



Duchenne
**Parent
Project**
aps

TRIAL CLINICI PER LA DMD E LA BMD

A cura dell'Ufficio Scientifico
di *Parent Project aps*

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

			STRATEGIE PER RIPRISTINARE LA PRODUZIONE DI DISTROFINA		
Pag.	Molecola	Promotore sviluppo clinico	Terapia genica	Terapia cellulare	Exon skipping
8	SRP-9001	Sarepta Therapeutics-Roche	☑		
10	SGT-003	Solid Biosciences	☑		
11	RGX-202	RegenXbio	☑		
12	GNT0004	Genethon	☑		
13	INS1202	Insmmed	☑		
14	MyoPAXon	Duchenne UK and PPMD		☑	
15	DMD06	Wellcome-Trust e Regione Lombardia		☑	☑
16	Eteplirsén (MIS51ON)	Sarepta Therapeutics			☑
17	NS-089/NCNP-02 (skipping 44)	NS-Pharma			☑
18	NS-050/NCNP-03 (skipping 50)	NS-Pharma			☑
19	DYNE-251	Dyne Therapeutics			☑
20	ENTR-601-44	Entrada Therapeutics			☑
21	ENTR-601-45	Entrada Therapeutics			☑
22	AOC 1044	Avidity Biosciences			☑
23	WVE-N531	Wave Life Sciences			☑
24	BMN 351	BioMarin			☑
25	SQY51	SQY Therapeutics			☑
26	Givinostat DMD	Italfarmaco			
28	Sevasemten DMD	Edgewise Therapeutics			
29	Sevasemten BMD	Edgewise Therapeutics			
30	Deramiocel (CAP-1002)	Capricor Therapeutics			
31	SAT-3247	Satellos			
33	Vamorolone DMD	Santhera Pharmaceuticals			
34	Vamorolone BMD	ReveraGen BioPharma			
35	Satralizumab	Roche			
36	Ifetroban	Cumberland Pharmaceuticals			

LEGENDA STRATEGIE:



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.

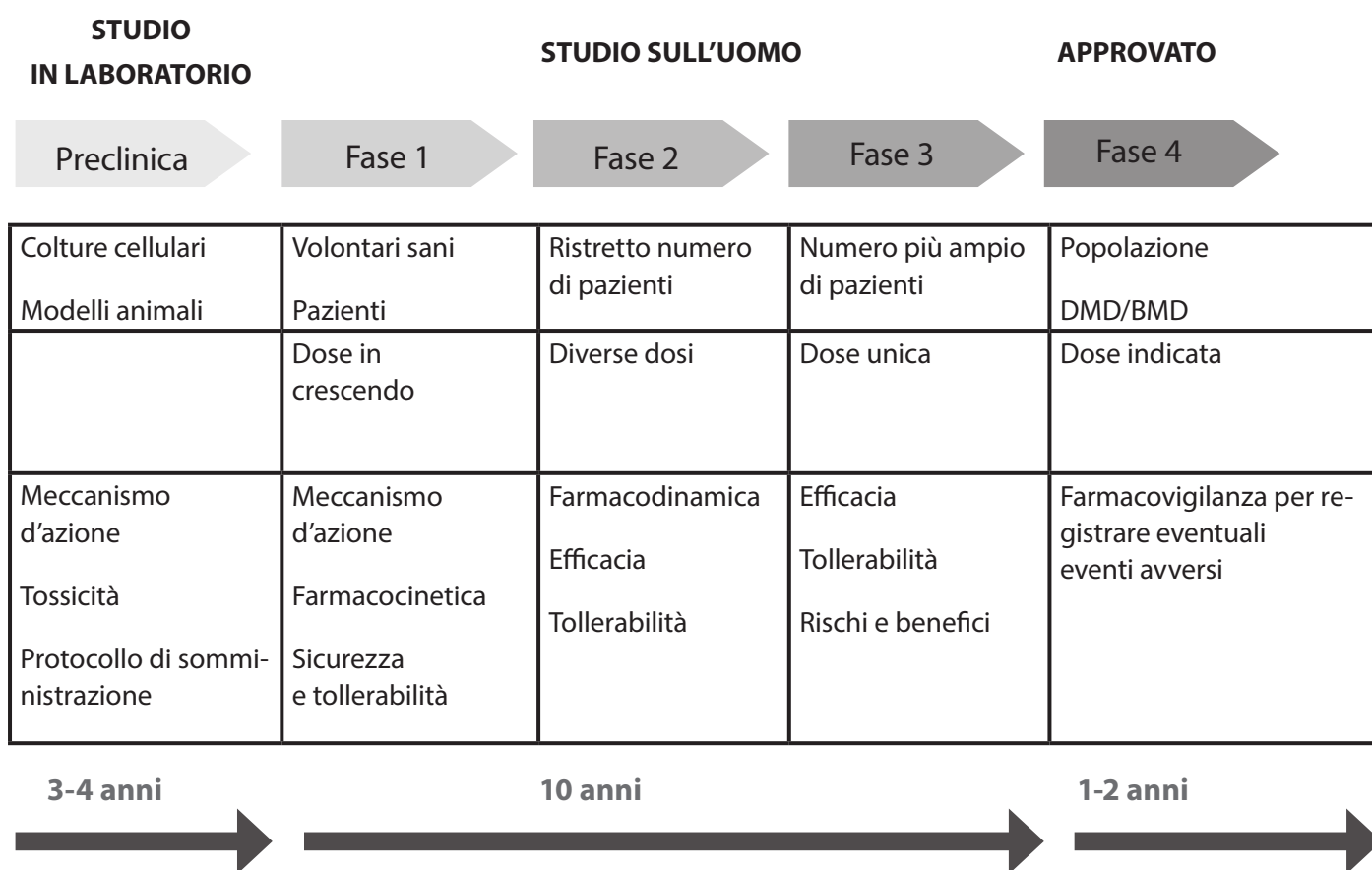
La durata della fase 3 è di circa 3-4 anni. Se la terapia supera questa fase viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio all'agenzia regolatoria deputata.

