera e propria e del follow up. Il Registro Pazienti DMD/BMD Italia ha partecipato al reclutamento dei pazienti eleggibili per lo studio.

### **Quanto durerà e quando sarà completato lo studio?**

Il trial clinico ha coinvolto 5 pazienti: 3 di questi hanno ricevuto la prima delle quattro iniezioni di staminali nel marzo 2011 e l'ultima a Dicembre 2011. Nel Novembre 2012 sono state effettuate le iniezioni nei rimanenti 2 pazienti che hanno completato il ciclo a Giugno 2013.

### **Sono già disponibili risultati preliminari?**

I risultati preliminari indicano che il trattamento è sicuro e non produce eventi avversi seri, rispetto all'efficacia è stato evidenziato un effetto modesto e transiente. Due dei cinque pazienti trattati, hanno mostrato una stabilizzazione che si è protratta per 16 mesi in un caso ed è tutt'ora presente nell'altro. Dei tre restanti pazienti, uno non ha mostrato stabilizzazione e due avevano già perso la deambulazione prima dell'inizio del trial e non hanno mostrato cambiamenti in seguito alle infusioni. I risultati finali dello studio sono ancora in fase di valutazione e verranno resi noti il prima possibile.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni sono disponibili sul sito [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) Numero 2011-000176-33 e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)  
(scheda aggiornata a febbraio 2014)

## ***ISOFEN – Fase 1 conclusa***

*Italia*

È un protocollo di studio clinico in cui viene valutata una terapia farmacologica basata sulla combinazione di due farmaci generici, un donatore di NO (isosorbide dinitrato) e un antiinfiammatorio non steroideo (ibuprofene). Il primo farmaco agisce promuovendo la rigenerazione muscolare attraverso la stimolazione dell'attività delle cellule staminali, il tutto in presenza di un ambiente muscolare reso "favorevole" dall'azione dell'antiinfiammatorio. La speranza è che questa terapia possa sostituire, o limitare, l'impiego dei corticosteroidi la cui assunzione determina effetti collaterali a volte importanti.

### **Quali sono gli obiettivi di questi studi?**

Questo approccio è già stato testato in uno studio pilota che ha coinvolto pazienti affetti da distrofia muscolare e ha dato risultati incoraggianti sotto il profilo della sicurezza e della tollerabilità. Il protocollo che si è sviluppato da questi studi iniziali si compone di tre studi clinici in serie. I primi due studi sono di fase 1 su volontari sani dedicati a:

- 1- valutare le interazioni farmacocinetiche tra isosorbide dinitrato ed ibuprofene (ISOFEN1)
- 2- definire la dose ottimale di ciascun farmaco da somministrare nella terapia combinata (ISOFEN2).

Il terzo studio (ISOFEN3) è volto a valutare l'efficacia clinica in pazienti affetti da distrofia muscolare.

### **Chi finanzia questi studi?**

Gli studi sono finanziati da Parent Project onlus. È estremamente raro che una associazione di pazienti diventi lo Sponsor di uno studio clinico, questo nuovo ruolo è stato reso possibile grazie alla donazione del brevetto di Isofen a Parent Project onlus da parte del Prof. Emilio Clementi, del Prof. Giulio Cossu e della Dr.ssa Silvia Brunelli.

### **Chi ha partecipato agli studi e dove?**

Gli studi sono guidati al Prof. Emilio Clementi e si sono svolti in Italia presso il Centro Studi di Fase 1 dell'Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Università di Milano.

Sia ISOFEN1 che ISOFEN2 hanno coinvolto maschi volontari sani con un'età compresa tra i 18 e i 27 anni. Per poter partecipare al trial i volontari dovevano avere un normale ECG e un indice di massa corporea compresa tra 19 e 29 (Kg/m<sup>2</sup>).

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

Gli studi ISOFEN 1 e 2 sono conclusi.

