



Duchenne
Parent
Project
aps

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 aps

aggiornato a febbraio 2021



**Tante strade
di ricerca
verso un'unica
direzione**

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

LEGENDA STRATEGIE:



terapia genica



exon skipping



strategia per Non Senso



induzione utrofina



promuovere la crescita muscolare e contrastare la degenerazione



la via dei mitocondri



combattere l'infiammazione



combattere la fibrosi



Contrastare il deficit cardiaco



mutazione specifico

	MOLECOLA/TERAPIA	PROMOTORE SVILUPPO CLINICO	PAG	
▶	SRP-9001	Sarepta Therapeutics	8	
	SGT-001	Solid Biosciences	9	
	PF-06939926	Pfizer	10	
	DMD04	University of Manchester, G. Cossu	11	
	AT702	Audentes	12	
	scAAV9.U7.ACCA	Nationwide Children's Hospital	13	
▶	Eteplirsén (EXONDYS 51)	Sarepta Therapeutics	14	
	Casimersén	Sarepta Therapeutics	16	
	GOLODIRSEN (VYONDYS 53)	Sarepta Therapeutics	17	
	SRP-5051	Sarepta Therapeutics	19	
	Viltolarsén (VILTEPSO)	NS Pharma	20	
▶	Ataluren (Translarna)	PTC Therapeutics	21	
	Givinostat DMD	Italfarmaco	23	
	Givinostat BMD	Italfarmaco	24	
▶	EDG-5506	Edgewise Therapeutics	25	
	CAP-1002	Capricor Therapeutics	26	
	Idebenone	Santhera Pharmaceuticals	27	
▶	EPM-01	Epirium Bio	28	
	Vamorolone	ReveraGen BioPharma	29	
▶	Edasalonexent	Catabasis Pharmaceuticals	30	
	ForDMD	University of Rochester, R. Griggs Newcastle University, K. Bushby	31	
	Tamoxifen	University Children's Hospital Basel	32	
▶	Pamrevlumab	FibroGen	33	
▶	Ifetroban	Cumberland	34	

LEGENDA STATUS TRIAL:



deambulante



non deambulante



trial in preparazione



trial in reclutamento



trial in corso



trial concluso



in Italia



farmaco approvato



trial interrotto

Introduzione

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

Si ripongono grandi speranze nei trial clinici, specialmente quando il trattamento che viene proposto potrebbe migliorare la funzione, la prognosi e la qualità di vita. Siamo fortunati a trovarci in un momento in cui le speranze crescono, sono sempre più numerose le strategie studiate e in corso di sperimentazione per la DMD e BMD. Ma molte famiglie si trovano a vivere l'esperienza della partecipazione a uno studio clinico come un giro sulle montagne russe, alternando entusiasmo, ansia e frustrazione.

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

Ricordate:

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

Allora perché dovrei pensare di partecipare a uno studio clinico?

Anche se un beneficio personale non può mai essere garantito durante una sperimentazione clinica, ve ne sono altri che vanno considerati. Tra questi la possibilità di avere un ruolo attivo nella cura della tua salute (o in quella di tuo figlio), di avere l'accesso a nuovi trattamenti sperimentali prima che vengano resi disponibili su larga scala e di essere seguiti in maniera scrupolosa da medici specialisti. Inoltre, partecipare a un trial vuol dire soprattutto contribuire personalmente ad accelerare la ricerca e a migliorare la comprensione della DMD/BMD.

IL PERCORSO DI UN TRIAL CLINICO

Il termine "trial" in inglese significa "collaudo", "prova", "esperimento", e viene usato anche in italiano - seguito dal termine "clinico" - per indicare il percorso di sviluppo di un farmaco o di un approccio terapeutico. Il trial clinico è un protocollo di sperimentazione condotta sugli esseri umani che ha lo scopo di determinare l'efficacia e i possibili effetti collaterali di un farmaco o di una terapia.

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

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

LA FASE 1: nel caso dei farmaci orfani viene compiuta su un numero molto ristretto di volontari sani o di pazienti, che devono precedentemente firmare una dichiarazione di "consenso informato". In questo stadio della sperimentazione per il trattamento si utilizzano dosi molto basse, aumentandole gradualmente. L'obiettivo è determinare il meccanismo d'azione, le vie di metabolizzazione e di eliminazione del farmaco dall'organismo (farmacocinetica) e se la terapia è ben tollerata e sicura. A questo livello, gli studi hanno scopi conoscitivi e non terapeutici. Consentono di stabilire analogie e differenze con i dati rilevati negli studi preclinici sugli animali, e di fornire importanti elementi di predittività sull'attività terapeutica e sulla posologia da impiegare nell'uomo.

La fase 1 dura circa 1-2 anni. Se i risultati sono buoni e le agenzie regolatorie danno l'autorizzazione si passa alla sperimentazione di fase 2 per valutare l'efficacia.

LA FASE 2: in questa fase si procede su un numero sempre ristretto di pazienti che firmano anch'essi il consenso alla sperimentazione. Generalmente a gruppi diversi si somministrano dosi differenti del farmaco o della terapia in esame per determinare la dose più adatta in grado di esercitare effetti terapeutici senza causare danni collaterali. Si delinea così il profilo farmacodinamico (rapporto dose-effetto). I criteri di arruolamento al trial sono molto precisi e restrittivi, vengono selezionati pazienti con caratteristiche cliniche il più possibile omogenee per ridurre al minimo le variabilità di risposta alla terapia sperimentale. Gli studi di fase 2 possono essere divisi in **fase 2a** - studi orientativi, in pazienti accuratamente selezionati, finalizzati all'identificazione del "range" di dosi attive e della posologia ottimale tollerabili - e **fase 2b** - studi controllati in doppio cieco, in cui il trattamento sperimentale è messo a confronto con placebo o altre terapie di riconosciuta efficacia al fine di dimostrarne il vantaggio terapeutico. Gli studi di fase 2b sono finalizzati alla conferma delle dosi terapeutiche, della posologia ottimale e della sicurezza.

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

LA FASE 3: questa fase ha come scopo la verifica su un numero più grande di pazienti dei dati emersi in fase 2 per una più accurata determinazione della sicurezza ed efficacia terapeutica. Costituisce la fase più estesa e rigorosa di tutto il processo. Il trattamento è messo a confronto con placebo o altre terapie di riconosciuta efficacia. Si 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.

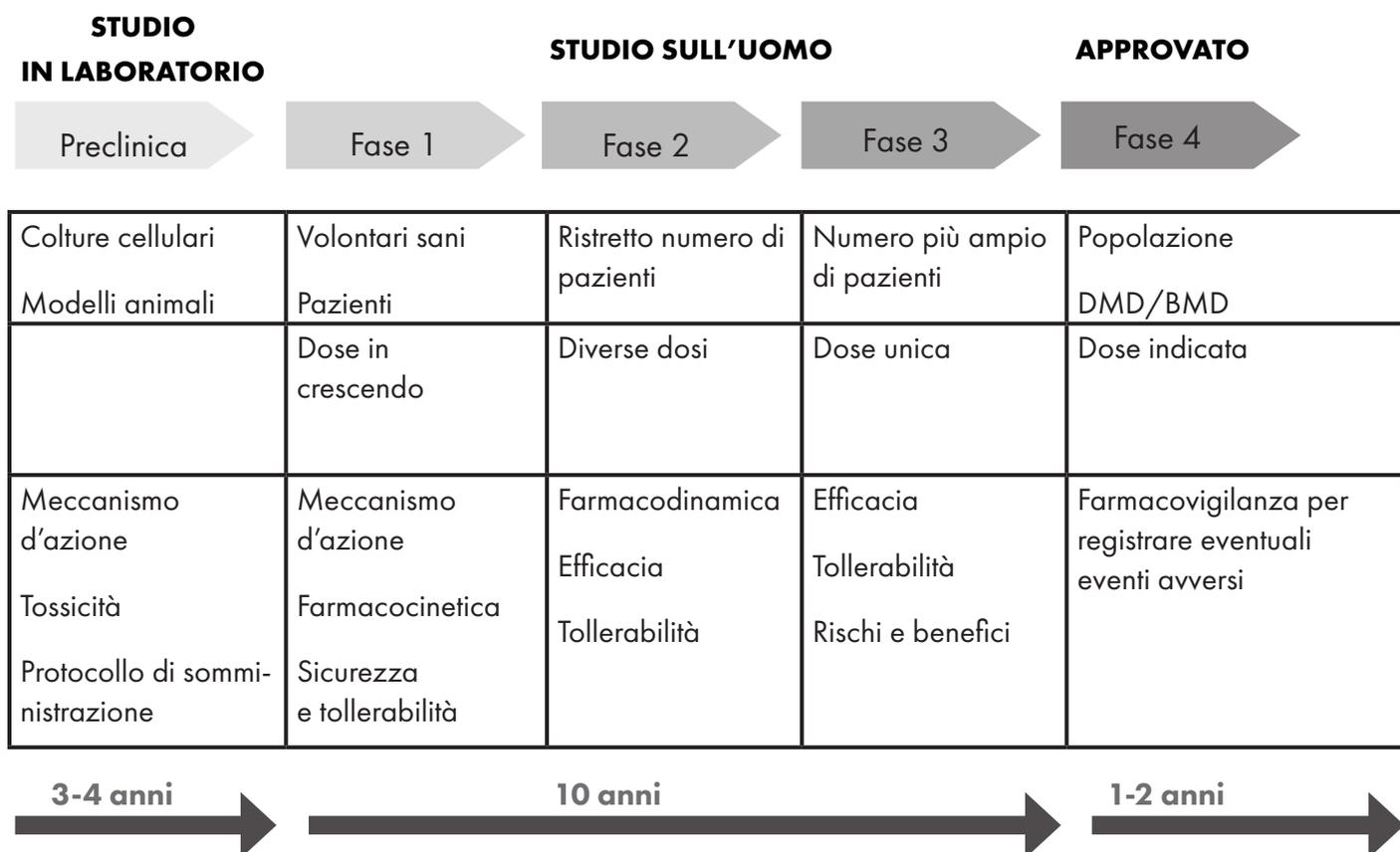
La durata della fase 3 è di circa 3-4 anni. Se la terapia supera questa fase viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio all'agenzia regolatoria deputata.