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



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



SRP-9001 (delandistrogene moxeparvovec, ELEVIDYS) - Fase 1, 2, 3 | Italia, Belgio, Canada, Corea del Sud, 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. Negli Stati Uniti SRP-9001 è accessibile come terapia approvata dalla FDA per i pazienti DMD deambulant. In passato, l'Agenzia statunitense, aveva concesso l'approvazione accelerata per SRP-9001 anche per il trattamento dei pazienti non deambulant tuttavia, in seguito al verificarsi di eventi avversi gravi, questa indicazione è stata rimossa. In Europa, in seguito agli eventi menzionati, l'Agenzia Europea per i Medicinali EMA ha stabilito la sospensione temporanea di tutti gli studi clinici con SRP-9001.

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

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

Partecipanti: 83 pazienti DMD di età superiore ai 2 anni, suddivisi in 8 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

Gruppo 8: 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 ENVISION - in corso

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

Partecipanti: 148 pazienti DMD, 28 dei quali deambulanti, di età compresa tra 8 e 18 anni, e 120 non deambulanti di qualsiasi età, in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane. Non possono partecipare allo studio pazienti con una delezione nell'esone 8 e/o 9 del gene della distrofina.

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, Canada, Germania, Hong Kong, Israele, Giappone, Corea del Sud, Spagna, Svezia, Taiwan, Regno Unito. In Italia i centri coinvolti sono il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, l'Istituto Giannina Gaslini di Genova, l'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e l'Istituto Neurologico Carlo Besta 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 Giannina Gaslini di Genova e l'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

STUDIO OSSERVAZIONALE DI FASE 4 ENDURE (SRP-9001-401) - in reclutamento su invito

Si tratta di uno studio multicentrico prospettico osservazionale che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia comparativa e la sicurezza della terapia genica di Sarepta rispetto allo standard di cura in partecipanti con distrofia muscolare di Duchenne, in condizioni di pratica clinica routinaria.

Partecipanti: 500 pazienti DMD di età superiore ai 4 anni, deambulanti o non deambulanti, in trattamento con steroidi e che abbiano precedentemente ricevuto SRP-9001 o che non abbiano mai ricevuto questo trattamento. Non possono partecipare allo studio pazienti con qualsiasi delezione nell'esone 8 e/o 9 del gene della distrofina.

Come si svolge lo studio: tutti i partecipanti saranno seguiti per 10 anni.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questi studi? Gli studi ENVISION, ENDEAVOR, EXPEDITION e ENDURE sono finanziati da Sarepta e fatta eccezione per lo studio ENDURE, 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, NCT05881408, NCT05967351 e NCT06270719) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



terapia genica



mutazione specifica



DMD



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento



SGT-003 - Fase 1/2, 3 | Italia, Canada, Regno Unito, Stati Uniti

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: 60 pazienti DMD di età compresa tra 0 e 17 anni suddivisi in 5 gruppi.

Gruppo 1: pazienti deambolanti di età compresa tra 4 e <7 anni in trattamento stabile con steroidi giornalieri da almeno 12 settimane

Gruppo 2: pazienti deambolanti di età compresa tra 7 e <12 anni in trattamento stabile con steroidi giornalieri da almeno 12 settimane

Gruppo 3: pazienti deambolanti e non deambolanti di età compresa tra 0 e <4 anni

Gruppo 4: pazienti deambolanti di età compresa tra 12 e <18 anni in trattamento stabile con steroidi giornalieri da almeno 12 settimane

Gruppo 5: pazienti non deambolanti di età compresa tra 10 e <18 anni in trattamento stabile con steroidi giornalieri da almeno 12 settimane

Non potranno partecipare allo studio pazienti con qualsiasi delezione nella regione inclusa tra gli esoni 1-11, 42-45 o 57-69 e coloro che hanno anticorpi anti AAV preesistenti.

