



**Duchenne  
Parent  
Project**  
a p s

## **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 dicembre 2022*

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

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



promuovere la crescita muscolare e contrastare la degenerazione



combattere l'infiammazione









combattere la fibrosi



Contrastare il deficit cardiaco



mutazione specifico

	MOLECOLA/TERAPIA	PROMOTORE SVILUPPO CLINICO	PAG	
▶	SRP-9001	Sarepta Therapeutics-Roche	8	
	SGT-001	Solid Biosciences	10	
	PF-06939926	Pfizer	11	
	RGX - 202	RegenXbio	13	
	Eteplirsen (EXONDYS 51)	Sarepta Therapeutics	14	
	Casimersen (AMONDYS 45)	Sarepta Therapeutics	15	
	Golodirsen (VYONDYS 53)	Sarepta Therapeutics	16	
	SRP-5051	Sarepta Therapeutics	17	
▶	Viltolarsen (VILTEPSO)	NS Pharma	18	
	DYNE-251	Dyne Therapeutics	20	
	PGN-ED051	PepGen	21	
	AOC1044	Avidity Biosciences	22	
	WVE-N531	Wave Life Sciences	23	
▶	Ataluren (TRANSLARNA)	PTC Therapeutics	24	
▶	Givinostat DMD	Italfarmaco	26	
	Givinostat BMD	Italfarmaco	27	
▶	EDG-5506 - DMD	Edgewise Therapeutics	28	
	EDG-5506 - BMD	Edgewise Therapeutics	29	
▶	CAP-1002	Capricor Therapeutics	30	
▶	Vamorolone DMD	ReveraGen BioPharma e Santhera Pharmaceuticals	31	
	Vamorolone BMD	ReveraGen BioPharma	32	
	ATL1102	Antisense Therapeutics	33	
▶	Pamrevlumab	FibroGen	34	
▶	Ifetroban	Cumberland	36	

#### LEGENDA STATUS TRIAL:



deambulante



non deambulante



trial in preparazione



trial in reclutamento



trial in corso



trial concluso



in Italia



farmaco approvato

## Introduzione

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

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

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

### Ricordate:

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

### Allora perché dovrei pensare di partecipare a uno studio clinico?

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

## IL PERCORSO DI UN TRIAL CLINICO

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

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

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

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

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

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

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

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

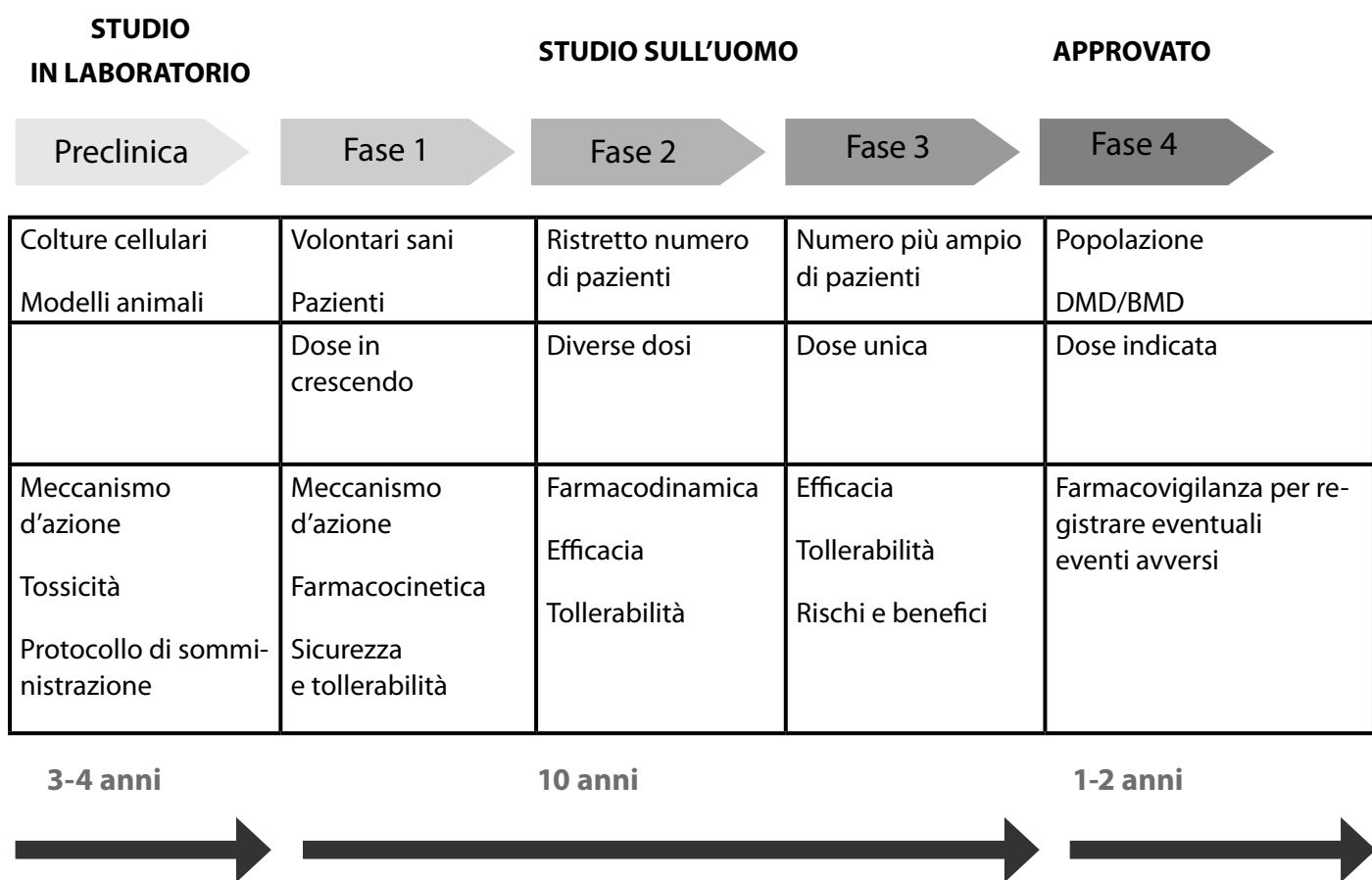
**La durata della fase 3 è di circa 3-4 anni.** Se la terapia supera questa fase viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio all'agenzia regolatoria deputata.

