



Duchenne
**Parent
Project**
a p s

ITRIAL CLINICI PER LA DMD E LA BMD

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

A cura dell'Ufficio Scientifico di
Parent Project aps

aggiornato a gennaio 2025

www.parentproject.it

			STRATEGIE PER RIPRISTINARE LA PRODUZIONE DI DISTROFINA			STRATEGIE CHE INTERVENGONO SUI DIFETTI SECONDARI					
Pag.	Molecola	Promotore sviluppo clinico	Terapia genica	Terapia cellulare	Exon skipping	Combattere l'infiammazione	Combattere la fibrosi	Promuovere la rigenerazione muscolare	Ridurre la fragilità muscolare	Ridurre la fragilità dell'osso	Contrastare il deficit cardiaco
8	SRP-9001	Sarepta Therapeutics-Roche	☑								
10	PF-06939926	Pfizer	☑								
12	SGT-003	Solid Biosciences	☑								
13	RGX-202	RegenXbio	☑								
14	GNT0004	Genethon	☑								
15	MyoPAXon	Duchenne UK and PPMD		☑							
16	DMD06	Wellcome-Trust e Regione Lombardia		☑	☑						
17	Eteplirsen	Sarepta Therapeutics			☑						
18	Casimersen	Sarepta Therapeutics			☑						
19	Golodirsen	Sarepta Therapeutics			☑						
20	SRP-5051	Sarepta Therapeutics			☑						
21	Viltolarsen	NS-Pharma			☑						
22	DYNE-251	Dyne Therapeutics			☑						
23	PGN-EDO51	PepGen			☑						
24	AOC 1044	Avidity Biosciences			☑						
25	WVE-N531	Wave Life Sciences			☑						
26	BMN 351	BioMarin			☑						
27	SQY51	SQY Therapeutics			☑						
28	Givinostat DMD	Italfarmaco				☑	☑	☑			
30	Sevasemten DMD	Edgewise Therapeutics							☑		
31	Sevasemten BMD	Edgewise Therapeutics							☑		
32	CAP-1002	Capricor Therapeutics				☑		☑			
33	SAT-3247	Satellos						☑			
34	Vamorolone DMD	Santhera Pharmaceuticals				☑					
35	Vamorolone BMD	ReveraGen BioPharma				☑					
36	Satralizumab	Roche								☑	
37	Ifetroban	Cumberland Pharmaceuticals									☑

LEGENDA STRATEGIE:



LEGENDA STATUS TRIAL:



Introduzione

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

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

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

Ricordate:

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

Allora perché dovrei pensare di partecipare a uno studio clinico?

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

IL PERCORSO DI UN TRIAL CLINICO

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

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

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

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

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

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

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

LA FASE 3: questa fase ha come scopo la verifica su un numero più grande di pazienti dei dati emersi in fase 2 per una più accurata determinazione della sicurezza ed efficacia terapeutica. Costituisce la fase più estesa e rigorosa di tutto il processo. Il trattamento è messo a confronto con placebo o altre terapie di riconosciuta efficacia. Si saggiavano anche gli schemi posologici per la commercializzazione e si ricercano eventuali interazioni con altri farmaci. L'arruolamento dei pazienti, sempre con accettazione del consenso informato, è fatto in maniera tale che i partecipanti siano il più possibile rappresentativi e che si identifichi il "tipo" di paziente più indicato per la terapia, escludendo i sottogruppi di pazienti a rischio per non esporli ai pericoli dello studio. Si ricorre generalmente a sperimentazioni in doppio-cieco (protocollo per cui né il medico né il paziente sanno se il paziente in questione è trattato con la terapia sperimentale o con il placebo). Protocollo che permette che i dati raccolti siano assolutamente oggettivi e non influenzabili dall'opinione dello sperimentatore o del partecipante allo studio.

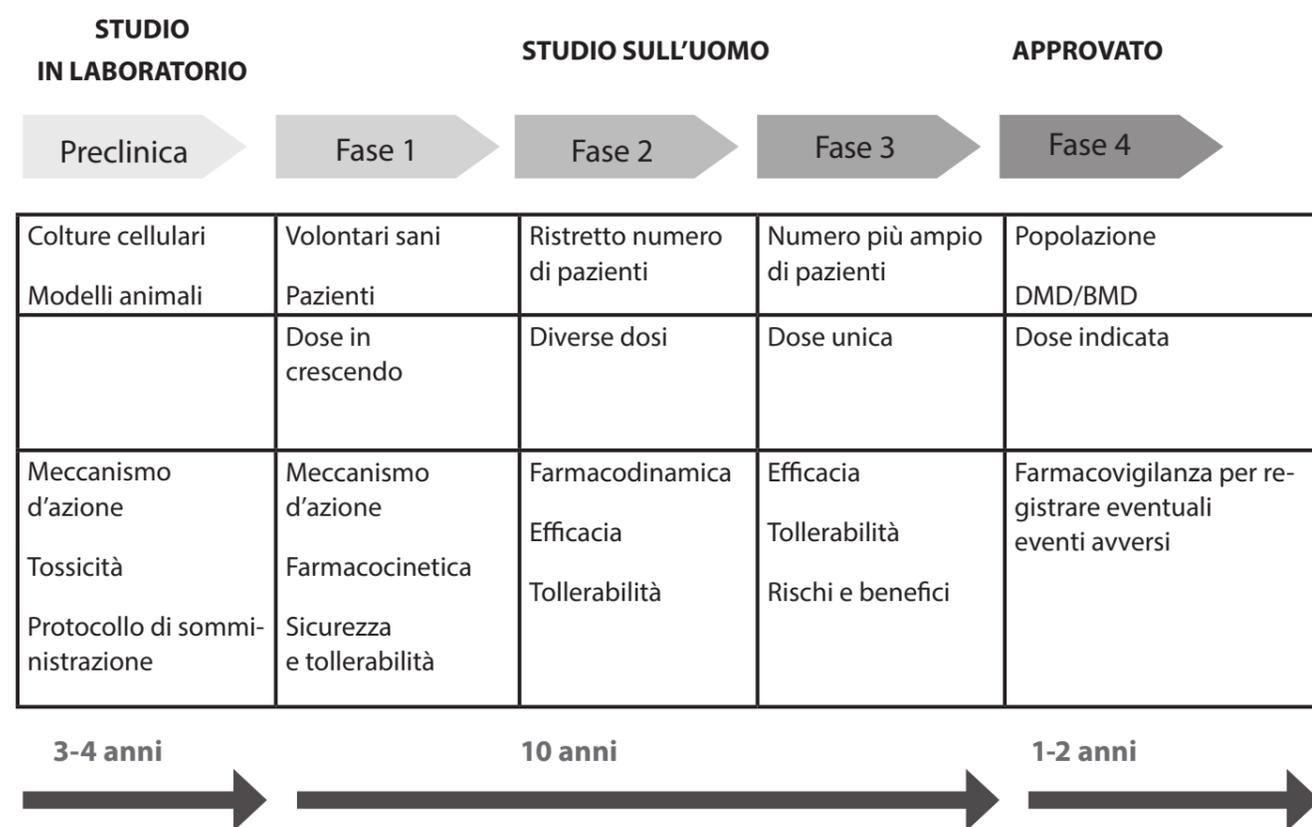
La durata della fase 3 è di circa 3-4 anni. Se la terapia supera questa fase viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio all'agenzia regolatoria deputata.

In Europa l'organo che si occupa della valutazione dei risultati degli studi clinici e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio è l'EMA (European Medicines Agency), negli Stati Uniti è l'FDA (Food and Drug Administration), e in Italia è l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

LA FASE 4: include gli studi sperimentali e osservazionali post-marketing, ovvero dopo l'immissione in commercio della terapia. È in questa fase che avviene la farmacovigilanza con la segnalazione, anche da parte dai pazienti stessi che utilizzano la terapia, di reazioni avverse e impreviste. Continuare la sorveglianza, dopo l'autorizzazione all'impiego clinico, è un punto fondamentale per tutelare la sicurezza dei pazienti e la salute pubblica fornendo informazioni affidabili sui rischi e sui benefici dei medicinali.

È importante sottolineare che le terapie sperimentali innovative, quali ad esempio la terapia genica o la terapia cellulare (a base di cellule staminali), seguono lo stesso iter di sviluppo clinico dei farmaci considerati "classici".