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: Italia, Stati Uniti, Canada, Regno Unito. In Italia il centro clinico coinvolto è il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

STUDIO CLINICO DI FASE 3 IMPACT DUCHENNE - in reclutamento

Si tratta di uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, che mira a valutare l'efficacia e la sicurezza di un'unica somministrazione endovenosa di SGT-003 nei pazienti Duchenne.

Partecipanti: 80 pazienti DMD deambolanti di età compresa tra 7 e 11 anni in trattamento stabile con steroidi giornalieri da almeno 6 mesi. Non potranno partecipare allo studio pazienti con qualsiasi delezione nella regione inclusa tra gli esoni 1-11, 42-45 o 57-69 e coloro che hanno anticorpi anti AAV preesistenti.

Come si svolge lo studio: lo studio è diviso in 2 parti. I partecipanti saranno assegnati casualmente e in rapporto 1:1 al gruppo che riceverà SGT-003 nella parte 1 dello studio e il placebo nella parte 2 o a quello che riceverà il placebo nella parte 1 dello studio e SGT-003 nella parte 2. Tutti i partecipanti continueranno ad essere monitorati durante i 5 anni successivi alla somministrazione di SGT-003 nell'ambito di un follow-up a lungo termine.

Dove si svolge lo studio: Canada.

Chi finanzia questi studi? Gli studi sono finanziati da Solid Biosciences.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni? Le informazioni sono disponibili sui siti www.solidbio.com, www.clinicaltrials.gov (NCT06138639, NCT07160634) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

RGX-202 - Fase 1/2/3 | Canada, 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, 3 AFFINITY DUCHENNE (STUDIO RGX-202-1101) - in reclutamento, in corso

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. Lo studio è diviso in 3 parti: uno studio di fase 1/2 (Parte 1), uno studio cardine di fase 3 (Parte 2) e uno studio di conferma (Parte 3).

Partecipanti: per la parte 1, 15 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra 4 e 12 anni in trattamento stabile con steroidi da almeno 12 settimane. Fatta eccezione per un partecipante con una mutazione nella regione inclusa tra gli esoni 12 e 17, hanno partecipato allo studio pazienti con mutazioni negli esoni dal 18 ai successivi nel gene della distrofina. Non hanno potuto partecipare allo studio pazienti con anticorpi anti AAV 8 preesistenti. Per le parti 2 e 3, 60 pazienti DMD deambulanti di età superiore a 1 anno e in trattamento stabile con steroidi se di età superiore ai 4 anni. Non possono partecipare allo studio pazienti con delezioni o mutazioni puntiformi negli esoni 8, 9 e/o 10 o con anticorpi anti AAV 8 preesistenti.

Come si svolge lo studio: nella parte 1 dello studio, i partecipanti sono stati divisi in due gruppi e hanno ricevuto un'unica somministrazione del farmaco sperimentale RGX-202 per via endovenosa, a uno dei due diversi dosaggi in studio (1×10^{14} o 2×10^{14} copie genomiche/kg di peso corporeo). Nella parte 2 e 3 dello studio tutti i partecipanti riceveranno una singola somministrazione di RGX-202 al dosaggio più elevato e saranno seguiti fino a 104 settimane dopo la somministrazione. Al termine di questo periodo i pazienti potranno accedere a uno studio separato di follow-up a lungo termine.

Dove si svolge lo studio: Canada, 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.

Partecipanti: 19 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.



terapia genica



mutazione specifico



deambulante



trial in reclutamento



trial in corso



terapia genica



mutazione specifico



deambulante



trial in corso

GNT0004 - Fase 1/2/3 | Francia, Regno Unito

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 Généthon 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 controllato con placebo, randomizzato, in doppio cieco, che valuterà la sicurezza e l'efficacia del trattamento. Infine, la terza parte valuterà la sicurezza e l'efficacia a lungo termine.

Partecipanti: 69 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra 6 e 10 anni con una diagnosi di DMD confermata geneticamente, seguiti nello studio di storia naturale GNT-014-MDYF prima di entrare nel trial di terapia genica. I partecipanti non devono avere anticorpi anti AAV8. 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 3.0×10^{13} 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: Francia, Regno Unito.

Chi finanzia questo studio? Lo studio è finanziato da Généthon.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni? Le informazioni sono disponibili sui siti www.genethon.com, Généthon- Microdystrophin Gene Therapy (GNT-016-MYDF) | DMD Hub e sul sito di Parent Project www.parentproject.it.

INS1202 - Fase 1 | *Stati Uniti*

Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato (in particolare un AAV 9). La strategia, sviluppata dall'azienda farmaceutica Insmmed, 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 ASCEND (STUDIO) - in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, in aperto, che mira a valutare la sicurezza e la biodistribuzione di una singola somministrazione intratecale di INS1201 in pazienti DMD deambulanti

Partecipanti: 12 pazienti DMD di età compresa tra 2 e 4 anni deambulanti con una mutazione nel gene della distrofina nella regione inclusa tra gli esoni 18-58. Non possono partecipare allo studio pazienti trattati in precedenza con terapia genica o cellulare o che abbiano anticorpi anti AAV9 preesistenti.

