

Febbraio 2017

## I trial clinici per la DMD e BMD

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

A cura dell'Ufficio Scientifico di Parent Project Onlus



*fascicolo aggiornato al 10 Gennaio 2017*

*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.

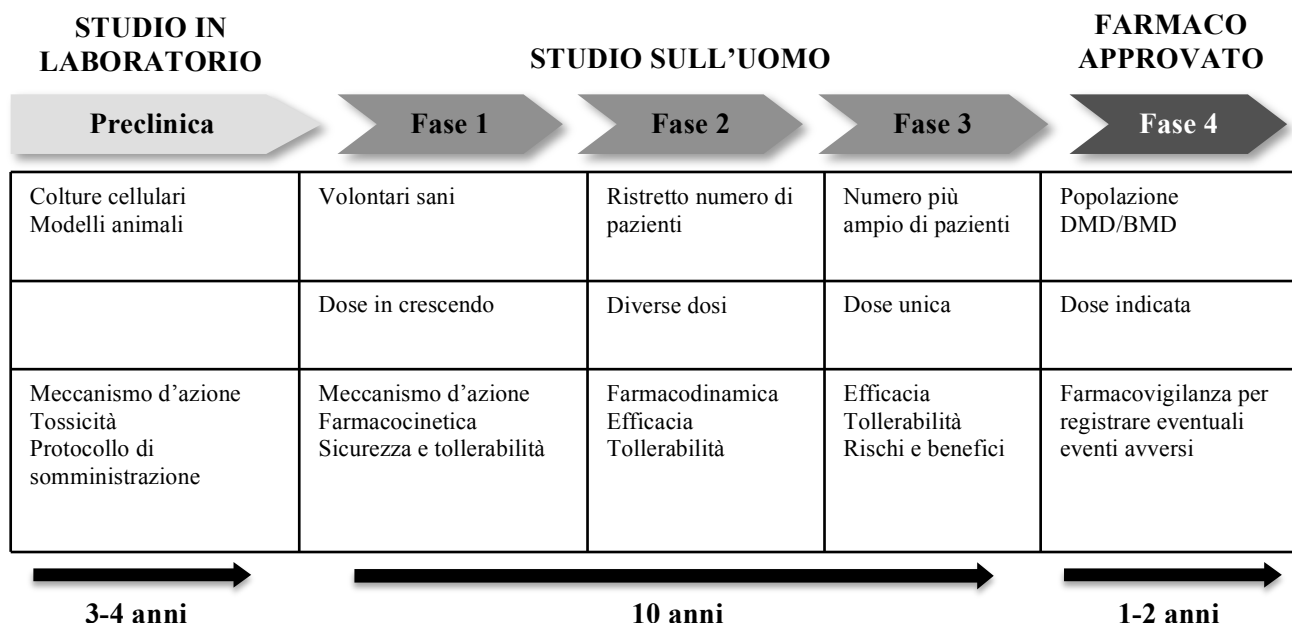
La selezione dei pazienti, sempre con consenso informato, è fatta in maniera tale che i soggetti siano il più possibile rappresentativi e che si identifichi il tipo di paziente più indicato per la cura, escludendo i sottogruppi di pazienti a rischio per non esporli ai pericoli dello studio. Le prove 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.

# **AAV MICRODISTROFINA – *Fase preclinica***

Si tratta di un candidato di terapia genica mediata da un vettore virale adeno-associato (AAV) sviluppato da Solid GT, una sussidiaria della company Solid Bioscience. La strategia punta a consentire la produzione di una forma più piccola ma funzionale della proteina distrofina, una microdistrofina, nei pazienti DMD. Ad ottobre 2016 la FDA e la Commissione Europea hanno concesso la designazione di farmaco orfano alla strategia.

## **In che fase è questo studio?**

Questo studio è in fase preclinica. Solid GT prevede di avviare uno studio clinico nei pazienti Duchenne nel 2017.

## **Dove si svolge la ricerca e da chi è finanziata?**

Solid GT sta svolgendo la ricerca in collaborazione con l'Università del Missouri, l'Università di Washington, l'Università della Florida e l'Università del Texas A&M. Il programma di ricerca ha ricevuto il finanziamento anche dal National Institutes of Health (NIH) e il Department of Defense (DoD). Gli investitori iniziali del progetto sono stati Duchenne Research Found, Duchenne Children's Trust e Joining Jack.

## **Qual è lo scopo dello studio?**

Lo scopo della ricerca è sviluppare una terapia genica che attraverso l'impiego di un vettore virale di tipo adeno-associato, consenta di veicolare e produrre una versione più piccola della distrofina (microdistrofina) nel muscolo scheletrico e cardiaco dei pazienti DMD. Potrebbero potenzialmente beneficiare di questo approccio tutti i pazienti DMD, indipendentemente dalla loro mutazione nel gene della distrofina.

## **Quali sono i risultati finora ottenuti?**

Gli studi finora condotti in due modelli preclinici hanno mostrato che una singola somministrazione di AAV microdistrofina ha determinato un'espressione sistemica e a lungo termine di microdistrofina nei muscoli. Inoltre, è stata osservata anche una migliore funzionalità, come evidenziato dal miglioramento della forza muscolare e dalla protezione contro i danni indotti dalla contrazione.

## **Dove si svolgerà la sperimentazione clinica?**

E' troppo presto per definire i centri in cui si svolgerà la sperimentazione clinica.

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

È ancora presto per sapere quali saranno i criteri di inclusione per partecipare alla sperimentazione clinica.

## **Dove posso avere ulteriori informazioni?**

Ulteriori informazioni sono disponibili al sito [www.solidbio.com/GT](http://www.solidbio.com/GT) e [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).

# **EZUTROMID - Fase 2**

*Regno Unito, Stati Uniti*

Ezutromid (SMT C1100) è una piccola molecola, prodotta da Summit PLC per aumentare i livelli di utrofina presenti nelle cellule muscolari. L'utrofina è una proteina simile alla distrofina che normalmente è prodotta durante lo sviluppo fetale per poi diminuire e scomparire dopo la nascita. È stato dimostrato che aumentare la produzione di utrofina può compensare la mancanza di distrofina e aiutare a recuperare la funzionalità muscolare. Questa molecola 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.

A settembre 2016 la statunitense FDA ha concesso la designazione “Fast Track” e quella di “Rare Pediatric Disease” a Ezutromid per il trattamento della DMD.

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

Si tratta di uno studio clinico di fase 2, denominato PhaseOut DMD, attualmente in corso.

## **Qual è lo scopo di questo studio e come si svolge?**

Lo studio mira a valutare la sicurezza e dimostrare l'effetto di ezutromid sulla produzione dell'utrofina attraverso la quantificazione dell'infiltrazione adiposa nei muscoli, tramite Risonanza Magnetica per Immagini (MRI), dell'utrofina e della rigenerazione muscolare presente nelle biopsie muscolari dei partecipanti. Lo studio è di tipo “open label” e dura 48 settimane. I partecipanti dovranno sottoporsi a due biopsie: una all'inizio dello studio e un'altra o alla 24esima o alla 48esima settimana e a delle valutazioni periodiche sullo stato di salute del muscolo mediante MRI, valutazione di biomarcatori presenti nel sangue e test funzionali.

## **Chi finanzia questo studio?**

Lo studio è finanziato da Summit PLC.

## **Chi può prendere parte allo studio e dove si svolge?**

Lo studio coinvolge fino a 40 ragazzi con diagnosi di DMD confermata geneticamente, di età compresa tra i 5 e i 10 anni, in grado di percorrere almeno 300 metri al test dei sei minuti, in regime steroideo stabile da almeno 6 mesi. Il trial si svolge nel Regno Unito e negli Stati Uniti.