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 Stati Uniti una malattia è considerata rara quando non supera la soglia di prevalenza dello 0,08%; in Giappone invece si definisce rara una patologia che comprende meno di 50.000 casi (4 ogni 10.000 casi). La bassa prevalenza non significa però che le persone con una malattia rara (MR) siano poche. Si stima che il fenomeno colpisca milioni di persone in Italia e decine di milioni in tutta Europa. Del resto, il numero di MR conosciute e diagnosticate oscilla tra le 7.000 e le 8.000. Si tratta di una cifra che cresce con il progredire della scienza e, in particolar modo, con i progressi della ricerca nel campo della genetica e della diagnostica. Si stima che il numero complessivo dei pazienti affetti dalle malattie rare sia 30 milioni in Europa, di cui circa più di 1 milione in Italia (anche se l'assenza di dati esaustivi sulla popolazione dei malati rari ne rende difficile una stima precisa) e 25 milioni negli Stati Uniti.

I FARMACI ORFANI

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

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

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

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

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

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



terapia genica

SRP-9001 micro-distrofina - Fase 1, 1/2a, 2 | Stati Uniti



mutazione specifico

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 insieme a Sarepta Therapeutics, punta a consentire la produzione di una forma più piccola ma funzionale della proteina distrofina, denominata microdistrofina, nei pazienti DMD. A dicembre del 2019 l'azienda Roche ha acquisito da Sarepta Therapeutics i diritti commerciali esclusivi per SRP-9001 al di fuori degli Stati Uniti.



DMD



deambulante

Studio clinico di fase 1 (SRP-9001-103) – in reclutamento

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



trial in reclutamento



trial in corso

Partecipanti: 10 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra i 4 e i 7 anni in trattamento stabile con steroidi.

Come si svolge lo studio: Ogni paziente riceverà una singola somministrazione di SRP-9001 nel flusso sanguigno e sarà seguito per un periodo complessivo pari a 260 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Studio clinico di fase 1/2 (SRP-9001-101) – in corso

È uno studio in aperto che mira a valutare la sicurezza, l'attività biologica e l'efficacia di SRP-9001 somministrata per via sistemica (intravenosa) nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne e i livelli di espressione della microdistrofina. **Partecipanti:** 4 pazienti DMD con diagnosi genetica di duplicazione, delezione o mutazione di stop, comprese tra gli esoni 18 e 58 e di età compresa tra i 4 e i 7 anni, in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi.

Come si svolge lo studio: Ogni paziente riceverà una singola somministrazione di SRP-9001 nel flusso sanguigno al dosaggio di 2E14 vg/kg. I partecipanti saranno monitorati per 2 anni.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Studio clinico di fase 2 (SRP-9001-102) – in corso

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

Partecipanti: 41 pazienti DMD tra i 4 e i 7 anni in trattamento stabile con steroidi.

Come si svolge lo studio: Lo studio è diviso in 3 parti. Nella parte 1 i partecipanti riceveranno SRP-9001 o il placebo e saranno seguiti per un periodo di 48 settimane. Nella parte 2 i pazienti inizialmente trattati con il placebo riceveranno SRP-9001, mentre quelli che avevano ricevuto la terapia genica saranno trattati con il placebo. Al termine di ulteriori 48 settimane è previsto un periodo di estensione in aperto (parte 3) dello studio. Ogni partecipante sarà seguito per un periodo complessivo pari a 5 anni.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Studio clinico di fase 3 - in pianificazione

Sarepta pianifica di avviare uno studio globale di fase 3 multicentrico, in doppio cieco e controllato con il placebo. I dettagli di questo studio saranno inseriti nel sito www.clinicaltrial.gov.

Chi finanzia questi studi?

Lo studio di fase 1/2 è finanziato e condotto dal Nationwide Children's Hospital, anche grazie ad un accordo di ricerca con l'azienda statunitense Sarepta Therapeutics. Il trial è stato, inoltre, finanziato da diverse associazioni di pazienti tra cui Parent Project statunitense (PPMD). Lo studio di fase 1 e quello di fase 2 sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.sarepta.com, www.clinicaltrials.gov (NCT04626674, NCT03375164 e NCT03769116) e sul sito di Parent Project 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 con distrofia muscolare di Duchenne.

studio CLINICO di fase 1/2 (Studio IGNITE DMD) - in corso, in reclutamento

Si tratta di uno studio in aperto, 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.

Partecipanti: 16 pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 17 anni, deambulanti e non, e in terapia stabile con steroidi da almeno 6 mesi.

Come si svolge lo studio: Il protocollo attuale dello studio prevede il trattamento con SGT-001 di tutti i pazienti reclutati successivamente a giugno 2019. I 4 pazienti reclutati prima di questa data seguono invece il protocollo iniziale del trial che prevede l'assegnazione casuale dei partecipanti al gruppo di trattamento o al gruppo di controllo. I pazienti del gruppo di trattamento ricevono una singola somministrazione sistemica (per via intravenosa) di SGT-001 e vengono monitorati per 5 anni. I pazienti del gruppo di controllo, che continuano a soddisfare i criteri di inclusione, ricevono il trattamento dopo un anno di partecipazione allo studio.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questo studio?

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.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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



terapia genica



DMD



deambulante



non deambulante



trial in corso



terapia genica

PF-06939926 - Fase 1b, 3 | Italia, Spagna, Israele, Stati Uniti



deambulante

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.

STUDIO CLINICO DI FASE 1b - in corso, in reclutamento



non deambulante

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



trial in corso

Partecipanti: 30 pazienti con una diagnosi di DMD di età superiore ai 4 anni, deambulanti e non deambulanti e in terapia stabile giornaliera con steroidi da almeno 3 mesi.



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

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 (Studio CIFFREO) - in reclutamento

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

Partecipanti: 99 pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 7 anni, deambulanti e in terapia stabile giornaliera con steroidi.

Come si svolge lo studio: I pazienti saranno divisi in due gruppi, due terzi dei partecipanti riceveranno una singola somministrazione di PF-06939926 mentre il restante terzo sarà trattato con il placebo. Dopo un anno dal trattamento i pazienti del gruppo placebo potranno ricevere PF-06939926, mentre quelli che avevano ricevuto la terapia sperimentale saranno trattati con il placebo. Tutti i partecipanti saranno seguiti per un periodo complessivo pari a 5 anni.

Dove si svolge lo studio: Italia, Spagna, Israele. In Italia i centri clinici coinvolti sono il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Pfizer.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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

DMD04 - Fase 1/2a | Regno Unito

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

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2a - in preparazione

Si tratta di uno studio clinico di fase 1/2a in aperto, randomizzato, che non è ancora stato avviato.

Partecipanti: 5 pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, non deambulanti, che abbiano una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 e che incontrino i criteri di eleggibilità.

Come si svolge lo studio: Lo studio si svolgerà in due fasi. La prima fase prevede il trattamento mediante iniezione diretta nel muscolo del piede delle cellule del paziente stesso precedentemente isolate dal contro-laterale e corrette con il piccolo RNA prodotto dal vettore lentivirale. Dopo tre mesi, la quantità di distrofina prodotta sarà analizzata. Nel caso essa risulti uguale o superiore al 10% del livello espresso in un muscolo sano, le cellule saranno iniettate anche nei muscoli del pollice della mano dominante.

