



*Febbraio 2018*

## **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*





# INDICE

OBIETTIVO	STRATEGIA	APPROCCIO	MOLECOLA/TERAPIA	PROMOTORE SVILUPPO CLINICO	PAG.
Ripristinare la produzione di distrofina	Fornire il gene sano in grado di produrre la distrofina	TERAPIA GENICA	rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin	Nationwide Children's Hospital, J. Mendell	8
			SGT-001	Solid Biosciences	9
			PF-06939926 (BMB-D001)	Pfizer	10
	"Riparare" la mutazione genetica in maniera tale da avere un ripristino della distrofina	EXON SKIPPING	Eteplirsen (EXONDYS 51)	Sarepta Therapeutics	11
			SRP-4045	Sarepta Therapeutics	13,15
			SRP-4053	Sarepta Therapeutics	14,15
			SRP-5051	Sarepta Therapeutics	16
			NS-065/NCNP-01	NS Pharma	17
			WVE-210201	WAVE Life Science	18
		MUTAZIONI NON SENSO	Translarna (Ataluren)	PTC Therapeutics	19
Rinforzare il muscolo /Ridurre la fragilità muscolare	Stimolare la formazione di complessi alternativi alla distrofina		Ezutromid	Summit Therapeutics plc	21
			GALGT2	Nationwide Children's Hospital, K. Flanigan	22
	Aumentare la massa muscolare		RG6206	Roche	23
			Domagrozumab (PF-06252616)	Pfizer	25
	Migliorare il metabolismo muscolare		Raxone	Santhera Pharmaceuticals	26
			MA-0211 (MTB-1)	Astellas	28
			Epicatechina	Cardero Therapeutics	29
Contrastare la degenerazione muscolare	Limitare l'accumulo di calcio nelle cellule muscolari		Rimeporide	EspeRare Foundation	30
Ridurre l'infiammazione	Ostacolare l'infiammazione cronica agendo sui principali protagonisti del processo		Vamorolone (VBP-15)	ReveraGen BioPharma	31
			Edasalonexent (CAT-1004)	Catabasis Pharmaceuticals	32
			For DMD	University of Rochester, R. Griggs Newcastle University, K. Bushby	34
			MNK-1411	Mallinckrodt Pharmaceuticals	36
			Givinostat	Italfarmaco	37, 39
Ridurre la fibrosi	Ostacolare la fibrosi agendo sui principali protagonisti del processo		Pamrevlumab (FG-3019)	FibroGen	40
			HT-100	Akashi Therapeutics	41
Contrastare il deficit cardiaco	Ostacolare la fibrosi cardiaca agendo sui principali protagonisti del processo		CAP 1002	Capricor Therapeutics	42
			Eplerenone e Spironolattone	National Institutes of Health	44

*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 il medico) 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 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 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 ed 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, oltre che altri importanti parametri in base ai 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 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 saggiano 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.

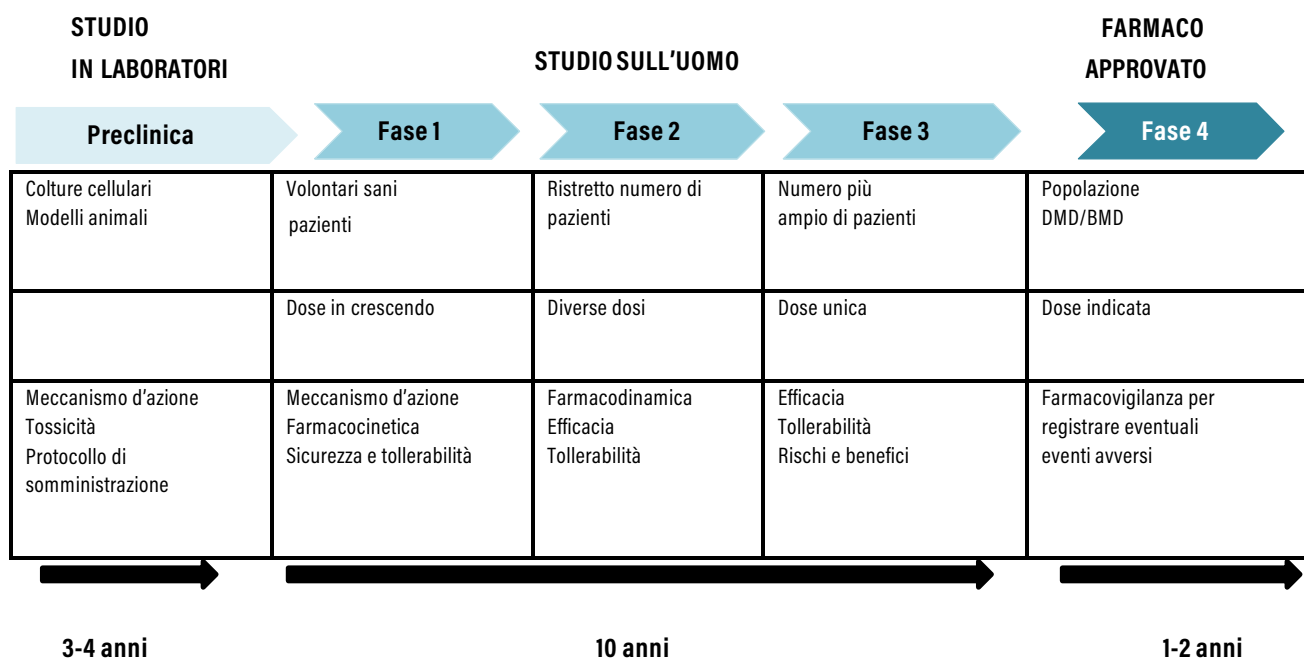
La durata della fase 3 è di circa 3-4 anni. Se la terapia supera questa fase viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio all'agenzia regolatoria deputata.

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 Usa 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 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 di 30 milioni in Europa, di cui 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 USA.

## I FARMACI ORFANI

Per 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 ad 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.

Nel caso dei farmaci orfani, 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 richiesta a livello europeo all'EMA, denominata "**autorizzazione condizionale**", richiede che vengano condotti ulteriori studi clinici di fase 3 necessari

alla conferma del rapporto positivo rischi/benefici. L'approvazione è rinnovata annualmente fino a che tutti gli obblighi siano stati soddisfatti e viene, quindi, convertita da un'approvazione condizionale a una normale approvazione.

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.



## **rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin - Fase 1/2a**

*Stati Uniti*

Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato (AAV). La strategia, sviluppata da Jerry Mendell e Louise Rodino-Klapac del Nationwide Children's Hospital negli Stati Uniti, punta a consentire la produzione di una forma più piccola ma funzionale della proteina distrofina, denominata microdistrofina, nei pazienti DMD. A novembre 2017 l'FDA (Food and Drug Administration) ha autorizzato la domanda di richiesta di "Investigational New Drug (IND)" per rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin negli Stati Uniti.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Gli studi preclinici su modelli animali hanno dimostrato che la somministrazione sistemica di rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin è in grado di raggiungere i vari distretti muscolari scheletrici, compresi il diaframma e il cuore con un'elevata produzione di microdistrofina.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Lo studio clinico di fase 1/2 è uno studio in aperto, non randomizzato, controllato, a singola dose che mira a valutare la sicurezza, l'attività biologica e l'efficacia di rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin somministrato per via sistemica (intravenosa). Lo studio valuterà anche i livelli di espressione di microdistrofina.

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

Possono partecipare al trial i pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne di età compresa tra i 3 mesi e i 3 anni, che non siano in trattamento con steroidi, o tra i 4 e i 7 anni in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi. I pazienti devono, inoltre, avere una delle seguenti mutazioni: duplicazione, delezione o mutazione di stop, comprese tra gli esoni 18 e 58.

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

Saranno arruolati 12 pazienti e saranno suddivisi in due gruppi da 6 partecipanti ciascuno. Il primo gruppo includerà neonati e bambini, dai 3 mesi ai 3 anni; il secondo gruppo includerà, invece, i bambini dai 4 ai 7 anni.

Ogni paziente riceverà una singola somministrazione di terapia genica nel flusso sanguigno attraverso un catetere intravenoso nel braccio. I partecipanti saranno monitorati per 2 anni.

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

Lo studio è finanziato e condotto dal Nationwide Children's Hospital, anche grazie ad un accordo di ricerca con l'azienda statunitense Sarepta Therapeutics. Il trial si svolge nei centri clinici del Nationwide Children's Hospital e del Washington University School of Medicine. Lo studio è stato, inoltre, finanziato da diverse associazioni di pazienti, tra cui Parent Project statunitense (PPMD).

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.sarepta.com](http://www.sarepta.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03375164) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)





## **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 (AAV). La strategia, sviluppata da Solid GT, sussidiaria dell'azienda 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 DMD. Ad ottobre 2016, la statunitense FDA (Food and Drug Administration) e la Commissione Europea hanno concesso la designazione di farmaco orfano a SGT-001.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Gli studi finora condotti in modelli preclinici hanno dimostrato che una singola somministrazione di AAV microdistrofina determina un'espressione a lungo termine di microdistrofina nei muscoli scheletrici, compresi il diaframma ed il cuore, associata a un miglioramento della funzionalità muscolare.

### **In che fase è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Lo studio di fase 1/2 - denominato IGNITE DMD - è uno studio in aperto, randomizzato, controllato, a singola dose crescente che mira a valutare la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione sistemica di SGT-001, così come l'efficacia definita dall'espressione della microdistrofina. Lo studio valuterà anche la funzione muscolare e la massa, la funzione respiratoria e cardiovascolare, i biomarcatori sierici e muscolari associati alla produzione di microdistrofina, i risultati riportati dai pazienti e le misure di qualità di vita.

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

Possono partecipare al trial i pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne di età compresa tra i 4 e i 17 anni, deambulanti e non, e in terapia stabile con steroidi da almeno 6 mesi. Per lo studio clinico saranno arruolati 16 pazienti.

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

I pazienti arruolati sono assegnati in modo casuale a un gruppo di trattamento o a un gruppo di controllo. I pazienti del gruppo di trattamento ricevono una singola somministrazione sistemica (per via intravenosa) di SGT-001 e saranno monitorati per 2 anni. I pazienti del gruppo di controllo, che continueranno a soddisfare i criteri di inclusione, riceveranno il trattamento dopo un anno di partecipazione allo studio. Lo studio è di tipo adattivo, il che permetterà di aggiustare la dose e il numero di partecipanti man mano che lo studio progredisce per valutare efficientemente la sicurezza e l'efficacia di SGT-001.

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

Lo studio è finanziato e condotto da Solid GT in collaborazione con l'Università del Missouri, l'Università di Washington, l'Università della Florida e l'Università del Texas A&M. Il programma di ricerca ha ricevuto il finanziamento anche dal National Institutes of Health (NIH) e dal Department of Defense (DoD), lo studio è stato inoltre finanziato da diverse associazioni di pazienti. Il trial IGNITE DMD sarà inizialmente condotto presso l'Università della Florida.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.solidbio.com/GT](http://www.solidbio.com/GT), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03368742) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **PF-06939926 (BMB-D001) – Fase 1b**

*Stati Uniti*

Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato (AAV). 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. PF-06939926 ha ricevuto la designazione di farmaco orfano negli Stati Uniti e in Europa.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Gli studi preclinici basati sulla somministrazione per via sistemica di PF-06939926 in modelli animali hanno dato buoni risultati. Nei cani modello per la DMD è stata osservata un'espressione a lungo termine della minidistrofina e un miglioramento della funzionalità muscolare.