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

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

# **SRP-4053 – Fase 1/2**

*Italia, Francia e Regno Unito*

Questo trial ha l'obiettivo di sviluppare e testare una nuova molecola antisenso che sia in grado di indurre lo skipping dell'esone 53 del gene della distrofina. La molecola antisenso selezionata, di tipo morfolino fosfodiammidato (PMO) e denominata SRP-4053, è prodotta da Sarepta Therapeutics.

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

Questo è uno studio clinico di fase 1/2 diviso in due parti, la prima parte dello studio è terminata mentre la seconda ha completato l'arruolamento ed è in corso.

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

Lo scopo del trial è verificare la sicurezza e l'efficacia di SRP-4053 in pazienti DMD con mutazione trattabile. Il trial serve anche a testare alcune metodiche di valutazione innovative e consentirà di comprendere se queste potranno essere in futuro impiegate per valutare lo stato clinico dei pazienti.

## **Chi finanzia questo studio?**

La fase 1 dello studio è finanziata dall'Unione Europea, mentre la fase 2 è finanziata da Sarepta Therapeutics.

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

Lo studio è suddiviso in due parti. La prima parte, di tipo dose escalation e controllata con il placebo, è durata 12 settimane ed ha coinvolto 12 pazienti DMD con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 53. Nella seconda parte sono inclusi i pazienti che hanno partecipato alla fase precedente ed ulteriori 12 pazienti; tutti stanno assumendo SRP-4053 al dosaggio ottimale precedentemente identificato per un periodo pari a 48 settimane. I dati ottenuti saranno in questo caso confrontati con quelli relativi alla storia naturale di un gruppo di pazienti di controllo costituito da 24 ragazzi DMD con mutazione non trattabile con lo skipping dell'esone 53.

## **Dove si svolge lo studio?**

Il trial ha luogo presso alcuni centri clinici del Regno Unito, Francia e Italia.

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

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

Allo studio partecipano pazienti DMD deambulanti con un'età compresa tra i 6 e i 15 anni in trattamento stabile con steroidi e con una delezione nel gene della distrofina che possa essere corretta attraverso lo skipping dell'esone 53.

I criteri di inclusione per lo studio di storia naturale (parte 2), sono identici a quelli sopra elencati fatta eccezione per la mutazione che non deve essere trattabile con lo skipping dell'esone 53.

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

Ulteriori informazioni si possono ottenere visitando il sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), <http://www.sareptatherapeutics.com>, ed il sito [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).



# **SRP-4045 – Fase 1/2**

*Stati Uniti*

Questo trial ha l'obiettivo di sviluppare e testare una nuova molecola antisenso che sia in grado di indurre lo skipping dell'esone 45 del gene della distrofina. La molecola antisenso selezionata, di tipo morfolino fosfodiammidato (PMO) e denominata SRP-4045, è prodotta da Sarepta Therapeutics.

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

Questo è uno studio clinico di fase 1/2 che ha completato l'arruolamento.

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

Lo scopo del trial è verificare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di SRP-4045 in pazienti DMD con mutazione trattabile.

## **Chi finanzia questo studio?**

Lo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics.

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

Lo studio è di tipo randomizzato, in doppio cieco e controllato con il placebo a cui segue una fase in aperto. Lo studio ha una durata di 12 settimane più 108 settimane di estensione.

## **Dove si svolge lo studio?**

Il trial si svolge negli Stati Uniti.

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

Allo studio partecipano pazienti DMD non deambulanti con un'età compresa tra i 7 e i 21 anni in trattamento stabile con steroidi e con una delezione nel gene della distrofina che possa essere corretta attraverso lo skipping dell'esone 45.

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

Ulteriori informazioni si possono ottenere visitando il sito <http://www.clinicaltrials.gov>, <http://www.sareptatherapeutics.com> ed il sito [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).

# **ETEPLIRSEN (ExonDys 51) - Fase 2, 3**

*Stati Uniti*

Eteplirsén, precedentemente noto come AVI-4658, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosfodiammidato (PMO) prodotto da Sarepta Therapeutics per il trattamento di quei pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51. Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne.

A settembre 2016 Sarepta Therapeutics ha ottenuto dalla FDA l'approvazione accelerata per eteplirsén, anche noto come ExonDys 51, consentendo ai pazienti DMD statunitensi con mutazione trattabile di poter avere accesso al trattamento. L'approvazione si basa sull'endpoint surrogato dell'aumento di distrofina nel muscolo scheletrico osservato in alcuni pazienti trattati con ExonDys51 e comporta l'obbligo da parte della company di condurre uno studio che confermi il beneficio clinico della molecola. In Europa, Sarepta Therapeutics ha presentato all'EMA una richiesta di autorizzazione alla commercializzazione (MAA) per eteplirsén. A dicembre 2016 la richiesta è stata convalidata dall'EMA, dando quindi inizio al processo di revisione che porterà i membri del comitato per i medicinali per uso umano CHMP dell'EMA a esprimere un parere.

## **Quali sono gli studi clinici in corso?**

Attualmente si stanno svolgendo i seguenti studi clinici con eteplirsén:

### **❖ Studio 4658-US-202**

Si tratta di uno studio clinico di estensione di fase 2 in aperto condotto negli Stati Uniti a cui partecipano i pazienti DMD precedentemente coinvolti nello studio 4658-US-201. L'obiettivo di questo studio è valutare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di eteplirsén a lungo termine.

A ottobre 2015 sono stati diffusi i risultati dello studio relativi a 3 anni di trattamento, questi dati indicano un rallentamento della progressione della patologia nei pazienti che hanno assunto eteplirsén rispetto a un gruppo di controllo esterno e che la molecola sperimentale continua ad essere ben tollerata. In particolare è stato rilevato un vantaggio statisticamente significativo pari a 151 metri nel 6MWT nei pazienti che hanno ricevuto eteplirsén rispetto a un gruppo di controllo esterno e una incidenza inferiore nella perdita della deambulazione nel gruppo trattato con eteplirsén (16,7%) rispetto ai dati di storia naturale (46,2%).

### **❖ Studio 4658-US-204**

Si tratta di uno studio di fase 2 in aperto condotto negli Stati Uniti a cui partecipano pazienti DMD con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51, tra i 7 e i 21 anni, non più deambulanti o con una ridotta capacità motoria, in trattamento stabile con steroidi da almeno 24 settimane o che non hanno ricevuto steroidi per almeno 24 settimane e con funzionalità cardiaca e respiratoria stabile. Lo studio mira a valutare la sicurezza e la tollerabilità di eteplirsén nei pazienti DMD in uno stadio avanzato della patologia. Lo studio valuterà anche l'effetto di eteplirsén sulla funzionalità polmonare. I partecipanti al trial riceveranno una somministrazione intravenosa settimanale della molecola al dosaggio di 30 mg/kg per un periodo di 96 settimane. Prima del termine dello studio sarà valutata la possibilità di proseguire la somministrazione nell'ambito di uno studio di estensione.

### **❖ Studio 4658-US-203**

Si tratta di uno studio di fase 2 in aperto condotto negli Stati Uniti a cui partecipano 40 pazienti DMD di età compresa tra 4 e 6 anni, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane o che non hanno assunto steroidi per almeno 12 settimane. Dei 40 pazienti, 20 avranno una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51, mentre i restanti dovranno avere una mutazione non

trattabile con lo skipping di questo esone. Lo studio mira a valutare la sicurezza, tollerabilità, efficacia e farmacocinetica di eteplirsen nelle fasi precoci della distrofia muscolare di Duchenne. Lo studio avrà una durata di 96 settimane durante le quali i pazienti del gruppo con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 riceveranno una somministrazione intravenosa settimanale di eteplirsen al dosaggio di 30 mg/kg. I pazienti del gruppo con mutazione non trattabile con lo skipping dell'esone 51 non riceveranno il trattamento, ma eseguiranno tutte le valutazioni e i test funzionali previsti dallo studio. Questi dati saranno confrontati con quelli raccolti nel gruppo che ha ricevuto eteplirsen e serviranno a valutare la sicurezza e l'efficacia della molecola in studio.