Dove si svolge lo studio: Manchester.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato dalla Wellcome-Trust.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Si possono ottenere ulteriori informazioni scrivendo direttamente a: giulio.cossu@manchester.ac.uk.



exon skipping



terapia genica



mutazione specifico



DMD



non deambulante



trial in preparazione



exon skipping



terapia genica



mutazione specifico



trial in

preparazione

AT702 – Fase 1,2

AT702, sviluppato da Audentes Therapeutics in collaborazione con il Nationwide Children's Hospital, è una strategia che utilizza un virus AAV per trasferire un antisenso disegnato per indurre lo skipping dell'esone 2. L'approccio è potenzialmente applicabile a pazienti con distrofia muscolare di Duchenne con una duplicazione dell'esone 2 o mutazioni comprese tra gli esoni 1 e 5. A dicembre 2019 è stato siglato un accordo con Astellas Pharma per l'acquisizione di Audentes Therapeutics.

STUDIO CLINICO DI FASE 1,2 – in preparazione

Al momento lo studio è in fase preclinica, quindi non è ancora passato in una fase di trial clinico che coinvolge pazienti.

Partecipanti: I criteri di inclusione nel trial non sono ancora disponibili.

Come si svolge lo studio e dove: Non sono al momento disponibili informazioni in merito allo studio clinico nei pazienti.

Chi finanzia questo studio: Lo studio è finanziato da Audentes Therapeutics e da Astellas Pharma.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.audentestx.com e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

scAAV9.U7.ACCA – Fase 1,2a

scAAV9.U7.ACCA, sviluppato dal Nationwide Children's Hospital in collaborazione con Audentes Therapeutics, è una strategia che utilizza un vettore AAV per trasferire un antisenso disegnato per indurre lo skipping dell'esone 2. L'approccio è potenzialmente applicabile a pazienti con distrofia muscolare di Duchenne con una duplicazione dell'esone 2, con l'obiettivo di ripristinare livelli significativi di proteina distrofina funzionale.

Studio clinico di fase 1,2a - in corso

Si tratta di uno studio di fase 1,2a in aperto, che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e di ottenere dati preliminari di efficacia del trattamento con scAAV9.U7.ACCA nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: 3 pazienti DMD con una duplicazione dell'esone 2 nel gene della distrofina di età compresa tra i 6 mesi e i 13 anni.

Come si svolge lo studio: I partecipanti riceveranno una singola dose di scAAV9.U7.ACCA per via intravenosa alla dose minima di efficacia determinata dagli studi preclinici e approvata dalla FDA.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questo studio: Lo studio è finanziato da Audentes Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.audentestx.com, www.clinicaltrials.gov (NCT04240314) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



exon skipping



terapia genica



mutazione specifico



trial in corso



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



ETEPLIRSEN (EXONDYS 51) - FASE 2 E 3 | Italia, Regno Unito, Francia, Belgio, Stati Uniti, Canada, Corea e Taiwan.



Eteplirsen, anche noto con il nome commerciale EXONDYS 51, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO), sviluppato da Sarepta Therapeutics per il trattamento dei pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51. Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne. A settembre 2016, Sarepta Therapeutics ha ottenuto dalla FDA l'approvazione accelerata per eteplirsen, consentendo ai pazienti DMD statunitensi di poter avere accesso al trattamento.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 (Studio 4658-102) – in corso

Si tratta di uno studio di fase 2, in aperto, con dosaggio crescente, che mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia del trattamento con eteplirsen nei pazienti Duchenne.

Partecipanti: 12 pazienti DMD con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51, di età compresa tra i 6 e i 48 mesi.

Come si svolge lo studio: Lo studio dura 96 settimane, durante le quali i pazienti ricevono una somministrazione intravenosa settimanale di eteplirsen con un dosaggio crescente nel tempo. Il dosaggio parte da 2 mg/Kg per scalare a 4, 10, 20 e 30 mg/Kg durante il corso del trattamento.

Dove si svolge lo studio: Europa (Regno Unito, Francia, Belgio e Italia). In Italia il centro clinico coinvolto è il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 di estensione (Studio 4658-102-OLE) - in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico di estensione di fase 2 in aperto, che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia di eteplirsen a lungo termine nei pazienti che hanno completato con successo lo studio 4658-102 di fase 2.

Partecipanti: possono prendere parte allo studio i pazienti che hanno concluso le 96 settimane di trattamento con eteplirsen nello studio 4658-102, che abbiano un'età compresa tra i 2 e i 5 anni.

Come si svolge lo studio: Lo studio durerà fino a 288 settimane (oltre 5 anni), durante le quali i pazienti riceveranno una somministrazione settimanale di eteplirsen per via intravenosa.

Dove si svolge lo studio: Europa (Regno Unito, Francia, Belgio e Italia). In Italia il centro clinico coinvolto è il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

Studio clinico di fase 3 di conferma PROMOVI (Studio 4658 -301) - concluso

Si tratta di uno studio clinico in aperto, che mira a fornire le evidenze, richieste dalla FDA, a conferma dell'efficacia di eteplirsen 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 eteplirsen somministrato per un periodo di 96 settimane.

Partecipanti: 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).

Come si svolge lo studio: Il trial prevede una somministrazione intravenosa settimanale di eteplirsen 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 delle 96 settimane di trattamento il confronto tra i dati raccolti nei due gruppi permetterà di definire l'efficacia di eteplirsen. Al termine dello studio è prevista una fase di estensione, durante la quale i partecipanti riceveranno eteplirsen per un periodo massimo di 48 settimane.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 (studio MIS51ON) - in corso

È uno studio randomizzato, in doppio cieco, che mira a valutare la sicurezza e l'efficacia di eteplirsen ad alto dosaggio trovando la dose ottimale e confrontandola con il basso dosaggio (30 mg/Kg) utilizzato nello studio precedente (PROMOVI).

Partecipanti: Circa 152 pazienti, con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne tra i 7 e i 13 anni, deambulanti, in trattamento stabile con steroidi e con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51.

Come si svolge lo studio: Lo studio è diviso in due parti. La prima, con aumento del dosaggio, valuterà la sicurezza e tollerabilità di due livelli elevati di eteplirsen in 8 pazienti, per un periodo di almeno 4 settimane per ciascun dosaggio. La seconda parte sarà in doppio cieco e coinvolgerà 144 pazienti a cui verrà somministrata la dose elevata da selezionare e da confrontare con quella a 30mg/kg, per un periodo massimo di 144 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti, Canada, Corea e Taiwan.

Chi finanzia gli studi?

Gli studi clinici sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.sarepta.com, www.clinicaltrials.gov (NCT03218995, NCT03985878, NCT03992430, NCT02255552) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



CASIMERSEN - FASE 3 | Italia, Stati Uniti, Canada, Australia, Belgio, Bulgaria, Francia, Regno Unito, Germania, Grecia, Spagna, Svezia, Repubblica Ceca, Ungheria, Polonia, Israele



Casimersen, precedentemente noto come SRP-4045, è un oligonucleotide antisense (AON) che impiega un morfolino fosfordiamidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda Sarepta Therapeutics per indurre lo skipping dell'esone 45 del gene della distrofina. A giugno 2020, l'Agenzia statunitense per i medicinali FDA ha accettato di valutare la richiesta per un nuovo farmaco (New Drug Application, NDA) ai fini di un'approvazione accelerata di casimersen nei pazienti DMD trattabili con lo skipping dell'esone 45.

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

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

Partecipanti: Lo studio coinvolgerà fino a un massimo di 222 pazienti DMD 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 con lo skipping dell'esone 53 (111 pazienti) o dell'esone 45 (111 pazienti).

Come si svolge lo studio: I pazienti arruolati vengono assegnati, in maniera casuale, ai gruppi che ricevono 30 mg/kg di golodirsen o 30 mg/kg di casimersen (2/3 dei partecipanti) o al gruppo che riceve il placebo (1/3 dei partecipanti). Le somministrazioni sono effettuate per via intravenosa una volta a settimana, per un totale di 96 settimane. Al termine dello studio seguirà un periodo di estensione in aperto in cui tutti i pazienti riceveranno il trattamento sperimentale per un ulteriore periodo massimo di 48 settimane.

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

STUDIO CLINICO DI FASE 3 di estensione (Studio 4045-302) – in reclutamento

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

Partecipanti: 260 pazienti DMD di età compresa tra i 7 e i 23 anni, con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53 o dell'esone 45, che abbiano rispettivamente completato uno studio clinico con golodirsen o con casimersen.