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 positivo rischi/benefici ottenuto dai dati disponibili degli studi clinici che, anche se non ancora completi, indicano che i benefici della disponibilità immediata di un farmaco superano i suoi rischi. In questo caso l'eventuale autorizzazione (denominata "**autorizzazione condizionale**" in Europa) richiede che vengano condotti ulteriori studi clinici di fase 3 necessari alla conferma del rapporto positivo rischi/benefici.

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



terapia genica



mutazione specifica



deambulante



non deambulante



trial in corso



## SRP-9001 (delandistrogene moxeparvovec) - Fase 1, 1/2a, 2, 3 | Italia, Belgio, Germania, Spagna, Regno Unito, Stati Uniti, Giappone, Hong Kong, Taiwan

Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato (nello specifico un AAVrh74). La strategia, sviluppata da Jerry Mendell e Louise Rodino-Klapac del Nationwide Children's Hospital negli Stati Uniti insieme a Sarepta Therapeutics, punta a consentire la produzione di una forma più piccola ma funzionale della proteina distrofina, denominata microdistrofina, nei pazienti DMD. A dicembre del 2019 l'azienda Roche ha stipulato un accordo di collaborazione con Sarepta Therapeutics e acquisito i diritti commerciali esclusivi per SRP-9001 al di fuori degli Stati Uniti. In seguito ai risultati positivi raccolti negli studi clinici in corso, a settembre 2022 Sarepta Therapeutics ha presentato alla FDA una richiesta di approvazione accelerata per SRP-9001 negli Stati Uniti come trattamento della DMD per i pazienti deambulanti.

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

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

**Partecipanti:** 46 pazienti DMD suddivisi in 5 gruppi.

- Gruppo 1:* pazienti deambulanti di età compresa tra i 4 e i 7 anni in trattamento stabile con steroidi;
  - Gruppo 2:* pazienti deambulanti di età compresa tra gli 8 e i 17 anni in trattamento stabile con steroidi;
  - Gruppo 3 e 5b:* pazienti non deambulanti in trattamento stabile con steroidi;
  - Gruppo 4:* pazienti deambulanti di età compresa tra 3 e <4 anni;
  - Gruppo 5a:* pazienti deambulanti di età compresa tra 4 e <9 anni.
- I criteri di inclusione inerenti la mutazione saranno diversi in ogni gruppo.

**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 trattamento 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 5 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 con una mutazione nel gene della distrofina a carico della regione inclusa tra gli esoni 18-58, di età compresa tra i 4 e i 7 anni, in trattamento stabile con steroidi da almeno 3 mesi.

**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 follow-up 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 EMBARK (SRP-9001-301) - in corso**

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

**Partecipanti:** 125 pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 7 anni, in trattamento stabile giornaliero con steroidi e con una mutazione nel gene della distrofina a carico della regione inclusa tra gli esoni 18 e 79 inclusi, con la sola eccezione di mutazioni che riguardano l'intero esone 45.

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

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

Roche e Sarepta stanno considerando di valutare la terapia genica con delandistrogene moxeparavec in pazienti maschi con DMD al di sotto dei 4 anni e in pazienti maschi con DMD che hanno perso la capacità di deambulare. Maggiori dettagli sulla sperimentazione saranno prontamente condivise con la comunità non appena possibile.

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

Lo studio di fase 1/2, studio 101, 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 quello di fase 2 e quello di fase 3 sono finanziati da Sarepta Therapeutics. Lo studio di fase 3 e quello di fase 1 sono condotti da Sarepta in collaborazione con Roche.

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

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.sarepta.com](http://www.sarepta.com), [www.roche.com](http://www.roche.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT04626674, NCT03375164, NCT03769116 e NCT05096221) e sul sito di Parent Project [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).



terapia genica



deambulante



trial in corso

## SGT-001 - Fase 1/2 | Stati Uniti

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

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

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

**Partecipanti:** 9 pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 14 anni, deambulanti, e in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi.

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

**Dove si svolge lo studio:** Stati Uniti.

### Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Solid Biosciences.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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

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

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

### STUDIO CLINICO DI FASE 1b - in corso

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

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

**Come si svolge lo studio:** i pazienti riceveranno una singola somministrazione di PF-06939926 al dosaggio di 1E14 vg/kg o 3E14 vg/kg. Lo studio prevede, inoltre, l'apertura di un nuovo gruppo di trattamento che includerà fino a un massimo di 13 partecipanti, per valutare l'aggiunta del Sirolimus, un farmaco ben noto usato per ridurre la risposta immunitaria, al protocollo dello studio. Il reclutamento e la somministrazione verranno effettuati in maniera scaglionata per valutare al meglio la tollerabilità e minimizzare i possibili rischi. I pazienti saranno monitorati per 5 anni.

**Dove si svolge lo studio:** Stati Uniti.

### STUDIO CLINICO DI FASE 2 (DAYLIGHT) - in reclutamento

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

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

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

**Dove si svolge lo studio:** Australia e Stati Uniti.

### STUDIO CLINICO DI FASE 3 CIFREO - in reclutamento

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

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

**Come si svolge lo studio:** i pazienti saranno divisi in due gruppi, due terzi dei partecipanti riceveranno una singola somministrazione 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.



terapia genica



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



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

### **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](http://www.pfizer.com/pipeline), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03362502, NCT05429372, NCT04281485) e sul sito di Parent Project aps [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).