### **In che fase è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio di fase 1, in aperto (open-label), non randomizzato, a singola dose crescente che mira a valutare la sicurezza e la tollerabilità di PF-06939926. Lo studio valuterà anche l'espressione della minidistrofina e la sua distribuzione, la forza e la funzionalità muscolare.

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

Saranno arruolati 12 pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne di età compresa tra i 5 e i 12 anni, deambulanti e in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi. Lo studio è in fase di avvio e il reclutamento non è ancora iniziato.

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

I pazienti saranno divisi in due gruppi, da 6 partecipanti ciascuno, e riceveranno una singola somministrazione di PF-06939926. Ai due gruppi corrispondono due diverse dosi di trattamento.

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.

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

Lo studio è finanziato da Pfizer e sarà inizialmente condotto presso il Duke University Medical Center negli Stati Uniti.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.pfizer.com/pipeline](http://www.pfizer.com/pipeline), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03362502) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## ETEPLIRSEN (EXONDYS 51) - Fase 3

Stati Uniti, Regno Unito, Francia, Germania, Belgio, Italia

Eteplirsén, anche noto con il nome commerciale EXONDYS 51, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosfodiammidato (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.

### Iter regolatorio

A settembre 2016, Sarepta Therapeutics ha ottenuto dall'FDA l'approvazione accelerata per eteplirsén, consentendo ai pazienti DMD statunitensi con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 di poter avere accesso al trattamento. L'approvazione è stata concessa sulla base di un "endpoint surrogato", ovvero l'effetto positivo del trattamento sperimentale su un parametro che predice ragionevolmente un beneficio clinico sui pazienti. Nel caso specifico di eteplirsén, l'endpoint surrogato su cui si è basata l'approvazione è l'aumento di distrofina osservato in alcuni dei pazienti che hanno preso parte allo studio di fase 2 (Studio 4658-201) e al successivo studio di estensione (Studio 4658-202), condotti negli Stati Uniti. L'approvazione concessa ad eteplirsén dall'Agenzia statunitense FDA comporta l'obbligo, da parte dell'azienda, di condurre uno studio che confermi il beneficio clinico della molecola.

In Europa, Sarepta Therapeutics ha presentato all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), una richiesta di autorizzazione alla commercializzazione per eteplirsén. A dicembre 2016 la richiesta è stata convalidata dall'EMA, dando quindi inizio al processo di revisione che porterà i membri del Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ad esprimere un parere che è atteso verso la metà del 2018.

### In che fase sono gli studi clinici, qual è l'obiettivo e dove si svolgono?

#### ❖ Studio di estensione (Studio 4658-202)

Si tratta di uno studio clinico di estensione di fase 2 in aperto, condotto negli Stati Uniti e già concluso, al quale hanno partecipato i 12 pazienti DMD precedentemente coinvolti nello studio 4658-201. Durante lo studio eteplirsén è stato somministrato settimanalmente, per via intravenosa, con un dosaggio di 30mg/Kg o 50mg/Kg per 212 settimane (circa 4 anni). L'obiettivo di questo studio era di valutare la sicurezza e l'efficacia di eteplirsén a lungo termine.

Ad ottobre 2015 sono stati diffusi i risultati dello studio relativi a 3 anni di trattamento. Questi indicano un rallentamento della progressione della patologia nei pazienti che hanno assunto eteplirsén rispetto ad un gruppo di controllo esterno, e che la molecola sperimentale è ben tollerata. In particolare, è stato rilevato un vantaggio statisticamente significativo pari a 151 metri nel 6MWT dei pazienti che hanno ricevuto eteplirsén rispetto al gruppo di controllo esterno, e un'incidenza nella perdita della deambulazione inferiore nel gruppo trattato con eteplirsén (16,7%) rispetto ai dati di storia naturale (46,2%). Infine, a dicembre 2017, sono stati pubblicati i risultati sulla funzionalità respiratoria. Questi evidenziano un rallentamento nel declino della funzionalità respiratoria nei pazienti trattati rispetto ai dati di storia naturale. In particolare, l'analisi del FVC%p (Capacità Vitale Forzata percentuale del predetto) ha evidenziato una riduzione del 2,3% annua nel gruppo trattato con eteplirsén rispetto a un calo del 4,1% osservato in una coorte di storia naturale di età simile.

#### ❖ Studio di fase 3 di conferma PROMOVI (Studio 4658 -301)

Si tratta di uno studio clinico di fase 3, in aperto, attualmente in corso negli Stati Uniti. L'obiettivo principale dello studio è fornire le evidenze, richieste dall'FDA, a conferma dell'efficacia di eteplirsén nei pazienti DMD trattabili con lo skipping dell'esone 51. Lo studio valuterà anche la sicurezza, alcuni biomarcatori e l'effetto a lungo termine di eteplirsén somministrato per un periodo di 96 settimane. Allo studio parteciperanno 160 pazienti DMD deambulanti, con

un'età compresa tra i 7 e i 16 anni, in trattamento stabile con steroidi e con una funzionalità cardiaca e respiratoria stabile. Dei 160 partecipanti, 80 hanno una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 (gruppo di trattamento), mentre i restanti hanno una mutazione non trattabile con lo skipping di questo esone (gruppo di controllo). Il trial prevede una somministrazione intravenosa settimanale di eteplirsén al dosaggio di 30 mg/kg nei pazienti del gruppo di trattamento. I pazienti del gruppo di controllo non ricevono invece nessun trattamento, ma eseguono le valutazioni e i test funzionali previsti dallo studio. Al termine del trial, il confronto tra i dati raccolti nei due gruppi permetterà di definire l'efficacia di eteplirsén. Al termine delle 96 settimane di trattamento è prevista una fase di estensione dello studio durante la quale i partecipanti riceveranno eteplirsén per un periodo massimo di 48 settimane.

#### ❖ **Studio di fase 2 nei pazienti non deambulanti (Studio 4658-204)**

Si tratta di uno studio di fase 2, in aperto, in corso negli Stati Uniti. Lo studio mira a valutare la sicurezza e la tollerabilità di eteplirsén nei pazienti DMD in uno stadio avanzato della patologia e valuterà, inoltre, l'effetto di eteplirsén sulla funzionalità polmonare. Al trial partecipano 20 pazienti DMD con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51, di età compresa tra i 7 e i 21 anni, non deambulanti o con una ridotta capacità motoria, in trattamento stabile con steroidi da almeno 24 settimane o che non hanno ricevuto steroidi per almeno 24 settimane, e con funzionalità cardiaca e respiratoria stabile. I partecipanti ricevono una somministrazione intravenosa settimanale della molecola sperimentale al dosaggio di 30 mg/kg per un periodo di 96 settimane. Il trial ha concluso il periodo di 96 settimane di somministrazione e i partecipanti sono ora nella fase di estensione prevista dallo studio che durerà fino a 48 settimane.

#### ❖ **Studio di fase 2 in pazienti tra i 4 e i 6 anni di età (Studio 4658-203)**

Si tratta di uno studio di fase 2, in aperto, in corso negli Stati Uniti. Lo studio mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità, l'efficacia e la farmacocinetica di eteplirsén nelle fasi precoci della distrofia muscolare di Duchenne. Al trial partecipano 40 pazienti DMD, di età compresa tra 4 e 6 anni, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane o che non hanno assunto steroidi per almeno 12 settimane. Dei 40 pazienti, 20 hanno una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 (gruppo di trattamento), mentre i restanti hanno una mutazione non trattabile con lo skipping di questo esone (gruppo di controllo). Lo studio ha una durata di 96 settimane, durante le quali i pazienti del gruppo di trattamento ricevono una somministrazione intravenosa settimanale di eteplirsén al dosaggio di 30 mg/kg. I pazienti del gruppo di controllo non ricevono il trattamento, ma eseguono tutte le valutazioni e i test funzionali previsti dallo studio. Il confronto tra i dati raccolti nei due gruppi permetterà di definire la sicurezza e l'efficacia di eteplirsén.

#### ❖ **Studio di fase 2 nei pazienti tra i 6 e i 48 mesi (Studio 4658-102)**

Si tratta di uno studio di fase 2, in aperto, con dosaggio crescente, che si svolge in Europa (Regno Unito, Germania, Francia, Belgio e Italia). In Italia il centro clinico coinvolto è il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma. Lo studio mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia del trattamento con eteplirsén in pazienti Duchenne tra i 6 e i 48 mesi di età. Il trial è in fase di reclutamento e vi parteciperanno 12 pazienti DMD con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51. Lo studio durerà 96 settimane, durante le quali i pazienti riceveranno una somministrazione intravenosa settimanale di eteplirsén con un dosaggio crescente nel tempo.

#### **Chi finanzia gli studi?**

Gli studi clinici sono finanziati da Santhera Pharmaceuticals.

#### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.sarepta.com](http://www.sarepta.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT01540409, NCT02255552, NCT02286947, NCT02420379, NCT03218995,) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **SRP-4045 – Fase 1/2**

*Stati Uniti*

SRP-4045 è un oligonucleotide antisenso (AON) che impiega un morfolino fosfodiammidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda Sarepta Therapeutics per indurre lo skipping dell'esone 45 del gene della distrofina.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio clinico di fase 1/2, randomizzato e controllato con placebo, che mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di 4 diversi dosaggi di SRP-4045.

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

Allo studio partecipano 12 pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, di età compresa tra i 7 e i 21 anni, non deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e con una delezione nel gene della distrofina che possa essere corretta attraverso lo skipping dell'esone 45.

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

I pazienti arruolati vengono assegnati, in maniera casuale, al gruppo che riceve SRP-4045 ad uno dei 4 dosaggi in studio (8 pazienti) o al gruppo che riceve il placebo (4 pazienti). Le somministrazioni sono effettuate per via intravenosa, una volta a settimana, per un totale di 12 settimane. Al termine di questa prima parte del trial è previsto l'accesso dei partecipanti a un periodo di estensione in aperto, durante il quale tutti i pazienti ricevono il trattamento con SRP-4045 per 108 settimane.

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

Lo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics e si svolge in tre centri clinici negli Stati Uniti.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.sarepta.com](http://www.sarepta.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02530905) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **SRP-4053 – Fase 1/2**

*Italia, Francia e Regno Unito*

SRP-4053 è un oligonucleotide antisense (AON) che impiega un morfolino fosfodiammidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda Sarepta Therapeutics per indurre lo skipping dell'esone 53 del gene della distrofina.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio clinico di fase 1/2 suddiviso in due parti. La prima, randomizzata, condotta a dosaggio crescente e controllata con il placebo, ha lo scopo di valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di 4 diversi dosaggi di SRP-4053. La seconda parte dello studio è condotta in aperto ed è finalizzata a valutare la sicurezza e l'efficacia, a lungo termine, di uno dei dosaggi della molecola rispetto a un gruppo di controllo che non riceve il trattamento. La prima parte dello studio è conclusa, mentre è attualmente in corso la seconda parte.

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

Allo prima parte dello studio hanno partecipato 12 pazienti DMD, di età compresa tra i 6 e i 15 anni, deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e con una delezione nel gene della distrofina che possa essere corretta attraverso lo skipping dell'esone 53.

Per lo svolgimento della seconda parte sono stati reclutati ulteriori 13 pazienti, con le caratteristiche sopra descritte, e un gruppo di pazienti in possesso degli stessi requisiti elencati ma con mutazione non trattabile attraverso lo skipping dell'esone 53 (gruppo di controllo).

