

Giugno 2013

## I trial clinici per la DMD e BMD

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

Report per l'iniziativa "Mission is possible".

A cura dell'Ufficio Scientifico di Parent Project onlus



*fascicolo aggiornato al mese di Giugno 2013*

***Mission is possible Iniziativa formativa di approfondimento e diffusione delle principali tematiche legate alla mission associativa volta a sostenere i progetti di vita autonoma per i ragazzi affetti da DMD/BMD***

*Iniziativa Finanziata dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali ai sensi della L.383/2000 lett.D annualità 2011*

***IL PROGETTO***

*Attraverso il progetto "Mission is possible", Parent Project onlus ha approfondito, nel corpo associativo, le principali tematiche legate alla mission dell'associazione. In particolare, l'iniziativa ha posto al centro i due principali scopi istituzionali: la ricerca sulla Distrofia Muscolare di Duchenne e Becker ed il sostegno alle famiglie con bambini e ragazzi che convivono con la patologia. L'iter formativo, ha coinvolto soci e collaboratori in un percorso organico di approfondimento dei principali scopi istituzionali e di consolidamento di saperi, conoscenze e competenze. I seminari sono stati incentrati sulla ricerca, sia mediante sessioni di tipo "scientifico", sia attraverso momenti in grado di far luce sui diversi modi per sostenerla (fund raising); sul sostegno alle famiglie, mediante sessioni centrate sul concetto di advocacy e sui vari aspetti caratteristici della patologia; sull'attività di volontariato nell'affiancamento delle famiglie, al fine di preparare figure dall'elevato profilo professionale; sul potenziamento delle conoscenze e della consapevolezza da parte delle famiglie, tali da consentire ai genitori stessi di assistere al meglio i propri figli.*

***LA MISSION DI PARENT PROJECT ONLUS***

*«Parent Project onlus è la più grande associazione di genitori che in Italia interviene sulla distrofia muscolare di Duchenne e Becker per garantire a tutti i pazienti e alle loro famiglie, un futuro di qualità. Interviene attraverso la promozione, l'indirizzo e il finanziamento alla ricerca scientifica; la promozione e l'erogazione di servizi dedicati ai pazienti e alle loro famiglie; l'affermazione e la tutela dei diritti delle persone con DMD/BMD affinché siano pienamente partecipi e autonome »*

*Durante i seminari formativi, fra le tematiche inerenti la mission associativa, quelle relative ai progetti scientifici hanno suscitato l'interesse maggiore tra le famiglie, che hanno richiesto approfondimenti in particolare in materia di trial clinici.*

*Per rispondere a tale richiesta, Parent Project onlus ha redatto questa brochure informativa che illustra, ai nostri principali stakeholders, pazienti e famiglie, le sperimentazioni cliniche in corso, dando così risposte alle più comuni domande rivolte ai nostri esperti durante i corsi formativi.*

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

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

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

### **Ricordate:**

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

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

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

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

## Il percorso di un trial clinico

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

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

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

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

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

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

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

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

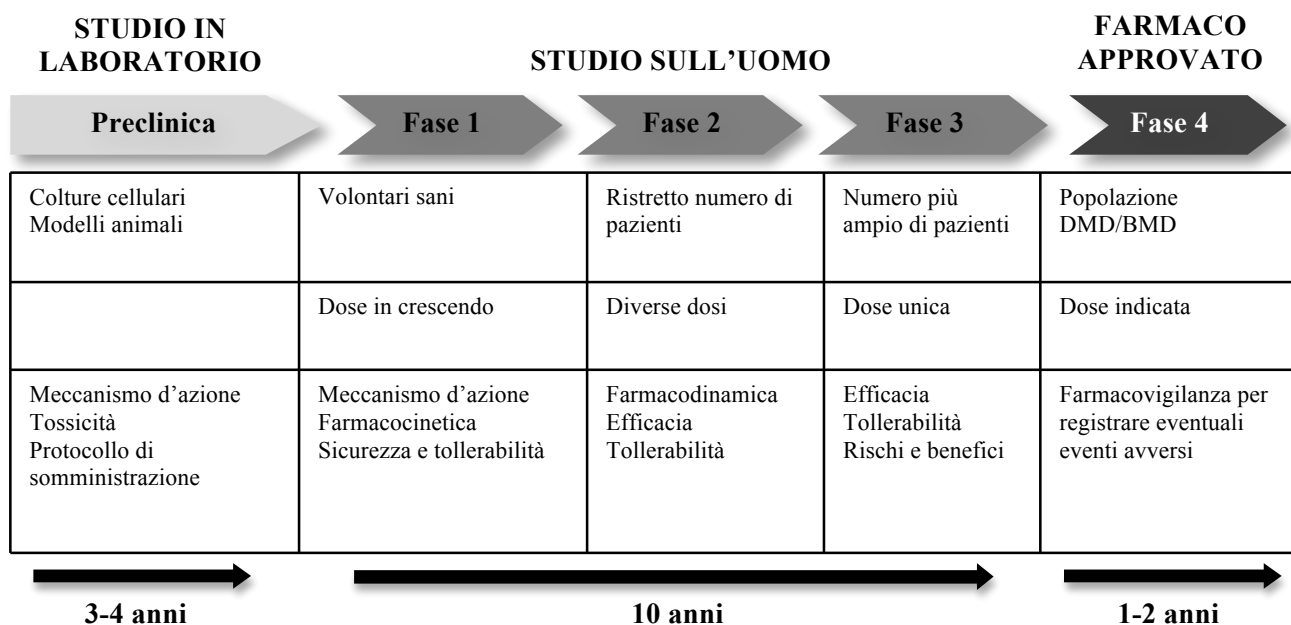
La selezione dei pazienti, sempre con consenso informato, è fatta in maniera tale che i soggetti siano il più possibile rappresentativi e che si identifichi il tipo di paziente più indicato per la cura, escludendo i sottogruppi di pazienti a rischio per non esporli ai pericoli dello studio. Le prove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