## RGX-202 - Fase 1/2 | in preparazione

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

### STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 (AFFINITY DUCHENNE) – in preparazione

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, in aperto con incremento ed espansione del dosaggio che mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia clinica di RGX-202.

**Partecipanti:** fino a 18 pazienti DMD deambulanti, di età compresa tra 4 e 11 anni e con mutazioni in regioni specifiche del gene della distrofina.

**Come si svolge lo studio:** i partecipanti saranno suddivisi in due gruppi e riceveranno uno dei due dosaggi di RGX-202 in studio. Nella fase iniziale del trial (di incremento del dosaggio) saranno reclutati 3 pazienti per ogni gruppo. Successivamente alla valutazione dei dati sulla sicurezza provenienti da questi primi partecipanti trattati, si stabilirà se ampliare il numero dei pazienti coinvolti nello studio includendo fino a un massimo di altri 6 partecipanti in ogni gruppo di dosaggio.

**Dove si svolge lo studio:** è uno studio in preparazione che dovrebbe partire inizialmente negli Stati Uniti.

### Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Regenxbio.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito [www.regenxbio.com](http://www.regenxbio.com).



terapia genica



mutazione specifico



deambulante



trial in

preparazione



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



trial in reclutamento

## ETEPLIRSEN (EXONDYS 51) - Fase 3 | *Canada, Corea, Francia, Grecia, Irlanda, Messico, Norvegia, Nuova Zelanda, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Spagna, Stati Uniti, Taiwan, Turchia*



Eteplirsén, anche noto con il nome commerciale EXONDYS 51, è un oligonucleotide antisense (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 eteplirsén, consentendo ai pazienti DMD statunitensi di potere avere accesso al trattamento.

### STUDIO CLINICO DI FASE 3 MIS51ON – in reclutamento

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

**Partecipanti:** circa 154 pazienti DMD tra i 4 e i 13 anni, deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane e con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51.

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

**Dove si svolge lo studio:** Canada, Corea, Francia, Grecia, Irlanda, Messico, Norvegia, Nuova Zelanda, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Spagna, Stati Uniti, Taiwan, Turchia, e altri siti a livello globale che verranno di volta in volta annunciati.

#### Chi finanzia lo studio?

Lo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics.

#### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.sarepta.com](http://www.sarepta.com), <https://global.missiontrial.com/>, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03992430) e sul sito di Parent Project aps [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).

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



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



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

## STUDIO CLINICO DI FASE 3 - ESSENCE (STUDIO 4045-301) – in 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:** circa 222 pazienti DMD tra i 6 e i 13 anni deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53 (111 pazienti) o dell'esone 45 (111 pazienti).

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

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

## STUDIO CLINICO DI FASE 3 DI ESTENSIONE (STUDIO 4045-302) – in corso

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:** Italia, Belgio, Bulgaria, Canada, Francia, Germania, Israele, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Spagna, Stati Uniti, Svezia. In Italia i centri clinici coinvolti sono: l'Istituto Gaslini di Genova, l'Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna di Ferrara e il Policlinico Universitario A. 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](http://www.sarepta.com), [www.essencetrial.com](http://www.essencetrial.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02500381 e NCT03532542) e sul sito di Parent Project aps [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



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



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

### STUDIO CLINICO DI FASE 3 - ESSENCE (Studio 4045-301) – 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:** circa 222 pazienti DMD tra i 6 e i 13 anni deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53 (111 pazienti) o dell'esone 45 (111 pazienti).

**Come si svolge lo studio:** i pazienti reclutati 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 durante il quale tutti i pazienti riceveranno il trattamento sperimentale per un ulteriore periodo massimo di 48 settimane. I pazienti che completano lo studio ESSENCE possono passare a un programma di accesso post-trial.

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

### STUDIO CLINICO DI FASE 3 DI ESTENSIONE (STUDIO 4045-302) – in corso

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:** Italia, Belgio, Bulgaria, Canada, Francia, Germania, Israele, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Spagna, Stati Uniti, Svezia. In Italia i centri clinici coinvolti sono: l'Istituto Gaslini di Genova, l'Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna di Ferrara e il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

### Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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



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

SRP-5051, anche noto con il nome vesleteplirsen, è un oligonucleotide antisense (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO) sviluppato per indurre lo skipping dell'esone 51 del gene della distrofina, a cui è stato aggiunto un peptide di penetrazione cellulare. La molecola risultante, definita PPMO, è stata sviluppata da Sarepta Therapeutics con l'obiettivo di migliorare l'efficienza di exon skipping attraverso una maggiore capacità di penetrazione nei tessuti. Questa strategia è ideata per il trattamento di pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51. Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne.

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

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

**Partecipanti:** circa 60 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51, di età compresa tra i 7 e i 21 anni, deambulanti e non deambulanti, in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi o che non stiano assumendo questa terapia da almeno 3 mesi. Potranno partecipare alla parte B dello studio anche i pazienti inclusi nel precedente trial di fase 1/2 di estensione (studio 5051-102) con SRP-5051.

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

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

### Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.sarepta.com](http://www.sarepta.com), <https://clinicaltrials.sarepta.com/momentumtrial>, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT04004065) e sul sito di Parent Project aps [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento





exon skipping



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



## VILTOLARSEN (VILTEPSO) - Fase 2, 3 e 4 | Italia, Australia, Canada, Cile, Cina, Corea, Giappone, Grecia, Messico, Norvegia, Nuova Zelanda, Olanda, Regno Unito, Russia, Spagna, Stati Uniti, Taiwan, Turchia, Ucraina



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

### STUDIO CLINICO DI FASE 2 GALACTIC53 (O STUDIO NS-065/NCNP-01-211) – in corso

È uno studio in aperto per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di viltolarsen in pazienti DMD rispetto a un gruppo di controllo di storia naturale.