### **Sono già disponibili risultati preliminari?**

I dati degli studi ISOFEN 1 e 2 sono in fase di pubblicazione su una rivista internazionale. Essi dimostrano che isosorbide dinitrato ed ibuprofene non hanno interazioni farmacologiche rilevanti e quindi il dosaggio relativo di ciascuno di essi può essere ottimizzato per singolo paziente indipendentemente dal dosaggio dell'altro farmaco. I farmaci sono inoltre ben tollerati e sicuri. I dati dello studio ISOFEN2 hanno inoltre stabilito la dose massima tollerabile di isosorbide dinitrato.

### **Sono previsti ulteriori studi clinici in futuro che recluteranno pazienti?**

I risultati ottenuti da questi due studi sono stati positivi, si procederà dunque con una sperimentazione clinica di fase 2 su pazienti DMD volta a dimostrare l'efficacia del trattamento (ISOFEN3). Attualmente si è conclusa la progettazione di questo studio clinico che sarà multicentrico.

Nel frattempo, Parent Project onlus sta provvedendo alla tutela del brevetto di Isofen nella maggior parte dei paesi nel mondo, oltre che in Italia.

**Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni sono disponibili sul sito [www.clinicaltrials.gov/show/NCT01478022](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01478022)  
e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*

## **FLAVOCOXID – Fase 1**

*Italia*

Flavocoxid è un integratore con proprietà antiossidanti e antiinfiammatorie. L'efficacia del flavocoxid è stata dimostrata nel topo mdx, animale modello per la distrofia muscolare di Duchenne. Il trial clinico condotto in Italia servirà a verificare se questa sostanza è sicura nell'uomo e se dà benefici sui parametri motori e biochimici.

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

Si tratta di uno studio pilota di fase 1.

### **Qual è l'obiettivo dello studio?**

Lo scopo di questa sperimentazione è di stabilire la sicurezza e la tollerabilità relativa ad una somministrazione giornaliera, pari a 500mg o 1g di Limbrel® (il nome commerciale del Flavocoxid), per un periodo complessivo di un anno in pazienti DMD. Nello studio saranno anche valutate eventuali variazioni della funzionalità e della forza muscolare e della qualità della vita.

### **Chi finanzia questo studio e dove si svolge?**

Lo studio è finanziato da Parent Project onlus mediante il fondo Daniele Amanti, dall'azienda produttrice del Limbrel® - la Primus Pharmaceuticals USA - e dall'Associazione Amici di Edy. La sperimentazione è guidata dal Prof. Giuseppe Vita e dalla Dot.ssa Sonia Messina ed è condotta in Italia presso il Dipartimento di Neurologia del Policlinico di Messina.

### **Chi può prendere parte allo studio?**

- 1- Pazienti con diagnosi clinica di DMD, confermata da biopsia muscolare e analisi genetica mediante tecnica MLPA.
- 2- Pazienti di età compresa tra i 4 e i 16 anni.
- 3- Pazienti in grado di percorrere almeno 75 metri nel 6MWT.
- 4- Pazienti che non presentano controindicazioni all'utilizzo del flavocoxid.

Il Registro Pazienti DMD/BMD Italia ha partecipato al reclutamento dei pazienti eleggibili per lo studio.

### **Sono già disponibili risultati preliminari?**

Ad oggi i 20 pazienti DMD reclutati hanno appena terminato la sperimentazione clinica.

Il farmaco è risultato sicuro e ben tollerato anche in associazione con cortisone, non è stato rilevato nessun effetto avverso, né di tipo lieve, né di tipo severo. Non è stata osservata nessuna alterazione clinicamente significativa che possa mostrare un qualsiasi tipo di tossicità.

I dati biochimici hanno confermato precedenti evidenze sperimentali riguardo a l'effetto antiossidante ed antiinfiammatorio del flavocoxid.

I risultati su eventuali indicazioni d'efficacia saranno resi noti ufficialmente solo dopo la fine delle analisi statistiche.

### **Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni sono disponibili sul sito [www.clinicaltrials.gov/show/NCT01335295](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01335295)

sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

o contattando la Dott.ssa Sonia Messina: [smessina@unime.it](mailto:smessina@unime.it) - tel: 090 2217191.