Come si svolge lo studio: lo studio è diviso in due parti, la prima coinvolgerà pazienti di età compresa tra 3 e 4 anni, la seconda pazienti di età compresa tra 2 e 3 anni. In ciascuna delle due parti tutti i partecipanti riceveranno una singola somministrazione intratecale di INS1201 a uno dei due dosaggi in studio e saranno successivamente seguiti per un periodo fino a un massimo di 96 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

Chi finanzia questo studio? Lo studio è finanziato da Insmmed Gene Therapy LLC.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni? Le informazioni sono disponibili sui siti www.insmmed.com, www.clinicaltrials.gov (NCT06817382) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.



terapia genica



mutazione specifico



deambulante



trial in reclutamento



terapia genica



non deambulante



trial in reclutamento

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 reclutamento

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: 8 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 (University of Manchester - UK), 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 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 - concluso

Si tratta di uno studio in aperto e non randomizzato che ha l'obiettivo di verificare se l'approccio sperimentale di exon skipping mediato da mesoangioblasti è sicuro e consente di aumentare la produzione di distrofina in un singolo muscolo.

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 è svolto lo studio: lo studio si è svolto in due fasi. La prima fase ha previsto l'isolamento di mesoangioblasti da una biopsia di un muscolo del piede e il trattamento delle cellule isolate con un vettore virale che permette la produzione continua di una molecola in grado di indurre lo skipping dell'esone 51. Nella seconda fase le cellule sono state iniettate nel muscolo controlaterale. Dopo tre mesi, il muscolo è stato prelevato e la quantità di distrofina prodotta è in corso di analisi.

Dove si è svolto lo studio: Ospedale San Raffaele di Milano.

Chi ha finanziato questo studio? Lo studio è stato 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.



terapia cellulare



exon skipping



non deambulante



trial concluso





ETEPLIRSEN (EXONDYS 51) - Fase 3 | Italia, Colombia, Corea del Sud, 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

Eteplirsen, anche noto con il nome commerciale EXONDYS 51, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO), sviluppato da Sarepta Therapeutics per il trattamento dei pazienti DMD con una delezione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51. Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne. A settembre 2016, Sarepta Therapeutics ha ottenuto dalla FDA l'approvazione accelerata per eteplirsen, consentendo ai pazienti DMD statunitensi di 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 eteplirsen; la seconda parte dello studio ha l'obiettivo di identificare il dosaggio ottimale tra quelli valutati e confrontarlo con eteplirsen 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 eteplirsen 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 eteplirsen a uno dei due dosaggi considerati (100 e 200 mg/kg) o al basso dosaggio (30 mg/kg, gruppo di confronto). Successivamente all'identificazione del dosaggio elevato ottimale, i partecipanti inizialmente assegnati ai gruppi di dosaggio 100 o 200 mg/kg, passano al trattamento con il dosaggio ottimale selezionato, mentre quelli trattati con eteplirsen 30 mg/kg continueranno a ricevere questo dosaggio. Tutti i partecipanti riceveranno eteplirsen per un periodo massimo di 144 settimane.

Dove si svolge lo studio: Italia, Colombia, Corea del Sud, 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)

NS-089/NCNP-02 (brogidirsen) - Fase 2 | *Canada, Corea del Sud, Giappone, Nuova Zelanda, Stati Uniti, Turchia*

NS-089/NCNP-02, o brogidirsen, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda giapponese Nippon Shinyaku per indurre lo skipping dell'esone 44 del gene della distrofina.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 NS-089/NCNP-02-201 - in reclutamento

Si tratta di uno studio in aperto, multicentrico, suddiviso in due parti che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia di NS-089/NCNP-02 nei pazienti DMD.

Partecipanti: circa 20 pazienti DMD deambulanti, di età compresa tra i 4 e i 14 anni, con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 44, in trattamento stabile con corticosteroidi da almeno 3 mesi.

Come si svolge lo studio: la prima parte dello studio coinvolgerà 6 partecipanti che riceveranno 3 diversi dosaggi di trattamento attraverso somministrazioni intravenose settimanali per 4 settimane. Nella parte 2 dello studio a questi 6 partecipanti se ne aggiungeranno altri 14 e tutti quanti riceveranno il farmaco al massimo dosaggio tollerato (identificato nella parte 1) attraverso somministrazioni intravenose settimanali per un periodo di 24 settimane.

Dove si svolge lo studio: Canada, Corea del Sud, Giappone, Nuova Zelanda, Stati Uniti, Turchia.

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 (NCT05996003).