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

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

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

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



## **Il caso dei farmaci orfani**

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

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

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

## **PRO044 – Fase 1/2**

*Italia, Belgio, Olanda e Svezia*

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

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

Tali pazienti rappresentano circa il 6% della popolazione Duchenne.

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

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

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

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

Questo studio valuterà anche la farmacocinetica del composto.

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

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

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

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

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

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

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

Questo studio dovrebbe essere completato entro marzo 2013.

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

Nessun risultato può essere reso noto al momento poiché è importante valutare, analizzare e capire tutti i dati prima di poter trarre delle conclusioni.

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

È nelle intenzioni di Prosensa avviare ulteriori studi clinici già a partire dal 2013. Prosensa ha sviluppato nuovi oligonucleotidi antisense (PRO045, PRO053, PRO052 e PRO055) disegnati per lo skipping degli esoni 45, 53, 52 e 55 del gene della distrofina. Queste molecole sono in fase di studio preclinico ed hanno già ottenuto la designazione di farmaco orfano dalle agenzie regolatorie nell'Unione Europea (EMA) e negli Stati Uniti (FDA).

Prosensa ha annunciato di voler avviare i trial clinici per lo skipping dell'esone 45 e dell'esone 53 entro la prima metà del 2013.

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

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

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

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

## ***DRISAPERSEN (GSK2402968) – Fase 1, 2 e 3***

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

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

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

Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne.

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

GlaxoSmithKline (GSK) sta conducendo 5 diversi studi clinici finalizzati a valutare l'effetto del composto sperimentale drisapersen (GSK2402968). Tali studi sono DMD114044, DMD114117, DMD114349, DMD114876 e DMD114118.

Ad eccezione dello studio DMD114118, i requisiti richiesti per poter partecipare ai rimanenti tre studi sono:

- 1- Essere pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina che possa essere trattata attraverso lo skipping dell'esone 51.
- 2- Avere un'età superiore ai 5 anni ed essere deambulanti.
- 3- Essere in grado di percorrere almeno 75 metri nel 6MWT.
- 4- Essere in trattamento con steroidi ad una dose stabile da almeno 6 mesi.

### **❖ Studio DMD114044**

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

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

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

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

Lo studio dovrebbe essere completato nel secondo quadrimestre del 2013, e i relativi risultati preliminari saranno disponibili verso la fine del 2013.

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

### **❖ Studio DMD114117**

Si tratta di uno studio clinico di fase 2 con protocollo di tipo randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo. Lo scopo del trial è di valutare l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di due differenti regimi di dosaggio di drisapersen in pazienti DMD. Il protocollo dello studio prevede una somministrazione settimanale di drisapersen (o placebo) per un periodo complessivo di 48 settimane.

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

I relativi risultati preliminari saranno disponibili entro la prima metà del 2013.



### ❖ Studio DMD114349

Si tratta di uno studio clinico di estensione di fase 3, con protocollo open-label per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia a lungo termine. Lo studio è già in corso in alcune nazioni, tra cui l'**Italia**, e in fase di reclutamento in altre. Possono partecipare a questo studio i pazienti DMD che sono stati precedentemente coinvolti negli studi DMD114044 e DMD114117. È previsto un arruolamento di circa 220 pazienti suddivisi in 54 centri clinici in **Canada, Europa, Turchia, Israele, Asia e Sud America**.

### ❖ Studio DMD114876

Si tratta di uno studio clinico di fase 2 per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di due dosaggi di drisapersen in pazienti DMD. Il protocollo dello studio prevede una somministrazione settimanale (6mg/Kg o 3mg/Kg) per un periodo di 24 settimane. Il reclutamento per lo studio è stato completato a gennaio 2013, sono stati reclutati circa 50 ragazzi, e verrà condotto in 14 centri clinici esclusivamente negli **Stati Uniti**. Si prevede che lo studio sarà concluso entro novembre 2013 e che i risultati saranno disponibili per l'inizio del 2014.