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*

## **GIVINOSTAT – Fase 2**

*Italia*

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

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

Si tratta di uno studio clinico di fase 2 attualmente in corso.

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

L'obiettivo primario dello studio è dimostrare - attraverso l'osservazione di un aumento della componente muscolare nelle biopsie dei pazienti trattati per un anno - che Givinostat è in grado di stimolare la rigenerazione muscolare.

### **Chi finanzia questo studio e dove si svolgerà?**

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

### **Chi può prendere parte allo studio?**

Pazienti DMD con qualsiasi mutazione del gene della distrofina con le seguenti caratteristiche:

- a- Avere un'età compresa tra i 7 e gli 11 anni.
- b- Essere deambulanti.
- c- Essere in grado di percorrere almeno 250 metri nel 6MWT e avere uno storico del test.
- d- Essere in trattamento con steroidi ad una dose stabile da almeno 6 mesi.
- e- Non avere mai partecipato a sperimentazioni cliniche basate sulla terapia genica (per es. exon skipping) o sulla terapia cellulare.

### **Quando verrà completato questo studio?**

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

### **Sono già disponibili risultati preliminari?**

Nella prima parte dello studio i pazienti sono stati suddivisi in gruppi e trattati con Givinostat a 3 differenti dosaggi (dose bassa, intermedia e alta). In accordo con il protocollo dello studio, la somministrazione al dosaggio alto è stata abbandonata a causa di una significativa diminuzione nei livelli delle piastrine in due degli otto pazienti che hanno assunto questo dosaggio. I livelli sono tornati a valori normali dopo aver sospeso la somministrazione del farmaco. I dosaggi bassi e intermedi sono risultati invece generalmente ben tollerati; in entrambi i casi gli unici effetti collaterali riscontrati sono stati alcuni episodi di diarrea e di abbassamento piastrinico di lieve entità e che si sono risolti spontaneamente. A luglio 2013 i pazienti arruolati nella prima parte dello studio sono passati alla seconda fase che prevede la somministrazione di Givinostat al dosaggio precedentemente definito. I risultati preliminari di efficacia saranno disponibili a Ottobre 2014.

### **Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni saranno disponibili sul sito [www.clinicaltrials.gov/show/NCT01761292](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01761292)

e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*

# **BIFOSFONATI**

*Italia*

I bifosfonati sono una classe di farmaci in grado di inibire il riassorbimento osseo. Questi farmaci hanno la capacità di ridurre la “distruzione” dell’osso (riassorbimento osseo) da parte di particolari cellule ossee chiamate osteoclasti, e - grazie a quest’azione - permettono di aumentare la densità ossea riducendo così il rischio di osteoporosi e di conseguenti fratture.

## **In che fase di sviluppo è questo studio?**

Lo studio clinico - denominato “Fattori di rischio per perdita di densità ossea e fratture nella Distrofia Muscolare di Duchenne: dalla genetica alla terapia” (RisBO) - è stato avviato a dicembre 2012. Si tratta del primo studio sistematico su pazienti DMD specificamente associati con un alto rischio di perdita di massa ossea e fratture.

## **Qual è lo scopo di questo studio?**

L’obiettivo è di valutare la massa ossea e il metabolismo osseo nei bambini, adolescenti e giovani adulti affetti da DMD. In particolare, lo studio è mirato a identificare e valutare i fattori metabolici e genetici che determinano una perdita accelerata di massa ossea e aumentano il rischio di fratture.

## **Chi finanzia questo studio e dove si svolgerà?**

Lo studio è finanziato da Parent Project onlus. La sperimentazione è coordinata dalla Prof.ssa Maria Luisa Bianchi dell’Istituto Auxologico Italiano di Milano ed è condotta in 6 diversi centri clinici in Italia.

## **Quanti pazienti saranno arruolati per lo studio?**

Saranno arruolati un totale di 70 pazienti DMD. Ad oggi sono 30 i pazienti che stanno partecipando allo studio e l’arruolamento proseguirà fino al raggiungimento del numero di partecipanti previsto. Il Registro Pazienti DMD/BMD Italia ha partecipato al reclutamento dei pazienti eleggibili per lo studio.