**Partecipanti:** 20 pazienti DMD deambulanti e non deambulanti, di età superiore agli 8 anni inclusi, con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 53, in trattamento stabile con steroidi o non in trattamento con steroidi da almeno 3 mesi.

**Come si svolge lo studio:** i pazienti ricevono viltolarsen 80mg/kg attraverso somministrazioni intravenose settimanali per un periodo massimo di 48 settimane.

**Dove si svolge lo studio:** Italia, Cina, Russia, Spagna, Stati Uniti, Turchia. In Italia lo studio è condotto presso il Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma.

### STUDIO CLINICO DI FASE 3 RACER 53 (O STUDIO NS-065/NCNP-01-301) – in reclutamento

È uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con il placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di viltolarsen in 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 vengono assegnati al gruppo che riceverà somministrazioni intravenose settimanali di viltolarsen 80mg/kg o il placebo in rapporto 1:1 per un periodo complessivo di 48 settimane.

**Dove si svolge lo studio:** Italia, Australia, Canada, Cile, Corea, Giappone, Grecia, Messico, Norvegia, Nuova Zelanda, Olanda, Regno Unito, Russia, Spagna, Stati Uniti, Taiwan, Turchia e Ucraina. In Italia lo studio è condotto presso il Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma.

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

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

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

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

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

### STUDIO CLINICO DI FASE 4 VILT-502 – in corso

È uno studio in aperto, a singolo braccio, per valutare la sicurezza e l'efficacia di viltolarsen a lungo termine nei

pazienti DMD che hanno completato lo studio NS-065/NCNP-01-202.

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

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

**Dove si svolge lo studio:** Canada e Stati Uniti.

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

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

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

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.nspharma.com](http://www.nspharma.com), <http://www.nippon-shinyaku.co.jp/english/>, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT04956289, NCT04060199, NCT04768062 e NCT04687020) e sul sito di Parent Project [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).



exon skipping

## DYNE-251 – Fase 1/2 | Belgio, Stati Uniti



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento

DYNE-251 è un oligonucleotide antisenso di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO) modificato, in grado di indurre lo skipping dell'esone 51 del gene della distrofina. La modifica introdotta sfrutta la piattaforma FORCE™, sviluppata da Dyne Therapeutics, che impiega un frammento di anticorpo in grado di riconoscere il recettore di una proteina espressa ad alti livelli sulla superficie delle cellule muscolari, aumentando in tal modo l'efficienza di penetrazione del tessuto muscolare. Questa strategia è ideata per il trattamento di pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51. A marzo 2023 l'azienda ha ricevuto dalla FDA le designazioni di Farmaco Orfano e di Malattia Pediatrica Rara per DYNE-251 per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne.

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

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

**Partecipanti:** circa 46 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51, di età compresa tra i 4 e i 16 anni, deambolanti e non, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane.

**Come si svolge lo studio e dove:** lo studio è suddiviso in 3 parti: nella prima parte i pazienti riceveranno dosi multiple crescenti di farmaco o il placebo ogni 4 settimane, per un periodo complessivo di 24 settimane. Nella seconda parte tutti i partecipanti riceveranno DYNE-251 ogni 4 settimane, per un periodo di 24 settimane. Nella terza parte dello studio i partecipanti entreranno in un periodo di estensione a lungo termine in cui riceveranno DYNE-251 ogni 4 settimane per 96 settimane.

**Dove si svolge lo studio:** Belgio, Stati Uniti, si prevede l'apertura di altri centri.

### Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Dyne Therapeutics.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.dyne-tx.com](http://www.dyne-tx.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT05524883) e sul sito di Parent Project aps [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).

## PGN-EDO51 – Fase 2 – in preparazione

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

### STUDIO DI FASE 1 SU VOLONTARI SANI - concluso

Si tratta di uno studio clinico a dose singola crescente condotto su volontari sani per valutare la sicurezza e tollerabilità del farmaco sperimentale.

**Partecipanti:** 32 individui maschi adulti sani.

**Come si svolge lo studio:** i partecipanti hanno ricevuto una somministrazione per via intravenosa di PGN-EDO51 alla dose di 1, 5, 10 o 15 mg/kg o il placebo. I dati di sicurezza di ciascun volontario trattato al dosaggio più basso venivano valutati da un'apposita commissione di revisione prima di procedere al dosaggio successivo.

### STUDIO CLINICO DI FASE 2 CONNECT1-EDO51 - in preparazione

Studio in aperto a dosi multiple crescenti per valutare la sicurezza e l'efficacia di PGN-EDO5, il cui avvio è previsto nel primo semestre del 2023.

**Partecipanti:** Saranno inclusi pazienti con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51. 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. Lo studio si svolgerà in Canada.

### STUDIO CLINICO DI FASE 2 CONNECT2-EDO51 – in preparazione

Studio globale, randomizzato, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di PGN-EDO51, per supportare un potenziale percorso di approvazione accelerata, il cui avvio è previsto nel secondo semestre del 2023.

**Partecipanti:** Saranno inclusi pazienti con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51. 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 questi studi:** gli studi sono finanziati da PepGen.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito [www.pepgen.com](http://www.pepgen.com).



exon skipping



mutazione specifico



DMD



trial concluso



trial in preparazione



exon skipping

## AOC1044 – Fase 1/2 – in preparazione



mutazione specifico



trial in  
preparazione

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

### STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 - EXPLORE44 – in preparazione

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

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

**Come si svolge lo studio e dove:** non sono al momento disponibili ulteriori informazioni in merito allo studio clinico. È prevista una fase di estensione in aperto per i pazienti che avranno preso parte allo studio.