### ❖ Studio DMD114118

Si tratta di uno studio clinico di fase 1 di tipo randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Lo scopo del trial è di valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica relativa ad una singola somministrazione di drisapersen a dosi crescenti in pazienti DMD **non deambulanti**. Inoltre, poiché i ragazzi DMD non deambulanti sono meno attivi dei pazienti reclutati nei trial precedenti (ancora deambulanti), verrà anche eseguita una valutazione dell'assorbimento e del metabolismo di drisapersen nell'organismo al fine di valutare eventuali esigenze di cambiamento nel dosaggio del farmaco da somministrare. Lo studio è stato completato e ha coinvolto 32 ragazzi in due centri clinici, uno negli **Stati Uniti** e uno in **Francia**.

I requisiti per la partecipazione al trial clinico:

- 1- Essere pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina che possa essere trattata attraverso lo skipping dell'esone 51.
- 2- Avere un'età superiore ai 9 anni.
- 3- Essere non deambulanti e aver usato la carrozzina per almeno 1 anno ma per meno di 4 anni.

I risultati dello studio:

I primi risultati di questo studio di fase 1 hanno dimostrato una concentrazione plasmatica di drisapersen approssimativamente proporzionale alla dose. Inoltre, in nessun gruppo si sono verificati effetti collaterali rilevanti, confermando così la sicurezza e la tollerabilità del farmaco. Un report completo dei risultati verrà prossimamente sottomesso per una pubblicazione scientifica.

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

Tutti gli studi sono finanziati da GlaxoSmithKline. GSK ha ottenuto la licenza di drisapersen da Prosensa Therapeutics che ha condotto lo sviluppo clinico preliminare.

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

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

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

Gran Bretagna e Stati Uniti

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

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

Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne.

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

Sarepta Therapeutics ha completato due studi clinici di fase 1/2 in Gran Bretagna a fine 2010 e un trial di fase 2 negli Stati Uniti (denominato studio 4658-US-201) nel 2012.

### **Qual è l'obiettivo di questi studi?**

Lo scopo degli studi di fase 1/2 è stato di valutare la sicurezza e la tollerabilità di eteplirsén nei pazienti DMD. Lo studio 4658-US-201, con protocollo di tipo randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica relativi alla somministrazione di due diversi dosaggi (30mg/Kg e 50mg/Kg) una volta a settimana per 6 mesi.

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

Questo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics.

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

I risultati ottenuti dai trial di fase 1/2 hanno dimostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità ampiamente favorevole; successivamente, lo studio 4658-US-201 ha mostrato un significativo aumento di fibre distrofina-positive in seguito al trattamento con eteplirsén e un miglioramento dei risultati del 6MWT. Inoltre, l'assenza di effetti collaterali importanti ha consentito di confermare la sicurezza del farmaco.

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

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

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

Al momento è in corso l'estensione dello studio 4658-US-201 (denominato 4658-US-202) che continua a valutare la sicurezza a lungo termine e l'efficacia di eteplirsén in aperto. Inoltre, Sarepta Therapeutics sta iniziando la pianificazione di un trial di fase 3 che non includa il placebo e che sia approvabile dall'FDA. È ancora troppo presto per prevedere le tempistiche.

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

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

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

*Stati Uniti, Canada, Europa, Australia e Israele*

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

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

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

È stato avviato uno studio clinico di proseguimento con ataluren del precedente trial di fase 2b iniziato nel 2009 e sospeso nel 2010. È inoltre in pianificazione un trial di fase 3.

Sulla base dei risultati dello studio di fase 2b, l'EMA ha validato la Domanda di Autorizzazione per l'Immissione in Commercio (MAA) per l'Approvazione Condizionale di ataluren. Il disegno di un trial di conferma di fase 3 con ataluren supporterebbe l'Approvazione Condizionale.

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

Al trial di proseguimento avranno accesso tutti i ragazzi DMD e BMD che hanno precedentemente partecipato alle sperimentazioni di fase 2b con ataluren, indipendentemente dalla loro attuale capacità di camminare. Il trial, con protocollo di tipo open-label senza placebo (ovvero tutti i pazienti riceveranno il farmaco), ha lo scopo di valutare la sicurezza della somministrazione della dose bassa di ataluren (10mg/kg la mattina, 10mg/kg il pomeriggio e 20mg/kg la sera).

Lo studio di fase 3 seguirà un protocollo di tipo randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo e avrà la durata di 48 settimane. L'obiettivo primario è di convalidare la capacità di ataluren (con somministrazione della dose bassa) di rallentare la progressione della patologia, valutata attraverso il 6MWT. Saranno valutati anche gli obiettivi secondari collegati alla funzionalità fisica e alla qualità della vita. A questo studio potranno partecipare pazienti DMD con una diagnosi genetica di mutazione “non senso”, di età compresa tra i 7 e i 16 anni, con un risultato del 6MWT di almeno 150 metri e che siano in terapia steroidea. È previsto un reclutamento di 220 pazienti che inizierà entro il primo trimestre del 2013 e che si concluderà entro la metà del 2014.

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

Gli studi sono finanziati da PTC Therapeutics.