## **Chi può prendere parte allo studio?**

- 1- pazienti DMD con qualsiasi mutazione del gene della distrofina.
- 2- I pazienti devono avere un’età compresa tra i 6 e i 18 anni e devono essere in trattamento stabile con steroidi.

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

Lo studio ha la durata di 2 anni. Durante il primo anno sarà valutato il rischio individuale di sviluppare osteoporosi e di avere fratture. Nel secondo anno, i partecipanti giudicati ad alto rischio, riceveranno ogni 3 mesi una terapia specifica con zoledronato (bifosfonato).

## **Sono già disponibili risultati preliminari?**

Ad oggi sono 30 i pazienti DMD che stanno partecipando allo studio. I bambini arruolati hanno effettuato tutti gli esami di laboratorio e strumentali previsti dal progetto. Ciascuno dei partecipanti ha inoltre ricevuto indicazioni specifiche, fornite da una dietista esperta in alimentazioni per bambini, per assumere la quantità adeguata di calcio con l’alimentazione e un supplemento di vitamina D.

## **Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni saranno disponibili sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)  
(scheda aggiornata a febbraio 2014)

## **TADALAFIL – Fase 3**

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

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

### **In che fase di sviluppo è lo studio?**

Questo è uno studio clinico randomizzato in doppio cieco di fase 3 per il quale si stanno ancora reclutando pazienti.

### **Qual è lo scopo di questo studio?**

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

### **Chi finanzia lo studio e dove si svolgerà?**

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

### **Quanti pazienti saranno arruolati e quanto durerà lo studio?**

Parteciperanno a questo studio 306 pazienti DMD. Lo studio ha una durata di 48 settimane durante le quali i partecipanti assumeranno il placebo o tadalafil a uno dei due differenti dosaggi previsti dal protocollo di studio ovvero 0,3 mg/Kg o 0,6 mg/Kg. Al termine di questo periodo è prevista una fase di estensione della durata di ulteriori 48 settimane in cui tutti i partecipanti assumeranno il farmaco.

### **Chi può prendere parte allo studio?**

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

### **Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni saranno disponibili sul sito [www.lilly.com](http://www.lilly.com) sul sito [www.clinicaltrials.gov/show/NCT01865084](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01865084) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*

## ***BIGLICANO – Pianificazione fase 1***

*Stati Uniti*

Il Biglicano è una proteina umana in grado di regolare l'espressione dell'utrofina, una proteina simile alla distrofina che viene normalmente prodotta durante lo sviluppo fetale per poi diminuire e scomparire dopo la nascita. Se la produzione di utrofina viene stimolata in quantità superiori alla norma questa è in grado di sostituire funzionalmente la distrofina.

In questo studio si punta ad impiegare una variante del biglicano per stimolare la produzione dell'utrofina.

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

Questo studio è ancora in fase preclinica, ma è già stata avviata la pianificazione di un trial clinico di fase I.

### **Dove si svolge questo studio e chi lo finanzia?**

Questo studio si svolge alla Tivorsan, un'azienda biofarmaceutica americana, e nel laboratorio del Prof. Justin Fallon presso la Brown University. Lo studio è finanziato dal programma "End Duchenne GAP" di PPMD (Parent Project americano), dall'NIH (National Institute of Health - l'Istituto di Sanità americano) e da Tivorsan.

### **Qual è lo scopo di questo studio?**

Lo scopo di questo studio è di utilizzare una variante della forma umana del biglicano, chiamata rh-BGN, per aumentare la quantità di utrofina presente sulla membrana delle cellule muscolari. Si dovrebbe riuscire in questo modo a ridurre il danno muscolare e aumentare la funzionalità.

### **Qual è lo stato attuale dello studio?**

L'efficacia di rh-BGN è stata verificata nel topo modello per la distrofia muscolare in diversi laboratori. È stato messo a punto un metodo affidabile per produrre la proteina e si è iniziato ad ottimizzare il processo di produzione su larga scala. Ulteriori studi preclinici sono attualmente in corso.