Al momento lo studio sta reclutando pazienti del gruppo di controllo, mentre l'arruolamento per il gruppo in trattamento è stato completato.

#### ❖ **Studio 4658-US-301 (PROMOVI)**

Si tratta di uno studio di fase 3 in aperto condotto negli Stati Uniti a cui parteciperanno 160 pazienti DMD deambulanti con un'età compresa tra i 7 e i 16 anni, in trattamento stabile con steroidi e con una funzionalità cardiaca e respiratoria stabile. Dei 160 pazienti, 80 avranno una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 mentre i rimanenti dovranno avere una mutazione non trattabile con lo skipping di questo esone. L'obiettivo principale dello studio è fornire evidenze a conferma dell'efficacia di eteplirsen nei pazienti DMD trattabili con lo skipping dell'esone 51. Lo studio valuterà anche la sicurezza, biomarcatori e l'effetto a lungo termine di eteplirsen somministrato per un periodo fino a 96 settimane. Durante lo studio i pazienti del gruppo con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 riceveranno una somministrazione intravenosa settimanale di eteplirsen al dosaggio di 30 mg/kg. I pazienti del gruppo con mutazione non trattabile con lo skipping dell'esone 51 non riceveranno il trattamento, ma eseguiranno tutte le valutazioni e i test funzionali previsti dallo studio. Questi dati saranno confrontati con quelli raccolti nel gruppo che ha ricevuto eteplirsen e serviranno a valutare la sicurezza e l'efficacia della molecola in studio.

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

Questi studi sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

#### **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).

# **ESSENCE – Fase 3**

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

Questo trial ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia delle molecole di tipo morfolino fosfodiammidato (PMO) SRP-4045 e SRP-4053.

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

Questo è uno studio clinico di fase 3 che a settembre 2016 ha iniziato il trattamento del primo paziente.

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

Lo scopo principale del trial è verificare l'efficacia di SRP-4045 e SRP-4053 rispetto al placebo in pazienti DMD con mutazione rispettivamente trattabile con lo skipping dell'esone 45 o del 53. Lo studio valuterà inoltre la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di SRP-4045 e SRP-4053.

## **Chi finanzia questo studio?**

Lo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics.

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

Lo studio è in doppio cieco e controllato con il placebo. I pazienti eleggibili saranno randomizzati per ricevere una volta a settimana le infusioni intravenose di 30mg/kg di SRP-4045 o 30mg/kg di SRP-4053 (66 pazienti) o placebo (33 pazienti) per un periodo di 96 settimane. I pazienti che riceveranno il trattamento attivo saranno quindi il doppio rispetto ai pazienti che riceveranno il placebo. Al termine dello studio, seguirà un periodo di estensione in aperto in cui tutti i pazienti riceveranno il trattamento sperimentale per un periodo massimo di 96 settimane.

Lo studio arruolerà circa 99 pazienti dei quali almeno 45 trattabili con lo skipping dell'esone 45 e 45 trattabili con lo skipping dell'esone 53.

Quando circa 75 dei partecipanti allo studio avranno completato 48 settimane di trattamento, un gruppo indipendente di esperti revisionerà i risultati principali dello studio e deciderà se i pazienti potranno passare alla fase in aperto dello studio, ricevendo il trattamento attivo, o se dovranno proseguire nel periodo controllato con il placebo oltre le 96 settimane stabilite.

## **Dove si svolge lo studio?**

Il trial si svolge negli Stati Uniti, Canada, Francia, Germania, Olanda, Svizzera, Regno Unito e Italia.

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

Possono partecipare allo studio pazienti DMD deambulanti con un'età compresa tra i 7 e i 13 anni con una delezione nel gene della distrofina che possa essere corretta attraverso lo skipping dell'esone 45 o con lo skipping dell'esone 53, in trattamento stabile con steroidi e con funzionalità cardiaca e polmonare stabile.

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

Ulteriori informazioni si possono ottenere visitando il sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.sareptatherapeutics.com](http://www.sareptatherapeutics.com) ed il sito [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).

## **ANTINSENSO STEREOPURI – *Fase preclinica***

Gli antisenso stereopuri sono molecole di nuova generazione prodotte dalla company WAVE Life Sciences attraverso una nuova piattaforma chimica. Il programma per la DMD si basa su dati pre-clinici promettenti che evidenziano una maggiore efficienza di exon skipping e un miglioramento sostanziale nella distribuzione nei tessuti critici che includono il muscolo scheletrico, il diaframma e il cuore.

### **In che fase è questo studio?**

Questo studio è in fase preclinica, WAVE prevede di iniziare un primo studio clinico per lo skipping dell'esone 51 nella seconda metà del 2017.

### **Dove si svolge la ricerca e da chi è finanziata?**

La ricerca è condotta da WAVE Life Sciences negli USA e in collaborazione con il Dr. Matthew Wood ad Oxford.

### **Qual è lo scopo dello studio?**

Lo scopo della ricerca è sviluppare delle molecole per l'exon skipping che dimostrino di aumentare la produzione di distrofina in gruppi muscolari multipli.

### **Quali passi bisogna compiere prima di arrivare ad una sperimentazione clinica?**

Prima di arrivare in sperimentazione clinica verranno condotti studi preclinici sulla sicurezza.

### **Dove si svolgerà la sperimentazione clinica?**

È troppo presto per definire i centri in cui si svolgerà la sperimentazione clinica.

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

È ancora presto per sapere quali saranno i criteri di inclusione. WAVE vorrebbe includere pazienti sia deambulanti che non deambulanti.

### **Dove posso avere ulteriori informazioni?**

Ulteriori informazioni sono disponibili al sito [www.wavelifescience.com](http://www.wavelifescience.com) e [www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).

# **NS-065/NCNP-01 – Fase 2**

*Stati Uniti*

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

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

Questo è uno studio clinico di fase 2 in fase di reclutamento.

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

Lo studio, di tipo randomizzato e controllato con placebo, è finalizzato a valutare la sicurezza del dosaggio basso ed elevato di NS-065/NCNP-01 somministrato mediante iniezioni intravenose in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne trattabili con lo skipping dell'esone 53. Lo studio intende valutare anche la tollerabilità e l'effetto di NS-065/NCNP-01 sulla forza e funzionalità muscolare, la farmacocinetica e la farmacodinamica.

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

Lo studio è finanziato da NS Pharma e si svolge nei centri del Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) negli Stati Uniti.

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

Allo studio possono partecipare ragazzi DMD di età compresa tra 4 e 10 anni con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53, deambulanti, in terapia con steroidi da almeno 3 mesi al momento dello screening.

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

In questo studio saranno arruolati circa 16 pazienti. Lo studio è diviso in due parti: nella prima i partecipanti riceveranno NS-065/NCNP-01 o il placebo settimanalmente mediante infusioni intravenose per 4 settimane. Dopo questo primo periodo, lo studio proseguirà in aperto ovvero tutti i partecipanti riceveranno settimanalmente infusioni intravenose di NS-065/NCNP-01 per 20 settimane.

## **Quanto durerà lo studio?**

Lo studio durerà fino a 28 settimane (24 settimane di trattamento). I partecipanti che avranno terminato il trial, potranno accedere a uno studio di estensione in aperto della durata di 24 settimane.