**Chi finanzia questo studio:** lo studio è finanziato da Avidity Biosciences.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito [www.aviditybiosciences.com](http://www.aviditybiosciences.com).



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento

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

### STUDIO CLINICO DI FASE 1/2a (Studio WVE-N531-001) – in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico in aperto, che valuta la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e gli effetti clinici di WVE-N531 somministrato a pazienti DMD.

**Partecipanti:** circa 15 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53, di età compresa tra i 5 e i 18 anni, deambulanti e non, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi.

**Come si svolge lo studio:** lo studio include un primo gruppo di pazienti che riceverà fino a 4 dosi crescenti di WVE-N531, somministrate a più di 4 settimane di distanza, per selezionare il dosaggio da impiegare nella valutazione successiva attraverso somministrazioni multiple bisettimanali. Verranno poi reclutati altri pazienti che si uniranno al gruppo originario e che riceveranno la somministrazione al dosaggio selezionato ogni 2 settimane. Ogni paziente riceverà un totale massimo di 7 somministrazioni, cui seguirà un periodo di monitoraggio di 8 settimane.

**Dove si svolge lo studio:** Canada e Regno Unito.

**Chi finanzia questo studio:** Lo studio è finanziato da Wave Life Sciences.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.wavelifesciences.com](http://www.wavelifesciences.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT04906460) e sul sito di Parent Project aps [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).



strategia per  
Non Sense

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



mutazione specifico



deambulante

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.



trial in reclutamento

### Studio 048 - fase 2 - in reclutamento



trial in corso

Si tratta di uno studio in aperto ideato per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica in seguito al trattamento con ataluren in bambini nmDMD.



**Partecipanti:** 10 pazienti con nmDMD di età compresa tra i 6 mesi e i 2 anni non compiuti.

**Come si svolge lo studio:** i partecipanti riceveranno ataluren in dose giornaliera di 10 mg/kg al mattino, 10 mg/kg a mezzogiorno e 20 mg/kg la sera per 24 settimane. I partecipanti che completeranno le 24 settimane di trattamento avranno la possibilità di prendere parte ad un periodo di estensione di follow-up della durata complessiva di 52 settimane dalla data di inizio della prima somministrazione di farmaco.

**Dove si svolge lo studio:** Stati Uniti.

### Studio 016 - fase 3 - in corso

Si tratta di uno studio in aperto che 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 mg/kg al mattino, 10 mg/kg a mezzogiorno e 20 mg/kg la sera.

**Dove si svolge lo studio:** Canada, Stati Uniti.

### Studio 041 - fase 3 - in corso

Si tratta di uno studio a lungo termine iniziato come obbligo specifico di post-autorizzazione. È uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, della durata di 144 settimane che valuterà l'effetto a lungo termine di Translarna sulla progressione della patologia.

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

**Come si svolge lo studio:** i pazienti sono stati assegnati, in maniera casuale, al gruppo che riceverà Translarna o il placebo. Il trattamento verrà somministrato per via orale tre volte al giorno per 72 settimane. Al termine di questo periodo seguirà un periodo di estensione in aperto in cui tutti i pazienti assumeranno Translarna per ulteriori 72 settimane.

**Dove si svolge lo studio:** Australia, Brasile, Bulgaria, Canada, Cile, Cina, Corea, Giappone, Giordania, Hong Kong, India, Malesia, Messico, Polonia, Porto Rico, Russia, Stati Uniti, Tailandia, Taiwan, Turchia.



## **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 del trattamento come terapia a lungo termine.

**Partecipanti:** 291 pazienti nmDMD che abbiano espresso il loro consenso alla raccolta.

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

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

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

Gli studi sono finanziati da PTC Therapeutics.

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

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

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

Givinostat è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC) e agisce riattivando la corretta cascata di eventi cellulari e molecolari che permette al tessuto muscolare di rispondere al danno con un meccanismo rigenerativo. È un farmaco a uso orale sviluppato dall'azienda farmaceutica italiana Italfarmaco. Givinostat ha ottenuto la designazione di farmaco orfano sia dall'EMA in Europa che dalla FDA negli Stati Uniti. La FDA ha inoltre concesso la designazione Fast Track per givinostat per la DMD. Alla luce dei risultati positivi provenienti dallo studio di fase 3 EPIDYS, terminato a settembre 2020, Italfarmaco ha pianificato un incontro con le Agenzie Regolatorie in Europa e negli Stati Uniti per discutere una potenziale sottomissione della richiesta di autorizzazione alla commercializzazione per givinostat nella DMD.



### STUDIO CLINICO DI FASE 3 EPIDYS (studio 48) - concluso

Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 18 mesi. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia di givinostat. Sono stati analizzati gli effetti di givinostat sul tessuto muscolare a livello clinico con i test funzionali e a livello strutturale, mediante MRI.

**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 è svolto lo studio:** i pazienti reclutati sono stati assegnati, in maniera casuale, al gruppo che ha ricevuto givinostat o il placebo in rapporto 2:1 (i pazienti che hanno ricevuto il farmaco erano il doppio di quelli che hanno ricevuto il placebo) e hanno ricevuto il trattamento per via orale due volte al giorno per 18 mesi. Al termine del trial i pazienti hanno avuto l'accesso a uno studio a lungo termine in cui tutti i partecipanti ricevono givinostat.

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

### STUDIO CLINICO DI FASE 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 Duchenne.

**Partecipanti:** sono stati reclutati (novembre 2022) 208 pazienti DMD che hanno terminato lo studio 48 di fase 3 o lo studio 43 di fase 2.