È stata inoltre sviluppata una versione ottimizzata di rhBGN, questa molecola chiamata TVN-102, è stata selezionata come il principale candidato per l'impiego nella fase clinica.

### **Quali passi sono ancora necessari prima di poter avviare una sperimentazione clinica?**

La produzione di TVN-102 deve essere portata su larga scala al fine di ottenere quantità e purezza del composto adatte all'utilizzo nell'uomo.

Occorre anche completare i test sulla sicurezza e determinare le caratteristiche farmacologiche di TVN-102 quali farmacocinetica, biodistribuzione, ecc.

### **Chi potrà prendere parte alla sperimentazione clinica?**

È troppo presto per conoscere i criteri d'inclusione per un futuro trial clinico. Tuttavia Tivorsan ha annunciato di voler svolgere un programma clinico per comprendere gli effetti del biglicano in pazienti DMD di diverse fasce di età e con diversi tipi di mutazione.

### **Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni saranno disponibili sul sito [www.tivorsan.com](http://www.tivorsan.com) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*



## ***HT-100 – fase 1/2 sospesa***

*Stati Uniti*

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

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

Nel luglio del 2013 è stato avviato negli Stati Uniti uno studio clinico di fase 1/2 con HT-100 in pazienti DMD. A fine Dicembre 2013 lo studio è stato sospeso a causa di effetti collaterali importanti insorti in uno studio tossicologico condotto in parallelo su modello animale.

### **Qual è lo scopo di questo studio?**

L'obiettivo finale è valutare la sicurezza e la tollerabilità di dosaggi crescenti diversi di HT-100 in pazienti DMD. HT-100 ha mostrato di avere significative capacità anti-fibrotiche in diversi modelli animali, compreso il topo mdx. Questa capacità anti-fibrotica è stata anche dimostrata in studi clinici sull'uomo usando una somministrazione topica (sulla pelle) del farmaco. Inoltre, l'alofofinone ha mostrato di essere in grado di ridurre l'infiammazione e promuovere la rigenerazione delle cellule muscolari.

### **Qual è lo stato attuale dello studio?**

Lo studio clinico è sospeso. Nessun paziente sta assumendo il composto, e non si stanno selezionando né arruolando nuovi pazienti. I pazienti coinvolti nello studio stanno continuando a recarsi nei centri clinici per effettuare alcune visite programmate.

### **Perché lo studio è stato interrotto?**

Nell'ottica di accelerare il processo di sviluppo, in parallelo al trial clinico su pazienti DMD, la Company americana Halo Therapeutics, stava conducendo uno studio tossicologico sui cani per valutare gli effetti collaterali relativi a dosaggi elevati della molecola. Purtroppo, a causa di effetti collaterali importanti osservati in questo studio, l'FDA ha ritenuto necessario sospendere la somministrazione di HT-100 ai pazienti coinvolti nel trial clinico, sebbene nessuno di essi avesse mostrato effetti collaterali di alcun tipo. La sospensione è essenzialmente una pausa nel programma clinico durante la quale vengono prodotti e valutati nuovi risultati e può essere presa una decisione in merito al modo migliore per proseguire lo sviluppo. Halo Therapeutics sta collaborando attivamente con l'FDA per riprendere lo sviluppo clinico di HT-100.

### **Chi finanzia questo studio?**

La molecola è stata prodotta per la Duchenne da Halo Therapeutics, LLC. Lo studio è finanziato dalla Fondazione Nash Avery, Charley's Fund, e altre tredici fondazioni di pazienti DMD.

### **Chi può prendere parte allo studio?**

Allo studio partecipano ragazzi DMD con un'età compresa tra i 6 e i 20 anni sia deambulanti che non deambulanti in terapia corticosteroidica stabile da almeno 12 mesi o non in trattamento.

### **Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni saranno disponibili sui siti [www.halotherapeutics.com](http://www.halotherapeutics.com),

[www.clinicaltrials.gov/show/NCT01761292](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01761292)

e sul sito di Parent Project Onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*

## **VBP-15**

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

### **In che fase di sviluppo è questo studio?**

Questo studio è in una fase pre-clinica, ovvero non ha ancora raggiunto la fase di sperimentazione clinica che coinvolge i pazienti.