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

I partecipanti alla prima parte dello studio hanno ricevuto SRP-4053, ad uno dei 4 dosaggi in studio, (8 pazienti) o il placebo (4 pazienti) attraverso somministrazioni intravenose settimanali per 12 settimane. Al termine di questa prima parte, i 12 partecipanti iniziali e i 13 pazienti DMD con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 53 sono stati inclusi nella seconda fase del trial, che prevede una somministrazione intravenosa settimanale di SRP-4053, al dosaggio ottimale precedentemente identificato, per 144 settimane. Il gruppo di controllo incluso nella seconda parte dello studio non riceve nessun trattamento ma esegue le stesse valutazioni previste per il gruppo trattato. Le analisi condotte sulle biopsie muscolari effettuate, sia all'inizio dello studio che dopo 48 settimane di trattamento, in tutti i 25 partecipanti della seconda parte del trial, sono stati resi noti a settembre 2017. I risultati mostrano che il trattamento con SRP-4053 è in grado di indurre lo skipping dell'esone 53 in tutti i partecipanti, con un corrispondente aumento dei livelli di distrofina nel muscolo.

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

La prima parte dello studio è stata finanziata dall'Unione Europea e la seconda parte da Sarepta Therapeutics. Il trial si svolge nel Regno Unito, Francia e Italia. In Italia il centro clinico coinvolto è il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.sarepta.com](http://www.sarepta.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02310906) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **ESSENCE - Fase 3**

*Stati Uniti, Israele, Regno Unito, Francia, Germania, Italia, Spagna, Svezia, Belgio, Repubblica Ceca*

Questo studio clinico coinvolge SRP-4045 e SRP-4053, due oligonucleotidi antisenso (AON) che impiegano un morfolino fosfodiammidato (PMO). Entrambe le molecole sono sviluppate da Sarepta Therapeutics per indurre lo skipping rispettivamente dell'esone 45 e dell'esone 53 del gene della distrofina.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Lo studio è stato avviato sulla base dei risultati positivi ottenuti nei precedenti trial di fase 2 condotti con le singole molecole, SRP-4045 e SRP-4053.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio clinico di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza di entrambe le molecole antisenso, SRP-4045 e SRP-4053.

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

Possono partecipare allo studio pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, di età compresa tra i 7 e i 13 anni, deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi, con funzionalità cardiaca e polmonare stabile, e con una delezione nel gene della distrofina trattabile attraverso lo skipping dell'esone 45 o dell'esone 53. È previsto che per lo studio saranno arruolati 99 pazienti, dei quali 45 trattabili mediante lo skipping dell'esone 45 e altri 45 trattabili mediante lo skipping dell'esone 53.

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

I pazienti arruolati vengono assegnati, in maniera casuale, ai gruppi che ricevono 30mg/kg di SRP-4045 o 30mg/kg di SRP-4053 (66 pazienti totali) o al gruppo che riceve il placebo (33 pazienti). I pazienti che ricevono il trattamento attivo sono quindi il doppio rispetto ai pazienti che ricevono il placebo. Le somministrazioni sono effettuate per via intravenosa, una volta a settimana per un totale di 96 settimane. Al termine dello studio, seguirà un periodo di estensione in aperto in cui tutti i pazienti riceveranno il trattamento sperimentale per un ulteriore periodo massimo di 96 settimane. Quando i primi 75 dei partecipanti allo studio in doppio cieco avranno completato 48 settimane di trattamento, un gruppo indipendente di esperti revisionerà i risultati del trial e deciderà se i pazienti potranno poi passare alla fase in aperto dello studio, ricevendo il trattamento attivo, o se dovranno proseguire nello studio controllato con il placebo oltre le 96 settimane stabilite.

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

Lo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics e si svolge negli Stati Uniti, in Israele e in diversi Paesi europei. In Italia i centri clinici coinvolti sono: l'Istituto Giannina Gaslini di Genova, l'Università degli Studi di Ferrara, il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma e il Policlinico Universitario G. Martino di Messina.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.sarepta.com](http://www.sarepta.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02500381) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **SRP-5051 – Fase 1**

*Stati Uniti*

SRP-5051 è un oligonucleotide antisenso (AON) che impiega un morfolino fosfodiammidato (PMO), a cui è stato aggiunto un peptide di penetrazione cellulare, per indurre lo skipping dell'esone 51 del gene della distrofina. 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 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.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Gli studi pre-clinici condotti in animali modello hanno evidenziato che la maggiore capacità dei PPMO, rispetto ai PMO, di penetrare all'interno della cellula determina una maggiore efficienza di produzione di distrofina. Una serie di dati suggeriscono che la chimica PPMO potrebbe permettere di raggiungere tutti gli organi bersaglio e di avere un effetto più prolungato nel tempo con la conseguente possibilità di dover ricorrere a somministrazioni meno frequenti rispetto ai PMO.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Questo è uno studio clinico di fase 1, in aperto, finalizzato a valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di 5 diversi dosaggi di SRP-5051. I risultati di questo studio serviranno a definire il dosaggio della molecola da utilizzare in un successivo trial multicentrico, in doppio cieco e controllato con il placebo, che valuterà l'efficacia del trattamento.

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

Il reclutamento è attualmente in corso; e saranno arruolati circa 30 pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, di età superiore ai 12 anni, in terapia stabile 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 una singola somministrazione per via endovenosa di SRP-5051, a uno dei 5 dosaggi in studio, in ciascuno dei partecipanti.

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

Lo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics e si svolge in 3 centri clinici negli Stati Uniti.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.sarepta.com](http://www.sarepta.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03375255) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)





## **NS-065/NCNP-01– Fase 2**

*Stati Uniti e Canada*

NS-065/NCNP-01 è un oligonucleotide antisenso (AON) che impiega un nuovo tipo di morfolino fosfodiammidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda giapponese NS Pharma per indurre lo skipping dell'esone 53 del gene della distrofina.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Un primo studio di fase 1 è stato condotto nel 2015 in Giappone su 10 pazienti Duchenne per valutare la sicurezza della somministrazione per via endovenosa, una volta a settimana, di NS-065/NCNP-01. I risultati hanno dimostrato la sicurezza della strategia e una buona efficienza di skipping con una produzione di alti livelli di distrofina.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Questo è uno studio clinico di fase 2 che si svolge negli Stati Uniti e in Canada. Lo studio, di tipo randomizzato e controllato con placebo, è finalizzato a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'effetto del trattamento sulla funzionalità muscolare.

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

Possono partecipare al trial i pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne di età compresa tra i 4 e i 9 anni, deambulanti, in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi e con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53. Lo studio clinico sarà effettuato su un totale di 16 pazienti DMD.

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

Lo studio prevede la somministrazione per via endovenosa di NS-065/NCNP-01 con cadenza settimanale per 24 settimane. Il trial è diviso in due fasi: una di 4 settimane e una successiva di 20. La prima fase, già conclusa, è stata condotta in doppio cieco con placebo. 8 pazienti hanno ricevuto una dose bassa della molecola per 4 settimane e i dati preliminari hanno dimostrato la sicurezza del trattamento. La seconda fase dello studio, avviata a luglio 2017, è in aperto (open-label) e prevede la somministrazione di una dose più alta della molecola a tutti e 16 i pazienti che saranno reclutati, per un periodo di 20 settimane. Alla fine dello studio i pazienti potranno entrare in una fase di estensione open-label di altre 24 settimane.

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

Lo studio è finanziato da NS Pharma e si svolge in 6 centri clinici negli Stati Uniti e un centro in Canada.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.nspharma.com](http://www.nspharma.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02740972 e NCT03167255) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **WVE-210201 – Fase 1**

*Stati Uniti*

WVE-210201 è un oligonucleotide antisense stereopuro. Gli antisense stereopuri sono molecole di nuova generazione prodotte dalla biotech americana WAVE Life Sciences attraverso una nuova piattaforma chimica che seleziona le molecole sulla base della loro struttura tridimensionale per ottimizzarne stabilità, specificità ed efficienza.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Il programma per la DMD si basa su dati preclinici, ottenuti su cellule prelevate da pazienti DMD e su topi modello per la distrofia muscolare, che hanno dimostrato una maggiore efficienza di exon skipping (rispetto agli altri tipi di antisense) con un'elevata produzione di distrofina in maniera dose dipendente. La distrofina è, inoltre, espressa nei vari distretti muscolari, compresi il diaframma e il cuore.

### **In che fase è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Lo studio di fase 1 è uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo e progettato per valutare la sicurezza, la tollerabilità e le concentrazioni plasmatiche delle singole dosi crescenti di WVE-210201 somministrate per via sistemica nei pazienti DMD con mutazioni genetiche trattabili con lo skipping dell'esone 51.

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

Possono partecipare al trial i pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne di età compresa tra i 5 e i 18 anni, deambulanti e non, inclusi quelli precedentemente trattati con eteplirsén che abbiano seguito un periodo appropriato di sospensione del farmaco. Per lo studio clinico saranno arruolati fino a 40 pazienti.

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

I pazienti saranno trattati con singole dosi di WVE-210201 per via intravenosa. Durante questa prima fase, le dosi andranno ad aumentare fino a raggiungere l'intervallo che dovrebbe essere clinicamente rilevante. Wave prevede di ottenere i primi dati dello studio clinico nel terzo trimestre del 2018, questi saranno propedeutici al passaggio ad un trial in doppio cieco, controllato con placebo, che valuterà l'efficacia di più dosi dove saranno valutati l'espressione della distrofina e gli esiti clinici.

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

Lo studio è finanziato e condotto da WAVE Life Sciences. Il trial è stato avviato negli Stati Uniti, e verrà poi esteso anche in Europa e in altri Paesi.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

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



## **TRANSLARNA (ATALUREN) - Fase 2, 3**

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

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

### **Iter regolatorio**

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

A novembre 2016, il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umani (CHMP) dell'Agenzia Europea del Medicinali (EMA) ha raccomandato il rinnovo dell'autorizzazione alla commercializzazione di Translarna. Ciò include l'obbligo specifico di condurre uno studio clinico supplementare a lungo termine post-autorizzazione (denominato Studio 041). Da aprile 2017 il farmaco è entrato in commercio in Italia.

### **In che fase sono gli studi clinici, qual è l'obiettivo e dove si svolgono?**

#### **❖ Studio ACT DMD**

Si tratta di uno studio clinico concluso di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 48 settimane. Lo studio si è svolto in 18 Paesi, in 4 diversi continenti e ha coinvolto 228 pazienti DMD con una diagnosi genetica di mutazione non senso di età compresa tra i 7 e i 16 anni, in grado di percorrere almeno 150m al 6MWT e in terapia con steroidi da almeno 6 mesi. L'obiettivo principale dello studio era confermare la sicurezza e l'efficacia di Translarna, somministrato al dosaggio di 40mg/Kg/giorno. I risultati dello studio hanno evidenziato complessivamente la capacità di Translarna di rallentare la progressione della patologia. Inoltre, il beneficio clinico di Translarna è stato confermato anche dall'analisi della combinazione dei dati di questo studio con quelli provenienti dal precedente trial di fase 2b, sui quali si è basata l'approvazione condizionale. Infine, nessuno dei pazienti del gruppo trattato con Translarna ha perso la capacità di deambulare, a differenza di 4 pazienti del gruppo placebo. Rispetto alla sicurezza i risultati dello studio confermano il profilo positivo osservato negli studi precedenti.