FASI E TEMPI PER LO SVILUPPO DI UN FARMACO



LE MALATTIE RARE

Una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza, ovvero il numero di casi presenti in un dato momento in una data popolazione, non supera una soglia convenzionalmente determinata. Nell'Unione Europea questa soglia è fissata allo 0,05% della popolazione (Programma d'azione Comunitario sulle malattie rare 1999-2003), ossia 1 caso su 2.000 abitanti. L'Italia si attiene alla definizione europea. Altri paesi adottano parametri leggermente diversi: ad esempio negli Stati Uniti una malattia è considerata rara quando non supera la soglia di prevalenza dello 0,08%; in Giappone invece si definisce rara una patologia che comprende meno di 50.000 casi (4 ogni 10.000 casi). La bassa prevalenza non significa però che le persone con una malattia rara (MR) siano poche. Si stima che il fenomeno colpisca milioni di persone in Italia e decine di milioni in tutta Europa. Del resto, il numero di MR conosciute e diagnosticate oscilla tra le 7.000 e le 8.000. Si tratta di una cifra che cresce con il progredire della scienza e, in particolar modo, con i progressi della ricerca nel campo della genetica e della diagnostica. Si stima che il numero complessivo dei pazienti affetti dalle malattie rare sia 30 milioni in Europa, di cui circa più di 1 milione in Italia (anche se l'assenza di dati esaustivi sulla popolazione dei malati rari ne rende difficile una stima precisa) e 25 milioni negli Stati Uniti.

I FARMACI ORFANI

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

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

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

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

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

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



terapia genica



mutazione specifico



DMD



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



trial concluso



trial concluso



Italia



Approvazione



Approvazione



USA

SRP-9001 (delandistrogene moxeparvovec, ELEVIDYS) - Fase 1, 2, 3 | Italia, Belgio, Francia, Germania, Spagna, Svezia, Regno Unito, Stati Uniti, Giappone, Hong Kong, Israele, Taiwan, Australia

Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica, anche noto con il nome di delandistrogene moxeparvovec o il nome commerciale Elevidys, basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato (nello specifico un AAVrh74). La strategia, sviluppata da Jerry Mendell e Louise Rodino-Klapac del Nationwide Children's Hospital negli Stati Uniti insieme a Sarepta Therapeutics, punta a consentire la produzione di una forma più piccola ma funzionale della proteina distrofina, denominata microdistrofina, nei pazienti DMD. A dicembre del 2019 l'azienda Roche ha stipulato un accordo di collaborazione con Sarepta Therapeutics e acquisito i diritti commerciali esclusivi per SRP-9001 al di fuori degli Stati Uniti. A giugno 2023 SRP-9001 ha ottenuto dall'FDA l'approvazione accelerata per il trattamento dei pazienti DMD deambulant di età compresa tra i 4 e i 5 anni. Tale indicazione è stata ampliata dalla FDA a giugno 2024 consentendo a tutti i pazienti DMD statunitensi dai 4 anni di età, deambulant e non deambulant di avere accesso al trattamento. Nella stessa data l'FDA ha inoltre convertito l'approvazione condizionale in approvazione piena per l'indicazione nei pazienti DMD deambulant e concesso l'approvazione accelerata per l'indicazione nei pazienti non deambulant. Per quanto riguarda l'Europa, a giugno 2024 è iniziato l'iter di valutazione della richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di SRP-9001 come trattamento per i pazienti DMD deambulant di età compresa tra i 3 e i 7 anni presentata da Roche all'EMA.

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

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

Partecipanti: 55 pazienti DMD di età superiore ai 2 anni, suddivisi in 7 gruppi.

- Gruppo 1: pazienti deambulant di età compresa tra i 4 e i 7 anni in trattamento stabile con steroidi;
 - Gruppo 2: pazienti deambulant di età compresa tra gli 8 e i 17 anni in trattamento stabile con steroidi;
 - Gruppo 3 e 5b: pazienti non deambulant in trattamento stabile con steroidi;
 - Gruppo 4: pazienti deambulant di età compresa tra 3 e <4 anni;
 - Gruppo 5a: pazienti deambulant di età compresa tra 4 e <9 anni in trattamento stabile con steroidi;
 - Gruppo 6: pazienti deambulant di età compresa tra 2 e <3 anni;
 - Gruppo 7: pazienti non deambulant in trattamento stabile con steroidi;
- I criteri di inclusione inerenti la mutazione saranno diversi in ogni gruppo.

Come si svolge lo studio: i partecipanti riceveranno una singola somministrazione di SRP-9001 e saranno seguiti per un periodo massimo di 156 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 ENVOL (SRP-9001-302) – in reclutamento

È uno studio in aperto che valuterà la sicurezza e l'espressione di SRP-9001 nei pazienti DMD di età inferiore ai 4 anni.

Partecipanti: 21 pazienti DMD di età inferiore ai 4 anni e con una mutazione nel gene della distrofina nella regione inclusa tra gli esoni 18 e 79 inclusi.

Come si svolge lo studio: i partecipanti riceveranno una singola somministrazione di SRP-9001 e saranno seguiti per un periodo massimo di 264 settimane.

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

STUDIO CLINICO DI FASE 3 EMBARK - concluso

È uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di SRP-9001.

Partecipanti: 126 pazienti DMD deambulant di età compresa tra i 4 e i 7 anni, in trattamento stabile giornaliero con steroidi e con una mutazione nel gene della distrofina a carico della regione inclusa tra gli esoni 18 e 79 inclusi, con la sola eccezione di mutazioni che riguardano l'intero esone 45.

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

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

STUDIO CLINICO DI FASE 3 ENVISION – in reclutamento

È uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo che valuterà la sicurezza e l'efficacia di SRP-9001 in pazienti DMD deambulant e non deambulant.

Partecipanti: 148 pazienti DMD, 28 dei quali deambulant, di età compresa tra 8 a 18 anni, e 120 non deambulant di qualsiasi età, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane e con una mutazione nel gene della distrofina nella regione inclusa tra gli esoni 18 e 79 inclusi.

Come si svolge lo studio: lo studio è diviso in 2 parti. Nella parte 1 i partecipanti saranno assegnati casualmente al gruppo che riceverà SRP-9001 o il placebo in rapporto 1:1 e saranno seguiti per un periodo di 72 settimane. Nella parte 2 i pazienti inizialmente trattati con il placebo riceveranno SRP-9001, mentre quelli che avevano ricevuto la terapia genica saranno trattati con il placebo e verranno seguiti per ulteriori 52 settimane.

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

STUDIO DI FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DI FASE 3 EXPEDITION (SRP-9001-305) – in reclutamento su invito

Si tratta di uno studio di Follow-up a lungo termine che ha l'obiettivo di monitorare la sicurezza e l'efficacia in partecipanti che hanno ricevuto SRP-9001 in uno studio clinico precedente.

Partecipanti: 400 pazienti DMD precedentemente trattati con SRP-9001 in uno studio clinico precedente.

Come si svolge lo studio: Tutti i partecipanti saranno seguiti per un minimo di 5 anni dopo il trattamento.

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

Chi finanzia questi studi?

Gli studi EMBARK, ENVISION, ENDEAVOR e EXPEDITION sono finanziati da Sarepta e condotti da Sarepta in collaborazione con Roche. Lo studio ENVOL è finanziato da Roche e condotto da Roche in collaborazione con Sarepta.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.sarepta.com, www.roche.com, www.clinicaltrials.gov (NCT04626674, NCT06128564, NCT05096221, NCT05881408 e NCT05967351) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



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



Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica, anche noto con il nome di fordadistrogene movaparvovec, sviluppato dall'azienda farmaceutica Pfizer, basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato (nello specifico un AAV9). La strategia punta a consentire la produzione di una forma più piccola ma funzionale della proteina distrofina, denominata minidistrofina, nei pazienti DMD. A luglio 2024, in seguito ai risultati negativi ottenuti nello studio di fase 3 CIFFREO, Pfizer ha deciso di interrompere il programma di sviluppo con questa strategia.

STUDIO CLINICO DI FASE 1b - interrotto, osservazione a lungo termine in corso

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

Partecipanti: 22 pazienti DMD di età superiore ai 4 anni, deambulanti e non deambulanti e in terapia stabile giornaliera con steroidi da almeno 3 mesi. Non hanno potuto partecipare allo studio i pazienti con anticorpi anti AAV 9 pre-esistenti e quelli con una mutazione di qualsiasi tipo in qualsiasi esone tra l'esone 9 e l'esone 13 inclusi o con una delezione degli esoni 29 e 30.

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

Dove si è svolto lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 DAYLIGHT - interrotto, osservazione a lungo termine in corso

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

Partecipanti: 10 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra 2 e 4 anni non compiuti. Non hanno potuto partecipare allo studio i pazienti con anticorpi anti AAV 9 pre-esistenti e quelli con una mutazione di qualsiasi tipo in qualsiasi esone tra l'esone 9 e l'esone 13 inclusi o che avevano una delezione degli esoni 29 e 30 o una delezione in uno qualsiasi degli esoni nella regione tra l'esone 56 e il 71 inclusi.