Il trial di fase 2b concluso nel 2010 è stato condotto in 37 centri clinici, di 11 nazioni, in 4 diversi continenti (Stati Uniti, Canada, Europa, Australia e Israele). Lo studio di proseguimento sarà svolto negli stessi centri clinici. **In Italia** i centri clinici sono: Policlinico di **Milano**, Policlinico Gemelli di **Roma** e Ospedale Bambino Gesù di **Roma**.

Per il trial di fase 3, PTC Therapeutics sta ancora valutando la scelta dei paesi e dei centri clinici che parteciperanno allo studio.

### **Quando è previsto l'avvio degli studi?**

I tempi di reclutamento del trial di proseguimento di fase 2b variano da nazione a nazione. In alcuni paesi il trial è già in corso, ad esempio negli Stati Uniti, mentre in altri il reclutamento è in avvio, come in Italia. Si prevede che saranno arruolati oltre 200 pazienti.

Per il trial di fase 3 la data d'inizio per ogni centro clinico sarà influenzata da diversi fattori, quali i processi di approvazione da parte delle agenzie regolatorie nazionali e dei comitati etici locali. È probabile che i primi centri inizieranno la sperimentazione entro la prima metà del 2013.

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

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

## **IDEBENONE - Fase 3**

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

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

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

Questo è uno studio clinico di fase 3 che non ha ancora ultimato il reclutamento.

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

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

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

Questo studio è finanziato da Santhera Pharmaceuticals.

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

A questo studio possono partecipare pazienti DMD di età compresa tra i 10 e i 18 anni, indipendentemente dalla loro capacità di deambulazione.

Il reclutamento dei pazienti avverrà in tempi diversi in base all'uso del cortisone. I pazienti che non sono in trattamento con cortisone saranno reclutati per primi.

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

I partecipanti saranno suddivisi in due gruppi, uno riceverà Catena® (900mg/giorno), l'altro il placebo. Entrambi i gruppi assumeranno il composto tre volte al giorno durante i pasti e per un periodo complessivo di 52 settimane (1 anno).

Il principale parametro di valutazione, impiegato per valutare l'efficacia dell'idebenone nel rallentare il declino della funzionalità respiratoria nei pazienti DMD, sarà il valore percentuale del picco di flusso espiratorio (PEF). In questo studio sarà inoltre valutata la forza muscolare, la funzionalità motoria, la qualità della vita, la sicurezza e la tollerabilità relative all'assunzione del farmaco.

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

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

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

[www.clinicaltrials.gov/show/NCT01027884](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01027884)

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

## ***ACE-031– Fase 2 interrotta***

*Canada*

ACE-031 è una molecola prodotta da Acceleron Pharma in grado di stimolare la crescita del muscolo agendo in maniera indiretta sulla miostatina. Quest'ultima è una proteina presente nel tessuto muscolare scheletrico che regola negativamente la crescita della massa muscolare. Studi preclinici, condotti su topi modello per la distrofia muscolare, hanno dimostrato che l'utilizzo di ACE-031 induce un aumento della massa muscolare, indicando così questa molecola come possibile futura terapia per le malattie neuromuscolari, inclusa la DMD e BMD.

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

Nel 2009 sono stati condotti due studi clinici di fase 1 su volontari sani in Canada.

Nel 2010, sempre in Canada, sono stati avviati due studi clinici di fase 2 (A031-03 e A031-06) con protocollo randomizzato, in doppio cieco, dose ranging e controllato con placebo. Gli studi di fase 2 sono stati interrotti per la comparsa di effetti collaterali in alcuni partecipanti.

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

L'obiettivo finale è di determinare se ACE-031 è sicuro ed efficace con effetti duraturi e significativi sul decorso della malattia in pazienti affetti da DMD, ovvero di migliorare la forza e preservare la funzionalità muscolare.

Lo scopo primario dei trial di fase 1 è stato di valutare la tollerabilità di ACE-031 nell'uomo. I risultati ottenuti hanno dimostrato che la molecola è ben tollerata per tutte le dosi di somministrazione e che ha un effetto positivo sui muscoli scheletrici.

Lo scopo dei trial di fase 2 è stato di valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di ACE-031 in pazienti DMD deambulanti che prendono cortisone.

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

Nel corso dei test clinici alcuni partecipanti hanno mostrato lieve sanguinamento dal naso e dalle gengive e/o capillari dilatati sulla pelle. Tutti i sintomi sono rientrati con l'interruzione del trattamento. Singolarmente, gli eventi di lieve sanguinamento e dilatazione dei vasi sanguigni non sono stati considerati come gravi ai fini della sicurezza dei partecipanti allo studio. Tuttavia, in seguito alla valutazione dei dati sulla sicurezza da parte di FDA e Health Canada, Acceleron ha deciso di sospendere lo studio A031-03 e di sospendere il reclutamento e la somministrazione nello studio di estensione A031-06.

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

Gli studi effettuati finora sono stati finanziati da Acceleron Pharma. In studi futuri, Shire e Acceleron collaboreranno a un programma clinico mondiale per lo sviluppo di ACE-031 nella DMD.