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

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

### Chi finanzia questi studi?

Gli studi clinici sono finanziati da Italfarmaco.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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

## GIVINOSTAT per la BMD - Fase 2 | Italia, Olanda

Givinostat è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC) e agisce riattivando la corretta cascata di eventi cellulari e molecolari che permette al tessuto muscolare di rispondere al danno con un meccanismo rigenerativo. È un farmaco a uso orale sviluppato dall'azienda farmaceutica italiana Italfarmaco. Givinostat ha ottenuto la designazione di farmaco orfano sia dall'EMA in Europa che dalla FDA negli Stati Uniti. La FDA ha, inoltre, concesso la designazione Fast Track per givinostat per la DMD.

### STUDIO CLINICO DI FASE 2 - concluso

Si tratta di uno studio clinico in doppio cieco controllato con placebo della durata di 12 mesi. L'obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare l'impatto del trattamento con givinostat sulla struttura e composizione del tessuto muscolare dei pazienti Becker. Lo studio ha valutato anche la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia del trattamento. Lo studio è stato completato a febbraio del 2021.

**Partecipanti:** 51 pazienti BMD deambulanti, di età compresa tra i 19 e i 61 anni non in trattamento farmacologico o, se in terapia con steroidi e/o farmaci per il sistema cardiovascolare, in trattamento stabile da almeno 6 mesi.

**Come si è svolto lo studio:** i pazienti reclutati sono stati assegnati, in maniera casuale, al gruppo che ha ricevuto givinostat o il placebo in rapporto 2:1 (i pazienti che hanno ricevuto il farmaco sono stati il doppio di quelli che hanno ricevuto il placebo), per via orale, due volte al giorno per 12 mesi. Il trial ha previsto due biopsie muscolari che sono state eseguite in tutti i partecipanti a inizio studio e al termine dei 12 mesi di trattamento.

**Dove si è svolto lo studio:** Italia, Olanda. In Italia il centro clinico coinvolto è stato l'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](http://www.italfarmaco.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03238235) e sul sito di Parent Project aps [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).

promuovere  
la crescita  
muscolare  
e contrastare la  
degenerazione

combattere  
la fibrosi

DMD

deambulante

trial in reclutamento

## EDG-5506 - Fase 2 | *Stati Uniti*

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

### STUDIO CLINICO DI FASE 2 LYNX (Studio EDG-5506-210) - in reclutamento

Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'effetto di tre dosi di EDG-5506 sulla sicurezza, sulla farmacocinetica (PK) e sui biomarcatori del danno muscolare nella distrofia muscolare di Duchenne.

**Partecipanti:** circa 27 pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 9 anni in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi.

**Come si svolge lo studio:** lo studio, della durata complessiva di 12 mesi, è suddiviso in due parti. La parte A, della durata di 12 settimane, prevede la somministrazione orale giornaliera di 3 diversi dosaggi di EDG-5506 o placebo (in un rapporto 2:1). Seguiranno un periodo di estensione in aperto di 40 settimane (parte B) e un periodo di follow-up di due settimane.

**Dove si svolge lo studio:** Stati Uniti.

### Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Edgewise Therapeutics.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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

## EDG-5506 - Fase 1b e 2 | *Stati Uniti*

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

### STUDIO CLINICO DI FASE 1b - ARCH (studio EDG-5506-002) – in corso

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

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

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

**Dove si svolge lo studio:** Stati Uniti.

### STUDIO CLINICO DI FASE 2 - CANYON (studio EDG-5506-201)- in reclutamento

È uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che intende valutare gli effetti di EDG-5506 sulla sicurezza, la farmacocinetica (PK), i biomarcatori come la creatin chinasi (CK) e le misure di funzionalità motoria in pazienti con distrofia muscolare di Becker.

**Partecipanti:** circa 66 pazienti BMD, di cui 48 adulti e 18 adolescenti, deambulanti, di età compresa tra i 12 e i 50 anni.

**Come si svolge lo studio:** i pazienti adulti saranno distribuiti in 3 gruppi e assegnati al trattamento giornaliero con uno dei tre dosaggi di EDG-5506 in studio o al placebo in rapporto 3:1 per un totale di 12 mesi. I pazienti adolescenti saranno suddivisi in due gruppi e saranno assegnati al trattamento con EDG-5506 ad uno dei due dosaggi stabiliti o al placebo in un rapporto di 2:1 per un totale di 12 mesi.

**Dove si svolge lo studio:** *Stati Uniti. Si prevede l'apertura di altri centri nel Regno Unito e nei Paesi Bassi.*

### Chi finanzia questi studi?

*Gli studi sono finanziati da Edgewise Therapeutics.*

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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



## CAP-1002 - Fase 2, 3 | 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.



non deambulante



trial in corso



trial in reclutamento

### STUDIO CLINICO DI FASE 2 HOPE-2-OLE (Studio CAP-1002-DMD-02-OLE) – in corso

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

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

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

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

### STUDIO CLINICO DI FASE 3 HOPE-3 (Studio CAP-1002-DMD-04) - in reclutamento

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

**Partecipanti:** circa 68 pazienti DMD di età superiore ai 10 anni, deambulanti e non deambulanti, in trattamento con steroidi da almeno un anno e a dose stabile da almeno 6 mesi prima della partecipazione allo studio, con una ridotta funzionalità degli arti superiori.

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

**Come si svolge lo studio:** Stati Uniti.

### Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Capricor Therapeutics.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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

## VAMOROLONE - Fase 2, EAP | Canada, Israele, Stati Uniti

Vamorolone è un nuovo steroide anti infiammatorio sviluppato dall'azienda ReveraGen Biopharma. Questo composto è il frutto di uno studio che ha puntato a eliminare gli effetti collaterali legati all'assunzione del cortisone, mantenendone o migliorandone l'efficacia. A novembre 2018, l'azienda svizzera Santhera Pharmaceuticals ha acquisito il diritto di licenza esclusiva per vamorolone. In seguito ai risultati positivi raccolti negli studi clinici nella DMD con questo farmaco, Santhera e Reveragen hanno avviato a ottobre 2022 l'iter di richiesta di approvazione per vamorolone come trattamento per la DMD sia con l'agenzia statunitense per i medicinali, FDA, che con quella europea, EMA.