Come si è svolto lo studio: i pazienti hanno ricevuto una singola somministrazione endovenosa di PF-06939926 e saranno seguiti per un periodo complessivo pari a 5 anni.

Dove si è svolto lo studio: Australia e Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 CIFFREO - interrotto, osservazione a lungo termine in corso

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

Partecipanti: 122 pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 7 anni, deambulanti e in terapia stabile giornaliera con steroidi da almeno 3 mesi. Non hanno potuto partecipare allo studio i pazienti con anticorpi anti AAV 9 pre-esistenti e quelli con una mutazione di qualsiasi tipo in qualsiasi esone tra l'esone 9 e l'esone 13 inclusi o con una delezione degli esoni 29 e 30 o una delezione in uno qualsiasi

degli esoni nella regione tra l'esone 56 e il 71 inclusi.

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

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

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Pfizer.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.pfizer.com/pipeline, www.clinicaltrials.gov (NCT03362502, NCT05429372 e NCT04281485) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



SGT-003 - Fase 1/2 | Stati Uniti, Canada

Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato di nuova generazione (AAV-SLB101) progettato da Solid Biosciences per trasferire la stessa versione del gene della microdistrofina impiegata nella versione precedente della terapia genica, SGT-001, sviluppata dalla stessa azienda.



STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 INSPIRE DUCHENNE - in reclutamento

Si tratta di uno studio multicentrico, in aperto e non randomizzato, che mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di un'unica somministrazione endovenosa di SGT-003 nei pazienti Duchenne.



Partecipanti: 43 pazienti DMD deambulanti in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane, suddivisi in due gruppi: il primo includerà partecipanti di età compresa tra 4 e <7 anni e il secondo partecipanti di età compresa tra 7 e <12 anni. Non potranno partecipare allo studio pazienti con qualsiasi delezione nella regione inclusa tra gli esoni 1-11 o 42-45 e coloro che hanno anticorpi anti AAV pre-esistenti.

Come si svolge lo studio: tutti i partecipanti riceveranno una singola somministrazione endovenosa di SGT-003 e saranno seguiti per un periodo pari a 5 anni.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti, Canada.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Solid Biosciences.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.solidbio.com, www.clinicaltrials.gov (NCT06138639) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



RGX-202 - Fase 1/2 | Stati Uniti

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



STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 AFFINITY DUCHENNE (STUDIO RGX-202-1101) - in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, in aperto, che mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia clinica di una somministrazione endovenosa singola di RGX-202 nei pazienti Duchenne.



Partecipanti: fino a 15 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra 1 e 11 anni in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane (o non in trattamento se di età compresa tra 1 e 3 anni). Fatta eccezione per un partecipante che dovrà avere una mutazione nonsense nella regione inclusa tra gli esoni 12 e 17, possono partecipare allo studio pazienti con mutazioni negli esoni dal 18 ai successivi nel gene della distrofina. Non possono partecipare allo studio pazienti con anticorpi anti AAV 8 pre-esistenti.

Come si svolge lo studio: i partecipanti saranno suddivisi in due gruppi e riceveranno uno dei due dosaggi di RGX-202 in studio, ovvero 1×10^{14} copie genomiche (GC)/kg di peso corporeo o 2×10^{14} GC/kg di peso corporeo.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FOLLOW UP A LUNGO TERMINE (STUDIO RGX-202-5101) - in reclutamento su invito

Si tratta di uno studio clinico multicentrico osservazionale che mira a valutare la sicurezza e l'efficacia di RGX-202 a lungo termine nei pazienti già trattati.

Partecipanti: pazienti DMD che hanno ricevuto il trattamento con RGX-202 nell'ambito di uno studio precedente.

Come si svolge lo studio: i partecipanti non riceveranno nessun trattamento e saranno monitorati per un periodo massimo di 5 anni successivi alla somministrazione.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da REGENXBIO.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.regenxbio.com, www.clinicaltrials.gov (NCT05693142, NCT06491927) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



GNT0004 - Fase 1/2/3 | Unione Europea, Regno Unito, Stati Uniti, Turchia

Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato (AAV-2/8). La strategia, sviluppata da Genethon in collaborazione con il team del Dr. Dickson della University of London e l'Institut de Myologie di Parigi, punta a consentire la produzione di una forma più piccola ma funzionale della proteina distrofina, denominata microdistrofina, nei pazienti DMD, sotto il controllo di un elemento specifico che guida l'espressione della microdistrofina nei muscoli e nel cuore.

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2/3 GNT-016-MDYF - in corso

Si tratta di uno studio diviso in tre parti. La Parte 1 è una fase di escalation della dose. Questa parte è stata completata e la dose per la fase pivotale è stata selezionata. La seconda parte sarà uno studio internazionale, controllato con placebo, randomizzato, in quadruplo cieco, che valuterà la sicurezza e l'efficacia del trattamento. Infine, la terza parte valuterà la sicurezza e l'efficacia a lungo termine.

Partecipanti: pazienti DMD deambulanti di età compresa tra 6 e 10 anni con una diagnosi di DMD confermata geneticamente, seguiti per almeno 6 mesi nello studio di storia naturale GNT-014-MDYF prima di entrare nel trial di terapia genica. I partecipanti non devono avere anticorpi anti AAV8 e devono essere in una fase stabile o di declino della patologia. Non possono partecipare allo studio pazienti con una mutazione nell'esone 8 e/o 9 del gene della distrofina.

Come si svolge lo studio: i partecipanti alla Parte 1 dello studio hanno ricevuto una singola somministrazione endovenosa di GNT0004 a uno dei due dosaggi in valutazione. Nella seconda parte dello studio i partecipanti saranno assegnati casualmente al gruppo che riceverà GNT0004 al dosaggio di 3.0x10¹³ vg/kg o il placebo in rapporto 1:1 e saranno seguiti per 1 anno. Al termine di questo periodo i pazienti inizialmente trattati con il placebo riceveranno GNT0004, mentre quelli che avevano ricevuto la terapia genica saranno trattati con il placebo. Nella Parte 3 dello studio i pazienti saranno monitorati per un periodo di almeno 5 anni.

Dove si svolge lo studio: Unione Europea, Regno Unito, Stati Uniti, Turchia.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Genethon.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.genethon.com, Genethon- Microdystrophin Gene Therapy (GNT-016-MYDF) | DMD Hub e sul sito di Parent Project [aps www.parentproject.it](http://www.parentproject.it).

MyoPAXon - Fase 1 |Stati Uniti

Si tratta di una terapia cellulare sperimentale sviluppata nel laboratorio di Rita Perlingeiro presso l'Università del Minnesota. La strategia si basa sulla somministrazione di MyoPAXon, un prodotto di cellule progenitrici muscolari di grado clinico derivato da cellule staminali pluripotenti indotte (iPS). Studi condotti in laboratorio hanno mostrato che la somministrazione di queste cellule consente la rigenerazione del tessuto scheletrico danneggiato.

STUDIO CLINICO DI TERAPIA CELLULARE DI FASE 1- in preparazione

Si tratta di uno studio monocentrico di fase 1 per valutare la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione locale di MyoPAXon a diversi dosaggi.

Partecipanti: pazienti DMD non deambulanti di età superiore ai 18 anni.

Come si svolge lo studio: i partecipanti riceveranno MyoPAXon ad uno dei 4 dosaggi in studio attraverso una singola iniezione intramuscolare nel muscolo EDB (estensore breve delle dita del piede). Una settimana prima della somministrazione i partecipanti allo studio inizieranno una terapia immunosoppressiva con il farmaco tacrolimus, che sarà assunto fino a 3 mesi dopo il trattamento con MyoPAXon.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti, Università del Minnesota, Minneapolis (Studio condotto dal Dott. Peter Kang)

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Duchenne UK e Parent Project Muscular Dystrophy.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.clinicaltrials.gov (NCT06692426).