Come si svolge lo studio: I pazienti riceveranno somministrazioni di casimersen o di golodirsen 30 mg/Kg per via intravenosa una volta a settimana, fino a un massimo di 144 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti, in Israele e in diversi Paesi europei. In Italia i centri clinici coinvolti sono: l'Istituto Gaslini di Genova e il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.sarepta.com, www.essencetrial.com, www.clinicaltrials.gov (NCT02500381 e NCT03532542) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



GOLODIRSEN (VYONDYS 53) - Fase 3, 4 | Italia, Stati Uniti, Canada, Australia, Belgio, Bulgaria, Francia, Regno Unito, Germania, Grecia, Spagna, Svezia, Repubblica Ceca, Ungheria, Polonia, Israele

Golodirsén, anche noto con il nome commerciale VYONDYS 53 è un oligonucleotide antisense (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda Sarepta Therapeutics per indurre lo skipping dell'esone 53 del gene della distrofina. A dicembre 2019 l'Agenzia statunitense per i medicinali FDA ha concesso a Sarepta Therapeutics l'approvazione accelerata per golodirsén.

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

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

Partecipanti: Lo studio coinvolgerà fino a un massimo di 222 pazienti DMD 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 con lo skipping dell'esone 53 (111 pazienti) o dell'esone 45 (111 pazienti).

Come si svolge lo studio: I pazienti arruolati vengono assegnati, in maniera casuale, ai gruppi che ricevono 30 mg/kg di golodirsén o 30 mg/kg di casimersén (2/3 dei partecipanti) o al gruppo che riceve il placebo (1/3 dei partecipanti). Le somministrazioni sono effettuate per via intravenosa, una volta a settimana per un totale di 96 settimane. Al termine dello studio, seguirà un periodo di estensione in aperto in cui tutti i pazienti riceveranno il trattamento sperimentale per un ulteriore periodo massimo di 48 settimane.

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

STUDIO CLINICO DI FASE 3 di estensione (Studio 4045-302) - in reclutamento

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

Partecipanti: 260 pazienti DMD di età compresa tra i 7 e i 23 anni, con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53 o dell'esone 45, che abbiano rispettivamente completato uno studio clinico con golodirsén o con casimersén.

Come si svolge lo studio: I pazienti riceveranno somministrazioni di casimersén o di golodirsén 30 mg/Kg per via intravenosa una volta a settimana, fino a un massimo di 144 settimane.

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

STUDIO CLINICO DI FASE 4 (studio 19-06-001) - in reclutamento

Si tratta di uno studio in aperto che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con golodirsén nei pazienti DMD.

Partecipanti: 12 pazienti DMD non deambulanti di età superiore ai 7 anni, in trattamento stabile con steroidi e con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53.

Come si svolge lo studio: I pazienti riceveranno una somministrazione settimanale di golodirsén 30 mg/Kg per via intravenosa per un totale massimo di 96 settimane. Al termine dello studio i pazienti potranno avere accesso a un periodo di estensione della durata massima di 48 settimane, fino all'ingresso in un altro studio con golodirsén o alla disponibilità commerciale del farmaco.



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



Italia

GOLODIRSEN (VYONDYS 53) - Fase 3, 4

Dove si svolge lo studio: Lo studio si svolge negli Stati Uniti,

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.sarepta.com, www.essencetrial.com, www.clinicaltrials.gov (NCT02500381, NCT03532542 e NCT04708314) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

SRP-5051 - Fase 1,2 e 2 | Stati Uniti, Canada, Belgio, Spagna, Regno Unito

SRP-5051 è un oligonucleotide antisense (AON) che impiega un morfolino fo- sfordiamidato (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.

STUDIO CLINICO DI FASE 1,2 di estensione (studio 5051-102) – in reclutamento

È uno studio clinico di estensione in aperto che mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di somministrazioni ripetute di SRP-5051 nei pazienti DMD che abbiano partecipato in studi precedenti con SRP-5051.

Partecipanti: Lo studio prevede di coinvolgere 60 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51, di età superiore ai 4 anni, che abbiano già preso parte a uno studio clinico con SRP-5051.

Come si svolge lo studio: I pazienti riceveranno SRP-5051 tramite infusioni intravenose. Il dosaggio e la frequenza del trattamento saranno determinati dai profili di sicurezza di altri studi con SRP-5051.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti e Canada.

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

È uno studio clinico diviso in due parti, la prima valuterà la sicurezza e la tollerabilità di dosaggi multipli crescenti di SRP-5051 al fine di identificare la dose massima tollerata che sarà valutata nella seconda parte dello studio negli stessi partecipanti.

Partecipanti: Lo studio prevede di coinvolgere 70 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51, di età compresa tra i 4 e i 21 anni, deambulanti e non deambulanti, in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi o che non stiano assumendo questa terapia da almeno 3 mesi.

Come si svolge lo studio: La prima parte del trial avrà una durata di almeno 12 settimane, durante le quali i partecipanti riceveranno SRP-5051 ad uno dei cinque dosaggi in studio attraverso somministrazioni per via endovenosa mensili. Nella seconda parte dello studio i pazienti proseguiranno il trattamento mensile con SRP-5051, ricevendo la dose massima tollerata definita nella prima parte del trial per un periodo complessivo di 24 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti, Canada, Belgio, Spagna e Regno Unito.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.sarepta.com, www.clinicaltrials.gov (NCT03675126 e NCT04004065) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



VILTOLARSEN (VILTEPSO) - FASE 2, 3 E 4 | Italia, Giappone, Stati Uniti, Canada, Olanda, Russia, Spagna, Turchia, Taiwan, Nuova Zelanda e Corea

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

STUDIO CLINICO DI FASE 2 (Studio NS-065/NCNP-01-202) - in corso

È uno studio di estensione in aperto per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di viltolarsen nei pazienti DMD che hanno completato lo studio clinico di fase 2 NS-065/NCNP-01-201.

Partecipanti: 16 pazienti DMD deambulanti, di età compresa tra i 4 e i 10 anni, con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 53, che abbiano completato lo studio clinico di fase 2 NS-065/NCNP-01-201 fino alla venticinquesima settimana.-

Come si svolge lo studio: i pazienti che hanno ricevuto il farmaco al dosaggio di 40 mg/Kg o di 80 mg/Kg continueranno il loro attuale dosaggio con infusioni settimanali per via intravenosa per un periodo aggiuntivo che può arrivare fino alle 168 settimane o fino all'approvazione commerciale del farmaco.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti e Canada.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 "Racer 53" (Studio NS-065/NCNP-01-301) – in reclutamento

È uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con il placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di viltolarsen nei pazienti DMD.

Partecipanti: Circa 74 pazienti DMD deambulanti, di età compresa tra i 4 e i 7 anni, in trattamento stabile con steroidi da almeno 3 mesi e con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 53.

Come si svolge lo studio: i partecipanti saranno assegnati al gruppo che riceverà viltolarsen 80mg/kg o il placebo in rapporto 1:1 attraverso somministrazioni intravenose settimanali per un periodo complessivo di 48 settimane. Il parametro principale valutato nello studio sarà il cambiamento nel tempo impiegato per alzarsi da terra nei due gruppi dopo le 48 settimane di studio rispetto all'inizio del trial.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti, Canada, Olanda, Russia, Spagna, Italia, Turchia, Taiwan, Nuova Zelanda, Giappone e Corea. In Italia lo studio è condotto presso il Policlinico Gemelli di Roma.

STUDIO CLINICO DI FASE 4 (Studio VILT-502) – in preparazione

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

Partecipanti: 16 pazienti con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 53, che hanno concluso lo studio NS-065/NCNP-01-202.

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

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti e Canada.

Chi finanzia questi studi?

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

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.nspharma.com, <http://www.nippon-shinyaku.co.jp/english/>, www.clinicaltrials.gov (NCT03167255, NCT04060199 e NCT04687020) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

ATALUREN (TRANSLARNA) - Fase 2, 3, 4 | Italia, Europa, Stati Uniti, Canada, Sud America, Israele, Asia e Australia

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

Studio 016 - fase 3 - in corso

Questo studio intende valutare la sicurezza e la tollerabilità di ataluren in pazienti che hanno partecipato a uno studio clinico con ataluren o che precedentemente sono stati in trattamento attraverso un piano terapeutico.

Partecipanti: 159 pazienti con nmDMD

Come si svolge lo studio: i partecipanti ricevono ataluren in dose giornaliera di 10 milligrammi per chilogrammo (mg/kg) al mattino, 10 mg/kg a mezzogiorno e 20 mg/kg la sera.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti, Canada.

Studio 041 - fase 3 - in corso

Si tratta di uno studio di fase 3 a lungo termine iniziato come obbligo specifico di post-autorizzazione. È uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, della durata di 18 mesi, che valuterà l'effetto a lungo termine di Translarna sulla progressione della patologia.

Partecipanti: 363 pazienti di età superiore ai 5 anni, deambulanti e in trattamento stabile con steroidi da almeno 3 mesi.

Come si svolge lo studio: i pazienti 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.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti, Australia, Brasile, Bulgaria, Canada, Cina, India, Giappone, Corea, Malesia, Messico, Polonia, Portorico, Russia, Thailandia, Turchia, Taiwan.

Studio 045 - fase 2 - in corso

Si tratta di uno studio di fase 2 in aperto che sta valutando i livelli della proteina distrofina prima e dopo 40 settimane di trattamento.