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



trial in reclutamento



exon skipping

NS-050/NCNP-03 (brogidirsen) - Fase 1/2 - Canada, Corea del Sud, Giappone, Stati Uniti, Turchia



mutazione specifico

NS-050/NCNP-03, è un oligonucleotide antisenso (AON) di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO). La molecola è sviluppata dall'azienda giapponese Nippon Shinyaku per indurre lo skipping dell'esone 50 del gene della distrofina.



deambulante

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 METEOR50 (O STUDIO NS-050/NCNP-03-101) - in reclutamento

Si tratta di uno studio a dosaggi multipli, multicentrico, suddiviso in due parti, di cui la prima controllata con placebo, che ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e la tollerabilità di NS-050/NCNP-03 nei pazienti DMD.



trial in reclutamento

Partecipanti: circa 20 pazienti DMD deambulanti, di età compresa tra i 4 e i 14 anni, con mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 50, in trattamento stabile con corticosteroidi da almeno 3 mesi.

Come si svolge lo studio: nella prima parte dello studio i partecipanti riceveranno 6 diversi dosaggi di trattamento o placebo attraverso somministrazioni intravenose settimanali per 12 settimane. Nella parte 2 dello studio tutti i partecipanti riceveranno il farmaco al dosaggio ottimale identificato nella parte 1, attraverso somministrazioni intravenose settimanali per un periodo di 24 settimane.

Dove si svolge lo studio: Canada, Corea del Sud, Giappone, Stati Uniti, Turchia.

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 (NCT06053814).

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

DYNE-251 è un oligonucleotide antisenso di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO) modificato, in grado di indurre lo skipping dell'esone 51 del gene della distrofina. La modifica introdotta sfrutta la piattaforma 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 (O STUDIO DYNE251-DMD-201) - in corso

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 86 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 o ogni 8 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, Corea del Sud, Irlanda, Regno Unito, Spagna, Stati Uniti. In Italia i centri clinici coinvolti sono: 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)



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



non deambulante



trial in corso





exon skipping



mutazione specifico



deambulante



trial in reclutamento



ENTR-601-44 Fase 1/2 | Italia, Belgio, Regno Unito, Spagna

ENTR-601-44 è un oligonucleotide antisense di tipo morfolino fosfordiamidato (PMO) modificato, in grado di indurre lo skipping dell'esone 44 del gene della distrofina. La modifica introdotta sfrutta la piattaforma EEV™, sviluppata da Entrada Therapeutics, che impiega un peptide in grado di aumentare la stabilità della molecola e di evitare che venga degradata all'interno della cellula, rendendo più efficace il suo ingresso nelle cellule bersaglio. Questa strategia è ideata per il trattamento di pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 44.

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 ELEVATE-44 (o studio ENTR-601-44-201) - Parte A in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e diviso in due parti: la parte A valuterà la sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica, farmacodinamica ed efficacia di dosaggi multipli crescenti di ENTR-601-44 con l'obiettivo di identificare il dosaggio ottimale del farmaco sperimentale da impiegare nella parte B dello studio. La parte B valuterà la sicurezza e l'efficacia del dosaggio di ENTR-601-44 selezionato.

Partecipanti: la parte A dello studio recluterà 24 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra 4 e 20 anni e con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 44. I partecipanti alla parte A passeranno a un periodo in aperto in cui tutti riceveranno il farmaco. Per quanto riguarda la parte B, ulteriori dettagli saranno disponibili man mano che ci si avvicinerà all'inizio previsto di questa parte dello studio.

Come si svolge lo studio: nella parte A dello studio i partecipanti riceveranno uno dei tre dosaggi di ENTR-601-44 in valutazione o il placebo mediante infusione endovenosa una volta ogni sei settimane per un periodo massimo di 25 settimane, prima di passare al periodo in aperto. Nella parte B i partecipanti riceveranno ENTR-601-44 al dosaggio ottimale precedentemente identificato.

Dove si svolge lo studio: Italia, Belgio, Regno Unito, Spagna. In Italia i centri clinici coinvolti sono l'Ospedale San Raffaele di Milano, il centro clinico NeMO Milano e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Chi finanzia questi studi: Gli studi sono finanziati da Entrada Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni? Le informazioni sono disponibili sui siti <https://ir.entradatx.com/>, www.clinicaltrials.gov (NCT07037862).

ENTR-601-45 Fase 1/2 | Italia, Belgio, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna

ENTR-601-45 è un oligonucleotide antisense di tipo morfolino fosforodiamidato (PMO) modificato, in grado di indurre lo skipping dell'esone 45 del gene della distrofina. La modifica introdotta sfrutta la piattaforma EEV™, sviluppata da Entrada Therapeutics, che impiega un peptide in grado di aumentare la stabilità della molecola e di evitare che venga degradata all'interno della cellula, rendendo più efficace il suo ingresso nelle cellule bersaglio. Questa strategia è ideata per il trattamento di pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 45.

STUDIO CLINICO DI FASE 1/2 ELEVATE-45 (o studio ENTR-601-45-201) - Parte A in reclutamento

Si tratta di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e diviso in due parti: la parte A valuterà la sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica, farmacodinamica ed efficacia di dosaggi multipli crescenti di ENTR-601-45 con l'obiettivo di identificare il dosaggio ottimale del farmaco sperimentale da impiegare nella parte B dello studio. La parte B valuterà la sicurezza e l'efficacia del dosaggio di ENTR-601-45 selezionato.