### **Dove si svolge lo studio e chi lo finanzia?**

Lo studio si svolge presso la ReveraGen BioPharma Inc. e il Children's National Medical Center di Washington ed è finanziato dal CDMRP Department of Defense, Muscular Dystrophy Association Venture Philanthropy (MDA VP), Foundation to Eradicate Duchenne e CureDuchenne. Questo progetto è stato selezionato dal TRND (Therapeutics for rare and neglected diseases), un programma ideato dall'NIH e finalizzato ad accelerare lo sviluppo di nuovi composti destinati a malattie rare e poco studiate.

### **Qual è lo scopo di questo studio?**

Lo scopo dello studio è sviluppare un composto (VBP15) che abbia un'efficacia confrontabile o superiore a quella dei glucocorticoidi tradizionali (prednisone, deflazacort) ma che, a differenza di questi ultimi, non dia luogo a effetti collaterali importanti.

### **Qual è lo stato attuale dello studio?**

Sono stati testati una serie di composti e tra questi è stato selezionato VBP15 che ha mostrato gli effetti migliori. VBP15 è stato sottoposto a molti dei test standard necessari per ottenere la certificazione "IND" (Investigational New Drug, la denominazione per un nuovo farmaco sperimentale), in questi test il composto ha mostrato profili eccellenti. VBP15 condivide con il prednisone, e con altri glucocorticoidi utilizzati di routine, molte qualità di tipo ADME (Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo, Escrezione).

Da alcune ultime ricerche è stato osservato che VBP-15 riesce ad inibire un particolare fattore, presente nella cellula muscolare, che ha un ruolo fondamentale sia nell'infiammazione che nel danno tissutale. Ciò ha portato a pensare che un trattamento precoce con VBP-15 possa prevenire o ritardare l'insorgenza di alcuni sintomi clinici.

Studi sul topo modello per la distrofia muscolare hanno mostrato miglioramenti nella funzione muscolare simili a quelli ottenuti con prednisone, ma senza nessuno degli effetti collaterali.

Ulteriori test svolti sul topo modello per l'asma, hanno mostrato un'attività anti-infiammatoria di VBP15 uguale o superiore al prednisone.

### **Quali passi sono ancora necessari prima di poter avviare un sperimentazione clinica ?**

ReveraGen, la company che sta sviluppando la molecola, ha avviato le procedure per l'avvio di un trial clinico di fase 1 che dovrebbe partire nel 2014. Questo trial, che coinvolgerà volontari sani, servirà a raccogliere i dati relativi alla sicurezza della molecola, necessari per l'avvio della fase 2 su pazienti DMD.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questo studio?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.reveragen.com](http://www.reveragen.com); [www.parentprojectmd.org](http://www.parentprojectmd.org) e sul sito di Parent Project Onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*

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

*Italia, Germania, Canada, USA e Regno Unito*

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

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

## **In che fase di sviluppo è questo studio?**

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

## **Qual è lo scopo di questo studio?**

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

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

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

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

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

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

## **Chi finanzia questo studio e dove si svolgerà?**

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

## **Chi può prendere parte allo studio?**

Saranno inclusi pazienti DMD tra i 4 ed i 7 anni che non abbiano già ricevuto una terapia con steroidi (se non per inalazione o attraverso pomata).

**Come si svolgerà e quale sarà la durata dello studio?**

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

**Dove posso avere maggiori informazioni in merito a questo studio?**

Ulteriori informazioni si possono ottenere visitando il sito [www.for-dmd.org](http://www.for-dmd.org) ed il sito [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