L'Università del Minnesota detiene una partecipazione azionaria in Myogenica, l'azienda che ha acquisito in licenza dall'Università la terapia a base di cellule staminali di questo studio, e ha diritto su eventuali royalties. Questi interessi sono stati esaminati e gestiti dall'Università del Minnesota in conformità con le sue politiche sul conflitto di interessi. Per ulteriori informazioni si prega di contattare Jon Guden, Direttore associato del Programma conflitti di interesse, al seguente riferimento mail jguden@umn.edu





DMD06 - Fase 1/2A | Italia



Si tratta di un approccio sperimentale di exon skipping mediato da cellule, chiamate mesoangioblasti, un particolare tipo di cellule staminali muscolari isolate dalle pareti dei vasi sanguigni. La metodologia, messa a punto dal gruppo di ricerca di Giulio Cossu, prevede la correzione genica in coltura di mesoangioblasti isolati da una biopsia di muscolo del piede. I mesoangioblasti sono corretti con un vettore lentivirale, che produce un piccolo RNA ingegnerizzato per indurre lo skipping dell'esone 51 (Galli et al. EMBO Mol. Med. 2024) e quindi iniettati nel muscolo contro-laterale del paziente. Questa strategia è ideata per il trattamento di quei pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51. Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne.



STUDIO CLINICO DI FASE 1/2A – in corso



Si tratta di uno studio in aperto e non randomizzato che avrà l'obiettivo di verificare se l'approccio sperimentale combinato di exon skipping mediato da mesoangioblasti è sicuro e consente di aumentare la produzione di distrofina in un singolo muscolo. Lo studio valuterà eventualmente anche l'effetto del trattamento sulla funzionalità.



Partecipanti: fino a 5 pazienti DMD di età inferiore ai 18 anni, non deambulanti e che abbiano una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51.

Come si svolge lo studio: Lo studio si svolgerà in due fasi. La prima fase prevede il trattamento mediante iniezione diretta nel muscolo del piede delle cellule del paziente stesso (mesoangioblasti) precedentemente isolate dal contro-laterale ed esposte a un vettore virale che permette la produzione continua di una molecola in grado di indurre lo skipping dell'esone 51. Dopo tre mesi, la quantità di distrofina prodotta sarà analizzata. Nel caso essa risulti uguale o superiore al 10% del livello espresso in un muscolo sano, le cellule saranno iniettate anche nei muscoli del pollice della mano dominante, di cui è possibile misurare la forza di contrazione. Il primo paziente, le cui cellule erano state isolate nel luglio del 2024 saranno trapiantate entro la fine di gennaio di questo anno.

Dove si svolge lo studio: Ospedale San Raffaele di Milano.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato dalla Wellcome-Trust e dalla Regione Lombardia (progetto Plagencell).

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Si possono ottenere ulteriori informazioni scrivendo direttamente a: giulio.cossu@manchester.ac.uk oppure a previtali.stefano@hsr.it.

ETEPLIRSEN (EXONDYS 51) - Fase 3 | Italia, Corea, Danimarca, Francia, Germania, Giordania, Grecia, India, Irlanda, Messico, Norvegia, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Serbia, Slovenia, Spagna, Stati Uniti, Svizzera, Taiwan, Turchia, Ungheria

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

STUDIO CLINICO DI FASE 3 MIS51ON (STUDIO 4658-402) - in corso

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

Partecipanti: circa 160 pazienti DMD tra i 4 e i 13 anni, deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane e con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51.

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

Dove si svolge lo studio: Italia, Colombia, Corea, Danimarca, Francia, Germania, Giordania, Grecia, India, Irlanda, Messico, Norvegia, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Serbia, Slovenia, Spagna, Stati Uniti, Svizzera, Taiwan, Turchia, Ungheria. In Italia lo studio si svolge presso il Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma e l'Istituto Giannina Gaslini di Genova.

Chi finanzia lo studio:

Lo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili su www.sarepta.com, www.clinicaltrials.gov (NCT03992430) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.





CASIMERSEN (SRP-4045) - Fase 3 | Italia, Argentina, Australia, Belgio, Bulgaria, Canada, Corea del Sud, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, India, Irlanda, Israele, Messico, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Russia, Serbia, Spagna, Stati Uniti, Svezia, Ungheria

Casimersen o SRP-4045, anche noto con il nome commerciale AMONDYS 45, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda Sarepta Therapeutics per indurre lo skipping dell'esone 45 del gene della distrofina. A febbraio 2021 l'Agenzia statunitense per i medicinali FDA ha concesso a Sarepta Therapeutics l'approvazione accelerata per casimersen consentendo ai pazienti DMD negli Stati Uniti di potere avere accesso al trattamento.

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

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza, nei pazienti DMD, di casimersen e golodirsen, le molecole sviluppate da Sarepta per lo skipping dell'esone 45 e dell'esone 53 rispettivamente.

Partecipanti: circa 228 pazienti DMD tra i 6 e i 13 anni deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 45 o dell'esone 53.

Come si svolge lo studio: i pazienti reclutati vengono assegnati, in maniera casuale, ai gruppi che ricevono 30 mg/kg di golodirsen o 30 mg/kg di casimersen (2/3 dei partecipanti) o al gruppo che riceve il placebo (1/3 dei partecipanti). Le somministrazioni sono effettuate per via intravenosa, una volta a settimana per un totale di 96 settimane. Al termine dello studio i pazienti passano nello studio di estensione in aperto.

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

STUDIO CLINICO DI FASE 3 di estensione (Studio 4045-302) – chiusura anticipata e transizione a programma di accesso post-trial

Si tratta di uno studio di estensione in aperto, non randomizzato, a lungo termine, che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e la tollerabilità, nei pazienti DMD, del trattamento a lungo termine con casimersen e golodirsen, le molecole sviluppate da Sarepta per lo skipping dell'esone 45 e dell'esone 53 rispettivamente.

Partecipanti: 171 pazienti DMD, di età compresa tra i 7 e i 23 anni, con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 45 o dell'esone 53, che abbiano rispettivamente completato uno studio clinico con casimersen o con golodirsen.

Come si svolge lo studio: i pazienti riceveranno somministrazioni di casimersen o di golodirsen 30 mg/Kg per via intravenosa, una volta a settimana.

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

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.sarepta.com e su www.clinicaltrials.gov (NCT02500381 e NCT03532542).

GOLODIRSEN (SRP-4053) - Fase 3 | Italia, Argentina, Australia, Belgio, Bulgaria, Canada, Corea del Sud, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, India, Irlanda, Israele, Messico, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Russia, Serbia, Spagna, Stati Uniti, Svezia, Ungheria

Golodirsen o SRP-4053, anche noto con il nome commerciale VYONDYS 53, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda Sarepta Therapeutics per indurre lo skipping dell'esone 53 del gene della distrofina. A dicembre 2019 l'Agenzia statunitense per i medicinali FDA ha concesso a Sarepta Therapeutics l'approvazione accelerata per golodirsen consentendo ai pazienti DMD negli Stati Uniti di potere avere accesso al trattamento.

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

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza, nei pazienti DMD, di golodirsen e casimersen, le molecole sviluppate da Sarepta per lo skipping dell'esone 53 e dell'esone 45 rispettivamente.

Partecipanti: circa 229 pazienti DMD tra i 6 e i 13 anni deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53 o dell'esone 45.

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

Partecipanti: circa 228 pazienti DMD tra i 6 e i 13 anni deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53 o dell'esone 45

Come si svolge lo studio: i pazienti reclutati vengono assegnati, in maniera casuale, ai gruppi che ricevono 30 mg/kg di golodirsen o 30 mg/kg di casimersen (2/3 dei partecipanti) o al gruppo che riceve il placebo (1/3 dei partecipanti). Le somministrazioni sono effettuate per via intravenosa, una volta a settimana per un totale di 96 settimane. Al termine dello studio i pazienti passano nello studio di estensione in aperto.

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

STUDIO CLINICO DI FASE 3 di estensione (Studio 4045-302) – chiusura anticipata e transizione a programma di accesso post-trial

Si tratta di uno studio di estensione in aperto, non randomizzato, a lungo termine, che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e la tollerabilità, nei pazienti DMD, del trattamento a lungo termine con golodirsen o casimersen, le molecole sviluppate da Sarepta per lo skipping dell'esone 53 e dell'esone 45 rispettivamente.

Partecipanti: 171 pazienti DMD, di età compresa tra i 7 e i 23 anni, con una delezione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53 o dell'esone 45, che abbiano rispettivamente completato uno studio clinico con golodirsen o con casimersen.

Come si svolge lo studio: i pazienti riceveranno somministrazioni di golodirsen o di casimersen 30 mg/Kg per via intravenosa, una volta a settimana.

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

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.sarepta.com e su www.clinicaltrials.gov (NCT02500381 e NCT03532542).