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

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

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

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

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

Ad Agosto 2014 la Comunità Europea ha concesso l’approvazione condizionale alla commercializzazione di Translarna per il trattamento dei pazienti DMD con mutazione non senso, deambulanti e di età uguale o superiore ai 5 anni. L’approvazione è stata concessa sulla base di un rapporto favorevole dei rischi/benefici dei dati fino ad allora disponibili e ha comportato l’obbligo da parte della company di condurre uno studio clinico di fase 3 di conferma. Ad Ottobre 2014 l’agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha fornito parere favorevole alla richiesta di inserire Translarna nell’elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge 648/96 consentendo ai pazienti DMD con mutazione non senso di età superiore ai 5 anni e deambulanti di poter avere accesso al farmaco. A novembre 2016 il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umani (CHMP) dell’Agenzia Europea del Medicinali (EMA) ha raccomandato il rinnovo dell’autorizzazione alla commercializzazione di Translarna. In associazione con il rinnovo, l’autorizzazione alla commercializzazione includerà l’obbligo specifico di condurre un trial supplementare a lungo termine post-autorizzazione.

## **Quali sono gli studi clinici con Translarna per la DMD?**

### **❖ Studio ACT DMD**

Si tratta di uno studio concluso di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 48 settimane. Lo studio si è svolto in 18 paesi, in 4 diversi continenti e ha coinvolto 228 pazienti DMD con una diagnosi genetica di mutazione non senso di età compresa tra i 7 e i 16 anni, in grado di percorrere almeno 150m al 6MWT e in terapia con steroidi da almeno 6 mesi e che non avevano partecipato a sperimentazioni cliniche nei 6 mesi precedenti. L’obiettivo principale dello studio era confermare la sicurezza e l’efficacia di Translarna, somministrato al dosaggio di 40mg/Kg/giorno. I risultati dello studio hanno evidenziato complessivamente la capacità di Translarna di rallentare la progressione della patologia. In particolare i risultati del 6MWT relativi alla popolazione complessiva, indicano un guadagno non statisticamente significativo di 15 metri nei pazienti che hanno ricevuto Translarna rispetto al placebo, un guadagno statisticamente significativo pari a 47 metri è stato osservato nel sottogruppo di pazienti che percorrevano 300-400 metri a inizio studio. Inoltre il beneficio clinico di Translarna è stato confermato anche dall’analisi della combinazione dei dati di questo studio con quelli provenienti dal trial di fase 2b. Infine, nessuno dei pazienti nel gruppo trattato con Translarna ha perso la capacità di deambulare rispetto ai 4 pazienti del gruppo placebo. Rispetto alla sicurezza i risultati dello studio confermano il profilo positivo osservato negli studi precedenti.

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

Si tratta di uno studio di fase 2 in aperto con dosaggi multipli, per valutare la sicurezza e la farmacocinetica di Translarna in pazienti di età compresa tra i 2 e i 5 anni con distrofia muscolare di Duchenne causata da una mutazione non senso. Lo studio, in fase di reclutamento, si svolgerà negli Stati Uniti e avrà una durata di 4 settimane seguite da un periodo di estensione di 48 settimane.

Per tutti i pazienti che hanno partecipato ai trial clinici con Translarna sono in corso gli studi in aperto.

**Chi finanzia gli studi?**

Gli studi sono finanziati da PTC Therapeutics.

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

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



# **EPICATECHINA – Fase 1/2**

*Stati Uniti*

L'Epicatechina è uno dei flavonoidi presenti nel cioccolato fondente. È stato dimostrato che questa molecola è in grado di aumentare la produzione di nuovi mitocondri nel cuore e nel muscolo (cioè la “mitocondriogenesi”) e stimolare contemporaneamente la rigenerazione del tessuto muscolare. Altri flavonoidi simili, presenti nel cioccolato, non hanno un effetto sulla produzione dei mitocondri o inibiscono addirittura questo processo, l'assunzione di estratti di cacao pertanto può essere inefficace. Gli studi condotti con l'epicatechina nella distrofia muscolare sono guidati dalla Company statunitense Cardero Therapeutics. Cardero sta anche sviluppando una variante più potente dell'epicatechina presente nel cacao denominata (+) – epicatechina.

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

Un primo studio clinico pilota, condotto in 7 pazienti con distrofia muscolare di Becker trattati per 8 settimane con la molecola, ha mostrato risultati incoraggianti, evidenziando un aumento nei livelli della follistatina e un miglioramento della funzionalità cardiaca. Lo studio è ora in fase di estensione.

Uno studio clinico di fase 1/2 con (+) – epicatechina nei pazienti DMD non deambulanti è in fase di arruolamento.

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

Lo studio ha lo scopo di valutare la sicurezza dell'epicatechina e individuare il dosaggio ottimale della molecola sperimentale da utilizzare in futuri trial clinici, attraverso la quantificazione di biomarcatori presenti nel sangue dei partecipanti al trial.

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

Lo studio è finanziato da Cardero Therapeutics e si svolgerà negli Stati Uniti.

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

Lo studio coinvolgerà pazienti DMD non deambulanti tra gli 8 e 17 anni con una disfunzione cardiaca pre-sintomatica (la frazione di eiezione deve essere superiore al 55%), non in trattamento steroideo o in trattamento stabile con steroidi da almeno tre mesi.

## **Come si svolgerà lo studio?**

I pazienti saranno suddivisi in tre gruppi e riceveranno (+) – epicatechina ad uno dei tre dosaggi stabiliti (50 mg/giorno; 75 mg/giorno; 150 mg/giorno) per 8 settimane.

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

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

# CATENA®/RAXONE® - Fase 3

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

Catena®/Raxone®, la denominazione farmaceutica dell'idebenone, è una piccola molecola prodotta da Santhera Pharmaceuticals che agisce aiutando i mitocondri, le centrali energetiche cellulari, nel processo di produzione di energia. L'idebenone inoltre è anche un potente anti-ossidante e può pertanto neutralizzare i radicali liberi presenti nella cellula.

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

Si tratta dei seguenti due studi di fase 3:

### **❖ Studio DELOS**

Questo studio, della durata di 52 settimane, ha coinvolto 64 pazienti DMD di età compresa tra i 10 e i 18 anni, indipendentemente dalla loro capacità di deambulazione e che non stavano assumendo steroidi. Obiettivo del trial era valutare la sicurezza, tollerabilità e gli effetti relativi alla somministrazione di Catena®/Raxone® sulla funzionalità polmonare, la funzionalità motoria, la forza muscolare e la qualità della vita nei pazienti DMD. I risultati dello studio, pubblicati ad aprile 2015 sulla rivista scientifica *The Lancet*, hanno dimostrato che Catena®/Raxone® riduce significativamente il declino annuale della perdita della funzionalità respiratoria, misurata attraverso il Picco di Flusso Espiratorio, fino al 66% nei pazienti che hanno assunto il farmaco rispetto al placebo. Tali risultati positivi sono stati confermati e supportati anche da altri parametri di valutazione della funzionalità respiratoria come la Capacità Vitale Forzata (FVC) e il Volume Espiratorio Forzato (FEV1). Inoltre il trattamento è risultato sicuro e ben tollerato. Ulteriori risultati a supporto dell'efficacia di Catena®/Raxone® sulla funzionalità respiratoria sono stati pubblicati a giugno e a settembre 2016. I primi evidenziano che il trattamento con Catena®/Raxone® riduce la proporzione di pazienti che cadono al di sotto delle soglie funzionali clinicamente rilevanti per il picco di flusso della tosse, importante per una corretta liberazione delle vie aeree, e la capacità vitale forzata, un indicatore di insufficienza respiratoria. I pazienti trattati, inoltre, hanno un rischio minore di complicazioni broncopolmonari includendo un minor numero di ricoveri causati da tali complicazioni e una minore necessità di un trattamento antibiotico sistemico, rispetto ai pazienti trattati con il placebo. I nuovi risultati diffusi a settembre riguardano invece la valutazione della funzionalità inspiratoria dinamica, che fornisce informazioni preziose circa il grado e la progressione della compromissione polmonare nei pazienti DMD e dimostrano l'efficacia di Catena®/Raxone® sulla funzionalità inspiratoria.