Partecipanti: 20 pazienti con nmDMD di età compresa tra ≥ 2 e < 8 .

Come si svolge lo studio: i partecipanti ricevono il trattamento in sospensione orale da 10 milligrammi per chilogrammo (mg/kg) al mattino, 10 mg/kg a mezzogiorno e 20 mg/kg la sera ogni giorno per 40 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Studio 046 - fase 2 - in corso

Si tratta di uno studio di fase 2 in aperto che sta valutando i livelli della proteina distrofina in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne causata da una mutazione nonsense.

Partecipanti: 6 pazienti con nmDMD, deambulanti e che assumono ataluren da almeno 9 mesi.



strategia per
Non Senso



mutazione specifica



deambulante



ATALUREN (TRANSLARNA) - Fase 2, 3, 4

Come si svolge lo studio: i partecipanti ricevono ataluren in dose giornaliera di 10 milligrammi per chilogrammo (mg/kg) al mattino, 10 mg/kg a mezzogiorno e 20 mg/kg la sera, da almeno 9 mesi.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Studio 048 - fase 2 - in preparazione

Si tratta di uno studio di fase 2 ideato per valutare la sicurezza, la tollerabilità, lo sviluppo fisico e motorio e la farmacocinetica.

Partecipanti: 6 pazienti con nmDMD di età compresa tra ≥ 6 mesi e < 2 anni.

Come si svolge lo studio: i partecipanti ricevono ataluren in dose giornaliera di 10 milligrammi per chilogrammo (mg/kg) al mattino, 10 mg/kg a mezzogiorno e 20 mg/kg la sera per 52 settimane.

Dove si svolge lo studio: i centri clinici e i Paesi sono da definire.

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

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

Partecipanti: 291 pazienti con mutazioni nonsense e che abbiano espresso il loro consenso alla raccolta.

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

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

Chi finanzia gli studi?

Gli studi sono finanziati da PTC Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.ptcbio.com/ataluren, www.clinicaltrials.gov (NCT03648827; NCT03796637; NCT03179631; NCT02369731, NCT04336826, NCT01247207) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

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

Givinostat è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC) che agisce riattivando la corretta cascata di eventi cellulari e molecolari che permette al tessuto muscolare di rispondere al danno con un meccanismo rigenerativo. È un farmaco a uso orale sviluppato dall'azienda farmaceutica italiana Italfarmaco.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 EPIDYS (studio 48) – in corso

È uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, della durata di 18 mesi. Il reclutamento è terminato a settembre del 2020. 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. Al termine del trial i pazienti potranno accedere a uno studio a lungo termine in cui tutti i partecipanti riceveranno givinostat.

Partecipanti: 179 pazienti DMD deambulanti, di età compresa tra i 6 e i 17 anni, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi.

Come si svolge lo studio: i pazienti reclutati sono stati 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.

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

STUDIO CLINICO DI FASE 2/3 A LUNGO TERMINE (studio 51) – in corso

Si tratta di uno studio clinico in aperto che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza, tollerabilità ed efficacia relativa alla somministrazione di givinostat a lungo termine nei pazienti DMD. Nel corso di questo studio tutti i partecipanti riceveranno il trattamento con givinostat al dosaggio assunto nello studio di provenienza.

Partecipanti: almeno 100 pazienti DMD di età superiore ai 7 anni, che hanno terminato uno dei precedenti studi con givinostat o che hanno superato lo screening dello studio di fase 3 EPIDYS ma non sono stati arruolati nel trial perché non soddisfavano la percentuale di grasso muscolare valutata con MRI.

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

Dove si svolge lo studio: Italia, Spagna, Regno Unito, Germania, Francia, Belgio, Olanda, Stati Uniti, Canada

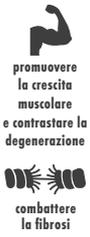
Chi finanzia questi studi?

Gli studi clinici sono finanziati da Italfarmaco.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.italfarmaco.com, www.clinicaltrials.gov (NCT02851797 e NCT03373968) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.





GIVINOSTAT PER LA BMD - FASE 2 | Italia, Olanda

Givinostat è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC) che agisce riattivando la corretta cascata di eventi cellulari e molecolari che permette al tessuto muscolare di rispondere al danno con un meccanismo rigenerativo. È un farmaco a uso orale sviluppato dall'azienda farmaceutica italiana Italfarmaco.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 - in corso



È uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo della durata di 12 mesi. L'obiettivo principale dello studio è valutare l'impatto del trattamento con givinostat sulla struttura e composizione del tessuto muscolare dei pazienti Becker. Lo studio valuterà anche la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia del trattamento.



Partecipanti: 51 pazienti BMD deambulanti, di età compresa tra i 18 e i 65 anni non in trattamento farmacologico o, se in trattamento con steroidi e/o farmaci per il sistema cardiovascolare, in maniera stabile da almeno 6 mesi



Come si svolge lo studio: i pazienti reclutati 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) 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.

Dove si svolge lo studio: Italia, Olanda. In Italia il centro clinico coinvolto è la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano,

Chi finanzia questo studio?

Lo studio clinico è sponsorizzato da Italfarmaco inoltre, in Italia, ha avuto il sostegno della Regione Lombardia nell'ambito del programma operativo regionale 2014-2020 "Investimenti in favore della crescita e dell'occupazione".

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.italfarmaco.com, www.clinicaltrials.gov (NCT03238235) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

EDG-5506 - Fase 1 | Stati Uniti

EDG-5506 è una ATPasi miosinica (enzima che produce energia per le cellule muscolari) progettata dall'azienda farmaceutica Edgewise Therapeutics per fermare la rottura delle fibre muscolari, segno distintivo della patologia in corso, limitando in questo modo la successiva risposta infiammatoria e fibrotica e promuovendo l'integrità muscolare e la funzionalità fisica.

Studio clinico di fase 1 - in reclutamento

È uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, a dose singola o multipla crescente. Lo studio è stato progettato per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di EDG-5506 in volontari sani adulti e negli adulti con distrofia muscolare di Becker (BMD). Il trial recluterà pazienti adulti con BMD in base ai risultati di sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica di EDG-5506 nei volontari sani.

Partecipanti: circa 152 pazienti tra volontari sani e pazienti BMD deambulanti di età compresa tra 18 e 55 anni.

Come si svolge lo studio: i partecipanti riceveranno una singola dose orale o più dosi orali di EDG-5506 o il placebo.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questi studi?

Lo studio è finanziato da Edgewise Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.clinicaltrials.gov (NCT04585464).





deambulante



non deambulante



trial in corso



trial concluso

CAP-1002 - FASE 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.

Studio clinico di fase 2 HOPE-2 - concluso

Si tratta di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di CAP-1002 in pazienti DMD in una fase avanzata della patologia.

Partecipanti: 18 pazienti DMD di età superiore ai 10 anni, deambulanti e non deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno un anno e con una ridotta funzionalità degli arti superiori.

Come si è svolto lo studio: I partecipanti sono stati assegnati casualmente, con un rapporto 1:1, al gruppo che ha ricevuto il placebo o CAP-1002 per via endovenosa ogni tre mesi per un totale di quattro somministrazioni.

Dove si è svolto lo studio: Stati Uniti.

Studio clinico di fase 2, HOPE-2-OLE – in corso

Si tratta di uno studio clinico di estensione in aperto del trial clinico HOPE-2. Lo studio valuterà la sicurezza e l'efficacia di quattro somministrazioni endovena di CAP-1002.

Partecipanti: pazienti che hanno partecipato allo studio clinico HOPE-2 e completato i 12 mesi dello studio.

Come si svolge lo studio: tutti i partecipanti riceveranno CAP- 1002 per via endovenosa ogni tre mesi per un totale di quattro somministrazioni.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Capricor Therapeutics

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.capricor.com, clinicaltrials.gov (NCT03406780 e NCT04428476) e sul sito di Parent Project [aps www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).