### **Ci sarà un altro studio clinico su ACE-031 e, se sì, quando?**

Shire e Acceleron stanno lavorando con le agenzie regolatorie per poter riprendere al più presto lo studio con ACE-031, utilizzando un nuovo appropriato monitoraggio della sicurezza. La tempistica dipenderà dai risultati dell'analisi dei dati in corso e dalle autorità canadesi e americane.

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

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

[www.clinicaltrials.gov/show/NCT01099761](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01099761)

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

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

*Europa e Stati Uniti*

SMT C1100 è una piccola molecola, prodotta da Summit PLC, in grado di aumentare i livelli di utrofina presenti nelle cellule muscolari. Questo composto ha mostrato la sua efficacia in studi preclinici e potrebbe rappresentare un valido trattamento complementare ad altri approcci terapeutici al momento in studio per la DMD e BMD.

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

SMT C1100 è stato recentemente riformulato in seguito ai risultati negativi ottenuti in un precedente studio clinico di fase 1, che evidenziava una scarsa capacità di assorbimento e biodisponibilità della vecchia formulazione. La nuova versione di SMT C1100 è stata testata in un nuovo trial di fase 1 su volontari sani che si è concluso nel 2012

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

L'utrofina è una proteina simile alla distrofina che viene normalmente prodotta durante lo sviluppo fetale per poi diminuire e scomparire dopo la nascita. È stato dimostrato che aumentare la produzione di utrofina può compensare la mancanza di distrofina e aiutare a recuperare la funzionalità muscolare.

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

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

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

La sperimentazione clinica di fase 1 su 48 volontari sani ha mostrato che SMT C1100:

- 1- È sicuro e ben tollerato a tutti i dosaggi analizzati e mostra un miglioramento nel livello di biodisponibilità del composto che è superiore rispetto a quello teoricamente ipotizzato come necessario per ottenere un'efficacia clinica.
- 2- A seguito di un aumento del dosaggio singolo da 50mg/kg fino a 400mg/kg si ha un incremento, per diverse ore, dei livelli di SMT C1100 nel sangue.
- 3- La concentrazione plasmatica è più elevata rispetto alla precedente formulazione.

### **Quali saranno i prossimi passi per avviare altri studi clinici?**

Prima di avviare un trial di fase 2 su pazienti DMD sono necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza del composto a lungo termine e per quantificare i livelli di utrofina prodotta.

### **Dove si svolgeranno i futuri studi e quando?**

I futuri trial potrebbero svolgersi sia in Europa che negli Stati Uniti. È ancora troppo presto per prevedere le tempistiche.

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

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

## **TADALAFIL & SILDENAFIL**

*Stati Uniti*

Tadalafil e sildenafil sono farmaci approvati dall'FDA per il trattamento della disfunzione erettile e per l'ipertensione polmonare. La somministrazione di questa classe di farmaci in topi modello per la DMD (topi mdx) si è dimostrata efficace nel migliorare la circolazione sanguigna nel tessuto muscolare.

### **❖ Studio clinico con tadalafil e sildenafil su pazienti DMD**

Obiettivo dello studio è di valutare la sicurezza e l'efficacia di tadalafil e sildenafil. Il trial che seguirà un protocollo di tipo randomizzato, open-label, stabilirà se il trattamento è in grado di migliorare l'apporto di flusso sanguigno nel muscolo in esercizio di bambini e ragazzi DMD. Possono prendere parte a questo studio pazienti DMD deambulanti di età compresa tra i 7 e i 15 anni e senza evidenze cliniche di importanti problemi cardiaci. E' previsto un reclutamento di 30 pazienti. Il reclutamento è iniziato a maggio 2011 ed è ancora in corso, si prevede che i risultati preliminari dello studio saranno disponibili entro maggio 2013.

I ragazzi idonei saranno assegnati in modo casuale a due gruppi di trattamento, quello con il tadalafil o quello con il sildenafil. I ragazzi assumeranno un dosaggio basso del composto per i primi due giorni e un dosaggio intermedio nei 5 giorni successivi. Nella settimana successiva si passerà all'assunzione del dosaggio più elevato.

Durante il trial, come test di valutazione, i ragazzi dovranno effettuare un prelievo di sangue, un "handgrip test" (test per misurare la forza muscolare attraverso la capacità di stringere un oggetto con la mano) e il 6MWT. La durata prevista dello studio è di 5 settimane.

Terminato questo periodo, i ragazzi avranno la possibilità di passare nel secondo gruppo di trattamento, assumendo il composto che non hanno ricevuto in precedenza e completando le relative visite.

Lo studio è finanziato da PPMD (Parent Project americano). La sperimentazione è guidata da Ronald G. Victor ed è condotta al Cedars Sinai Medical Center di Los Angeles negli Stati Uniti.

### **❖ Studio clinico con tadalafil su pazienti BMD**

Si tratta di un trial con protocollo di tipo randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo e con disegno cross-over. La sperimentazione è stata conclusa ed i risultati sono stati pubblicati a novembre 2012.