### **❖ Studio SIDEROS**

A settembre 2016 Santhera ha iniziato un nuovo studio di fase 3 denominato SIDEROS. Il trial, randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo, valuterà l'efficacia di Raxone nel rallentare il tasso di declino della funzionalità respiratoria nei pazienti DMD che assumono glucocorticoidi. Lo studio coinvolge 42 centri clinici tra Europa e Stati Uniti e arruolerà 260 pazienti di età uguale o superiore ai 10 anni con diagnosi di distrofia muscolare Duchenne, in trattamento steroideo e con un declino della funzionalità respiratoria. I partecipanti riceveranno Raxone (900 mg/giorno, somministrato come 2 compresse 3 volte al giorno) o il placebo per 78 settimane.

## **Chi finanzia questi studi?**

Gli studi sono finanziati da Santhera Pharmaceuticals.

**Quali sono i prossimi passi?**

In seguito ai risultati positivi dello studio DELOS, Santhera ha iniziato il percorso di dialogo con le autorità regolatorie sia statunitense che europea per l'ottenimento dell'autorizzazione alla commercializzazione di Catena®/Raxone®. A luglio 2016 la statunitense FDA ha concluso che, ai fini della sottomissione della richiesta, dovranno essere presentati i risultati provenienti dallo studio SIDEROS. A maggio 2016 Santhera ha presentato all'EMA la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione del Raxone per il trattamento della DMD. La richiesta è in fase di valutazione da parte degli esperti del CHMP che dovrebbero esprimere un'opinione nel primo trimestre del 2017.

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

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

# **RIMEPORIDE – Fase 1**

*Italia, Inghilterra, Spagna, Francia, Svizzera*

Il Rimeporide è una molecola sperimentale che agisce sui meccanismi che controllano la quantità di ioni sodio e calcio presenti nella cellula. Nei pazienti DMD l'assenza di distrofina causa un accumulo di calcio intracellulare che induce la morte delle cellule muscolari; contrastando l'ingresso di questo ione quindi, si limiterebbe la degenerazione.

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

Si tratta di uno studio clinico di fase 1 ora in fase di reclutamento.

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

L'obiettivo primario dello studio è valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica relative alla somministrazione della Rimeporide in pazienti deambulanti con distrofia muscolare Duchenne.

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

Lo studio è finanziato dalla Fondazione EspeRare e in Italia si svolgerà presso l'Ospedale San Raffaele di Milano.

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

Allo studio possono partecipare pazienti DMD con le seguenti caratteristiche:

- bambini con diagnosi di **Distrofia Muscolare di Duchenne** confermata geneticamente;
- bambini **di età compresa tra i 6 e i 14 anni**;
- bambini in grado di **camminare almeno 75 metri al 6MWT**;
- bambini in trattamento **stabile con steroidi** da almeno 6 mesi (ovvero da agosto 2015);
- bambini che **non hanno assunto alcun composto per uno studio clinico** (incluso placebo) nel mese precedente lo studio;

## **Come si svolgerà lo studio?**

Lo studio clinico avrà una durata totale di quattro settimane. I pazienti saranno suddivisi in 4 sottogruppi e assumeranno tre volte al giorno il dosaggio assegnato di Rimeporide. I pazienti verranno valutati presso il centro di riferimento prima dell'inizio dello studio, e poi il giorno dell'inizio dello studio, all'inizio della seconda e della 4 settimana dello studio, e alla fine dello studio. Durante le visite verranno effettuati degli esami del sangue e delle urine, ECG ed ecocardiogramma, e spirometria. Nella visita prima dell'inizio dello studio verrà eseguito un test del cammino per 6 minuti. I pazienti verranno infine sottoposti a risonanza magnetica dei muscoli degli arti inferiori prima dell'inizio dello studio e alla quarta settimana dello studio.

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

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

# **EPLERENONE vs SPIRONOLACTONE – Fase 3**

*Stati Uniti*

L'eplerenone e lo spironolactone sono farmaci generici usati per altre patologie cardiache. La capacità dell'eplerenone di preservare la funzionalità cardiaca è stata valutata in un trial clinico in doppio cieco condotto in 42 pazienti DMD che hanno assunto per 12 mesi la molecola in aggiunta ai farmaci per la prevenzione cardiaca. I risultati dello studio sono stati incoraggianti e ora il farmaco, vuole essere confrontato con lo **spironolactone**, una molecola con un meccanismo di azione simile.

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

Questo è uno studio clinico di fase 3 che al momento sta reclutando partecipanti.

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

L'obiettivo dello studio è verificare se sia l'eplerenone che lo spironolactone, aiutano a preservare la funzionalità cardiaca e polmonare nei ragazzi con distrofia muscolare di Duchenne.

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

Lo studio è finanziato dal National Institutes of Health e si svolge negli Stati Uniti.

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

Possono prendere parte allo studio pazienti DMD di età superiore ai 10 anni (compresi), non deambulanti e non in trattamento steroideo che non assumono eplerenone o spironolactone.

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

I partecipanti verranno assegnati in maniera casuale al gruppo che riceverà eplerenone o a quello che riceverà lo spironolactone ed assumeranno il farmaco quotidianamente una volta al giorno per 12 mesi.

Tutti i pazienti effettueranno una MRI cardiaca e i test di valutazione funzionale polmonare all'inizio dello studio e dopo 12 mesi di trattamento.

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

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

# **CAP-1002 – Fase 1/2**

*Stati Uniti*

CAP-1002 è una terapia cellulare sperimentale innovativa, basata sulla somministrazione di cellule staminali cardiache derivate, attraverso una metodica messa a punto dalla company Capricor, dal tessuto cardiaco di un donatore. Non si tratta di una terapia cellulare vera e propria perché, in questo caso, le cellule somministrate non si integrano nel cuore del ricevente colonizzandolo, ma agiscono piuttosto secernendo una serie di fattori che stimolano la rigenerazione del tessuto cardiaco e inibiscono l'infiammazione, la fibrosi e lo stress ossidativo, per contrastare la perdita di funzionalità cardiaca nei pazienti Duchenne. Questa strategia è stata già studiata nell'uomo nell'ambito di sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto pazienti colpiti da un grave arresto cardiaco o con disfunzioni cardiache successive ad infarto, fornendo in entrambi i casi risultati incoraggianti. Inoltre, è stata valutata anche nel topo modello per la DMD, dove ha mostrato un miglioramento della funzionalità cardiaca e della performance fisica.

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

Questo è uno studio clinico randomizzato in aperto di fase 1/2, denominato HOPE-Duchenne, attualmente in corso.

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

Lo scopo principale dello studio è determinare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con la terapia cellulare CAP-1002 somministrata attraverso infusione nelle arterie coronarie dei ragazzi DMD con cardiomiopatia. Lo studio valuterà anche l'efficacia del trattamento rispetto alla presenza di tessuto fibrotico nel cuore e alla funzionalità cardiaca e muscolare.

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

Lo studio è finanziato da Capricor e si svolge negli Stati Uniti.

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

Possono prendere parte allo studio ragazzi DMD con cardiomiopatia di età superiore ai 12 anni con una fibrosi del ventricolo sinistro in almeno quattro segmenti e una frazione di eiezione  $\geq 35\%$ .

## **Come si svolge lo studio e quando saranno disponibili i primi risultati?**

Partecipano allo studio 25 pazienti DMD, 13 hanno ricevuto la terapia cellulare con CAP-1002 attraverso la somministrazione delle cellule nelle tre arterie coronarie, mentre i rimanenti non hanno ricevuto il trattamento. La durata totale dello studio è pari a 12 mesi. La company prevede di diffondere i risultati iniziali relativi ai primi 6 mesi di trattamento all'inizio del secondo trimestre del 2017.