TAMOXIFEN - Fase 3 | Svizzera, Francia, Germania, Olanda, Spagna, Regno Unito,



Tamoxifen è un farmaco ad uso orale utilizzato da oltre 35 anni per il trattamento del tumore al seno. Questo farmaco, che agisce come modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni, è impiegato anche per patologie ormonali nei ragazzi in fase prepuberale. Essendo usato da tempo, sono disponibili molti dati sulla sicurezza di tamoxifen negli adulti mentre ci sono meno informazioni relativamente all'uso nella popolazione pediatrica. Studi condotti in modelli animali per la DMD dal gruppo di Urs Ruegg e Olivier Dorchies presso l'Università di Ginevra hanno mostrato che il trattamento con tamoxifen riduce la fibrosi nel cuore e nel diaframma e migliora la forza muscolare.



deambulante



non deambulante



trial in corso

Studio clinico di fase 3 TAMDMD – in corso

Si tratta di uno studio clinico randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo, finalizzato a valutare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di tamoxifen in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: il trial coinvolge due gruppi di pazienti DMD:

Gruppo A: almeno 71 pazienti deambulanti, tra i 6,5 e i 12 anni e in terapia stabile con steroidi da più di 6 mesi

Gruppo B: tra 6 e 20 pazienti non deambulanti, tra i 10 e i 16 anni e che non assumono steroidi da oltre 6 mesi

Come si svolge lo studio: in entrambi i gruppi, i partecipanti saranno assegnati casualmente al trattamento giornaliero con 20 mg di tamoxifen o con il placebo in un rapporto 1:1. La somministrazione sarà per via orale e per un periodo complessivo pari a 48 settimane. Al termine dello studio, i partecipanti potranno accedere a una fase di estensione in aperto, in cui tutti assumeranno tamoxifen, che servirà a raccogliere dati sull'effetto a lungo termine del trattamento.

Dove si svolge lo studio?

Svizzera, Francia, Germania, Olanda, Spagna, Regno Unito.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è coordinato dal Prof. Dirk Fischer, dall'Ospedale Universitario di Basilea in Svizzera ed è supportato attraverso il finanziamento E-Grant, per i centri dello studio in Svizzera, Francia e Turchia e mediante quello delle organizzazioni di pazienti Duchenne UK, Duchenne Parent Project NL e Association Monégasque Contre les Myopathies per gli altri centri dello studio.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti <https://www.tamdmd.ch/>, www.clinicaltrials.gov (NCT03354039) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



la via dei mitocondri



deambulante



non deambulante



trial interrotto



IDEBENONE Fase 3 | Italia, Spagna, Regno Unito, Austria, Belgio, Francia, Germania, Olanda, Svezia, Svizzera, Ungheria, Irlanda, Stati Uniti, Israele

Idebenone è una piccola molecola per uso orale prodotta dall'azienda svizzera Santhera Pharmaceuticals e precedentemente noto alla comunità come Puldysa, il nome commerciale proposto all'Azienda per l'indicazione nella Duchenne. Lo sviluppo clinico della molecola, di cui si voleva valutare la capacità di migliorare la funzionalità respiratoria nei pazienti Duchenne, è terminato ad ottobre 2020 in seguito all'esito di un'analisi ad interim condotta durante lo studio clinico di fase 3 SIDEROS. Tale valutazione ha infatti indicato che lo studio non avrebbe verosimilmente raggiunto l'endpoint primario e l'azienda ha pertanto ritenuto opportuno interrompere lo studio, ritirare la richiesta di autorizzazione per l'immissione in commercio a livello europeo e terminare lo sviluppo globale del programma per Puldysa.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 SIDEROS – trial interrotto

Lo studio, randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo, aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di idebenone nel rallentare il tasso di declino della funzionalità respiratoria nei pazienti DMD in trattamento con gli steroidi.

Partecipanti: Lo studio ha reclutato 255 pazienti con diagnosi di DMD, di età uguale o superiore ai 10 anni, deambolanti e non, in trattamento con steroidi, e con un declino della funzionalità respiratoria.

Come si è svolto lo studio: I pazienti arruolati venivano assegnati, in maniera casuale, al gruppo che riceveva idebenone (900 mg/die, somministrato come 2 compresse 3 volte al giorno) o il placebo, e avrebbero dovuto ricevere il trattamento per 78 settimane (18mesi). Al termine del trial i pazienti avrebbero avuto la possibilità di proseguire il trattamento attraverso l'accesso a uno studio di estensione in aperto, denominato SIDEROS-E.

Dove si è svolto lo studio: Lo studio era in corso in 60 centri clinici tra Stati Uniti ed Europa. In Italia i centri clinici coinvolti erano: il Centro Clinico NEMO - Ospedale Niguarda di Milano, la Fondazione IRCCS Eugenio Medea di Bosisio Parini-Lecco, l'Istituto Gaslini di Genova, il Reparto di Neurologia dell'Ospedale di Padova, il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Università della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli, il Policlinico Universitario G. Martino di Messina e la Fondazione IRCCS "C. Mondino" di Pavia.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 di estensione SIDEROS-E – trial interrotto

Si trattava di uno di estensione in aperto per valutare la sicurezza e l'efficacia di idebenone a lungo termine nei pazienti DMD che avevano completato lo studio SIDEROS.

Partecipanti: Lo studio prevedeva il reclutamento dei 266 pazienti con diagnosi di DMD, di età uguale o superiore agli 11 anni, che avevano completato le 78 settimane di trattamento all'interno dello studio SIDEROS.

Come si è svolto lo studio: I pazienti ricevevano idebenone (900 mg/die, somministrato come 2 compresse 3 volte al giorno).

Dove si è svolto lo studio: Lo studio era in corso in 39 centri clinici tra Stati Uniti, Europa, e Israele.

In Italia i centri clinici coinvolti erano: il Centro Clinico NEMO – Ospedale Niguarda di Milano, la Fondazione IRCCS Eugenio Medea di Bosisio Parini-Lecco, l'Istituto Gaslini di Genova, il Reparto di Neurologia dell'Ospedale di Padova, il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Università della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli, il Policlinico Universitario G. Martino di Messina e la Fondazione IRCCS "C. Mondino" di Pavia.

Chi ha finanziato questo studio?

Lo studio era finanziato da Santhera Pharmaceuticals.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.santhera.com, www.clinicaltrials.gov (NCT02814019 e NCT03603288) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

EPM-01 - FASE 1 | Stati Uniti

EPM-01 è una (+)-epicatechina, ovvero un flavonoide sintetico, sviluppata dall'azienda farmaceutica Epirium Bio. EPM-01 agisce mimando l'azione di un ormone umano (che viene rilasciato dopo l'esercizio fisico) che a sua volta genera un aumento della produzione di nuovi mitocondri nel cuore e nel muscolo stimolando, contemporaneamente, la rigenerazione del tessuto muscolare.

Studio di fase 1 - in corso

Si tratta di uno studio clinico in aperto, a dose crescente, finalizzato a valutare la sicurezza, l'efficacia e i potenziali biomarcatori della (+)-epicatechina in pazienti con distrofia muscolare di Becker (BMD).

Partecipanti: 20 pazienti BMD deambulanti di età compresa tra ≥ 16 e < 60 anni

Come si svolge lo studio: tutti i pazienti riceveranno una dose orale giornaliera di EPM-01 per una durata totale di circa 52 settimane. Durante lo studio saranno testati tre dosaggi di (+)-epicatechina (75, 150 e 225 mg/giorno) in periodi sequenziali di 2 mesi. Partendo dal dosaggio più basso di 75 mg/giorno, il dosaggio sarà aumentato ogni 2 mesi in funzione della tollerabilità riscontrata per i primi 6 mesi dello studio. I partecipanti continueranno, quindi, a ricevere il massimo dosaggio tollerato per altri 6 mesi.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questi studi?

Epirium Bio Inc.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.epirium.com e www.clinicaltrials.gov (NCT04386304).





VAMOROLONE - Fase 2, EAP | Stati Uniti, Canada, Grecia, Israele, Regno Unito, Spagna, Svezia, Australia, Olanda, Belgio e Repubblica Ceca



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. A novembre 2018, l'azienda svizzera Santhera Pharmaceuticals ha acquisito il diritto di licenza esclusiva per vamorolone.



STUDIO CLINICO DI FASE 2a di estensione a lungo termine "VBP15-LTE" - completato

È uno studio clinico di estensione in aperto della durata di 2 anni del trial di fase 2a precedentemente concluso che ha l'obiettivo di valutare sicurezza, tollerabilità, efficacia e farmacodinamica di vamorolone a lungo termine nei pazienti DMD. Al termine di questo studio i partecipanti avranno la possibilità di proseguire il trattamento con vamorolone attraverso un programma di accesso allargato (Expanded Access Protocol - EAP).

Partecipanti: 46 pazienti DMD che hanno completato il trial di fase 2a.

Come si è svolto lo studio: I partecipanti allo studio hanno ricevuto vamorolone al dosaggio di 0.25, 0.75, 2 o 6 mg/kg/giorno.

Dove si è svolto lo studio: Stati Uniti, Australia, Canada, Israele, Svezia e Regno Unito.

STUDIO CLINICO DI FASE 2b "VBP15-004" – in corso

È uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, con gruppi paralleli e con controllo attivo e placebo. Il trial valuterà l'efficacia, la sicurezza, la farmacodinamica e la farmacocinetica di vamorolone e la persistenza dell'effetto lungo un periodo di trattamento pari a 48 settimane.

Partecipanti: 121 pazienti DMD tra i 4 e i 7 anni non ancora compiuti e che non hanno mai assunto steroidi.