Partecipanti: la parte A dello studio recluterà 24 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra 4 e 20 anni, con una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 45. I partecipanti alla parte A potrebbero essere idonei ad accedere a uno studio di estensione in aperto in cui tutti riceveranno il farmaco. Per quanto riguarda la parte B, ulteriori dettagli saranno disponibili man mano che ci si avvicinerà all'inizio previsto di questa parte dello studio.

Come si svolge lo studio: nella parte A dello studio i partecipanti riceveranno uno dei tre dosaggi di ENTR-601-45 in valutazione o il placebo mediante infusione endovenosa una volta ogni sei settimane circa per un periodo massimo di 25 settimane. Nella parte B i partecipanti riceveranno ENTR-601-45 al dosaggio ottimale precedentemente identificato.

Dove si svolge lo studio: Italia, Belgio, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna. In Italia i centri clinici coinvolti sono l'Ospedale San Raffaele di Milano, il centro clinico NeMO Milano, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e il Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma.

Chi finanzia questi studi: Gli studi sono finanziati da Entrada Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni? Le informazioni sono disponibili sui siti <https://ir.entradatx.com/>, www.clinicaltrials.gov (NCT07038824).



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



trial in reclutamento



trial in preparazione





exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



non deambulante



trial in corso

AOC 1044 - Fase 2 | *Stati Uniti*

AOC 1044 è un oligonucleotide antisense modificato, in grado di indurre lo skipping dell'esone 44 del gene della distrofina. La strategia, sviluppata da Avidity Bioscience, utilizza una piattaforma di oligonucleotidi coniugati ad anticorpi (AOC - Antibody Oligonucleotide Conjugates) per migliorare l'efficienza di penetrazione nelle cellule muscolari. L'approccio è potenzialmente applicabile a pazienti con distrofia muscolare di Duchenne con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 44.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 - EXPLORE44-OLE (o studio AOC 1044-CS2) - in corso

Si tratta di uno studio clinico in aperto che mira a valutare la farmacodinamica e la sicurezza e tollerabilità a lungo termine di AOC 1044 in pazienti DMD.

Partecipanti: circa 39 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 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 (NCT06244082)

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

WVE-N531 è un oligonucleotide antisenso 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 reclutamento

Si tratta di uno studio clinico in aperto, che valuta la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e gli effetti clinici di WVE-N531 in pazienti DMD. Lo studio è diviso in 3 parti. Le parti A e B sono completate. La parte C è stata di recente aggiunta allo studio per reclutare nuovi pazienti.

Partecipanti: Circa 26 partecipanti con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53, di età compresa tra i 4 e i 18 anni, deambulanti e non per le parti A e B e deambulanti per la parte C, in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi.

Come si svolge lo studio: dopo il completamento della parte A i partecipanti eleggibili sono passati alla parte B dello studio che ha incluso anche nuovi pazienti fino a un totale di 11 partecipanti. Tutti i pazienti hanno ricevuto somministrazioni di farmaco sperimentale ogni due settimane per via intravenosa ad un dosaggio di 10 mg/kg per 48 settimane. Dopo il completamento della parte B ai pazienti eleggibili è stato proposto di entrare in uno studio di espansione per ricevere le somministrazioni di farmaco sperimentale per un periodo fino a 1 anno. Nella parte C fino a 15 nuovi pazienti verranno inclusi e trattati con il farmaco sperimentale per 24 settimane.

Dove si svolge lo studio: Giordania, Regno Unito e Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 DI ESTENSIONE (WVE-N531-002) – in preparazione

Si tratta di uno studio clinico in aperto, che valuta la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia a lungo termine di WVE-N531 somministrato in pazienti DMD che abbiano già preso parte a un altro studio con WVE-N531.

Partecipanti: circa 175 pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina trattabile con lo skipping dell'esone 53, che abbiano precedentemente preso parte a studi pianificati o in corso con WVE-N531.

Come si svolge lo studio: I partecipanti continueranno a ricevere somministrazioni per via intravenosa ad un dosaggio di 10 mg/kg di farmaco sperimentale ogni quattro settimane fino a 96 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 e NCT07209332)



exon skipping



mutazione specifico



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento



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 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. I partecipanti saranno suddivisi in tre gruppi (coorti 1, 2 e 3). La coorte 1 sarà ulteriormente divisa in 1A e 1B. Nella coorte 1A, 3 partecipanti riceveranno inizialmente dosi singole crescenti del farmaco ogni due settimane (fase SAD) per un massimo di 8 settimane, per passare poi a una fase di dosi multiple crescenti (fase MAD) con somministrazioni settimanali fino a un massimo di 89 settimane. I partecipanti della coorte 1B riceveranno una dose bassa del farmaco con somministrazioni settimanali fino a 97 settimane. I partecipanti della coorte 2 riceveranno una dose media del farmaco con somministrazioni settimanali fino a 73 settimane, mentre quelli della coorte 3 riceveranno una dose alta con somministrazioni settimanali fino a 48 settimane.