SRP-5051 (VESLETEPLIRSEN) - Fase 2 | Italia, Belgio, Canada, Germania, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti

SRP-5051, anche noto con il nome vesleteplirsen, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO) sviluppato per indurre lo skipping dell'esone 51 del gene della distrofina, a cui è stato aggiunto un peptide di penetrazione cellulare. La molecola risultante, definita PPMO, è stata sviluppata da Sarepta Therapeutics con l'obiettivo di migliorare l'efficienza di exon skipping attraverso una maggiore capacità di penetrazione nei tessuti. Questa strategia è ideata per il trattamento di pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51. A novembre 2024 l'azienda ha preso la decisione di interrompere lo sviluppo di questa molecola per problematiche relative alla sicurezza del farmaco, avendo riscontrato fenomeni di ipomagnesiemia prolungata e calo di funzionalità renale in alcuni pazienti.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 "MOMENTUM" (STUDIO 5051-201) – interrotto

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

Partecipanti: circa 62 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51, di età compresa tra i 7 e i 21 anni, deambulanti e non deambulanti, in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi o che non stiano assumendo questa terapia da almeno 3 mesi.

Come si è svolto lo studio: nella prima parte dello studio, i partecipanti hanno ricevuto somministrazioni a dosaggi crescenti mensili di SRP-5051 tramite infusioni intravenose, per un periodo massimo di 75 settimane. Nella parte B dello studio, attualmente interrotto, i pazienti hanno ricevuto somministrazioni mensili di SRP-5051 alla dose massima tollerata definita nella parte A. Questa seconda fase dello studio prevedeva due gruppi di trattamento. Il primo coinvolgeva i pazienti che avevano concluso la parte A dello studio e che rientravano ancora nei criteri di eleggibilità e i partecipanti al precedente studio di fase 1,2 di estensione con SRP-5051. Il secondo gruppo, invece, includeva i pazienti che non avevano mai ricevuto il farmaco.

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

Chi ha finanziato questo studio:

Lo studio è finanziato da Sarepta Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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



VILTOLARSEN (VILTEPSO) - Fase 3 e 4 | Italia, Australia, Canada, Cile, Cina, Corea, Giappone, Grecia, Messico, Norvegia, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, Regno Unito, Repubblica Ceca, Russia, Spagna, Turchia

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

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

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

Partecipanti: circa 74 pazienti DMD deambulanti con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 53 che abbiano completato le 48 settimane di trattamento (con farmaco o con placebo) dello studio di fase 3 RACER53.

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

Dove si svolge lo studio: Italia, Australia, Canada, Cile, Cina, Corea, Giappone, Grecia, Messico, Norvegia, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, Regno Unito, Repubblica Ceca, Russia, Spagna, Turchia. In Italia lo studio è condotto presso il Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma.

STUDIO CLINICO DI FASE 4 VILT-502 – in corso

È uno studio in aperto, a singolo braccio, per valutare la sicurezza e l'efficacia di viltolarsen a lungo termine nei pazienti DMD che hanno completato lo studio di estensione a lungo termine di fase 2 NS-065/NCNP-01-202.

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

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

Dove si svolge lo studio: Canada e Stati Uniti.

Chi finanzia questi studi: Gli studi sono finanziati da NS Pharma.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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



DYNE-251 – Fase 1/2 | Italia, Australia, Belgio, Canada, Irlanda, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti

DYNE-251 è un oligonucleotide antisense di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO) modificato, in grado di indurre lo skipping dell'esone 51 del gene della distrofina. La modifica introdotta sfrutta la piattaforma FORCETM, sviluppata da Dyne Therapeutics, che impiega un frammento di anticorpo in grado di riconoscere il recettore di una proteina espressa ad alti livelli sulla superficie delle cellule muscolari, aumentando in tal modo l'efficienza di penetrazione del tessuto muscolare. Questa strategia è ideata per il trattamento di pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51.

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

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

Partecipanti: circa 88 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51, di età compresa tra i 4 e i 16 anni, deambulanti e non, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane.

Come si svolge lo studio e dove: lo studio è suddiviso in 2 parti. Nella prima parte i pazienti riceveranno tramite infusioni intravenose dosi multiple crescenti di farmaco o placebo ogni 4 settimane, per un periodo complessivo di 24 settimane. Nella seconda parte tutti i partecipanti entreranno in un periodo di estensione a lungo termine in cui riceveranno DYNE-251 ogni 4 o ogni 8 settimane per un periodo che arriva fino a 192 settimane.

Dove si svolge lo studio: Italia, Australia, Belgio, Canada, Irlanda, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti. In Italia i centri clinici coinvolti sono: Istituto Gaslini di Genova, Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma, Ospedale San Raffaele di Milano e Ospedale Niguarda di Milano.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Dyne Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.dyne-tx.com e su www.clinicaltrials.gov (NCT05524883).



PGN-EDO51 – Fase 2 – Canada

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

STUDIO CLINICO DI FASE 2 CONNECT1-EDO51 – in reclutamento

Studio in aperto a dosi multiple crescenti con un periodo di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di PGN-EDO51 in pazienti DMD.

Partecipanti: Circa 10 pazienti DMD di almeno 8 anni di età, deambulanti e non-deambulanti, in trattamento stabile con steroidi o non in trattamento con steroidi da almeno 3 mesi e con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51.

Come si svolge lo studio: Lo studio prevede somministrazioni intravenose di farmaco sperimentale ogni 4 settimane a 3 differenti dosaggi ed è composto da un periodo di screening (fino a 45 giorni), un periodo di osservazione di 16 settimane e un periodo di estensione di 108 settimane.

Dove si svolge lo studio: Canada.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da PepGen.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.pepgen.com e su www.clinicaltrials.gov (NCT06079736).



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



non deambulante



trial in corso



trial in reclutamento

AOC1044 – Fase 2 – Stati Uniti

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

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 - EXPLORE44 (STUDIO AOC 1044-CS1) – in corso

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

Partecipanti: circa 40 volontari sani di età compresa tra i 18 e i 55 anni e 24 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 44, di età compresa tra i 7 e i 27 anni, deambulanti e non, in terapia corticosteroidica stabile o non in terapia steroidea da almeno 30 giorni prima dell'inizio e per tutto il periodo dello studio.

Come si svolge lo studio: la parte A dello studio include i volontari sani che riceveranno una somministrazione per via intravenosa singola a 5 differenti dosaggi o il placebo. La parte B prevede 3 somministrazioni a 3 differenti dosaggi di farmaco sperimentale o di placebo.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 - EXPLORE44OLE (STUDIO AOC 1044-CS2) – in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico in aperto che mira a valutare la farmacodinamica e la sicurezza e tollerabilità a lungo termine di AOC1044 in pazienti DMD.

Partecipanti: circa 35 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 44 che includono i pazienti che hanno completato lo studio EXPLORE44 e nuovi pazienti, di età compresa tra i 7 e i 27 anni, deambulanti e non, in terapia corticosteroidica stabile o non in terapia steroidea da almeno 30 giorni prima dell'inizio e per tutto il periodo dello studio.

Come si svolge lo studio: tutti i partecipanti riceveranno somministrazioni per via intravenosa a differenti dosaggi ogni 6 o 8 settimane per un periodo di circa 2 anni.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Avidity Biosciences.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito www.aviditybiosciences.com e su www.clinicaltrials.gov (NCT05670730 e NCT06244082).

WVE-N531 – Fase 1/2 | Giordania, Regno Unito

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

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 FORWARD-53 (Studio WVE-N531-001) – in corso

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

Partecipanti: circa 12 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53, di età compresa tra i 5 e i 18 anni, deambulanti e non, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi.

Come si svolge lo studio: lo studio è diviso in due parti, di cui la parte A è attualmente completata. Nella parte B, i partecipanti riceveranno somministrazioni per via intravenosa ad un dosaggio di 10 mg/kg di farmaco sperimentale ogni due settimane per 48 settimane.

Dove si svolge lo studio: Giordania e Regno Unito.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Wave Life Sciences.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.wavelifesciences.com/ e www.clinicaltrials.gov (NCT04906460).



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



non deambulante



trial in corso



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



trial in reclutamento



BMN 351 – fase 1/2 - Italia, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna, Turchia

BMN 351 è un oligonucleotide antisense di nuova generazione sviluppato da BioMarin, in grado di indurre lo skipping dell'esone 51 del gene della distrofina. Questa strategia è ideata per il trattamento di quei pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51.

STUDIO CLINICO di fase 1/2 (Studio BMN 351-201) – in reclutamento

Studio multicentrico in aperto a dosi multiple crescenti per valutare la sicurezza e la tollerabilità di BMN 351 in pazienti DMD.

Partecipanti: circa 18 pazienti con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51, di età compresa tra i 4 e i 10 anni, deambulanti, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane.