#### **❖ Studio di fase 2 in pazienti tra i 2 e i 5 anni**

Si tratta di uno studio in aperto con dosaggi multipli, per valutare la sicurezza e la farmacocinetica di Translarna in pazienti di età compresa tra i 2 e i 5 anni con distrofia muscolare di Duchenne causata da una mutazione nonsense. Lo studio clinico ha arruolato 14 bambini DMD per la somministrazione di Translarna per 4 settimane seguite da un periodo di estensione di 48 settimane. Il trial si svolge in sei centri clinici negli Stati Uniti.

#### **❖ Studi di estensione in aperto**

Per i pazienti che hanno partecipato ai trial clinici con Translarna sono in corso gli studi in aperto. Si tratta di studi di estensione dei trial conclusi, che si stanno svolgendo in diversi Paesi tra cui anche l'Italia (Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma) e che hanno come obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di Translarna. I risultati

preliminari di questi studi di estensione mostrano che Translarna ha un effetto positivo sulla funzionalità polmonare dei pazienti Duchenne non deambulanti.

#### ❖ **Studio 041**

Si tratta di un trial clinico di fase 3 a lungo termine avviato come obbligo specifico di post-autorizzazione. Il protocollo è di tipo randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti Duchenne con una mutazione nonsenso, di età superiore ai 5 anni, deambulanti (con 6MWT >150m) e in trattamento stabile con steroidi da almeno 3 mesi. Lo studio arruolerà circa 250 pazienti, durerà 18 mesi ed è finalizzato a valutare l'effetto a lungo termine di Translarna sulla progressione della patologia.

I pazienti arruolati vengono assegnati, in maniera casuale, al gruppo che riceverà Translarna o il placebo e riceveranno il trattamento per via orale tre volte al giorno per 72 settimane. Al termine di questo studio seguirà un periodo di estensione in aperto in cui tutti i pazienti assumeranno Translarna per ulteriori 72 settimane.

Lo studio si svolgerà negli Stati Uniti e in diversi altri Paesi nel mondo. I primi risultati sono risultati disponibili attesi nel 2021.

#### **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](http://www.ptcbio.com/ataluren), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT01826467; NCT02819557; NCT03179631) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **EZUTROMID- Fase 2**

*Stati Uniti, Regno Unito*

Ezutromid, precedentemente nota come SMT C1100, è una piccola molecola ad uso orale prodotta da Summit PLC per aumentare i livelli di utrofina presenti nelle cellule muscolari. L'utrofina è una proteina simile alla distrofina, che normalmente è prodotta durante lo sviluppo fetale, per poi diminuire e scomparire dopo la nascita. È stato dimostrato che aumentare la produzione di utrofina può compensare la mancanza di distrofina e aiutare a recuperare la funzionalità muscolare. A settembre 2016, la statunitense FDA (Food and Drug Administration) ha concesso la designazione "Fast Track" e quella di "Rare Pediatric Disease" a Ezutromid per il trattamento della DMD.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Studi preclinici condotti su topi modello per la distrofia muscolare hanno dimostrato che ezutromid potrebbe rappresentare un valido trattamento complementare ad altri approcci terapeutici al momento in studio per la DMD e BMD. Lo sviluppo clinico di questo modulatore dell'utrofina ha seguito un percorso complesso a causa della bassa biodisponibilità della formulazione utilizzata nei primi studi clinici nei pazienti Duchenne. Infatti, nonostante i risultati di studi condotti in volontari sani evidenziassero un livello adeguato della molecola nel sangue dei partecipanti, successivi trial clinici nei pazienti DMD hanno mostrato una scarsa capacità di assorbimento e biodisponibilità del modulatore. Summit PLC ha, quindi, sviluppato una nuova formulazione di SMT-1100 in grado di garantire livelli adeguati di assorbimento e, nel 2016, ha avviato uno studio clinico di fase 2 attualmente in corso.

### **In che fase è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Lo studio, denominato PhaseOut DMD, è uno studio clinico di fase 2, in aperto senza placebo, mirato a fornire una prova del meccanismo di azione della molecola sperimentale e a valutare l'impatto del trattamento sulla struttura e funzionalità muscolare.

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

A maggio 2017 è stato completato l'arruolamento di 40 pazienti Duchenne, di età compresa tra i 5 e i 10 anni, deambulanti e in terapia stabile con steroidi da almeno 6 mesi.

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

Lo studio consiste in due somministrazioni orali al giorno di ezutromid. Ogni paziente è sottoposto a due biopsie, una iniziale all'arruolamento e la seconda a 24 o 48 settimane. Al termine del trial, i pazienti hanno la possibilità di proseguire in una fase di estensione che sarà utilizzata per raccogliere i dati sulla sicurezza e sull'efficacia a lungo termine. A gennaio 2018 sono stati resi noti i primi risultati inerenti l'analisi delle biopsie eseguite dopo 24 settimane di trattamento: i dati mostrano una riduzione del danno muscolare e un aumento dei livelli di utrofina presente nel muscolo rispetto a inizio studio. I risultati dello studio clinico completo dovrebbero invece essere disponibili nel terzo trimestre del 2018.

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

Lo studio clinico è finanziato da Summit PLC e si svolge in 16 centri clinici tra il Regno Unito e gli Stati Uniti.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.summitplc.com](http://www.summitplc.com), [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) (NCT02858362) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **GALGT2 - Fase 1/2a**

*Stati Uniti*

rAAVrh74.MCK.GALGT2 è un candidato di terapia genica costituito da un vettore virale adeno-associato (AAV) sviluppato da Paul Martin e Kevin Flanigan del Nationwide Children's Hospital negli Stati Uniti. Si tratta di un approccio di "terapia genica surrogata", ovvero una strategia che fornisce geni che codificano per proteine che possono svolgere una funzione simile a quella della distrofina con l'obiettivo di produrre una cellula muscolare che possa funzionare normalmente anche quando la distrofina è assente. GALGT2 mira a rafforzare il complesso proteico che dà stabilità e funzionalità alle fibre muscolari. A novembre 2017 l'FDA (Food and Drug Administration) ha autorizzato la domanda di richiesta di "Investigational New Drug (IND)" per rAAVrh74.MCK.GALGT2 negli Stati Uniti.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Gli studi preclinici condotti nei topi modello per la distrofia muscolare hanno dimostrato che GALGT2 altera l'espressione di una serie di proteine che sono in grado di compensare l'assenza della distrofina; tra queste, anche l'utrofina. Questo permette un miglioramento della funzionalità muscolare.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio di fase 1/2a in aperto, finalizzato a valutare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione sistemica (per via intravenosa) di dosi crescenti di rAAVrh74.MCK.GALGT2 e per confermare la capacità del vettore di indurre l'espressione di GALGT2 negli umani.

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

Possono partecipare al trial i pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, dagli 8 anni in su, deambulanti e in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi.

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

Lo studio arruolerà 6 pazienti che riceveranno il trattamento mediante iniezione diretta nelle arterie femorali di entrambe le gambe, iniziando dalla dose più bassa che negli studi preclinici ha dimostrato di essere sicura ed efficace. Al fine di misurare l'espressione genica di GALGT2 saranno effettuate delle biopsie muscolari. La funzionalità motoria sarà valutata usando diversi strumenti, inclusi il test del cammino di 6 minuti, il North Star Ambulatory Assessment, e il tempo per alzarsi da terra. I pazienti saranno monitorati per 2 anni.

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

Lo studio è finanziato e condotto dal Nationwide Children's Hospital, anche grazie ad un accordo di ricerca con l'azienda statunitense Sarepta Therapeutics. Il trial si svolge presso lo stesso Nationwide Children's Hospital. Lo studio è stato, inoltre, finanziato dal NIH (National Institute of Health) e da diverse associazioni di pazienti tra cui Parent Project statunitense (PPMD).

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.sarepta.com](http://www.sarepta.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03333590) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **RG6206- Fase 1/2, 2/3**

*Stati Uniti, Canada, Argentina, Australia, Giappone, Regno Unito, Francia, Germania, Italia, Belgio, Olanda, Spagna, Svezia*

RG6206, precedentemente nota come BMS-986089, è una molecola originariamente sviluppata da Bristol Myers Squibb (BMS), e attualmente dall'azienda farmaceutica Roche, per promuovere un aumento della massa muscolare. RG6206 ha come bersaglio la miostatina, una proteina prodotta principalmente dalle cellule muscolari che agisce limitando la crescita muscolare. Il legame della molecola sperimentale alla miostatina inibisce la funzione di quest'ultima e consente quindi al muscolo di aumentare la propria massa.

### **Quali sono i dati preliminari?**

I risultati di un trial clinico di fase 1 condotto in volontari sani adulti hanno indicato che la somministrazione di RG6206 è stata generalmente sicura e ben tollerata e che il trattamento è associato ad un aumento del volume del muscolo della coscia dei partecipanti.

### **In che fase sono gli studi clinici, qual è l'obiettivo e dove si svolgono?**

#### **❖ Studio clinico di fase 1/2**

Questo studio è stato avviato a dicembre 2015 ed è attualmente ancora in corso con arruolamento concluso. Si tratta di un trial di fase 1/2 randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo finalizzato a valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di dosaggi multipli crescenti di RG6206 in pazienti Duchenne. Sono stati arruolati 40 pazienti DMD, di età compresa tra i 5 e i 10 anni, deambulanti e in trattamento stabile con steroidi.

Lo studio è suddiviso in due parti, la prima ha una durata di 24 settimane e prevede un protocollo randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, con somministrazione di RG6206 o del placebo per via sottocutanea una volta a settimana. La seconda parte dello studio è, invece, in aperto e tutti i partecipanti ricevono la molecola sperimentale per 48 settimane.

Questo trial si svolge negli Stati Uniti e in Canada.

#### **❖ Studio clinico di fase 2/3 (CN001-016)**

Questo studio è di tipo randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo e ha lo scopo di valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di RG6206 in pazienti DMD. Il trial è in fase di reclutamento e prevede l'arruolamento di 159 partecipanti, con una diagnosi di Duchenne, di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, deambulanti e in trattamento con steroidi da almeno 6 mesi.

Anche questo studio è suddiviso in due parti. La prima ha una durata di 48 settimane e prevede un protocollo randomizzato in doppio cieco controllato con placebo in rapporto 2:1 (i pazienti che riceveranno il farmaco saranno il doppio di quelli che riceveranno il placebo). Per le prime 48 settimane i partecipanti riceveranno una somministrazione sottocutanea settimanale di RG6206 o del placebo. La seconda parte dello studio è, invece, in aperto e tutti i partecipanti riceveranno la molecola sperimentale per 48 settimane. Finite le 96 settimane, tutti i pazienti saranno monitorati per altre 24 settimane.

Questo trial si svolge in 48 centri clinici negli Stati Uniti, Canada, Argentina, Australia, Giappone ed Europa. I centri clinici coinvolti in Italia sono: Fondazione Serena Onlus-Centro clinico Nemo di Milano, Istituto Gaslini di Genova, Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma e Policlinico Universitario G. Martino di Messina.

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

Gli studi clinici sono stati inizialmente finanziati dall'azienda farmaceutica Bristol Myers Squibb, ma da aprile 2017, in seguito ad un accordo di licenza tra BMS e Roche, gli studi sono finanziati da Roche.

**Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.pioneeringhealthcare.com/duchenne/about-the-molecule](http://www.pioneeringhealthcare.com/duchenne/about-the-molecule), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02515669 e NCT03039686) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)





## **DOMAGROZUMAB/PF-06252616 - Fase 2**

*Stati Uniti, Canada, Australia, Giappone, Regno Unito, Italia, Polonia, Bulgaria*

Domagrozumab, precedentemente noto come PF-06252616, è una molecola sviluppata da Pfizer per promuovere un aumento della massa muscolare. Domagrozumab ha come bersaglio la miostatina, una proteina prodotta principalmente dalle cellule muscolari, che agisce limitando la crescita muscolare. Il legame della molecola sperimentale con la miostatina inibisce la funzione di quest'ultima e consente, quindi, al muscolo di aumentare la propria massa. Nel 2012 domagrozumab ha ricevuto la designazione di farmaco orfano e di Fast Track dall'FDA negli Stati Uniti. L'anno successivo ha ricevuto la designazione di farmaco orfano anche in Europa dall'EMA.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Studi preclinici condotti su topi modello per la distrofia muscolare hanno mostrato che domagrozumab è in grado di indurre un aumento della massa e della forza muscolare. Successivamente la molecola sperimentale è stata testata su volontari sani nel corso di uno studio clinico di fase 1 condotto negli Stati Uniti. I risultati hanno dimostrato che la molecola è sicura e ben tollerata.

### **In che fase è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio clinico di fase 2, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, della durata di 2 anni, finalizzato a valutare la sicurezza, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia di dosaggi multipli crescenti di domagrozumab nei pazienti DMD.

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

Sono stati arruolati 121 pazienti Duchenne, di età compresa tra i 6 e i 15 anni, deambulanti e in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi.

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

Lo studio prevede una somministrazione intravenosa mensile di domagrozumab o del placebo ed è suddiviso in due parti della durata di un anno ciascuna per permettere che tutti i partecipanti ricevano la molecola sperimentale per almeno 1 anno. I pazienti che hanno concluso il trial entrano a far parte di una fase di estensione progettata per valutare la sicurezza del farmaco su lunghi periodi. I primi dati disponibili mostrano che domagrozumab è sicuro e ben tollerato.

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

Lo studio è finanziato da Pfizer e si svolge in 60 centri clinici tra Stati Uniti, Canada, Australia, Giappone ed Europa. In Italia i centri clinici coinvolti sono l'Istituto G. Gaslini di Genova, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com), [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) (NCT02310763) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **RAXONE® - Fase 3**

*Stati Uniti, Israele, Italia, Spagna, Regno Unito, Austria, Belgio, Francia, Germania, Olanda, Svezia, Svizzera.*

Raxone®, la denominazione farmaceutica dell'idebenone, è una piccola molecola per uso orale, prodotta dall'azienda svizzera Santhera Pharmaceuticals, che mira al miglioramento della funzionalità respiratoria nei pazienti Duchenne mediante la sua capacità di agire a livello dei mitocondri, le centrali energetiche cellulari, nel processo di produzione di energia. L'idebenone è, inoltre, anche un potente anti-ossidante e può pertanto ridurre lo stress ossidativo cellulare caratteristico della DMD.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Ad aprile 2015 sono stati pubblicati sulla rivista scientifica "The Lancet" i risultati dello studio di fase 3 con il Raxone, denominato DELOS, che ha coinvolto 64 pazienti DMD, di età compresa tra i 10 e i 18 anni, deambulanti e non, e che non stavano assumendo steroidi. L'obiettivo del trial era quello di valutare la sicurezza, la tollerabilità e gli effetti relativi alla somministrazione di Raxone® dopo 52 settimane di trattamento sulla funzionalità polmonare, oltre che la funzionalità motoria, la forza muscolare e la qualità della vita nei pazienti DMD. I risultati raccolti hanno dimostrato che Raxone® riduce significativamente il declino annuale della perdita della funzionalità respiratoria, misurata attraverso il Picco di Flusso Espiratorio, fino al 66% nei pazienti che hanno assunto il farmaco rispetto al placebo. Tali risultati positivi sono stati confermati e supportati anche dagli altri parametri di valutazione della funzionalità respiratoria, come la Capacità Vitale Forzata (FVC) e il Volume Espiratorio Forzato (FEV1).

Inoltre, il trattamento è risultato sicuro e ben tollerato. Ulteriori risultati a supporto dell'efficacia di Raxone® sulla funzionalità respiratoria sono stati pubblicati a giugno e a settembre 2016. I primi evidenziano che il trattamento con Raxone® riduce la proporzione di pazienti che si trovano al di sotto delle soglie funzionali clinicamente rilevanti per il picco di flusso della tosse, importante per una corretta liberazione delle vie aeree, e la capacità vitale forzata, un indicatore di insufficienza respiratoria. I pazienti trattati, inoltre hanno un rischio minore di complicazioni broncopolmonari includendo un minor numero di ricoveri causati da tali complicazioni e una minore necessità di un trattamento antibiotico sistemico, rispetto ai pazienti trattati con il placebo. I risultati diffusi a settembre riguardano, invece, la valutazione della funzionalità inspiratoria dinamica, che fornisce informazioni preziose circa il grado e la progressione della compromissione polmonare nei pazienti DMD e dimostrano l'efficacia di Raxone (idebenone) sulla funzionalità inspiratoria.

### **Iter regolatorio**

Sulla base di questi dati, Santhera ha sottoposto una richiesta di autorizzazione alla commercializzazione per Raxone all'autorità regolatoria europea EMA, dalla quale ha ricevuto parere negativo sia in prima istanza, a settembre 2017, che successivamente, a gennaio 2018, in risposta alla richiesta di riesame presentata dall'azienda.

A giugno 2017, Santhera ha, invece, ricevuto dall'agenzia regolatoria britannica (MHRA) un'opinione scientifica positiva per l'accesso a Raxone nel Regno Unito, attraverso lo schema di accesso precoce ai medicinali (Early Access to Medicines Scheme – EAMS) per i pazienti con una distrofia muscolare di Duchenne (DMD), in declino respiratorio e che non assumono glucocorticoidi.

Infine, in Italia Parent Project onlus ha presentato, a marzo 2017, all'agenzia regolatoria italiana, AIFA, la richiesta di inserire il farmaco Raxone nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge 648/96 per la distrofia muscolare di Duchenne. La richiesta ha, però, avuto esito negativo.

**In che fase è questo studio e qual è l'obiettivo?**

A settembre 2016, Santhera ha iniziato un nuovo studio di fase 3, denominato SIDEROS, attualmente in fase di reclutamento. Il trial, randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo, valuterà l'efficacia di Raxone nel rallentare il tasso di declino della funzionalità respiratoria nei pazienti DMD che assumono steroidi.

**Chi può partecipare allo studio?**

Lo studio è in fase di reclutamento ed arruolerà 260 pazienti con diagnosi di distrofia muscolare Duchenne, di età uguale o superiore ai 10 anni, deambulanti e non, in trattamento con steroidi, e con un declino della funzionalità respiratoria.

**Come si svolge lo studio?**

I pazienti arruolati vengono assegnati, in maniera casuale, al gruppo che riceverà Raxone (900 mg/die, somministrato come 2 compresse 3 volte al giorno) o il placebo, e riceveranno il trattamento per 78 settimane (18 mesi). I pazienti che concluderanno le 78 settimane di trattamento, se valutati eleggibili, potranno entrare a far parte di uno studio in aperto di estensione, denominato SIDEROS-E, durante il quale tutti i partecipanti riceveranno Raxone.

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

Lo studio è finanziato da Santhera Pharmaceuticals e si svolge in 61 centri clinici tra Stati Uniti, Europa ed Israele. In Italia sono coinvolti 8 centri.

**Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.santhera.com](http://www.santhera.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02814019) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **MA-0211 (MTB-1) - Fase preclinica**

*Stati Uniti*

MA-0211 (anche noto come MTB-1), è una piccola molecola per uso orale sviluppata dalla biotech Americana Mitobridge. La molecola migliora la funzionalità dei mitocondri, le centrali energetiche delle cellule, modulando PPAR $\delta$  (Peroxisome proliferator-activated receptor delta), un recettore ormonale che regola il metabolismo cellulare.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Negli studi preclinici, condotti sui topi modello per la distrofia muscolare e su cellule prelevate da pazienti DMD, la molecola ha mostrato la sua efficacia nel migliorare la funzione mitocondriale e il metabolismo energetico complessivo, nel diminuire l'infiammazione e la fibrosi del tessuto muscolare, stimolandone inoltre la rigenerazione e la funzionalità.

### **In che fase è questo studio e qual è l'obiettivo?**

È previsto l'avvio di uno studio clinico di fase 1, negli Stati Uniti, su volontari sani per valutare la sicurezza e la farmacocinetica di MA-0211, e definire il dosaggio da utilizzare nell'uomo. Prima di poter avviare la sperimentazione clinica deve essere presentata la domanda di autorizzazione come "Investigational New Drug (IND)" alla Food and Drug Administration (FDA) per l'uso di MA-0211 negli esseri umani.

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

La ricerca preclinica è stata eseguita e finanziata da Mitobridge negli Stati Uniti. L'azienda giapponese Astellas Pharma, che a dicembre 2017 ha acquisito Mitobridge, finanzia e condurrà lo studio clinico in un unico centro negli Stati Uniti.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

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



## **EPICATECHINA -Fase 1/2**

*Stati Uniti*

L'Epicatechina è uno dei flavonoidi presenti nel cioccolato fondente. Agisce mimando l'azione di un ormone, il che determina l'aumento della produzione di nuovi mitocondri nel cuore e nel muscolo stimolando, contemporaneamente, la rigenerazione del tessuto muscolare. La Company statunitense Cardero Therapeutics sta guidando il potenziale impiego di questa molecola e di una sua variante più potente denominata (+) - epicatechina, nella distrofia muscolare di Duchenne e Becker.

### **Quali sono i dati preliminari?**

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

### **In che fase sono gli studi clinici, qual è l'obiettivo e dove si svolgono?**

#### **❖ Studio clinico in pazienti DMD non deambulanti**

Si tratta di uno studio clinico di fase 1/2, in aperto, con (+) - epicatechina finalizzato a valutare la sicurezza del trattamento e di individuare il dosaggio ottimale della molecola da utilizzare in futuri trial clinici attraverso la quantificazione di biomarcatori presenti nel sangue dei partecipanti al trial. Lo studio è in fase di reclutamento e coinvolgerà 15 pazienti DMD, di età compresa tra gli 8 e 17 anni, non deambulanti, non in trattamento con steroidi o in trattamento stabile con steroidi da almeno tre mesi, e con una disfunzione cardiaca pre-sintomatica. I partecipanti saranno suddivisi in tre gruppi e riceveranno (+)-epicatechina ad uno dei tre dosaggi stabiliti (50mg/die; 75mg/die; 150mg/die) per un periodo di 8 settimane. Lo studio si svolge alla University of California-Davis negli Stati Uniti.