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

È uno studio clinico in aperto che valuta sicurezza, tollerabilità, farmacodinamica, farmacocinetica ed efficacia clinica di vamorolone, somministrato al dosaggio di 2 o 6 mg/kg/giorno per un periodo di 3 mesi in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

**Partecipanti:** 44 pazienti DMD suddivisi in due gruppi: 20 pazienti DMD tra i 2 e i 4 anni non ancora compiuti che non abbiano mai assunto steroidi e 24 pazienti DMD tra i 7 e i 18 anni non ancora compiuti in trattamento stabile con steroidi da almeno 3 mesi (il trattamento steroideo verrà interrotto il giorno prima di avviare il trattamento con vamorolone) o che non stiano assumendo steroidi da almeno 3 mesi.

**Come si svolge lo studio:** i pazienti di ogni gruppo saranno equamente suddivisi per il trattamento con vamorolone al dosaggio di 2 mg/Kg/giorno e 6 mg/Kg/giorno. I primi 6 pazienti in ogni gruppo trattati con vamorolone al dosaggio di 2 mg/Kg/giorno eseguiranno valutazioni dopo 2 e 4 settimane di trattamento per stabilire se confermare l'impiego dei due dosaggi di vamorolone in studio nei successivi pazienti o se è necessario un aggiustamento del dosaggio. Al termine delle 12 settimane di trattamento i pazienti avranno la possibilità di proseguire il trattamento con vamorolone attraverso un programma di accesso allargato o di uso compassionevole.

**Dove si svolge lo studio:** Canada.

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

L'obiettivo di questo studio è continuare a fornire l'accesso a vamorolone per i pazienti negli Stati Uniti che hanno completato gli studi VBP-LTE, VBP-004 o VBP-006 e sono pertanto impossibilitati a partecipare a un altro studio con lo stesso farmaco sperimentale.

**Partecipanti:** pazienti DMD che hanno completato gli studi VBP-LTE o VBP-004 presso uno dei centri per il trial negli Stati Uniti e che completeranno lo studio VBP-006.

**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:** Canada, Israele e Stati Uniti.

### Chi finanzia questi studi

Gli studi sono finanziati da ReveraGen BioPharma e Santhera Pharmaceuticals.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.santhera.com](http://www.santhera.com), [www.clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org) (NCT05185622 e NCT03863119) e sul sito di Parent Project aps [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).





## VAMOROLONE BMD - Fase 2 | Italia, Stati Uniti



deambulante



trial in reclutamento

Vamorolone, è un nuovo steroide anti infiammatorio sviluppato dall'azienda ReveraGen Biopharma. Questo composto è il frutto di uno studio che ha puntato a eliminare gli effetti collaterali legati all'assunzione del cortisone, mantenendone o migliorandone l'efficacia. A novembre 2018, l'azienda svizzera Santhera Pharmaceuticals ha acquisito il diritto di licenza esclusiva per vamorolone. In seguito ai risultati positivi raccolti negli studi clinici nella DMD con questo farmaco, Santhera e Reveragen hanno avviato a ottobre 2022 l'iter di richiesta di approvazione per vamorolone come trattamento per la DMD sia con l'agenzia statunitense per i medicinali, FDA, che con quella europea, EMA.

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

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

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

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

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

### Chi finanzia questi studi

Gli studi sono finanziati da grants a ReveraGen BioPharma dall'Istituto Nazionale della Salute degli Stati Uniti (NIAMS), dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti (programma FDA orphan grants) e dalla Foundation to Eradicate Duchenne.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT05166109) e sul sito di Parent Project aps [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).



## ATL1102 - Fase 2b | in preparazione

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

### STUDIO CLINICO DI FASE 2b – in preparazione

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

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

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

**Dove si svolge lo studio:** si prevede l'apertura di circa 13 centri in 4 paesi.

### Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Antisense Therapeutics.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito [www.antisense.com.au](http://www.antisense.com.au).





combattere la fibrosi



deambulante



non deambulante



trial in corso



## PAMREVLUMAB - Fase 2, 3 | Italia, Australia, Austria, Belgio, Canada, Cina, Francia, Israele, Olanda, Regno Unito, Repubblica Ceca, Spagna, Stati Uniti, Svizzera

Pamrevlumab, precedentemente noto 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.

### STUDIO CLINICO DI FASE 2 - in corso

Si tratta di uno studio clinico in aperto che valuta la sicurezza e l'efficacia di pamrevlumab in pazienti Duchenne.

**Partecipanti:** 21 pazienti DMD, 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 di almeno 104 settimane. Al termine di questo periodo i partecipanti allo studio proseguiranno il trattamento con pamrevlumab attraverso uno studio di estensione in aperto che avrà una durata massima di 4 anni.

**Dove si svolge lo studio:** Stati Uniti.

### STUDIO CLINICO DI FASE 3 (STUDIO LELANTOS) - in corso

Si tratta di uno studio clinico globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che valuta la sicurezza e l'efficacia di pamrevlumab in combinazione con gli steroidi in pazienti con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne non deambulanti.