Hanno preso parte a questo studio 9 pazienti BMD di età compresa tra i 18 e i 55 anni. Durante il trial i pazienti sono stati trattati con una singola dose di tadalafil o placebo e, dopo un periodo di wash-out di 2 settimane, è stato effettuato un cross-over al trattamento opposto. I risultati dello studio hanno mostrato che una singola dose di tadalafil ha ripristinato un corretto flusso sanguigno, con effetti rilevanti e immediati, in 8 pazienti su 9.

E' ora in fase di pianificazione uno studio clinico su un numero più ampio di pazienti BMD per verificare se, effettivamente, il ripristino del corretto flusso sanguigno porta a un beneficio clinico significativo.

Lo studio è finanziato da Muscular Dystrophy Association (MDA). La sperimentazione è guidata da Ronald G. Victor ed è condotta al Cedars Sinai Medical Center di Los Angeles negli Stati Uniti.

### **Dove posso ottenere ulteriori informazioni in merito a questi studi?**

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

## **MESOANGIOBLASTI – Fase 1/2**

*Italia*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I pazienti selezionati hanno un'età compresa tra i 6 e i 14 anni e, criterio essenziale, devono avere un fratello/sorella donatore HLA-identico/a (ovvero immunocompatibile).

I pazienti reclutati hanno precedentemente completato un periodo di studio "osservazionale", della durata di un anno, in cui sono stati raccolti i dati necessari a descrivere l'evoluzione della malattia e a poter prevedere il suo decorso. Questa prima fase ha un ruolo cruciale per la valutazione obiettiva dei dati che vengono raccolti nel corso della sperimentazione clinica vera e propria e del follow up.

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

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

Il trial clinico è attualmente in corso su 5 pazienti: 3 di questi hanno ricevuto la prima di quattro iniezioni di staminali nel marzo 2011 e l'ultima a Dicembre 2011. Attualmente i risultati sono in corso di analisi. Nel Novembre 2012 sono state effettuate le iniezioni nei rimanenti 2 pazienti.

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

Risultati preliminari indicano che il trattamento non produce eventi avversi seri. L'effetto sulla forza muscolare e la produzione di distrofina sono ancora in fase di valutazione.

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

Al momento non è possibile prevedere se e quando saranno avviati ulteriori sperimentazioni con i mesoangioblasti poiché questo dipenderà dai risultati dello studio in corso.

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

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



## ***ISOFEN – Fase 1 conclusa***

*Italia*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gli studi ISOFEN 1 e 2 sono conclusi.

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

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

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

I risultati ottenuti da questi due studi sono stati positivi, si procederà dunque con una sperimentazione clinica di fase 2 su pazienti DMD volta a dimostrare l'efficacia del trattamento (ISOFEN3). Attualmente si sta lavorando alla progettazione di questo studio clinico che sarà multicentrico, nonché al reperimento dei necessari finanziamenti.

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

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

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

## **FLAVOCOXID – Fase 1**

*Italia*

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

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

Si tratta di uno studio pilota di fase 1.

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

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

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

Lo studio è finanziato da Parent Project onlus mediante il fondo Daniele Amanti, dall'azienda produttrice del Limbrel® - la Primus Pharmaceuticals USA - e dall'Associazione Amici di Edy.

La sperimentazione è guidata dal Prof. Giuseppe Vita e dalla Dot.ssa Sonia Messina ed è condotta in Italia presso il Dipartimento di Neurologia del Policlinico di Messina.

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

1- Pazienti con diagnosi clinica di DMD, confermata da biopsia muscolare e analisi genetica mediante tecnica MLPA.

2- Pazienti di età compresa tra i 4 e i 16 anni.

3- Pazienti in grado di percorrere almeno 75 metri nel 6MWT.

4- Pazienti che non presentano controindicazioni all'utilizzo del flavocoxid.

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

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

Ad oggi sono 20 i pazienti DMD che stanno partecipando alla sperimentazione clinica.

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

Inoltre, alcune analisi preliminari hanno confermato precedenti evidenze sperimentali riguardo a l'effetto antiossidante ed antiinfiammatorio del flavocoxid.

I risultati veri e propri su sicurezza, tollerabilità ed eventuali indicazioni dell'efficacia saranno resi noti ufficialmente solo dopo la fine dello studio (previsto entro la prima metà del 2013). Ovvero quando tutti i pazienti avranno terminato la sperimentazione e tutti i dati saranno stati raccolti ed elaborati.

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

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

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

o contattando la Dott.ssa Sonia Messina: [smessina@unime.it](mailto:smessina@unime.it) - tel: 090 2212793

## **GIVINOSTAT – Fase 2**

*Italia*

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

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

È in avvio uno studio clinico di fase 2 per valutare la sicurezza e l'efficacia di givinostat in pazienti con DMD.

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

- 1- Stabilire la dose massima di givinostat tollerata in soggetti affetti da DMD.
- 2- Stabilire gli effetti istologici di givinostat mediante biopsie muscolari.
- 3- Stabilire gli effetti di givinostat su parametri funzionali quali il 6MWT.
- 4- Esplorare gli effetti di givinostat su parametri quali MRI, biomarkers e citochine.