Dove si svolge lo studio: Italia, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna, Turchia. In Italia i centri clinici 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 (NCT06280209)

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 Sqr 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 Sqr Therapeutics.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni? Le informazioni sono disponibili sul sito <https://sqr-therapeutics.com/> e su www.clinicaltrials.gov (NCT05753462).



exon skipping



mutazione specifico



DMD



deambulante



non deambulante



trial in reclutamento



non deambulante



trial in corso



trial in reclutamento



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

Givinostat è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC) che agisce riattivando la corretta cascata di eventi cellulari e molecolari che permette al tessuto muscolare di rispondere al danno con un meccanismo rigenerativo. È un farmaco a uso orale sviluppato dall'azienda farmaceutica italiana Italfarmaco. A marzo 2024 Givinostat (Duvyzat™) ha ricevuto l'approvazione alla commercializzazione per il trattamento dei pazienti DMD di età superiore ai 6 anni dalla FDA. In Europa la Commissione Europea ha concesso a giugno 2025 l'approvazione condizionata alla commercializzazione di givinostat per il trattamento dei pazienti DMD deambulanti a partire dai 6 anni di età in combinazione con la terapia corticosteroidea. In Italia è stato attivato un programma di uso compassionevole che, a partire da fine luglio 2024, permette ai pazienti DMD deambulanti di età superiore ai 6 anni, in terapia stabile da almeno sei mesi con steroidi, residenti in Italia 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 Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma.

STUDIO CLINICO DI FASE 2/3 A LUNGO TERMINE (Studio 51) - in corso

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

Partecipanti: 206 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 deambulanti con distrofia muscolare di Duchenne.

Partecipanti: 138 pazienti DMD non deambulanti 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.



ridurre la fragilità
muscolare



deambulante



trial in corso

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 67 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 fino a 196 settimane.

Dove si svolge lo studio: Stati Uniti.

STUDIO CLINICO DI FASE 2 FOX (Studio EDG-5506-215) - 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. 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 e in trattamento stabile con steroidi da almeno 6 mesi.

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 un periodo di fino a 144 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.com.

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 (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.



deambulante



trial in corso

Partecipanti: circa 120 pazienti BMD deambulanti di età compresa tra 18 e 50 anni.

Come si svolge lo studio: i 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.



trial in reclutamento

Dove si svolge lo studio: 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 (studio EDG-5506-203) - in reclutamento su invito

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 260 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: Italia, Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Israele, 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.

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.



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.

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 endovenose 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 corso

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: 106 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.

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 proseguire il trattamento con deramiocel partecipando alle fasi di estensione in aperto dello stesso trial.

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, www.clinicaltrials.gov (NCT04428476, NCT05126758) e sul sito di Parent Project aps www.parentproject.it.

SAT-3247 - Fase 1/2a | Serbia, Regno Unito, Australia, Canada, Stati Uniti

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- concluso

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.

Partecipanti: 72 volontari sani e 5 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 stavano assumendo questa terapia da almeno 3 mesi.

Come si è svolto lo studio: lo studio era suddiviso in 4 parti. Nella parte A 40 volontari sani, sottoposti a un regime di digiuno, hanno ricevuto una singola dose di SAT-3247 a 5 differenti dosaggi o di placebo. Nella parte B 32 volontari sani hanno ricevuto SAT-3247 a 4 differenti dosaggi o placebo per 7 giorni. Nella parte C 8 partecipanti che hanno partecipato alla parte A hanno ricevuto 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 stata in aperto e ha incluso 5 pazienti DMD che hanno ricevuto SAT-3247 una volta al giorno per 5 giorni consecutivi per 4 settimane.

Dove si è svolto lo studio: Australia.

STUDIO DI FOLLOW UP A LUNGO TERMINE DI FASE 2 SAT-3247-LT-001- in reclutamento su invito

Si tratta di uno studio clinico in aperto che valuterà la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con SAT 3247 a lungo termine e la potenziale efficacia clinica del farmaco sperimentale nei pazienti DMD.

Partecipanti: fino a 10 pazienti DMD che hanno precedentemente partecipato allo studio SAT-3247-CL-101.

Come si svolge lo studio: i partecipanti riceveranno SAT-3247 al dosaggio di 60 mg una volta al giorno per 5 giorni consecutivi per 11 mesi.

Dove si svolge lo studio: Australia.

STUDIO CLINICO DI FASE 2a BASECAMP - in corso

Si tratta di uno studio clinico globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che mira a stabilire il dosaggio ottimale di SAT-3247 e a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia preliminare del trattamento in pazienti DMD pediatrici.

Partecipanti: fino a 51 pazienti DMD deambulanti di età compresa tra 7 e 9 anni in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi o che non stanno assumendo questa terapia da almeno 3 mesi.