**Partecipanti:** 90 pazienti DMD 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 vengono assegnati casualmente al gruppo che assume 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:** Italia, Australia, Austria, Belgio, Canada, Cina, Francia, Israele, Olanda, Regno Unito, Repubblica Ceca, Spagna, Stati Uniti, Svizzera. In Italia i centri clinici coinvolti sono l'IRCCS Eugenio Medea di Lecco, l'Ospedale San Raffaele di Milano, il Policlinico Gemelli di Roma e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

### STUDIO CLINICO DI FASE 3 (STUDIO LELANTOS-2) - in corso

Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che valuta la sicurezza e l'efficacia di pamrevlumab in combinazione con gli steroidi in pazienti con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne deambulanti.

**Partecipanti:** 73 pazienti DMD, di età compresa tra i 6 e i 12 anni non compiuti, deambulanti, in terapia con steroidi da almeno 6 mesi e in dosaggio stabile da almeno 3 mesi.

**Come si svolge lo studio:** i partecipanti vengono assegnati casualmente al gruppo che assume 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:** Italia, Australia, Austria, Belgio, Canada, Cina, Francia, Olanda, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti. In Italia i centri clinici coinvolti sono l'IRCCS Eugenio Medea di Lecco, l'Ospedale San Raffaele di Milano, il Centro Clinico NeMO dell'Ospedale Niguarda di Milano, il Policlinico Gemelli di Roma e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

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

Gli studi sono finanziati dall'azienda FibroGen.

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

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



contrastare  
il deficit cardiaco



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento

## 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.

### STUDIO CLINICO DI FASE 2 (Studio CPI-IFE-007) – in reclutamento

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

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

**Come si svolge lo studio:** i partecipanti saranno assegnati in maniera casuale al gruppo che riceverà ifetroban ad alto o basso dosaggio o il placebo, una volta al giorno per 12 mesi. 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](http://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 d'esclusione sono le caratteristiche che escludono un individuo dalla partecipazione a uno studio. Inoltre, tutelano i partecipanti da danni e contribuiranno a evitare lo sfruttamento di persone vulnerabili (ad esempio, coloro che non sono in grado di fornire un consenso informato).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

**Placebo:** una sostanza che si presenta simile al farmaco ma che non contiene il principio attivo ed è quindi priva di azioni farmacologiche, ad esempio una pillola di zucchero.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

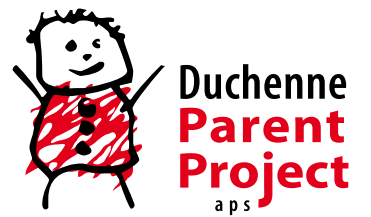
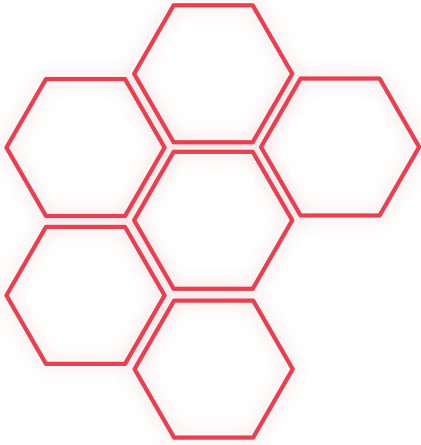


## Trial Clinici in Italia

MOLECOLA	PATOLOGIA	APPROCCIO	MUTAZIONE SPECIFICO	CRITERI INCLUSIONE			CENTRI CLINICI	STATUS	PAG
				ETA'	DEAMBULAZIONE	STEROIDI			
SRP-9001 Studio EMBARK	DMD	Terapia genica	Si	4-7	Si	Si	Gaslini, Genova, Gemelli, Roma, Policlinico, Milano	In corso	<b>8</b>
PF-06939926 Studio CIFFREO	DMD	Terapia genica	Si	4-7	Si	Si	Bambino Gesù, Roma* Gemelli, Roma	*In reclutamento	<b>11</b>
CASIMERSEN GOLODIRSEN Studio ESSENCE	DMD	Exon skipping	Si	6-13	Si	Si	Gaslini, Genova, S. Anna, Ferrara, Gemelli, Roma, G. Martino, Messina, Besta, Milano	In reclutamento	<b>15 e 16</b>
SRP-5051 Studio MOMENTUM	DMD	Exon skipping	Si	7-21	--	Si	Gemelli, Roma Città della Salute, Torino	In reclutamento	<b>17</b>
VILTOLARSEN Studio GALACTIC53	DMD	Exon skipping	Si	>8	--	--	Gemelli, Roma	In corso	<b>18</b>
VILTOLARSEN Studio RACER53	DMD	Exon skipping	Si	4-7	Si	Si	Gemelli, Roma	In reclutamento	<b>18</b>
ATALUREN (TRANSLARNA) Registro STRIDE	DMD	Strategia per non senso	Si	>2	—	—	12 centri	In corso	<b>24</b>
GIVINOSTAT Studio EPIDYS	DMD	Promuovere la crescita muscola- re e contrastare la degenerazione	No	6-13	Si	Si	Policlinico, Milano, Besta, Milano, Niguarda, Milano Gaslini, Genova Bambino Gesù, Roma S. Anna, Ferrara, Gemelli, Roma, G. Martino, Messina,	Concluso	<b>26</b>
VAMOROLONE	BMD	Ostacolare l'in- fiammazione	No	18-64	Si	No	Università di Padova	In preparazione	<b>32</b>
PAMREVLUMAB Studio LELANTOS	DMD	Ostacolare la fibrosi	No	>12	No	Si	Medea, Lecco San Raffaele, Milano Gemelli, Roma Bambino Gesù, Roma	In corso	<b>34</b>
PAMREVLUMAB Studio LELANTOS-2	DMD	Ostacolare la fibrosi	No	6-11	Si	Si	Medea, Lecco San Raffaele, Milano Niguarda, Milano Gemelli, Roma Bambino Gesù, Roma	In corso	<b>34</b>

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





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

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