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

La company sta pianificando un nuovo studio clinico con CAP-1002 nei pazienti DMD per il 2017. Questo nuovo studio valuterà l'impatto sulla funzionalità dei muscoli scheletrici e respiratori di una formulazione di CAP-1002 sviluppata ad hoc ai fini della somministrazione per via sistemica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lo studio è aperto a pazienti DMD tra i 4 ed i 7 anni che non abbiano già ricevuto una terapia con steroidi (se non per inalazione o attraverso pomata).

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

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

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

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



# VAMOROLONE (VBP-15) – Fase 2a

*Stati Uniti, Canada, Israele, Regno Unito*

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

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

Il vamorolone è risultato sicuro e ben tollerato in un trial clinico di fase 1 condotto in 80 adulti volontari sani. Uno studio clinico di fase 2a in aperto, con dosaggi multipli crescenti del vamorolone in pazienti Duchenne, è ora in fase di reclutamento.

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

Il trial clinico prevede di arruolare 48 pazienti Duchenne di età compresa tra i 4 e i 7 anni che non hanno mai assunto steroidi.

## **Qual è lo scopo di questo studio e come si svolge?**

Lo studio valuterà la sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica, farmacodinamica e l'efficacia esplorativa del vamorolone. I partecipanti saranno suddivisi in 4 gruppi, ciascuno dei quali riceverà un diverso dosaggio della molecola per un periodo di 2 settimane. Al termine di questa fase iniziale, seguirà uno studio di estensione della durata di 6 mesi, durante il quale i partecipanti potranno ricevere il vamorolone al dosaggio ottimale precedentemente identificato.

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

Lo studio si svolge negli Stati Uniti, Canada, Israele, Regno Unito.

Lo studio è finanziato da ReveraGen BioPharma e da partnership pubbliche e private come: PPMD, Eradicate Duchenne, MDA, Joing Jack, Duchenne Research Fund, Duchenne Children's Trust, Save Our Sons, NIH TRND, CDMRP Dipartimento di Difesa, CureDuchenne, Duchenne Alliance Research Foundation.

A novembre 2016 Actelion Ltd ha ottenuto un'opzione esclusiva di licenza per il vamorolone.

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

ReveraGen prevede di iniziare un trial clinico di fase 2b in pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 7 anni che non hanno ricevuto corticosteroidi in precedenza nel 2017. Lo studio, che sarà in doppio cieco, controllato con placebo e includerà un sottogruppo trattato con il prednisone, dovrebbe valutare due dosaggi del vamorolone e stabilire se il trattamento con la molecola è in grado di migliorare la forza e funzionalità muscolare rispetto al placebo e indurre meno effetti collaterali rispetto al prednisolone. Ai primi sei mesi del trial, dovrebbe seguire uno studio di estensione in aperto di pari durata in cui tutti i partecipanti assumeranno il vamorolone.

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

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

# EDASALONEXENT (CAT-1004) – Fase 1/2

*Stati Uniti*

Edasalonexent, o CAT-1004, è una molecola sperimentale derivata dalla fusione di due componenti, l'acido salicilico e un acido grasso di tipo omega 3, entrambi con attività anti-infiammatoria. Edasalonexent inibisce la forma attiva di NF-kB, una proteina chiave del processo infiammatorio che agisce promuovendo la degenerazione muscolare, l'infiammazione e la fibrosi e contrastando la capacità rigenerativa del muscolo.

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

Gli studi clinici di fase 1 in persone adulte con edasalonexent sono stati completati.

Un trial clinico di fase 1/2 in pazienti DMD denominato MoveDMD, è iniziato nel 2015 ed è al momento in corso.

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

Lo studio è condotto negli Stati Uniti dalla company Catabasis.

## **Qual è lo scopo di questo studio e come si svolge?**

Lo studio, suddiviso in due parti, valuterà la sicurezza, efficacia, farmacocinetica e farmacodinamica di edasalonexent in pazienti DMD. La prima parte dello studio, già conclusa, ha coinvolto 18 pazienti DMD che sono stati trattati con uno dei tre dosaggi in studio della molecola sperimentale per un periodo di sette giorni. La seconda parte dello studio, è un trial randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo che valuterà la sicurezza e l'efficacia di edasalonexent nei pazienti DMD per un periodo di 12 settimane. Al termine di questa seconda parte i partecipanti entreranno in uno studio di estensione in aperto della durata di 36 settimane.

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

Allo studio possono partecipare ragazzi DMD di età compresa tra i 4 e i 7 anni in grado di deambulare autonomamente, non in trattamento steroideo negli ultimi 6 mesi e che non prevedono di iniziare il trattamento nei prossimi 6 mesi.

Ulteriori criteri di inclusione e esclusione ed ulteriori dettagli sul trial clinico sono disponibili al sito [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov)

## **Sono disponibili risultati preliminari?**

La prima parte del trial, da poco conclusa, ha mostrato risultati incoraggianti: Tutti e tre i dosaggi di CAT-1004 testati sono stati generalmente ben tollerati, non sono stati riscontrati effetti collaterali gravi dovuti all'assunzione della molecola e nessuno dei pazienti coinvolti ha interrotto il trattamento. Catabasis prevede di annunciare i primi risultati della seconda parte dello studio nella prima metà del primo trimestre del 2017.

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

A seconda dei risultati della seconda parte dello studio MoveDMD, la company sta progettando per il 2017 un trial di fase 3 per bambini di 4-7 anni di età, così come un trial per ragazzi o adulti non deambulanti affetti da DMD. Grazie ad un accordo di collaborazione con la company Sarepta, la molecola sperimentale sarà anche valutata nel topo modello per la DMD in combinazione con la strategia di exon skipping sviluppata da Sarepta.

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

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

# **FG-3019 – Fase 2**

*Stati Uniti*

FG-3019 è una molecola sperimentale sviluppata per contrastare la fibrosi. Questa molecola inibisce l'attività del fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF), una proteina che riduce la capacità delle cellule muscolari di ripararsi e promuove la deposizione del tessuto fibrotico. Il potenziale terapeutico di FG-3019 è stato valutato nel modello preclinico della DMD, il topo mdx. I risultati di questo studio hanno mostrato una riduzione della fibrosi e un aumento della funzionalità muscolare nei topi trattati. Sperimentazioni cliniche condotte con FG-3019 in pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica e tumore del pancreas, indicano inoltre che la molecola è ben tollerata e non ha mostrato apparentemente segnali di reazioni avverse.

## **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è il suo obiettivo?**

Questo è uno studio clinico di fase 2 in aperto finalizzato a valutare l'efficacia di FG-3019 in pazienti non deambulanti con distrofia muscolare di Duchenne. In particolare si valuterà l'effetto del trattamento sulla funzionalità respiratoria, sulla forza muscolare e sulla funzionalità cardiaca. Al momento lo studio è in fase di arruolamento.

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

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

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

Allo studio possono partecipare ragazzi DMD di età superiore ai 12 anni non deambulanti (in carrozzina da meno di 5 anni), in terapia con corticosteroidi da almeno 6 mesi al momento dello screening e in dosaggio stabile da almeno 3 mesi.

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

In questo studio saranno arruolati fino a 22 pazienti. Ogni paziente riceverà FG-3019 al dosaggio di 35mg/kg ogni due settimane mediante somministrazione intravenosa per un periodo di due anni.