*(scheda aggiornata a febbraio 2014)*

## Glossario

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

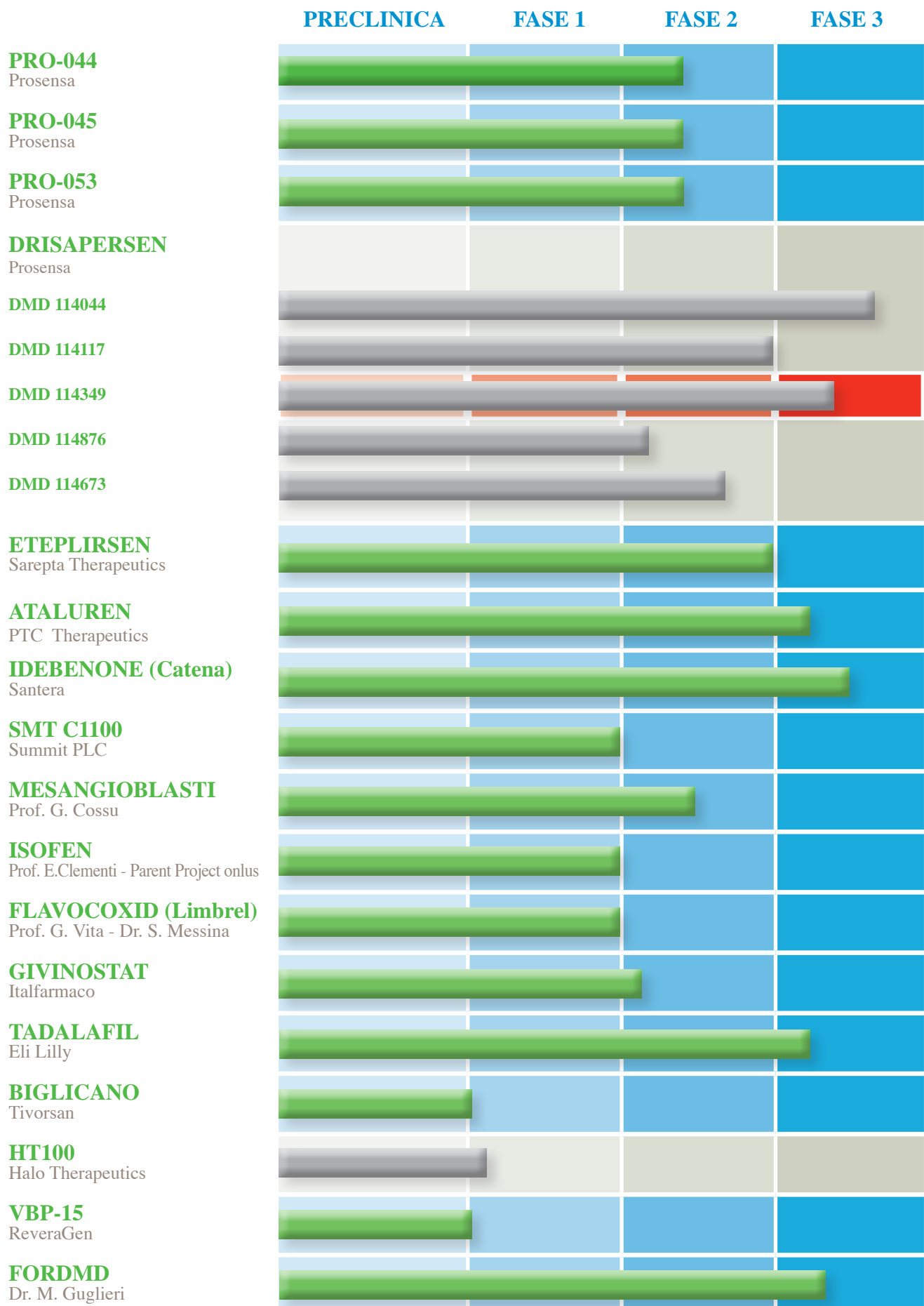
**Topo mdx:** topo usato in laboratorio come sistema modello per la distrofia muscolare.

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

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

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

## Le fasi di avanzamento dei trial clinici



# Parent Project onlus

Insieme X fermare la Duchenne

PARENT PROJECT ONLUS  
Via N. Coviello, 12 - 00165 Roma  
Tel. 0666182811 - Fax 0666188428

Numero Verde 800 943 333  
associazione@parentproject.it

[www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