Come si svolge lo studio: Durante le prime 24 settimane dello studio i partecipanti riceveranno vamorolone al dosaggio di 2 mg/Kg/giorno o di 6 mg/Kg/giorno oppure il prednisone o il placebo. Nelle 20 settimane successive i pazienti già in trattamento con vamorolone proseguiranno l'assunzione allo stesso dosaggio mentre quelli trattati con il placebo o il prednisone saranno assegnati al trattamento con il dosaggio basso o elevato di vamorolone. Al termine dello studio i pazienti potranno accedere a uno studio di estensione in aperto in cui tutti riceveranno il trattamento.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti, Canada, Israele, Regno Unito, Svezia, Australia, Olanda, Belgio, Repubblica Ceca, Grecia e Spagna.

PROTOCOLLO DI ACCESSO ESPANSO PER RAGAZZI DMD (Studio VBP15-EAP) - disponibile

L'obiettivo di questo protocollo è quello di fornire accesso continuo a vamorolone per i pazienti negli Stati Uniti che hanno completato gli studi VBP-LTE o VBP-004 e sono pertanto impossibilitati a partecipare a un altro studio con vamorolone.

Partecipanti: Pazienti DMD che hanno completato gli studi VBP-LTE o VBP-004 presso uno dei centri per il trial negli Stati Uniti.

Come si svolge lo studio: I partecipanti assumeranno vamorolone alla dose che assumevano nel precedente studio clinico che può variare da 2 a 6mg/Kg/giorno. Vamorolone potrà essere fornito indefinitamente, in assenza di eventi avversi e fintanto che il protocollo di accesso espanso è attivo.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti, Canada e Israele.

Chi finanzia questi studi

Gli studi sono finanziati da ReveraGen BioPharma e da partnership pubbliche e private, tra cui diverse associazioni di pazienti, inclusa l'associazione Parent Project statunitense (PPMD).

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.reveragen.com; www.clinicaltrials.org (NCT03038399, NCT03439670 e NCT03863119) e sul sito di Parent Project www.parentproject.it.

EDASALONEXENT - TRIAL INTERROTTO | Stati Uniti, Canada, Australia, Israele, Svezia, Regno Unito, Irlanda, Germania



trial interrotto

Edasalonexent, precedentemente nota come CAT-1004, è una molecola sperimentale a 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 antinfiammatoria. Edasalonexent inibisce la forma attiva di NF-kB, una proteina chiave del processo infiammatorio che agisce promuovendo la degenerazione muscolare, l'infiammazione e la fibrosi e contrastando la capacità rigenerativa del muscolo. A ottobre 2020, dopo aver valutato i risultati dello studio di fase 3 PolarisDMD a un anno di trattamento, l'azienda ha annunciato l'interruzione degli studi con edasalonexent. La decisione è stata presa perché non si è raggiunto l'endpoint primario (ovvero un cambiamento del punteggio della North Star Ambulatory Assessment (NSAA) tra pazienti trattati e quelli in placebo) e per mancanza di cambiamenti statisticamente significativi agli endpoint secondari. Oltre allo studio PolarisDMD è stato deciso di interrompere anche lo studio di estensione GalaxyDMD in quanto l'azienda ha ritenuto non opportuno fare proseguire ai pazienti un altro anno senza steroidi, visto che questi ragazzi hanno un'alternativa terapeutica disponibile.

Studio clinico di fase 3 PolarisDMD – trial interrotto

Lo studio, randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo, aveva l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con edasalonexent.

Partecipanti: 131 pazienti DMD deambulanti, di età compresa tra i 4 e i 7 anni, non in trattamento con steroidi da almeno 6 mesi.

Come si è svolto lo studio: i partecipanti sono stati assegnati al gruppo che riceveva edasalonexent 100 mg/kg/giorno o il placebo in rapporto 2:1 (i pazienti che ricevono il farmaco sono il doppio di quelli che ricevono il placebo) per un periodo complessivo pari a 12 mesi.

Dove si è svolto lo studio: Germania, Irlanda, Svezia, Regno Unito, Israele, Stati Uniti, Canada, Australia.

Studio clinico di fase 3 GalaxyDMD – trial interrotto

Lo studio in aperto aveva l'obiettivo di raccogliere dati a lungo termine nei bambini e ragazzi in crescita che assumevano edasalonexent.

Partecipanti: i pazienti che avevano partecipato al trial di fase 2 MoveDMD e quelli che avevano completato lo studio di fase 3 PolarisDMD. Avevano accesso allo studio anche i fratelli dei partecipanti a questi studi di età compresa tra i 4 e 12 anni che soddisfacevano i criteri di inclusione.

Come si è svolto lo studio: tutti i partecipanti hanno assunto edasalonexent 100 mg/kg/giorno. Dove si è svolto lo studio: Stati Uniti, Australia.

Chi ha finanziato questi studi?

Gli studi sono stati finanziati da Catabasis Pharmaceuticals.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.catabasis.com, www.clinicaltrials.gov (NCT03703882, NCT03917719) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



FOR DMD - FASE 3 | ITALIA, REGNO UNITO, GERMANIA, STATI UNITI, CANADA



FOR DMD è l'acronimo per Finding the Optimum Regimen of Corticosteroids for DMD ed è stato progettato per confrontare tre diversi regimi di somministrazione dei due corticosteroidi usati nella distrofia muscolare di Duchenne: prednisone (prednisolone) e 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.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 - COMPLETATO



È uno studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, nel quale sono messi a confronto tre diversi regimi di trattamento: prednisone somministrato tutti i giorni (0,75mg/Kg/giorno), prednisone somministrato dieci giorni sì e dieci giorni no (0,75mg/Kg/giorno) e deflazacort somministrato tutti i giorni (0,9 mg/Kg/giorno). Lo studio ha avuto come obiettivo principale quello di comprendere quale regime di corticosteroidi sia in grado di offrire una maggiore efficacia limitando contemporaneamente gli effetti collaterali.

Partecipanti: 196 pazienti DMD, di età compresa tra i 4 e i 7 anni, che non avevano mai ricevuto una terapia con steroidi (se non per inalazione o attraverso pomata).

Come si è svolto lo studio: i partecipanti sono stati assegnati, in modo casuale, a uno dei tre gruppi di trattamento. Tutti i bambini hanno completato un periodo minimo di trattamento di tre anni. Tutti i pazienti che sono entrati nello studio sono rimasti in trattamento fino a quando l'ultimo bambino reclutato ha completato i tre anni di trattamento dello studio. Considerato un periodo di reclutamento di circa 2 anni, per coloro che sono stati reclutati per primi lo studio è durato fino a 5 anni. L'efficacia del trattamento è stata valutata attraverso la misura di valutazioni funzionali e la soddisfazione dei bambini e genitori riguardo al trattamento.

Dove si è svolto lo studio: Stati Uniti, Canada, Regno Unito, Germania e Italia. In Italia i centri clinici coinvolti sono stati il Policlinico Universitario G. Martino di Messina, l'Istituto Neurologico C. Besta di Milano, il Reparto di Neurologia dell'Università di Padova e il Centro Neuromuscolare dell'Università di Torino.

Chi ha finanziato questi studi?

Questo studio è stato 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'Università Medical Center di Friburgo.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.for-dmd.org, www.clinicaltrials.gov (NCT01603407) e il sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

PAMREVLUMAB - Fase 2, 3 | Stati Uniti

Pamrevlumab, precedentemente nota come 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.



non deambulante



trial in corso



trial in reclutamento

STUDIO CLINICO DI FASE 2 - in corso

Si tratta di uno studio clinico in aperto che valuta la sicurezza ed efficacia di Pamrevlumab.

Partecipanti: 21 ragazzi con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, di età superiore ai 12 anni, non deambulanti, in terapia con steroidi da almeno 6 mesi 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 arrivare fino a 156 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 (studio Lelantos) - in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo che valuterà la sicurezza ed efficacia di pamrevlumab in combinazione con gli steroidi in pazienti con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne non deambulanti.

Partecipanti: 90 ragazzi con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, di età superiore ai 12 anni, non deambulanti, in terapia con steroidi da almeno 6 mesi e in dosaggio stabile da almeno 3 mesi.

Come si svolge lo studio: I partecipanti saranno assegnati casualmente al gruppo che assumerà il placebo o pamrevlumab (in un rapporto 1:1) al dosaggio di 35mg/kg ogni due settimane per un periodo massimo di 52 settimane. Al termine dello studio i partecipanti potranno accedere a uno studio di estensione in aperto in cui tutti i pazienti assumeranno pamrevlumab.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 (studio Lelantos TWO) - in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo che valuterà la sicurezza ed efficacia di pamrevlumab in combinazione con gli steroidi in pazienti con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne deambulanti.

Partecipanti: 70 ragazzi con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, deambulanti, in terapia con steroidi da almeno 6 mesi e in dosaggio stabile da almeno 3 mesi.