Come si svolge lo studio: lo studio prevede somministrazioni intravenose di farmaco ed è suddiviso in due parti. Una prima parte condotta su 3 pazienti, con dosaggi singoli ascendenti ogni due settimane per poi passare a somministrazioni multiple settimanali per 56 settimane. Nella seconda parte dello studio verranno valutati 3 dosaggi diversi di farmaco sperimentale (basso, medio e alto) tramite somministrazioni settimanali per 48 settimane.

Dove si svolge lo studio: Inizierà in Italia, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna, Turchia. In Italia i centri clinici che verranno coinvolti sono il Policlinico A. Gemelli di Roma e l'Ospedale Niguarda di Milano.

Chi finanzia questo studio: Lo studio è finanziato da BioMarin.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni saranno disponibili sui siti www.biomarin.com e www.clinicaltrials.gov.

SQY51 – Fase 1/2a – Francia

SQY51 è un oligonucleotide antisense in grado di indurre lo skipping dell'esone 51 del gene della distrofina. La strategia, sviluppata da SQY Therapeutics, utilizza degli oligonucleotidi antisense appartenenti alla classe dei triciclo-DNA o tcDNA, che hanno dimostrato un miglior potenziale di legame alle molecole di DNA e RNA e anche la capacità di passare la barriera emato-encefalica. L'approccio è applicabile a pazienti con distrofia muscolare di Duchenne con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51.

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2a AVANCE1 – in reclutamento

Studio monocentrico, in aperto, per valutare la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica di SQY51 in pazienti DMD.

Partecipanti: 12 pazienti DMD di almeno 6 anni di età, deambulanti e non-deambulanti, con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 51.

Come si svolge lo studio: lo studio prevede due fasi. La fase 1 prevede somministrazioni intravenose di farmaco sperimentale ogni 2 settimane a 6 differenti dosaggi per un periodo di 13 settimane. I partecipanti alla fase 1 proseguiranno le somministrazioni nella fase 2a dello studio dove saranno suddivisi in 3 gruppi a 3 differenti dosaggi, per un periodo di 32 settimane.

Dove si svolge lo studio: Francia.

Chi finanzia questi studi? Gli studi sono finanziati da Sqy Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sul sito <https://sqy-therapeutics.com/> e su www.clinicaltrials.gov (NCT05753462).



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



trial in reclutamento





non deambulante



trial in corso



trial in reclutamento



GIVINOSTAT (DUVYZAT) Fase 2/3 | Italia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Israele, Paesi Bassi, Regno Unito, Serbia, Spagna, Stati Uniti

Givinostat è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC) e agisce riattivando la corretta cascata di eventi cellulari e molecolari che permette al tessuto muscolare di rispondere al danno con un meccanismo rigenerativo. È un farmaco a uso orale sviluppato dall'azienda farmaceutica italiana Italfarmaco. Alla luce dei risultati positivi provenienti dallo studio di fase 3 EPIDYS, terminato a febbraio 2022, Italfarmaco ha avviato l'iter di richiesta di approvazione per givinostat come trattamento per la DMD con l'agenzia europea per i medicinali, EMA e con quella statunitense, FDA. A marzo 2024 la FDA ha concesso l'approvazione alla commercializzazione di givinostat (Duvyzat™), per il trattamento dei pazienti DMD di età superiore ai 6 anni. In Italia è stato attivato un programma di uso compassionevole che, a partire da fine luglio 2024, permette ai pazienti DMD deambulant di età superiore ai 6 anni, in terapia stabile da almeno sei mesi con steroidi, residenti in Italia e con il test per alzarsi da terra con un tempo inferiore a 10 secondi, di ricevere il trattamento con givinostat a seguito di una richiesta da parte del medico, previa approvazione dal comitato etico.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 (Studio 52) – in reclutamento

Si tratta di uno studio multicentrico in aperto per valutare la farmacocinetica e la sicurezza di givinostat in giovani pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: 18 pazienti DMD non in trattamento con steroidi o in trattamento con steroidi a dosaggio stabile da almeno 3 mesi di età compresa tra 4 e 5 anni (9 pazienti, gruppo 1) o tra 2 e 3 anni (9 pazienti, gruppo 2).

Come si svolge lo studio: lo studio è diviso in due parti, nella prima parte i partecipanti riceveranno givinostat due volte al giorno per 48 settimane. Nella seconda parte di estensione dello studio, i pazienti proseguiranno il trattamento per ulteriori 96 settimane. Il dosaggio di givinostat impiegato per il trattamento dei pazienti del gruppo 2 sarà definito in base ai risultati delle analisi intermedie condotte sui pazienti trattati nel gruppo 1.

Dove si svolgerà lo studio: Italia, Belgio, Paesi Bassi, Regno Unito. In Italia i centri coinvolti sono: Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda di Milano, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e il Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma.

STUDIO CLINICO DI FASE 2/3 A LUNGO TERMINE (Studio 51) – in corso/in reclutamento su invito

Si tratta di uno studio clinico in aperto che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza, tollerabilità ed efficacia relativa alla somministrazione di givinostat a lungo termine nei pazienti Duchenne che hanno partecipato a uno dei precedenti studi con lo stesso farmaco.

Partecipanti: 207 pazienti DMD che hanno terminato uno dei precedenti studi.

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

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

STUDIO CLINICO DI FASE 3 ULYSSES – in reclutamento

Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di givinostat nei pazienti non deambulant con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: 138 pazienti DMD non deambulant di età compresa tra 9 e 17 anni in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi.

Come si svolge lo studio: i partecipanti saranno assegnati casualmente al gruppo che riceverà givinostat o il placebo in rapporto 2:1 (i pazienti che riceveranno il farmaco saranno il doppio di quelli che riceveranno il placebo) e riceveranno il trattamento per via orale due volte al giorno per 18 mesi.

Dove si svolgerà lo studio: Italia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Paesi Bassi, Regno Unito. In Italia i centri coinvolti sono: IRCCS Eugenio Medea- Bosisio Parini di Lecco, Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda di Milano, Azienda Ospedaliera di Padova, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi clinici sono finanziati da Italfarmaco.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.italfarmaco.com, www.clinicaltrials.gov (NCT06769633, NCT03373968 e NCT05933057) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



SEVASEMTEN (EDG-5506) - Fase 2 | Stati Uniti

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



STUDIO CLINICO DI FASE 2 LYNX - in corso

Si tratta di uno studio multicentrico diviso in due parti. La Parte A è uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, mentre la Parte B è in modalità aperta. L'obiettivo dello studio è valutare l'effetto di quattro dosaggi di sevasemten sulla sicurezza, sulla farmacocinetica (PK) e sui biomarcatori del danno muscolare nella distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: circa 72 pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 9 anni in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi e circa 9 pazienti DMD di età compresa tra i 4 e i 7 anni che non assumono corticosteroidi da almeno 6 mesi.

Come si svolge lo studio: nella Parte A dello studio i partecipanti sono stati assegnati al trattamento giornaliero per via orale con uno dei 5 diversi dosaggi di sevasemten in studio o al placebo in rapporto 2:1 per un periodo pari a 12 settimane. Nella parte B dello studio tutti i partecipanti riceveranno sevasemten per un periodo di 92 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 FOX (Studio EDG-5506-215) – in reclutamento

Si tratta di uno studio multicentrico diviso in due parti. La Parte A è uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, mentre la Parte B è in modalità aperta. Lo studio valuterà l'effetto di sevasemten sulla sicurezza, la farmacocinetica e i biomarcatori del danno muscolari in bambini e adolescenti affetti da distrofia muscolare di Duchenne precedentemente trattati con la terapia genica.

Partecipanti: circa 48 pazienti DMD di età compresa tra i 6 e i 17 anni, precedentemente trattati con la terapia genica.

Come si svolge lo studio: nella Parte A dello studio i partecipanti saranno suddivisi in due gruppi e assegnati al trattamento giornaliero con sevasemten a uno dei tre dosaggi in studio o al placebo in un rapporto 2:1 per un periodo di 12 settimane. Nella parte B dello studio tutti i partecipanti riceveranno sevasemten per 40 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Edgewise Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.edgewisetx.com, www.clinicaltrials.gov (NCT05540860, NCT06100887) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

trial in reclutamento



trial in corso

SEVASEMTEN (EDG-5506) - Fase 2 | Italia, Australia, Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Israele, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti

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



STUDIO CLINICO DI FASE 2 GRAND CANYON (o studio EDG-5506-201) – in corso

Si tratta dell'ampliamento dello studio CANYON che aggiunge un ulteriore gruppo di trattamento al disegno iniziale del trial. Lo studio, multicentrico, randomizzato e in doppio cieco controllato con placebo è finalizzato a valutare la sicurezza ed efficacia di sevasemten.