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

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

# **HT-100 – Fase 1/2**

*Stati Uniti*

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

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

Nel luglio del 2013 è stato avviato negli Stati Uniti uno studio clinico di fase 1/2 con HT-100 in pazienti DMD. A fine dicembre 2013 lo studio è stato sospeso a causa di effetti collaterali importanti insorti in uno studio tossicologico condotto in parallelo su modello animale con dosaggi elevati della molecola. A giugno 2014 l'esito positivo del confronto tra l'FDA e la Company ha consentito la ripresa dello studio ma a febbraio 2016 il trial è stato nuovamente sospeso.

## **Qual è lo scopo di questo studio e chi può prendere parte?**

L'obiettivo dello studio è valutare la sicurezza e la tollerabilità di dosaggi crescenti diversi di HT-100 in pazienti DMD. Allo studio possono partecipare ragazzi DMD con un'età compresa tra i 6 e i 20 anni sia deambulanti che non deambulanti in terapia corticosteroidica stabile da almeno 12 mesi o non in trattamento con steroidi.

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

La molecola è stata prodotta per la Duchenne da Akashi Therapeutics Inc (precedentemente Halo Therapeutics, LLC). Lo studio è finanziato dalla Fondazione Nash Avery, Charley's Fund, Parent Project Muscular Dystrophy, e più di altre venti fondazioni di pazienti DMD. Lo studio si svolge negli Stati Uniti.

## **In cosa consiste lo studio?**

Lo studio prevede la somministrazioni di dosi singole o multiple crescenti della molecola per 4 settimane seguite da uno studio di estensione in aperto della durata di 12 mesi.

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

Il trial è stato sospeso in seguito a un grave problema di salute, risultato purtroppo fatale, in un paziente trattato con la dose più elevata di HT-100 prevista nello studio. La sospensione del trial, stabilita con la FDA, consentirà alla company di comprendere le cause di quanto accaduto e la possibile correlazione con il trattamento sperimentale.

## **Sono disponibili dei risultati preliminari?**

A giugno 2015 la company ha reso noti i risultati preliminari relativi a 10 pazienti che hanno partecipato allo studio per un periodo compreso tra i 18 e i 22 mesi e che hanno assunto la molecola sperimentale, in modo continuativo, per almeno sei mesi. Questi dati indicano un miglioramento della forza muscolare rispetto a inizio studio e al valore previsto considerando un gruppo di controllo esterno in trattamento con steroidi.

## **Quando riprenderà lo studio?**

La company condividerà le informazioni raccolte con l'FDA e in base a quanto emergerà dalla valutazione, si deciderà se proseguire o meno il trial.

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

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

# **GIVINOSTAT – Fase 2, 3**

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

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. Givinostat ha ottenuto la designazione di farmaco orfano sia dall'EMA che dall'FDA. Recentemente la FDA ha anche concesso la "Fast Track designation" per givinostat per la DMD.

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

Si tratta dei seguenti studi:

### **❖ Studio clinico di fase 2**

Si tratta di un trial iniziato a maggio 2013 e attualmente in fase di estensione. Allo studio hanno partecipato 20 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra i 7 e i 10 anni e in trattamento stabile con steroidi. Obiettivo primario del trial era dimostrare - attraverso l'osservazione di un aumento della componente muscolare nelle biopsie dei pazienti trattati per un anno - che givinostat è in grado di stimolare la rigenerazione muscolare. Lo studio mirava, inoltre, a stabilire gli effetti del trattamento per 12 mesi alla dose selezionata su parametri funzionali quali il 6MWT e ad esplorare gli effetti su MRI e biomarkers. I risultati dello studio, pubblicati a luglio 2016 sulla rivista scientifica *Neuromuscular Disorders*, evidenziano che il trattamento con givinostat, è risultato sicuro e ben tollerato. L'analisi delle biopsie effettuate prima e dopo un anno di trattamento con givinostat, hanno evidenziato un aumento della quantità di muscolo presente nelle biopsie e una riduzione significativa della quantità di tessuto cicatriziale. Inoltre il trattamento riduce significativamente la necrosi tissutale e la sostituzione adiposa, altri due parametri caratteristici della progressione della malattia. I dati raccolti non hanno mostrato un miglioramento dei parametri funzionali, ma il ridotto numero dei pazienti e la mancanza di un gruppo di controllo non ha permesso di trarre delle conclusioni relative all'efficacia sui parametri clinici.

### **❖ Studio clinico di fase 3**

Si tratta di uno studio clinico in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 18 mesi che sarà avviato all'inizio del 2017. L'obiettivo principale del trial è valutare se il trattamento con givinostat è in grado di rallentare la progressione della patologia in pazienti deambulanti con distrofia muscolare di Duchenne, lo studio valuterà inoltre, anche la sicurezza e la tollerabilità del trattamento. Durante il trial i pazienti arruolati saranno assegnati al gruppo che riceverà givinostat o il placebo in rapporto 2:1 e riceveranno il trattamento sperimentale per via orale due volte al giorno durante i pasti. Il trial, che sarà condotto sia in Europa che negli Stati Uniti e Canada, prevede di arruolare circa 200 pazienti DMD tra i 6 e i 17 anni, deambulanti, in trattamento stabile con steroidi e in grado di portare a termine alcuni test motori in un determinato tempo. In Italia i centri clinici che parteciperanno allo studio sono: Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Istituto Gaslini di Genova, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma e il Policlinico Universitario di Messina.

## **Chi finanzia questi studi?**

Gli studi sono finanziati da Italfarmaco S.p.A

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

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

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

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

Domagrozumab, precedentemente noto come PF-06252616, è una molecola sperimentale sviluppata da Pfizer per promuovere un aumento della massa muscolare. Bersaglio della molecola è la proteina miostatina, il principale regolatore negativo della crescita del muscolo. Il legame di domagrozumab alla miostatina, dovrebbe impedire alla proteina di bloccare l'aumento della massa muscolare consentendo quindi al muscolo di aumentare le proprie dimensioni oltre quanto normalmente consentito. Domagrozumab è stato testato in volontari sani nel corso di un trial clinico di fase 1. I risultati di questo primo studio, hanno evidenziato un aumento della massa muscolare nei partecipanti dopo un mese di trattamento.

## **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è il suo obiettivo?**

Questo è uno studio clinico di fase 2 attualmente in corso ma ancora aperto alla partecipazione dei pazienti. Obiettivo dello studio è determinare la sicurezza, l'efficacia, la farmacocinetica e la farmacodinamica di dosaggi multipli crescenti di domagrozumab nei pazienti DMD.

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

Lo studio è finanziato da Pfizer e si svolge negli Stati Uniti, Canada, Giappone, Regno Unito, Polonia e in Italia. In Italia i centri clinici coinvolti sono l'Istituto G. Gaslini di Genova, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e, a partire dalla fine del 2016, il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma e il Policlinico Universitario "G. Martino" di Messina.

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

Possono partecipare al trial i pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne di età compresa tra i 6 e i 15 anni, deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e in grado di eseguire il test dei "4 gradini" con valutazione maggiore o uguale a 0.33 scalini/ secondo ma inferiore o uguale a 1.6 scalini/ secondo (con o senza l'impiego del corrimano). L'eleggibilità definitiva dei pazienti, è stabilita in fase di screening attraverso ulteriori valutazioni condotte dai centri clinici coinvolti nello studio.

## **Come si svolge lo studio e qual è la sua durata?**

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e di tipo "dose escalation" ha una durata totale di 96 settimane ed è suddiviso in due parti. Tutti i partecipanti sono assegnati a uno dei tre gruppi di trattamento previsti, due tra questi prevedono una somministrazione intravena mensile di dosi crescenti di domagrozumab, mentre il terzo riceve con le stesse modalità il placebo. Dopo le prime 48 settimane la destinazione di trattamento dei gruppi viene modificata: quello trattato con il placebo passa alla somministrazione di domagrozumab mentre dei due gruppi che avevano ricevuto la molecola sperimentale, uno è destinato al trattamento con il placebo e l'altro continua ad assumere domagrozumab. Questo disegno consente dunque a tutti i pazienti di ricevere per almeno 48 settimane la molecola sperimentale.