Come si svolge lo studio: I partecipanti saranno assegnati casualmente al gruppo che assumerà il placebo o pamrevlumab (in un rapporto 1:1) al dosaggio di 35mg/kg ogni due settimane per un periodo massimo di 52 settimane. Al termine dello studio i partecipanti potranno accedere a uno studio di estensione in aperto in cui tutti i pazienti assumeranno pamrevlumab.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato dalla company FibroGen.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.fibrogen.com, www.clinicaltrials.gov (NCT02606136, NCT04371666, NCT04632940) e sul sito di Parent Project [aps www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).



IFETROBAN - Fase 2 | Stati Uniti



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



deambulante



non deambulante

STUDIO CLINICO DI FASE 2 – IN RECLUTAMENTO



trial in reclutamento

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

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

Come si svolge lo studio: I partecipanti saranno assegnati in maniera casuale al gruppo che riceverà ifetroban ad alto o basso dosaggio o il placebo, una volta al giorno per 12 mesi. Coloro i quali avranno completato lo studio avranno la possibilità di entrare in uno studio di estensione, in cui tutti riceveranno il trattamento.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questo studio?

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

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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

GLOSSARIO

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco): l'organo che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'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 a un'approvazione piena. L'approvazione condizionale può essere garantita solo per i farmaci che riguardano una necessità medica non soddisfatta, ossia per un farmaco che verrà usato per una patologia o una condizione per la quale non è attualmente disponibile alcun trattamento ed è dunque importante che i pazienti abbiano un rapido accesso a terapie.

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

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

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

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

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

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

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

COMP (Committee for Orphan Medicinal Products): Comitato dell'EMA per i Medicinali Orfani, è responsabile della valutazione delle richieste di designazione di farmaco orfano.

Consenso informato: il consenso informato è un accordo su base volontaria di un individuo, fondato sulla comprensione delle relative informazioni, con l'obiettivo di partecipare a una ricerca, uno studio clinico o essere

sottoposto a un particolare intervento medico. Prima che possa essere svolta qualsiasi ricerca, i partecipanti devono essere informati riguardo a tutti gli aspetti dello studio e/o dell'intervento, inclusi gli scopi, i metodi, i benefici previsti e i potenziali rischi. I partecipanti devono essere inoltre consapevoli che hanno la possibilità di ritirarsi dallo studio in qualunque momento senza alcuna conseguenza riguardo alle loro cure o trattamenti in corso. Tali informazioni devono essere fornite in modo accessibile e comprensibile.

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

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

Criteri di esclusione: i criteri di esclusione sono le caratteristiche che escludono un individuo dalla partecipazione a uno studio. Inoltre, 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. A uno dei due è destinato il farmaco mentre all'altro, denominato gruppo di controllo, viene somministrato il placebo.

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

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

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

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

Endpoint: sono i criteri (eventi, esiti o misurazioni) con i quali viene stabilito, da protocollo, se uno studio clinico ha un esito positivo. Si possono dividere in endpoint primari, ovvero gli obiettivi principali ed endpoint secondari, che forniscono risultati aggiuntivi. Inoltre, si dividono in endpoint clinicamente rilevanti ed endpoint surrogati. Questi ultimi vengono utilizzati sulla base del fatto che 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 a un medicinale in via di sviluppo per la diagnosi, la prevenzione o la terapia di malattie rare molto gravi o pericolose per la vita. È possibile ottenere la designazione di farmaco orfano in qualunque fase di sviluppo del farmaco, a condizione che venga dimostrata un'esatta giustifi-

cazione scientifica della plausibilità medica del prodotto per l'indicazione richiesta. Tale designazione dovrà essere ulteriormente confermata al momento dell'eventuale approvazione dello stesso medicinale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

New Drug Application (NDA): è la Domanda per i Nuovi Farmaci che viene presentata all'FDA per la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco/terapia negli Stati Uniti. L'NDA è un fascicolo che contiene l'intera storia della molecola. L'iter standard negli Stati Uniti prevede che le aziende farmaceutiche presentino una NDA quando il farmaco che hanno sviluppato ha concluso l'intero percorso sperimentale e sono quindi disponibili tutti i dati necessari per chiedere l'autorizzazione alla commercializzazione del prodotto.

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

Placebo: una sostanza che si presenta simile al farmaco ma che non contiene il principio attivo ed è quindi priva di

azioni farmacologiche, ad esempio una pillola di zucchero.

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

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

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

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

Six minute walk test (6MWT): definita come "distanza che si è in grado di percorrere camminando per 6 minuti continuativi" senza assistenza o tutori ortopedici. È una misurazione dello stato dei muscoli, dei polmoni e del cuore che è ormai standardizzata e accettata a livello internazionale per diverse malattie o condizioni cliniche. Nel caso della DMD si utilizza come test funzionale dell'efficacia di un farmaco/terapia negli studi clinici.

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

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

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

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

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

Trial Clinici in Italia

MOLECOLA	PATOLOGIA	APPROCCIO	MUTAZIONE SPECIFICO	CRITERI INCLUSIONE			CENTRI CLINICI	STATUS	PAG
				ETA'	DEAMBULAZIONE	STEROIDI			
PF-06939926 Studio CIFFREO	DMD	Terapia genica	no	4 - 7	si	Si, giornalieri	Polclinico Universitario A. Gemelli, Roma - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	In reclutamento	10
EXONDYS 51 (Eteplirsen) STUDIO 4658-102	DMD	Exon skipping	si	6 - 48 mesi			Polclinico Universitario A. Gemelli, Roma	Trial in corso	14 e 15
CASIMERSEN GOLODIRSEN STUDIO ESSENCE	DMD	Exon skipping	si	6 - 13 anni	si	si	Istituto Gaslini, Genova - Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara - Polclinico Universitario A. Gemelli, Roma - Polclinico Universitario G. Martino, Messina	Trial in corso	16 e 17
Viltolarsen STUDIO RACER53	DMD	Exon skipping	si	4 - 7	si	si	Polclinico Universitario A. Gemelli, Roma	In reclutamento + Trial in corso	20
ATALUREN (TRANSLARNA) REGISTRO STRIDE	DMD	Strategia per non senso	si	> 2 anni			12 centri	Trial in corso	21
GIVINOSTAT STUDIO EPIDYS	DMD	Promuovere la crescita muscolare e contrastare la degenerazione	no	6 - 17 anni	si	si	Ospedale Maggiore Polclinico, Milano - Istituto Neurologico C. Besta, Milano - Istituto Gaslini, Genova - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma - Polclinico Universitario A. Gemelli, Roma - Polclinico Universitario G. Martino, Messina	Trial in corso	23
Givinostat STUDIO nella BMD	BMD	Promuovere la crescita muscolare e contrastare la degenerazione	no	18 - 65 anni	si		Ospedale Maggiore Polclinico, Milano	Trial in corso	24

Le fasi di avanzamento dei trial clinici

	PRECLINICA	FASE 1	FASE 2	FASE 3
*SRP-9001	[Yellow bar]			[Grey bar]
SGT-001	[Yellow bar]		[Grey bar]	[Grey bar]
*PF-06939926	[Yellow bar]			[Grey bar]
DMD04	[Yellow bar]	[Grey bar]	[Grey bar]	[Grey bar]
AT702	[Yellow bar]	[Grey bar]	[Grey bar]	[Grey bar]
scAAV9.U7.ACCA	[Yellow bar]		[Grey bar]	[Grey bar]
Eteplirsen (EXONDYS 51)	[Yellow bar]			[Grey bar]
Casimersen**	[Yellow bar]			[Grey bar]
Golodirsen** (VYONDYS 53)	[Yellow bar]			[Grey bar]
SRP-5051*	[Yellow bar]		[Grey bar]	[Grey bar]
Viltolarsen*	[Yellow bar]			[Grey bar]
Ataluren (Translarna)*	[Yellow bar]			
Givinostat DMD*	[Yellow bar]			[Grey bar]
Givinostat BMD	[Yellow bar]		[Grey bar]	[Grey bar]
EDG-5506	[Yellow bar]	[Grey bar]	[Grey bar]	[Grey bar]
CAP-1002	[Yellow bar]			[Grey bar]
Idebenone***	[Grey bar]			
EPM-01	[Yellow bar]	[Grey bar]	[Grey bar]	[Grey bar]
Vamorolone*	[Yellow bar]		[Grey bar]	[Grey bar]
Edasalonexent***	[Grey bar]			
ForDMD	[Yellow bar]			
Tamoxifen	[Yellow bar]			[Grey bar]
Pamrevlumab*	[Yellow bar]		[Grey bar]	[Grey bar]
Ifetroban	[Yellow bar]		[Grey bar]	[Grey bar]

* 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.

*** Trial interrotto



**Duchenne
Parent
Project**
a p s

NUMERO VERDE 800 943 333
tel. 06 66182811 - fax 06 66188428
www.parentproject.it
associazione@parentproject.it

segui su