Come si svolge lo studio: i partecipanti riceveranno SAT-3247 al dosaggio di 60 mg o 120mg o il placebo una volta al giorno per 5 giorni consecutivi per 12 settimane.

Dove si svolge lo studio: Serbia, Regno Unito, Australia, Canada, Stati Uniti.

Chi finanzia questi studi? Gli studi sono finanziati da Satellos Bioscience.

Dove posso ottenere ulteriori informazioni? Le informazioni sono disponibili sui siti <https://satellos.com/> e www.clinicaltrials.gov (NCT06565208, NCT06867107 e NCT07287189).

VAMOROLONE (AGAMREE) - Fase 4 | Belgio, Irlanda, Israele, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, 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 corso

Si tratta di uno studio clinico in aperto 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: 80 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, Irlanda, Israele, Nuova Zelanda, Paesi Bassi, 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) - concluso

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

Partecipanti: 46 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 è svolto lo studio: i pazienti sono stati assegnati casualmente al gruppo che ha ricevuto vamorolone o placebo in rapporto 2:1 (ogni due partecipanti che hanno assunto il trattamento, uno ha ricevuto il placebo) per un periodo complessivo pari a 24 settimane.

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

Chi ha finanziato questo studio? Lo studio è stato 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.

SATRALIZUMAB - Fase 2 | Italia, Danimarca, 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 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, Danimarca, Spagna, Polonia e Stati Uniti. In Italia i centri clinici coinvolti sono il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, l'Istituto Giannina Gaslini di Genova 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*



deambulante



non deambulante



trial in corso

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 corso

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. Al termine di questo periodo i partecipanti allo studio potranno accedere a un periodo di estensione in aperto in cui riceveranno ifetroban al dosaggio più alto.

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).

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.

Absorbimento: 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 (advanced-therapy medicinal products, ATMP). Gli ATMP sono farmaci per uso umano prodotti con geni e cellule o tessuti e includono terapie geniche, farmaci per terapie cellulari, terapie basate sull'ingegneria tissutale e terapie combinate.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

possono dividere in endpoint primari, ovvero gli obiettivi principali ed endpoint 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	—	No	Gemelli, Roma	In attesa di riprendere il reclutamento	8
SRP-9001 Studio ENVISION	DMD	Terapia genica	Si	8-18	—	Si	Gaslini, Genova Gemelli, Roma Policlinico, Milano Besta, Milano	In corso	9
SGT-003 Studio INSPIRE DUCHENNE	DMD	Terapia genica	Si	0-17	—	—	Gemelli, Roma	In reclutamento	10
EXONDYS 51 Studio MIS510N	DMD	Exon skipping	Si	4-13	Si	Si	Gaslini, Genova Gemelli, Roma	In corso	16
DYNE-251 Studio DELIVER	DMD	Exon skipping	Si	4-16	—	Si	Gemelli, Roma Niguarda, Milano San Raffaele, Milano	In corso	19
ENTR-601-44 Studio ELEVATE-44	DMD	Exon skipping	Si	4-20	Si	Si	Bambino Gesù, Roma Niguarda, Milano San Raffaele, Milano	In fase di avvio reclutamento	20
ENTR-601-45 Studio ELEVATE-45	DMD	Exon skipping	Si	4-20	Si	—	Gemelli, Roma Bambino Gesù, Roma San Raffaele, Milano	In fase di avvio reclutamento	21
BMN-351 Studio 351-201	DMD	Exon skipping	Si	4-10	Si	Si	Gemelli, Roma Niguarda, Milano	In reclutamento	24
GIVINOSTAT Studio Ulysses	DMD	Combattere l'infiammazione, combattere la fibrosi, promuovere la rigenerazione muscolare	No	9-17	No	Si	Bambino Gesù, Roma Gemelli, Roma Medea, Lecco Niguarda, Milano Università di Padova	In reclutamento	27
GIVINOSTAT Studio 52	DMD	Ridurre l'infiammazione, ridurre la fibrosi, promuovere la rigenerazione muscolare	No	2-5	—	—	Bambino Gesù, Roma Gemelli, Roma Niguarda, Milano	In reclutamento	26
SEVASEMTEN Studio Grand Canyon	BMD	Ridurre la fragilità muscolare	No	18-50	Si	No	Gemelli, Roma Policlinico di Milano Università di Padova	In corso	28
SATRALIZUMAB Studio SHIELD	DMD	Ridurre la fragilità dell'osso	No	8-17	—	Si	Besta, Milano Gaslini, Genova Gemelli, Roma	In reclutamento	35

Bambino Gesù, Roma: Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Besta, Milano: Istituto Neurologico C. Besta, Milano
Gaslini Genova: Istituto G. 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
Università di Padova: Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Padova

*La molecola è coinvolta in diversi studi clinici. La barra di avanzamento fa riferimento allo studio in fase più avanzata.



**Duchenne
Parent
Project**
a p s

Parent Project aps

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

Parent Project aps
Via P. De Francisci, 36
00165 - Roma
tel. 06 66182811

www.parentproject.it
segui su



Realizzato con il contributo di