## **Sono disponibili risultati preliminari?**

Fino ad oggi, lo studio clinico ha mostrato che domagrozumab è ben tollerato, senza effetti indesiderati di rilievo. Il primo paziente ha completato la sperimentazione e parteciperà a uno studio di estensione, già progettato ma non ancora avviato, per valutare la sicurezza del farmaco sperimentale per una somministrazione su lunghi periodi.

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

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

# **BMS-986089 – Fase 1/2**

*Stati Uniti e Canada*

BMS-986089 è una molecola sperimentale sviluppata dall'azienda farmaceutica Bristol Myers Squibb. Questa molecola è stata progettata per legare la miostatina, una proteina prodotta principalmente dalle cellule muscolari che ne blocca la crescita e il differenziamento. Il legame di BMS-986089 alla miostatina dovrebbe impedire alla proteina di svolgere la sua funzione e consentire quindi al muscolo, di aumentare le proprie dimensioni. I risultati di un trial clinico di fase 1, condotto in adulti volontari sani, hanno indicato che la somministrazione di BMS 986089 è stata generalmente sicura e ben tollerata e che il trattamento con 5 dosaggi settimanali da 45mg o più della molecola sperimentale era associato ad un aumento del volume del muscolo della coscia dei partecipanti.

## **In che fase di sviluppo è questo studio e qual è il suo obiettivo?**

Un trial clinico di fase 1/2 finalizzato a valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di dosaggi multipli crescenti di BMS 986089 in pazienti DMD è iniziato a dicembre 2015 ed è attualmente in corso.

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

Lo studio è finanziato da Bristol Myers Squibb (BMS) e si svolge negli Stati Uniti e Canada.

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

Possono partecipare allo studio pazienti con una diagnosi di DMD confermata di età compresa tra i 5 e i 10 anni, in grado di deambulare autonomamente e in terapia steroidea.

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

Lo studio è suddiviso in due parti, la prima avrà una durata di 24 settimane e prevede un protocollo randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con dosaggio multiplo crescente di BMS-986089 somministrato per via sottocutanea una volta a settimana. Nella seconda parte dello studio tutti i pazienti riceveranno la molecola sperimentale per 48 settimane.

## **Quali sono i prossimi passi?**

Per il 2017 è previsto l'avvio di uno studio mondiale di fase 2/3 nei pazienti Duchenne.

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

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



# GLOSSARIO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Fast Track:** La *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 e una *priority review*.

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

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

**Investigational New Drug (IND):** la IND è una esenzione statunitense concessa dalla FDA che consente di spedire e distribuire un farmaco sperimentale al di fuori dei confini dello stato prima di ottenere l'approvazione alla commercializzazione.

**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.

**New Drug Application (NDA):** La NDA è un vero e proprio dossier che contiene l'intera storia della molecola. L'iter standard negli Stati Uniti prevede che le company 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 alla FDA di autorizzare la commercializzazione del prodotto. Dopo aver accettato la richiesta, l'agenzia revisiona attentamente il contenuto dell'NDA e decide se accordare o meno l'autorizzazione.

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

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

**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 efficacia nel trattamento di una patologia grave.

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

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

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

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

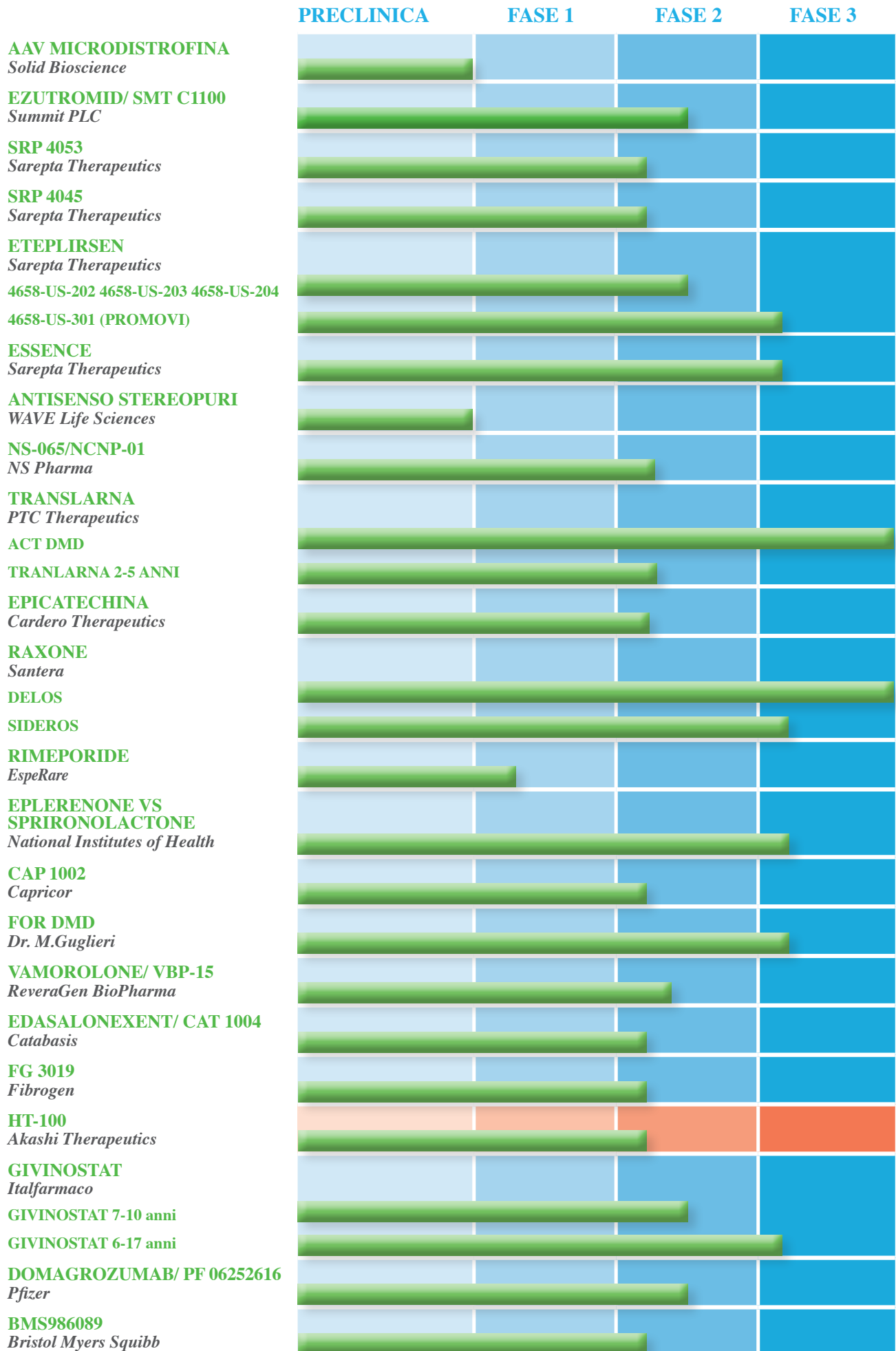
**Topo mdx:** topo usato in laboratorio come sistema modello per la distrofia muscolare.

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

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

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

# LE FASI DI AVANZAMENTO DEI TRIAL CLINICI



# Parent Project Onlus

Insieme X fermare la Duchenne

PARENT PROJECT ONLUS  
Via N. Coviello, 12-14 | 00165 Roma  
Tel. 0666182811 - Fax 0666188428

Numero Verde 800 943 333  
associazione@parentproject.it

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