#### **❖ Studio di estensione nei pazienti BMD**

Si tratta dell'estensione in aperto del precedente studio pilota condotto nei pazienti affetti da distrofia muscolare di Becker con (-)- epicatechina. Il trial coinvolgerà fino a 10 pazienti BMD e avrà una durata di 48 settimane. Durante lo studio i partecipanti assumeranno (-)- epicatechina ad un dosaggio di 100mg/die. Lo studio si svolge alla University of California-Davis negli Stati Uniti.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.carderorx.com](http://www.carderorx.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02964377, NCT03236662) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **RIMEPORIDE – Fase 1**

*Regno Unito, Spagna, Francia, Italia*

Rimeporide è una molecola sperimentale che agisce sui meccanismi che controllano la quantità di ioni sodio e calcio presenti nella cellula. Nei pazienti DMD l'assenza di distrofina causa un accumulo di calcio intracellulare che induce la morte delle cellule muscolari. Contrastando l'ingresso di questi ioni si limiterebbe quindi la degenerazione. Lo sviluppo clinico di Rimeporide nella distrofia muscolare di Duchenne è guidato dall'organizzazione svizzera EspeRare foundation.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Studi preclinici sono stati condotti in modelli animali di distrofia muscolare di Duchenne e di insufficienza cardiaca. Il trattamento con Rimeporide ha evidenziato un effetto cardioprotettivo determinando una riduzione della fibrosi cardiaca. Inoltre, poiché il meccanismo di azione della molecola si basa sull'inibizione di un trasportatore di ioni presente in tutte le cellule, l'impiego di Rimeporide potrebbe avere un effetto anche sul muscolo scheletrico e il diaframma, oltre che sul cuore.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio clinico di fase 1, in aperto, con dosaggi multipli crescenti di Rimeporide, che mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica relative alla somministrazione della molecola sperimentale in pazienti deambulanti DMD.

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

Lo studio coinvolge 20 pazienti con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne di età compresa tra i 6 e i 14 anni, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e in grado di camminare almeno 75 metri al test del cammino dei 6 minuti (6MWT).

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

Lo studio clinico ha una durata totale di quattro settimane. I partecipanti saranno suddivisi in 4 sottogruppi (5 pazienti in ogni gruppo) e assumeranno Rimeporide tre volte al giorno al dosaggio assegnato.

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

Lo studio è finanziato dalla Fondazione EspeRare e si svolge nel Regno Unito, in Francia, Spagna e Italia. In Italia il centro clinico coinvolto è l'Ospedale San Raffaele di Milano.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.esperare.org/en](http://www.esperare.org/en), [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT02710591) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **VAMOROLONE - Fase 2a**

*Stati Uniti, Canada, Israele, Regno Unito*

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

### **Quali sono i dati preliminari?**

Nel 2015 è stato condotto uno studio clinico di fase 1, in 86 volontari sani adulti, che ha dimostrato che vamorolone è sicuro e ben tollerato.

### **In che fase sono gli studio e qual è l'obiettivo?**

Uno studio di fase 2a (denominato VBP15-002), in aperto, con dosaggio crescente di vamorolone, si è concluso a fine 2017 ed è attualmente in corso lo studio di estensione (denominato VBP15-003). Questi studi hanno lo scopo di valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia di vamorolone.

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

Sono stati arruolati 48 pazienti con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, di età compresa tra i 4 e i 7 anni, che non hanno mai assunto steroidi.

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

Nella fase 2a i 48 partecipanti sono stati suddivisi in 4 gruppi, ciascuno dei quali ha ricevuto un diverso dosaggio di vamorolone per 2 settimane. Gli stessi pazienti sono poi passati nello studio di estensione per la somministrazione della molecola sperimentale per altre 24 settimane.

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

Lo studio è finanziato da ReveraGen BioPharma e da partnership pubbliche e private, tra cui diverse associazioni di pazienti inclusa l'associazione Parent Project statunitense (PPMD). A novembre 2016 Actelion Ltd ha ottenuto un'opzione esclusiva di licenza per vamorolone. Lo studio si svolge negli Stati Uniti, in Canada, Israele e Regno Unito.

### **Quali saranno i prossimi passi?**

ReveraGen sta pianificando uno studio clinico di fase 2b (denominato VBP15-004) che coinvolgerà 100 bambini DMD, di età compresa tra i 4 e i 7 anni, e che non hanno mai assunto steroidi. Lo studio sarà randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, e includerà un gruppo trattato con il prednisone. L'obiettivo è di valutare diversi dosaggi di vamorolone per 6 mesi, stabilirne l'efficacia e determinare se è in grado di indurre meno effetti collaterali rispetto al prednisone. Dopo questo studio è poi prevista una fase di estensione, di altri 6 mesi, in cui tutti i partecipanti assumeranno vamorolone. Secondo le previsioni, il trial coinvolgerà diversi Paesi tra cui anche l'Italia.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.reveragen.com](http://www.reveragen.com); [www.clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org) (NCT02760264, NCT02760277, NCT03038399) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **EDASALONEXENT - Fase 1/2**

*Stati Uniti*

Edasalonexent, precedentemente nota come CAT-1004, è una molecola sperimentale ad uso orale sviluppata dall'azienda Catabasis Pharmaceuticals. Questa molecola è derivata dalla fusione di due componenti: l'acido salicilico e un acido grasso di tipo omega 3, entrambi con attività anti-infiammatoria. Edasalonexent inibisce la forma attiva di NF-κB, una proteina chiave del processo infiammatorio che agisce promuovendo la degenerazione muscolare, l'infiammazione e la fibrosi, e contrastando la capacità rigenerativa del muscolo.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Gli studi preclinici hanno dimostrato la capacità di edasalonexent di ridurre l'infiammazione e la fibrosi, e di rallentare la degenerazione muscolare stimolandone la rigenerazione. Inoltre, uno studio di fase 1 condotto su 79 volontari sani adulti ha dato buoni risultati sulla sicurezza e sulla tollerabilità del farmaco sperimentale.

### **In che fase è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio clinico di fase 1/2, denominato MoveDMD, finalizzato a valutare la sicurezza e l'efficacia di edasalonexent nei pazienti DMD.

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

Possono partecipare pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, di età compresa tra i 4 e i 7 anni, deambulanti, e non in trattamento con steroidi. Il reclutamento è attualmente chiuso e il trial è in corso.

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

Lo studio è suddiviso in 3 parti.

Per la prima parte è stato condotto un trial di fase 1, in aperto, che ha coinvolto 18 pazienti DMD, ai quali è stato somministrato uno dei tre dosaggi in studio (33mg/Kg/die; 67mg/Kg/die; 100mg/Kg/die) della molecola sperimentale per una settimana. I dati di questa prima fase hanno dimostrato che tutti e tre i dosaggi sono sicuri e ben tollerati, senza effetti collaterali importanti.

La seconda parte dello studio, conclusa ad agosto 2017, si è svolta con un trial di fase 2, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, mirato a valutare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione dei due dosaggi più alti di edasalonexent (67mg/Kg/die; 100mg/Kg/die) per 12 settimane. Per questa parte sono stati arruolati 31 pazienti DMD. I risultati ottenuti confermano la tollerabilità e la sicurezza del farmaco sperimentale e dimostrano miglioramenti clinicamente significativi, dopo 12 settimane di trattamento, nelle valutazioni della funzione muscolare associati ad un rallentamento del declino funzionale. Non sono, invece, stati ottenuti risultati statisticamente significativi dalle MRI eseguite sui pazienti trattati con edasalonexent.

La terza parte, attualmente in corso, rappresenta la fase di estensione in aperto durante la quale tutti i partecipanti (provenienti dalla seconda parte dello studio) sono in trattamento con il dosaggio più alto di edasalonexent (100 mg/Kg/die) per la durata di un anno.

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

Lo studio è finanziato da Catabasis Pharmaceuticals e si svolge in quattro centri clinici negli Stati Uniti.

### **Quali saranno i prossimi passi?**

Catabasis sta pianificando un nuovo studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in rapporto 2:1 (i pazienti che riceveranno il farmaco saranno il doppio di quelli che riceveranno il placebo), per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con edasalonexent per 12 mesi. Il trial arruolerà circa 125 pazienti DMD, di



età compresa tra i 4 e i 7 anni, deambulanti e non in trattamento con steroidi, e si svolgerà probabilmente negli Stati Uniti, in Australia ed in Europa.

**Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.catabasis.com](http://www.catabasis.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02439216) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **FOR DMD - Fase 3**

*Stati Uniti, Canada, Regno Unito, Germania e Italia*

FOR-DMD è l'acronimo per "Finding the Optimum Regimen of Corticosteroids for DMD" ed è uno studio ideato per confrontare tre diversi regimi di somministrazione dei due corticosteroidi usati nella distrofia muscolare di Duchenne, il prednisone (prednisolone) e il deflazacort. Questi farmaci sono simili agli ormoni naturalmente prodotti dalla corteccia delle ghiandole surrenali e agiscono riducendo l'infiammazione e sopprimendo la risposta immunitaria. Nei pazienti Duchenne i corticosteroidi agiscono stabilizzando, o anche migliorando, temporaneamente la forza muscolare, anche se occorre considerare che non tutti i pazienti rispondono al trattamento.

### **Quali sono i dati preliminari?**

I tre regimi prescritti più comunemente nei pazienti DMD, e per i quali è già stata provata l'efficacia sono i seguenti:

- Prednisone somministrato tutti i giorni (0,75mg/Kg/die);
- Prednisone somministrato dieci giorni sì e 10 giorni no (0,75mg/Kg/die);
- Deflazacort somministrato tutti i giorni (0,9mg/Kg/die);

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 mantenimento più a lungo di una buona funzionalità respiratoria e una possibile protezione a livello cardiaco. Tutto questo, però, può essere associato ad effetti collaterali importanti. Quello che, tuttavia, non si sa ancora con certezza è quale sia, tra i regimi proposti, quello in grado di offrire una maggiore efficacia e minori effetti collaterali possibili.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Questo è uno studio clinico di fase 3, multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, nel quale sono messi a confronto i tre diversi regimi di trattamento precedentemente descritti. Lo studio è volto ad avere una migliore comprensione su quale regime di corticosteroidi sia in grado di offrire una maggiore efficacia ed arrecare meno effetti collaterali possibili. I risultati di questo studio serviranno a fornire informazioni più chiare circa il migliore trattamento con steroidi, e la realizzazione di Linee Guida per medici, pazienti e le loro famiglie.

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

È previsto l'arruolamento di 300 pazienti DMD, di età compresa 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 svolge lo studio?**

I partecipanti sono assegnati, in modo casuale, ad uno dei tre gruppi di trattamento. Tutti i bambini completeranno un periodo minimo di trattamento di 3 anni. Tutti i pazienti che entrano nello studio rimarranno in trattamento fino a quando l'ultimo bambino arruolato completerà i 3 anni di trattamento dello studio. Considerato un periodo di arruolamento di circa 2 anni, il trial potrà durare fino a 5 anni per coloro che sono stati arruolati per primi. L'efficacia del trattamento viene valutata attraverso la misura di valutazioni funzionali e la soddisfazione dei bambini e genitori riguardo al trattamento.

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

Questo studio è finanziato dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) degli Stati Uniti, in collaborazione con l'Università di Rochester, l'Università di Newcastle e l'University Medical Center di Friburgo. Il trial si svolge in 33 studi clinici negli Stati Uniti, in Canada, Regno Unito, Germania e Italia.

**Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.for-dmd.org](http://www.for-dmd.org), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT01603407) e il sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **MNK-1411 - Fase 2**

*Stati Uniti*

MNK-1411 è una formulazione sintetica della corticotropina, un ormone dell'ipofisi che controlla l'attività della corteccia delle ghiandole surrenali, sviluppata dall'azienda farmaceutica Mallinckrodt. MNK-1411 agisce attraverso il recettore della melanocortina per stimolare la produzione di cortisolo, un ormone steroideo prodotto dall'organismo che ha importanti azioni tra cui quella antinfiammatoria. MNK-1411 è approvato e commercializzato al di fuori degli Stati Uniti per alcune patologie autoimmuni e infiammatorie, ma non è mai stato testato o approvato per l'uso nei pazienti con DMD. Ad agosto 2016 la statunitense FDA ha concesso la designazione "Fast Track" a MNK-1411 per il trattamento della DMD. A luglio 2017, sempre negli Stati Uniti, MNK-1411 ha ottenuto anche la designazione di farmaco orfano.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Studi preclinici condotti su topi modello per la distrofia muscolare suggeriscono che MNK-1411 è in grado di ridurre i segni dell'infiammazione muscolare e di migliorare l'andatura dei topi. Uno studio clinico di fase 1 è stato successivamente condotto, negli Stati Uniti, su volontari sani e ha dimostrato che la molecola sperimentale è sicura e ben tollerata.

### **In che fase è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio clinico di fase 2, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, finalizzato a valutare la sicurezza e l'efficacia di due dosaggi di MNK-1411. Lo studio è stato avviato a gennaio 2018 ed è in fase di reclutamento.

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

Saranno arruolati 132 pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, di età compresa tra i 4 e gli 8 anni, deambulanti, che non assumono steroidi. Possono partecipare allo studio anche pazienti che sono in trattamento con molecole approvate per il ripristino della distrofina, quali eteplirsen e ataluren. È però necessario che questi pazienti siano in trattamento con una dose stabile da almeno 30 giorni prima della prima somministrazione di MNK-1411 e che questa dose sia mantenuta costante per tutta la durata dello studio.

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

I pazienti arruolati saranno assegnati, in maniera casuale, ai due gruppi che riceveranno la molecola sperimentale (a due diversi dosaggi) o al gruppo che riceverà il placebo. Lo studio prevede due somministrazioni settimanali per via sottocutanea, di uno dei due dosaggi o del placebo, per un totale di 24 settimane. Per ogni partecipante, sarà valutata la funzione motoria mediante diversi test funzionali e la forza muscolare mediante test quantitativi. Dopo le 24 settimane di trattamento, i partecipanti avranno la possibilità di proseguire in uno studio di estensione in aperto durante il quale tutti i pazienti riceveranno MNK-1411 per ulteriori 24 settimane.

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

Lo studio è finanziato da Mallinckrodt Pharmaceuticals e si svolge in due centri clinici negli Stati Uniti. Mallinckrodt sta valutando la possibilità di coinvolgere anche altri Paesi quali Messico, Germania, Belgio e Italia.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.mallinckrodt.com](http://www.mallinckrodt.com), [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) (NCT03400852) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **GIVINOSTAT per la DMD - Fase 2, 3**

*Italia, Spagna, Regno Unito, Germania, Francia, Belgio, Olanda, Stati Uniti, Canada*

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 ad uso orale sviluppato dall'azienda farmaceutica italiana Italfarmaco. Givinostat ha ottenuto la designazione di farmaco orfano sia dall'EMA in Europa che dall'FDA negli Stati Uniti. La FDA ha inoltre concesso la designazione "Fast Track" per givinostat per la DMD.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Il percorso di sviluppo clinico di questa molecola sperimentale per la DMD è iniziato nel 2013 sulla base dei buoni risultati ottenuti in fase preclinica dal gruppo di ricerca di Pier Lorenzo Puri. Gli studi condotti 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 e una riduzione dell'infiammazione e della fibrosi.

### **In che fase sono gli studi clinici, qual è l'obiettivo e dove si svolgono?**

#### **❖ Studio clinico di fase 2**

Si tratta di un trial iniziato a maggio 2013 e attualmente in fase di estensione. Allo studio hanno partecipato 20 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra i 7 e i 10 anni e in trattamento stabile con steroidi. I risultati dello studio, pubblicati a luglio 2016 sulla rivista scientifica "Neuromuscular Disorders", hanno evidenziato che il trattamento con givinostat per 12 mesi è sicuro e ben tollerato. L'analisi delle biopsie effettuate sui pazienti, prima e dopo un anno di trattamento con givinostat, ha evidenziato un aumento della componente muscolare e una riduzione significativa dell'infiammazione e della fibrosi.

Per quel che riguarda lo studio di estensione, che ha lo scopo di valutare la sicurezza, tollerabilità ed efficacia di givinostat a lungo termine, una serie di dati mostrano che givinostat ha un effetto anche sul declino della funzionalità respiratoria. Questa rimane infatti costante durante i 3 anni di trattamento.

Questo studio clinico si è svolto, e si svolge, nel caso dello studio di estensione, solo in Italia in 4 diversi centri clinici: Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma e Policlinico Universitario G. Martino di Messina.

#### **❖ Studio clinico di fase 3**

Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, per la somministrazione di givinostat per 18 mesi. Il trial è stato avviato a giugno 2017 e sarà condotto su 213 pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, di età compresa tra i 6 e i 17 anni deambulanti, e in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi. I pazienti arruolati vengono assegnati, in maniera casuale, 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. L'obiettivo dello studio è di valutare la sicurezza e l'efficacia di givinostat. Saranno analizzati gli effetti di givinostat sul tessuto muscolare a livello strutturale, mediante MRI, e a livello clinico con i test funzionali.

Questo studio clinico si svolgerà in 40 centri clinici in Europa (Italia, Spagna, Regno Unito, Germania, Francia, Belgio, e Olanda), Stati Uniti e Canada. I centri clinici coinvolti in Italia sono: Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, Istituto Gaslini di Genova, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma e Policlinico Universitario G. Martino di Messina.

**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](http://www.italfarmaco.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT01761292 e NCT02851797) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **GIVINOSTAT per la BMD - Fase 2**

*Italia*

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 ad uso orale sviluppato dall'azienda farmaceutica italiana Italfarmaco. Givinostat ha ottenuto la designazione di farmaco orfano sia dall'EMA in Europa che dall'FDA negli Stati Uniti. La FDA ha, inoltre, concesso la "Fast Track designation" per givinostat per la DMD.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Sulla base dei risultati ottenuti dal gruppo di ricerca di Pier Lorenzo Puri con gli studi preclinici su topi modello per la distrofia muscolare, che hanno dimostrato la capacità di givinostat di determinare un aumento dell'area muscolare e una riduzione dell'infiammazione e della fibrosi, nel 2013 è iniziato il percorso di sviluppo clinico di givinostat per la Duchenne. I buoni risultati ottenuti dai trial clinici di fase 2 su pazienti DMD hanno permesso di avviare, a fine 2017, una sperimentazione clinica anche per la distrofia muscolare di Becker.

### **In che fase è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio clinico di fase 2 randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo per la somministrazione di givinostat per 12 mesi. L'obiettivo principale dello studio è valutare gli effetti istologici di givinostat, ovvero l'impatto del trattamento sulla struttura e composizione del tessuto muscolare dei pazienti Becker. Il trial valuterà anche la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di givinostat.

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

Saranno arruolati 48 pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Becker, di età compresa tra i 18 e i 60 anni, deambulanti, che non siano in trattamento farmacologico o, se sono in trattamento con steroidi e/o farmaci cardiaci, che lo siano in maniera stabile da almeno 6 mesi.

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

I pazienti arruolati vengono assegnati, in maniera casuale, 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 12 mesi. Il trial prevede due biopsie muscolari che saranno eseguite in tutti i partecipanti a inizio studio e al termine dei 12 mesi di trattamento.

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

Lo studio clinico è sponsorizzato da Italfarmaco con il sostegno della Regione Lombardia nell'ambito del programma operativo regionale 2014-2020 obiettivo "Investimenti in favore della crescita e dell'occupazione". Lo studio si svolge in un unico centro clinico in Italia: l'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.italfarmaco.com](http://www.italfarmaco.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03238235) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).



## **PAMREVLUMAB (FG-3019) - Fase 2**

*Stati Uniti*

Pamrevlumab (FG-3019) è una molecola sperimentale sviluppata per contrastare la fibrosi. Questa molecola blocca l'azione del fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF), proteina che stimola la deposizione di tessuto fibrotico e che riduce la capacità che ha il tessuto muscolare danneggiato di ripararsi. Lo sviluppo clinico di pamrevlumab nella distrofia muscolare di Duchenne è guidato dall'azienda statunitense FibroGen.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Il potenziale terapeutico di pamrevlumab per la distrofia muscolare di Duchenne è stato valutato in studi preclinici condotti nel topo modello mdx. I risultati hanno mostrato una riduzione del danno muscolare e della fibrosi, e un aumento della funzionalità muscolare nei topi trattati. Studi clinici per valutare la sicurezza di pamrevlumab sull'uomo sono stati invece condotti in pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica e tumore del pancreas. Questi indicano che la molecola è sicura e ben tollerata.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio clinico di fase 2, condotto in aperto senza placebo, e attualmente in corso. Oltre alla sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica, lo studio esaminerà anche l'efficacia del trattamento valutando il suo effetto sulla forza muscolare e sulla funzionalità respiratoria e cardiaca.

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

Allo studio partecipano 22 ragazzi con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, di età superiore ai 12 anni, non deambulanti (in carrozzina da almeno di 5 anni), in terapia con steroidi da almeno 6 mesi al momento dello screening e in dosaggio stabile da almeno 3 mesi.

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

Ogni paziente riceve pamrevlumab al dosaggio di 35mg/kg ogni due settimane mediante somministrazione intravenosa per un periodo che può andare fino a 156 settimane.

Quando i primi 10-12 partecipanti allo studio avranno completato un anno di trattamento, sarà condotta un'analisi intermedia in cui verrà valutata la possibilità di aumentare il numero dei pazienti arruolati fino a 32 partecipanti.

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

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

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.fibrogen.com](http://www.fibrogen.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02606136) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)





## **HT-100 - Fase 1/2**

*Stati Uniti*

HT-100 è un alofuginone idrobromuro a lento rilascio sviluppato dalla biotech americana Akashi Therapeutics. Si tratta di una molecola, ad uso orale, che inibisce il processo fibrotico del muscolo e stimola direttamente la rigenerazione della fibra muscolare. Potrebbe essere usata in combinazione con altri approcci terapeutici.

### **Quali sono i dati preliminari?**

Lo sviluppo clinico di HT-100 per la Duchenne ha avuto un percorso tortuoso dovuto alle ripetute interruzioni dei trial. 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, però, lo studio è stato sospeso a causa di effetti collaterali importanti insorti in uno studio tossicologico condotto in parallelo su modello animale con dosaggi elevati della molecola.

A giugno 2014 l'FDA ha dato il via libera per la ripresa del trial che è stato poi nuovamente sospeso in seguito a un grave evento avverso, con un esito purtroppo fatale, per un bambino in trattamento con il dosaggio elevato di HT-100. Un'analisi di tutti i dati disponibili del trial e degli studi su animali modello ha evidenziato che l'effetto tossico della molecola sperimentale è scaturito dalla sua combinazione con un farmaco usato come antiemetico per nausea e vomito.

Nel 2017 Akashi Therapeutics ha reso noti i dati ottenuti sui 16 pazienti che hanno partecipato allo studio clinico e che hanno assunto la molecola sperimentale, in modo continuativo, dai 10 ai 18 mesi. I risultati dimostrano che HT-100 incrementa la forza e la funzionalità muscolare, migliora la funzionalità respiratoria e induce la produzione di utrofina.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Sulla base dei dati raccolti da Akashi, l'FDA ha autorizzato l'avvio di un nuovo trial per la Duchenne con l'utilizzo di un nuovo protocollo, che esclude il possibile utilizzo di farmaci antiemetici e che prevede la somministrazione della molecola ad un basso dosaggio.