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

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

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

Saranno arruolati un totale di 20 pazienti DMD, i quali saranno suddivisi in più gruppi che entreranno nel trial in momenti diversi.

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

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

- 1- Saranno inclusi pazienti DMD con qualsiasi mutazione del gene della distrofina.
- 2- Per assicurare una valutazione adeguata e considerando il meccanismo d'azione del farmaco, i soggetti arruolabili nello studio dovranno:
  - a- Avere un'età compresa tra i 7 e gli 11 anni.
  - b- Essere deambulanti.
  - c- Essere in grado di percorrere almeno 250 metri nel 6MWT e avere uno storico del test.
  - d- Essere in trattamento con steroidi ad una dose stabile da almeno 6 mesi.
  - e- Non avere mai partecipato a sperimentazioni cliniche basate sulla terapia genica (per es. exon skipping) o sulla terapia cellulare.

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

Lo studio avrà la durata totale di circa 15 mesi. La prima parte dello studio è di tipo dose-escalation (protocollo che prevede la somministrazione di dosi crescenti del farmaco). Nella seconda parte dello studio, i bambini che hanno partecipato alla prima parte continueranno ad assumere givinostat, per circa 12 mesi, alla dose raccomandata e considerata sicura e tollerata.

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

Le informazioni saranno disponibili sul sito [www.clinicaltrials.gov/show/NCT01761292](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01761292) e sul sito di Parent Project onlus [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)

# ***BIFOSFONATI***

*Italia*

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

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

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

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

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

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

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

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

Saranno arruolati un totale di 70 pazienti DMD.

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

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

1- Saranno inclusi pazienti DMD con qualsiasi mutazione del gene della distrofina.

2- I pazienti devono avere un’età compresa tra i 6 e i 18 anni e devono essere in trattamento stabile con steroidi.

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

Lo studio avrà la durata di 2 anni. Durante il primo anno sarà valutato il rischio individuale di sviluppare osteoporosi e di avere fratture. Nel secondo anno, i partecipanti giudicati ad alto rischio, riceveranno ogni 3 mesi una terapia specifica con zoledronato (bifosfonato). Tutti i partecipanti allo studio riceveranno specifiche indicazioni per assumere la quantità adeguata di calcio con l’alimentazione e un supplemento di vitamina D.

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

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

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

*Stati Uniti*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ***HT-100 – Pianificazione di fase 1***

*Stati Uniti*

HT-100 è una forma di alofuginone idrobromuro a lento rilascio. Si tratta di una molecola che inibisce il processo fibrotico nel muscolo e stimola direttamente la rigenerazione della fibra muscolare.

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

E' in progettazione uno studio clinico di fase 1 per valutare la sicurezza e la tollerabilità di HT-100 in pazienti DMD.

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

HT-100 ha mostrato significative capacità anti-fibrotiche in diversi modelli animali, compreso il topo mdx. L'azione anti-fibrotica è stata dimostrata anche in studi clinici in cui il farmaco è stato somministrato topicamente (sulla pelle). Inoltre, l'alofofuginone ha mostrato di essere in grado di ridurre l'infiammazione e promuovere la rigenerazione delle cellule muscolari. L'abilità di bloccare la fibrosi, ridurre l'infiammazione e permettere la naturale rigenerazione muscolare rappresenta un'importante strategia che potrebbe essere usata in combinazione con altri approcci terapeutici.

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

Negli studi preclini su topi privi di distrofina il farmaco ha mostrato una riduzione della fibrosi e uno spostamento "dell'ago della bilancia" verso la rigenerazione. Questo risultato è accompagnato da un potenziamento scheletrico, e della funzionalità cardiaca e respiratoria. L'alofofuginone è già stato valutato in diversi studi clinici sull'uomo su patologie diverse dalla DMD.

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

La molecola è stata sviluppata da Halo Therapeutics, LLC. Lo studio è finanziato dalla Fondazione Nash Avery, Charley's Fund, e altre tredici fondazioni di pazienti DMD tra cui PPMD (Parent Project americano).

Halo Therapeutics sta progettando un trial clinico su ragazzi DMD che sarà svolto in 5 centri clinici negli Stati Uniti.

### **Quali passi sono ancora necessari prima di avviare la sperimentazione clinica e quali sono i tempi previsti?**

HT-100 ha ricevuto la designazione di Farmaco Orfano per la DMD in Europa e negli Stati Uniti. Halo Therapeutics deve completare l'iter burocratico per avere l'approvazione da parte dell'FDA ad avviare uno studio sull'uomo. Il reclutamento dei pazienti DMD per la fase 1b e per un successivo studio di estensione di tipo open-label dovrebbe essere avviato entro la fine del 2013. Lo sviluppo di un farmaco è un processo complesso e a volte imprevedibile, per cui i tempi sono indicativi e potrebbero subire dei cambiamenti.

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

È troppo presto per conoscere quali saranno i criteri d'inclusione per il trial. In ogni caso, HT-100 è potenzialmente applicabile a tutti i pazienti DMD indipendentemente dalla mutazione.