Partecipanti: 170 pazienti BMD deambulanti, 50 dei quali di età compresa tra 12 e 50 anni, partecipanti allo studio CANYON e 120 di età compresa tra 18 e 50 anni, inseriti nel nuovo gruppo di trattamento.

Come si svolge lo studio: lo studio è suddiviso in due parti. Nella prima parte, denominata CANYON, 32 partecipanti adulti e 18 pazienti adolescenti sono stati distribuiti in 2 gruppi e assegnati al trattamento giornaliero con sevasemten o al placebo (in rapporto di 3:1 o di 2:1 rispettivamente) per un totale di 12 mesi. I 120 partecipanti aggiuntivi previsti da GRAND CANYON saranno assegnati al trattamento giornaliero con sevasemten o al placebo in rapporto 2:1 per un periodo complessivo pari a 18 mesi.

Dove si svolge lo studio: In Italia, Australia, Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Israele, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti. In Italia i centri coinvolti sono il Policlinico Gemelli di Roma, il Policlinico di Milano e l'Università di Padova.

STUDIO DI ESTENSIONE DI FASE 2 MESA (o studio EDG-5506-203) – in corso

Si tratta di uno studio di estensione in aperto che ha l'obiettivo di valutare l'effetto a lungo termine di sevasemten sulla sicurezza, i biomarcatori e le misure funzionali in adulti e adolescenti con distrofia muscolare di Becker.

Partecipanti: circa 200 pazienti BMD che hanno completato lo studio ARCH, lo studio CANYON e GRAND CANYON, o lo studio DUNE.

Come si svolge lo studio: tutti i partecipanti riceveranno il trattamento giornaliero con sevasemten per via orale.

Dove si svolge lo studio: Paesi Bassi, Regno Unito, Stati Uniti.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Edgewise Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.edgewisetx.com, www.clinicaltrials.gov (NCT05291091, NCT06066580) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

deambulante



trial in corso





DERAMIOCEL (CAP-1002) - Fase 2, 3 | Stati Uniti

Deramiocel, precedentemente nota come CAP-1002, è una terapia cellulare sperimentale innovativa, basata sulla somministrazione di cellule staminali cardiache derivate dal tessuto cardiaco di un donatore attraverso una metodica messa a punto da Capricor Therapeutics. Non si tratta di una terapia cellulare vera e propria poiché le cellule somministrate non si integrano nel cuore del ricevente colonizzandolo, ma agiscono secernendo una serie di fattori che regolano l'espressione di geni coinvolti nell'inibizione dell'infiammazione e della fibrosi del tessuto cardiaco e nella stimolazione della sua rigenerazione. A gennaio 2025 Capricor Therapeutics ha concluso la presentazione di una richiesta di approvazione per deramiocel alla FDA.



STUDIO CLINICO DI FASE 2 HOPE-2-OLE – in corso

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

Partecipanti: pazienti che hanno partecipato al trial originale HOPE-2 e che hanno completato il primo anno di follow-up.

Come si svolge lo studio: tutti i partecipanti ricevono deramiocel per via endovenosa trimestralmente per un totale di venti somministrazioni.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 HOPE-3 - in reclutamento

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

Partecipanti: fino a 102 pazienti DMD di età superiore ai 10 anni, deambulanti e non deambulanti, in trattamento con steroidi da almeno un anno e a dose stabile da almeno 6 mesi prima della partecipazione allo studio, con una ridotta funzionalità degli arti superiori.

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

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questi studi?

Gli studi sono finanziati da Capricor Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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

SAT-3247 - Fase 1 | Australia

SAT-3247 è una piccola molecola terapeutica sviluppata per ripristinare la riparazione e la rigenerazione muscolare innata, con l'obiettivo di migliorare la funzionalità muscolare. La molecola è stata sviluppata utilizzando la piattaforma MyoReGenX™, un approccio innovativo che genera candidati terapeutici per patologie in cui il tessuto muscolare è stato perso o la rigenerazione muscolare è difettosa. La piattaforma ricrea il microambiente delle cellule staminali muscolari e, esplorando le interazioni del microambiente, identifica piccole molecole in grado di ripristinare la rigenerazione. I dati preclinici suggeriscono che SAT-3247 stimola l'incremento del numero di cellule progenitrici muscolari, fondamentali per la riparazione continua del tessuto muscolare e per il miglioramento della forza muscolare.

STUDIO CLINICO DI FASE 1 SAT-3247-CL-101– in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su volontari sani e pazienti DMD adulti per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di SAT-3247 in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: 72 volontari sani e 10 pazienti DMD, questi ultimi di età compresa tra i 18 e i 40 anni, in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi o che non stiano assumendo questa terapia da almeno 3 mesi.

Come si svolge lo studio: Lo studio è suddiviso in 4 parti. Nella parte A 40 volontari sani, sottoposti a un regime di digiuno, riceveranno una singola dose di SAT-3247 a 5 differenti dosaggi o di placebo. Nella parte B 32 volontari sani riceveranno SAT-3247 a 4 differenti dosaggi o placebo per 7 giorni. Nella parte C 8 partecipanti che hanno partecipato alla parte A riceveranno una ulteriore dose di SAT-3247 allo stesso dosaggio a stomaco pieno, per valutare gli effetti del cibo sulla farmacocinetica del farmaco sperimentale. La parte D è in aperto e include 10 pazienti che riceveranno SAT-3247 una volta al giorno per 5 giorni consecutivi per 4 settimane.

Dove si svolge lo studio: Australia.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Satellos Bioscience.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti <https://satellos.com/> e clinicaltrials.gov (NCT06565208) .





VAMOROLONE (AGAMREE) - Fase 4 | Belgio, Repubblica Ceca, Spagna, Regno Unito

Vamorolone è un nuovo steroide anti infiammatorio sviluppato dall'azienda ReveraGen BioPharma. Questo composto è il frutto di uno studio che ha puntato a eliminare gli effetti collaterali legati all'assunzione del cortisone, mantenendone o migliorandone l'efficacia. A novembre 2018, l'azienda svizzera Santhera Pharmaceuticals ha acquisito il diritto di licenza esclusiva per vamorolone. A dicembre 2023 la Commissione Europea ha concesso l'approvazione alla commercializzazione di vamorolone, venduto con il marchio AGAMREE®, per il trattamento dei pazienti DMD di età superiore ai 4 anni. A ottobre 2023 vamorolone ha inoltre ricevuto l'approvazione alla commercializzazione per il trattamento dei pazienti DMD di età superiore ai 2 anni anche dalla FDA.



STUDIO CLINICO DI FASE 4 GUARDIAN - in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico che valuta la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con vamorolone nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne che hanno completato uno dei precedenti studi con lo stesso farmaco.



Partecipanti: pazienti DMD che hanno completato lo studio VBP15-LTE o VBP15-004 e che sono entrati in un programma di accesso precoce. Non potranno partecipare allo studio pazienti che, nell'anno precedente, hanno interrotto l'assunzione del farmaco per 6 mesi o oltre per motivi diversi dalla sicurezza o pazienti che in precedenza, hanno interrotto il trattamento con vamorolone per motivi di sicurezza.



Come si svolge lo studio: i pazienti di peso inferiore ai 40 kg riceveranno il trattamento con vamorolone a un dosaggio compreso tra 2 e 6mg/Kg/giorno. I pazienti di peso superiore riceveranno un dosaggio giornaliero di vamorolone compreso tra 80 e 240 mg una volta al giorno.



Dove si svolge lo studio: Belgio, Repubblica Ceca, Spagna, Regno Unito.

Chi finanzia questo studio? Lo studio è finanziato da Santhera Pharmaceuticals.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti www.santhera.com, www.clinicaltrials.org (NCT06713135) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

VAMOROLONE (AGAMREE) BMD - Fase 2 | Italia, Stati Uniti

Vamorolone è un nuovo steroide anti infiammatorio sviluppato dall'azienda ReveraGen BioPharma. Questo composto è il frutto di uno studio che ha puntato a eliminare gli effetti collaterali legati all'assunzione del cortisone, mantenendone o migliorandone l'efficacia. A novembre 2018, l'azienda svizzera Santhera Pharmaceuticals ha acquisito il diritto di licenza esclusiva per vamorolone. A dicembre 2023 la Commissione Europea ha concesso l'approvazione alla commercializzazione di vamorolone, venduto con il marchio AGAMREE®, per il trattamento dei pazienti DMD di età superiore ai 4 anni. A ottobre 2023 vamorolone ha inoltre ricevuto l'approvazione alla commercializzazione per il trattamento dei pazienti DMD di età superiore ai 2 anni anche dalla FDA.