È in avvio un piccolo trial di fase 1/2 - denominato HALO DMD 04 - della durata di 21 giorni su 6 pazienti Duchenne, deambulanti e non, per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di HT-100 a basso dosaggio. Il trial coinvolgerà un unico centro clinico negli Stati Uniti e verranno arruolati, preferenzialmente, pazienti che hanno partecipato allo studio precedente.

Se tutto andrà bene, Akashi proseguirà con uno studio clinico di fase 2 (HALO-DMD-05), di tipo randomizzato e controllato con placebo, della durata di un anno, per valutare la sicurezza e l'efficacia di HT-100.

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

Lo studio clinico è finanziato e condotto da Akashi Therapeutics (precedentemente Halo Therapeutics, LLC). Lo studio è stato inoltre finanziato da diverse associazioni di pazienti tra cui Parent Project statunitense (PPMD). Il trial si svolgerà in un solo centro clinico negli Stati Uniti.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

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



## **CAP-1002 - Fase 1/2**

*Stati Uniti*

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. CAP-1002 ha ottenuto la designazione di farmaco orfano, e a luglio 2017 la statunitense FDA (Food and Drug Administration) ha concesso anche la designazione di "Rare Pediatric Disease".

### **Quali sono i dati preliminari?**

Questa strategia è stata già sperimentata nell'ambito di studi clinici che hanno coinvolto pazienti colpiti da grave arresto cardiaco o con disfunzioni cardiache successive ad infarto, fornendo in entrambi i casi risultati incoraggianti. Inoltre è stata valutata anche nel topo modello per la distrofia muscolare, nel quale ha mostrato un miglioramento della funzionalità cardiaca e della performance fisica.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio clinico di fase 1/2 - denominato HOPE-Duchenne (Halt cardiomyopathy progression in Duchenne) - randomizzato in aperto, della durata di un anno. Lo scopo dello studio è valutare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento somministrato attraverso una singola dose per infusione nelle arterie coronarie dei pazienti DMD con cardiomiopatia. Lo studio determinerà anche l'efficacia del trattamento rispetto alla presenza di tessuto fibrotico nel cuore e alla funzionalità cardiaca e muscolare.

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

Sono stati arruolati 25 ragazzi Duchenne di età superiore ai 12 anni, sia deambulanti che non, in terapia stabile con steroidi da almeno 6 mesi e che hanno una cardiomiopatia con una fibrosi del ventricolo sinistro in almeno quattro segmenti e una frazione di eiezione  $\geq 35\%$ .

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

Durante lo studio la metà dei partecipanti (13 pazienti) ha ricevuto la terapia con CAP-1002 attraverso la somministrazione delle cellule nelle tre arterie coronarie, mentre l'altra metà rappresenta il gruppo di controllo.

A novembre 2017 sono stati presentati i risultati a 12 mesi dello studio, i quali hanno evidenziato che CAP-1002 è sicuro e ben tollerato. Sono stati anche osservati miglioramenti significativi e duraturi nella struttura (una riduzione della fibrosi) e nella funzione cardiaca nei ragazzi e giovani adulti Duchenne in uno stadio avanzato della patologia. Inoltre, gli effetti benefici sono stati osservati anche nel tessuto muscolare scheletrico con un miglioramento della funzionalità degli arti superiori.

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

Lo studio è finanziato da Capricor Therapeutics e si svolge in tre diversi centri clinici negli Stati Uniti.

### **Quali saranno i prossimi passi?**

Capricor sta pianificando un nuovo trial - denominato HOPE2 - da avviare nel primo trimestre del 2018. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, per valutare una nuova formulazione di CAP-1002, sviluppata per la somministrazione per via sistemica, sulla funzionalità dei muscoli scheletrici e cardiaci. Il trattamento per via sistemica, permetterà di testare somministrazioni ripetute e con dosi più elevate.

**Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.capricor.com](http://www.capricor.com) e [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT02485938) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)



## **EPLERENONE vs SPIRONOLATTONE - Fase 3**

*Stati Uniti*

L'eplerenone, un diuretico che agisce lasciando inalterati i livelli di potassio, e lo spironolattone, un composto steroideo sintetico, sono farmaci generici ad uso orale che vengono utilizzati per alcune patologie cardiache. L'eplerenone e lo spironolattone sono molecole che hanno un meccanismo di azione simile: contrastano l'attività dell'aldosterone, un ormone prodotto dalle ghiandole surrenali che svolge un ruolo chiave nella regolazione della pressione sanguigna.

### **Quali sono i dati preliminari?**

È stato condotto uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, su 42 pazienti Duchenne, dai 7 anni in su, per la somministrazione per 12 mesi di eplerenone in aggiunta ai farmaci per la prevenzione cardiaca. Su questi 42 pazienti, 11 hanno poi proseguito in un trial di estensione in aperto per la valutazione di eplerenone somministrato a lungo termine (24 mesi). I dati hanno dimostrato che l'eplerenone è sicuro ed ha un effetto cardioprotettivo, rallentando il declino della funzionalità cardiaca, soprattutto se utilizzato in giovane età. Sulla base di questi risultati è stato avviato un trial per mettere a confronto l'effetto di questa molecola con quello esercitato dallo spironolattone.

### **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è l'obiettivo?**

Si tratta di uno studio clinico di fase 3, randomizzato e in doppio cieco, per confrontare l'effetto di eplerenone e spironolattone nel preservare la funzionalità cardiaca e polmonare nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

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

Sono stati arruolati 52 pazienti con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, di età superiore ai 7 anni, non in trattamento con steroidi e che non assumono eplerenone o spironolattone.

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

I partecipanti sono assegnati, in maniera casuale, al gruppo che riceve eplerenone o a quello che riceve spironolattone e assumono il farmaco una volta al giorno per 12 mesi. Tutti i pazienti effettueranno una MRI cardiaca e i test di valutazione funzionale polmonare all'inizio dello studio e dopo 12 mesi di trattamento. I risultati dello studio sono attesi per la fine del 2018.

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

Lo studio è finanziato dal National Institutes of Health (NIH) e si svolge in sei centri clinici negli Stati Uniti.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni?**

Le informazioni sono disponibili sul sito [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) (NCT02354352) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

## GLOSSARIO

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

**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 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 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 d'esclusione sono le caratteristiche che escludono un individuo dalla partecipazione a uno studio. Inoltre, tuteleranno 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. Ad 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 ad 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 predicono 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 ad 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 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.

**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:** ad 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.

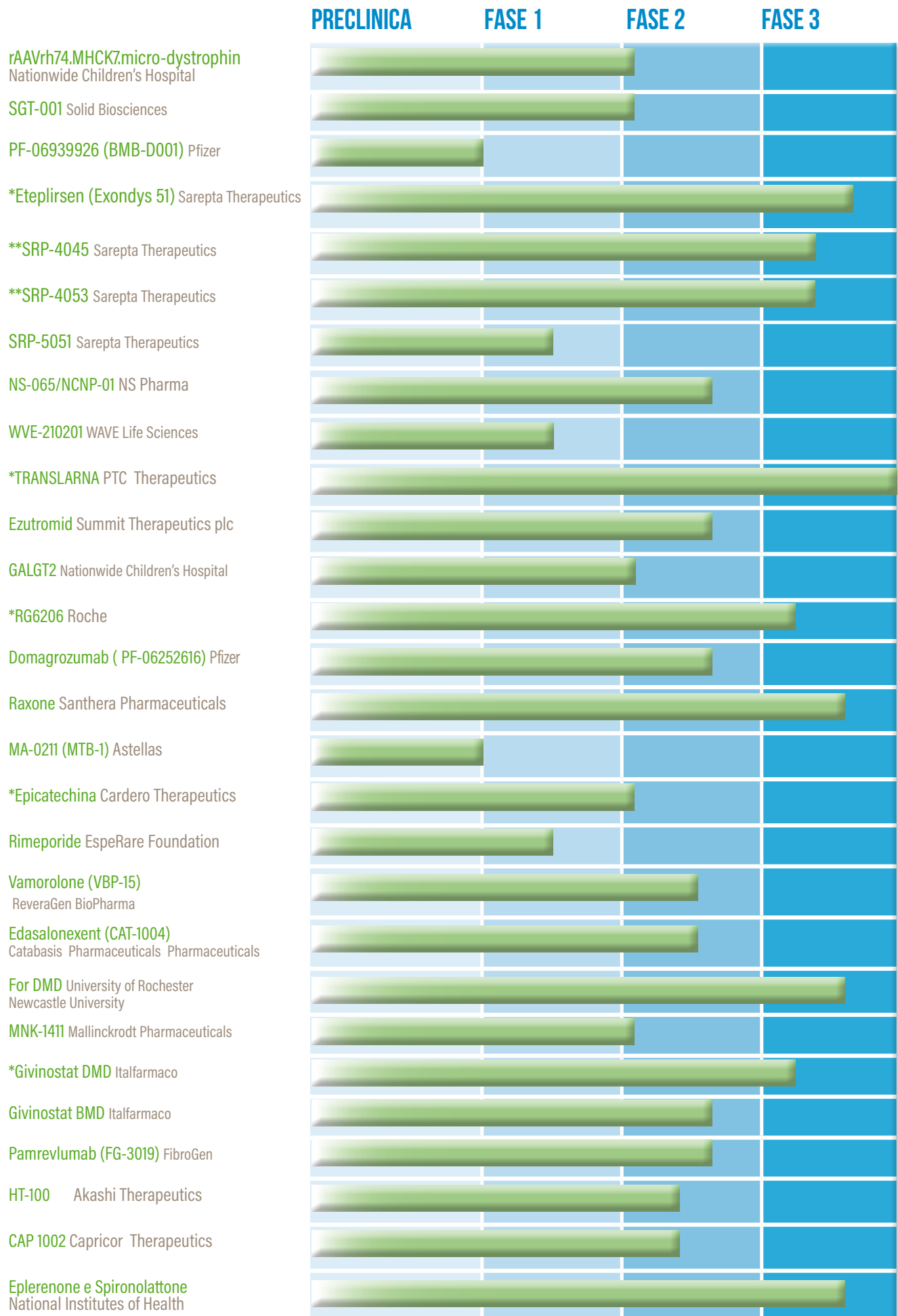
**Tossicologia:** la scienza che studia i meccanismi con i quali molecole, sostanze chimiche o agenti fisici producono effetti dannosi nei sistemi biologici. Ne valuta il grado di tossicità per poter definire il margine di sicurezza e l'entità del rischio derivante dall'esposizione. Il principale parametro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



## LE FASI DI AVANZAMENTO DEI TRIAL CLINICI



\* La molecola è coinvolta in diversi studi clinici. La barra di avanzamento fa riferimento allo studio in fase più avanzata.

\*\* La barra di avanzamento fa riferimento allo studio ESSENCE.



Contenuti a cura di:  
*Francesca Ceradini, Fernanda De Angelis,  
Mariateresa Moscato, Rossella Sgarbanti*

Grafica a cura di:  
*Aurora Giacalone*



**Duchenne  
Parent  
Project**  
ONLUS

NUMERO VERDE 800 943 333  
tel. 06 66182811 - fax 06 66188428  
[www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)  
[associazione@parentproject.it](mailto:associazione@parentproject.it)

**SEGUICI SU**