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

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

<http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01761292>

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

## Glossario

**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.

**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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

**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.

**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.

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

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

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

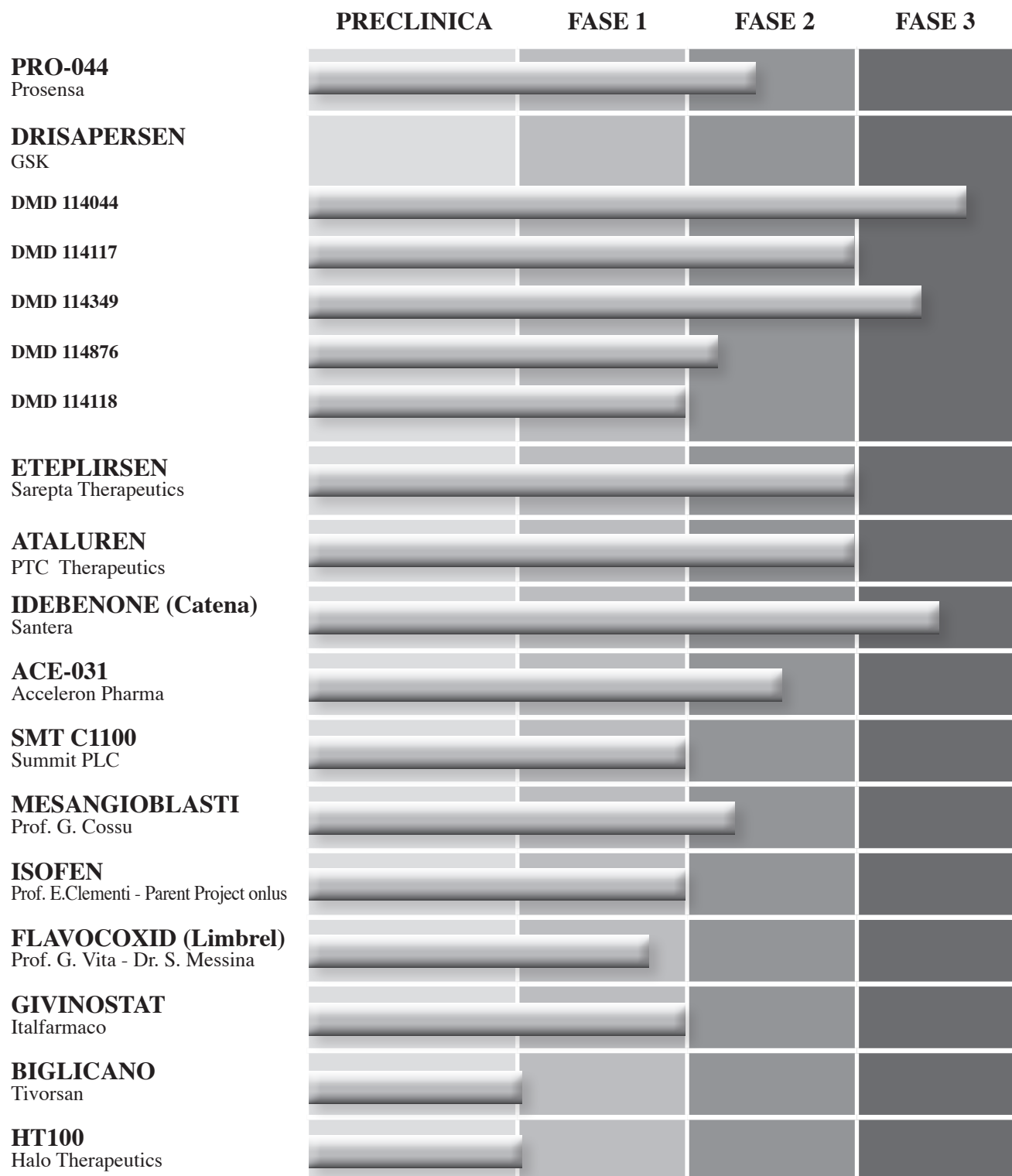
**Approvazione condizionale:** si basa su un rapporto positivo rischi/benefici dei dati disponibili che, anche se non ancora completi, indicano che i benefici della disponibilità immediata di un farmaco superano, per la salute pubblica, i suoi rischi. L'azienda ha comunque altri obblighi ai quali adempiere,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

**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.

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

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

## Le fasi di avanzamento dei trial clinici





# Parent Project onlus

Insieme X fermare la Duchenne

PARENT PROJECT ONLUS

Via N. Coviello, 12 - 00165 Roma

Tel. 0666182811 - Fax 0666188428

Numero Verde 800 943 333

associazione@parentproject.it

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



MINISTERO DEL LAVORO  
E DELLE POLITICHE SOCIALI

**Iniziativa Mission is possible: iniziativa formativa di apprendimento e diffusione delle principali tematiche legate alla mission associativa volte a sostenere i progetti di vita autonoma per i ragazzi affetti da DMD/BMD finanziata dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali ai sensi della Lettera D della L.383/2000-Direttiva Annualità 2011**