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

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

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

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

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

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da ReveraGen BioPharma.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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





ridurre
la fragilità dell'osso



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento



SATRALIZUMAB - Fase 2 | Italia, Spagna, Polonia, Stati Uniti

Satralizumb è un anticorpo monoclonale di Roche che mira a bloccare l'attività dell'interleuchina-6, una proteina chiave nel processo infiammatorio coinvolta anche nella salute dell'osso. Il farmaco è approvato in oltre 90 Paesi come terapia somministrata attraverso iniezione mensile a domicilio per adulti e adolescenti affetti da una rara condizione chiamata disturbo dello spettro dei disordini della neuromielite optica (NMOSD) ed è attualmente in studio in varie altre patologie. Nella DMD i risultati positivi ottenuti in test di laboratorio su campioni provenienti da pazienti DMD partecipanti a un precedente studio condotto da Roche, hanno supportato l'avvio della sperimentazione clinica che valuterà l'impiego di satralizumab come potenziale terapia per migliorare la forza delle ossa e ridurre le fratture nei pazienti.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 SHIELD DMD - in reclutamento

Si tratta di uno studio multicentrico, in aperto che mira a valutare l'efficacia, la sicurezza la farmacocinetica e la farmacodinamica di satralizumab nei pazienti DMD.

Partecipanti: 50 pazienti DMD di età compresa tra 8 e 17 anni in trattamento giornaliero con steroidi, deambulanti e non deambulanti. I partecipanti saranno divisi in due gruppi. Il primo includerà, il primo includerà pazienti deambulanti o non deambulanti che in passato hanno subito fratture o pazienti non deambulanti che non abbiano mai subito fratture. Il secondo gruppo includerà pazienti deambulanti che non hanno mai subito fratture.

Come si svolge lo studio: i pazienti riceveranno satralizumab attraverso iniezioni sottocutanee ogni 4 settimane per un periodo complessivo pari a due anni.

Dove si svolge lo studio: Italia, Spagna, Polonia e Stati Uniti. In Italia i centri clinici coinvolti sono il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma e l'Istituto neurologico Carlo Besta di Milano.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Roche.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Le informazioni sono disponibili sui siti, www.roche.com, www.clinicaltrials.gov (NCT06450639) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

IFETROBAN – Fase 2 | Stati Uniti

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

STUDIO CLINICO DI FASE 2 – in reclutamento

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

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

Come si svolge lo studio: i partecipanti saranno assegnati in maniera casuale al gruppo che riceverà ifetroban ad alto o basso dosaggio o il placebo, una volta al giorno per 12 mesi.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato da Cumberland Pharmaceuticals.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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



contrastare
il deficit cardiaco



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento

GLOSSARIO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consenso informato: il consenso informato è un accordo su base volontaria di un individuo, fondato sulla comprensione delle relative informazioni, con l'obiettivo di partecipare a una ricerca, uno studio clinico o essere sottoposto a un particolare intervento medico. Prima che possa essere svolta qualsiasi ricerca, i partecipanti devono essere informati riguardo a tutti gli aspetti dello studio e/o dell'intervento, inclusi gli scopi, i metodi, i benefici previsti e i potenziali rischi. I partecipanti devono essere inoltre consapevoli che hanno la possibilità di ritirarsi dallo studio in qualunque momento senza alcuna conseguenza riguardo alle loro cure o trattamenti in corso. Tali informazioni devono essere fornite in modo accessibile e comprensibile.

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

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

Criteri di esclusione: i criteri di esclusione sono le caratteristiche che escludono un individuo dalla partecipazione a uno studio. Inoltre, tutelano i partecipanti da danni e contribuiranno a evitare lo sfruttamento di persone vulnerabili (ad esempio, coloro che non sono in grado di fornire un consenso informato).

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

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

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

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

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

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

Endpoint: sono i criteri (eventi, esiti o misurazioni) con i quali viene stabilito, da protocollo, se uno studio clinico ha un esito positivo. Si

possono dividere in endpoint primari, ovvero gli obiettivi principali ed endpoint secondari, che forniscono risultati aggiuntivi. Inoltre, si dividono in endpoint clinicamente rilevanti ed endpoint surrogati. Questi ultimi vengono utilizzati sulla base del fatto che predicono ragionevolmente un endpoint clinicamente rilevante.

Farmaco Orfano: i farmaci orfani (orphan drug) sono quei farmaci (o terapie) destinati al trattamento di una malattia rara. La designazione di farmaco orfano viene concessa a un medicinale in via di sviluppo per la diagnosi, la prevenzione o la terapia di malattie rare molto gravi o pericolose per la vita. È possibile ottenere la designazione di farmaco orfano in qualunque fase di sviluppo del farmaco, a condizione che venga dimostrata un'esatta giustificazione scientifica della plausibilità medica del prodotto per l'indicazione richiesta. Tale designazione dovrà essere ulteriormente confermata al momento dell'eventuale approvazione dello stesso medicinale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

formato del dossier deve seguire le regole definite dall'EMA.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

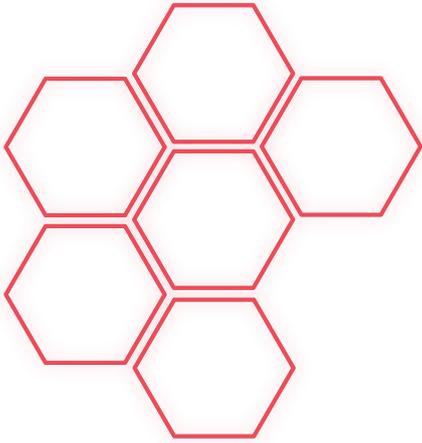
Trial multicentrico: si tratta di una sperimentazione clinica che viene effettuata in parallelo (con gli stessi tempi, modalità e protocolli) in diversi centri clinici, spesso anche di paesi diversi.

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

Trial Clinici in Italia

MOLECOLA	PATOLOGIA	APPROCCIO	MUTAZIONE SPECIFICO	ETÀ	DEAMBULAZIONE	STEROIDI	CENTRI CLINICI	STATUS	PAG
SRP-9001 Studio ENVOL	DMD	Terapia genica	Si	0-3	N.A.	No	Gemelli, Roma	In reclutamento	8
SRP-9001 Studio EMBARK	DMD	Terapia genica	Si	4-7	Si	Si	Gaslini, Genova Gemelli, Roma Policlinico, Milano	Completato	9
SRP-9001 Studio ENVISION	DMD	Terapia genica	Si	8-18	—	Si	Gaslini, Genova Gemelli, Roma Policlinico, Milano	In reclutamento	9
ETEPLIRSEN (EXONDYS 51) Studio MISSION	DMD	Exon skipping	Si	4-13	Si	Si	Gaslini, Genova Gemelli, Roma	In corso	17
CASIMERSEN GOLODIRSEN Studio ESSENCE	DMD	Exon skipping	Si	6-13	Si	Si	Besta, Milano Gaslini, Genova Gemelli, Roma Sant'Anna, Ferrara	In corso	18 e 19
VILTOLARSEN Studio RACER53X	DMD	Exon skipping	Si	—	Si	Si	Gemelli, Roma	In corso	21
DYNE-251 Studio DELIVER	DMD	Exon skipping	Si	4-16	—	Si	Gaslini, Genova Gemelli, Roma Niguarda, Milano San Raffaele, Milano	In reclutamento	22
BMN-351 Studio 351-201	DMD	Exon skipping	Si	4-10	Si	Si	Gemelli, Roma Niguarda, Milano	In reclutamento	26
GIVINOSTAT Studio Ulysses	DMD	Promuovere la crescita muscolare e contrastare la degenerazione	No	9-17	No	Si	Bambino Gesù, Roma Gemelli, Roma Medea, Lecco Policlinico, Milano Università di Padova	In reclutamento	28
SEVASEMTEN Studio Grand Canyon	BMD	Migliorare la resistenza e la funzionalità dei muscoli	No	12-50	Si	No	Gemelli, Roma, Policlinico di Milano Università di Padova	In corso	31
VAMOROLONE Studio VBP15-BMD-001	BMD	Ostacolare l'infiammazione	No	18-64	Si	No	Università di Padova	In reclutamento	35
SATRALIZUMAB	DMD	Migliorare la fragilità ossea e aumentare la funzionalità muscolare	No	8-15	—	Si	Besta, Milano Gemelli, Roma	In reclutamento	36

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



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

www.parentproject.it

