



terapia genica



mutazione specifica



DMD



trial in corso

## SRP-9001 micro-dystrophin - Fase 1/2, 2 | Stati Uniti

Si tratta di un approccio sperimentale di terapia genica basato sull'utilizzo di un vettore virale adeno-associato (AAV). 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 novembre 2017 la FDA (Food and Drug Administration) ha autorizzato la domanda di richiesta di "Investigational New Drug (IND)" per SRP-9001 micro-dystrophin negli Stati Uniti. A dicembre 2019 l'azienda Roche ha acquisito da Sarepta Therapeutics i diritti commerciali esclusivi per SRP-9001 al di fuori degli Stati Uniti.

### Quali sono i dati preliminari?

Gli studi preclinici su modelli animali hanno dimostrato che la somministrazione sistemica di SRP-9001 micro-dystrophin è in grado di raggiungere i vari distretti muscolari scheletrici, compresi il diaframma e il cuore con un'elevata produzione di microdistrofina.

### In che fase sono gli studi clinici, quali sono gli obiettivi e dove si svolgono?

- **Studio clinico di fase 1/2**

È uno studio in aperto iniziato a gennaio 2018 e tuttora in corso, che valuta la sicurezza, l'attività biologica e l'efficacia di SRP-9001 micro-dystrophin somministrata per via sistemica (intravenosa) in 12 pazienti DMD con diagnosi genetica di duplicazione, delezione o mutazione di stop, comprese tra gli esoni 18 e 58. Lo studio valuterà anche i livelli di espressione di microdistrofina. Il trial prevede due gruppi di trattamento da 6 partecipanti ciascuno. Il primo includerà neonati e bambini, dai 3 mesi ai 3 anni, il secondo gruppo includerà invece bambini dai 4 ai 7 anni in terapia stabile con steroidi da almeno 3 mesi. Ogni paziente riceverà una singola somministrazione di terapia genica nel flusso sanguigno attraverso un catetere intravenoso nel braccio al dosaggio di 2E14 vg/kg. I partecipanti saranno monitorati per 2 anni. Tra giugno 2018 e marzo 2019, sono stati diffusi i risultati iniziali relativi ai primi quattro pazienti trattati. L'analisi delle biopsie condotte 3 mesi dopo il trattamento ha evidenziato la presenza di microdistrofina correttamente localizzata nelle fibre muscolari in tutti i bambini trattati. In particolare, la percentuale di fibre positive alla distrofina è stata del 81,2% e la quantità media di microdistrofina prodotta superiore al 70%. Per quanto riguarda la funzionalità, i dati raccolti durante i 9 mesi successive alla somministrazione hanno mostrato una riduzione nei livelli di CPK e un miglioramento nel punteggio del test della NSAA. Rispetto alla sicurezza, non sono stati segnalati eventi avversi gravi in nessuno dei partecipanti. In 3 dei 4 pazienti trattati è stato riscontrato un aumento nei livelli degli enzimi epatici, tornati a valori normali aumentando il dosaggio della terapia steroidea. Il trial si svolge negli Stati Uniti nei centri clinici del Nationwide Children's Hospital e del Washington University School of Medicine.

- **Studio clinico di fase 2**

È uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo dalla durata di 48 settimane a cui seguirà un periodo di estensione, anche questo in doppio cieco, di 96 settimane. Il trial ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia di SRP-9001 e coinvolgerà 40 pazienti DMD tra i 4 e i 7 anni in trattamento stabile con steroidi. Durante lo studio i partecipanti riceveranno una singola somministrazione per via sistemica (intravenosa) di SRP-9001 o del placebo. Il trial è iniziato a dicembre 2018 e sono stati trattati 24 pazienti. Lo studio si svolge negli Stati Uniti nei centri clinici del Nationwide Children's Hospital e del David Geffen School of Medicine at UCLA.

### Quali saranno i prossimi passi?

Sarepta pianifica di avviare uno studio globale di fase 3 multicentrico, in doppio cieco e controllato con il placebo, nella prima metà del 2020. I dettagli di questo studio saranno inseriti nel sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

### Chi finanzia questi studi?

Lo studio di fase 1/2 è finanziato e condotto dal Nationwide Children's Hospital, anche grazie ad un accordo di ricerca con l'azienda statunitense Sarepta Therapeutics. Il trial è stato inoltre finanziato da diverse associazioni di pazienti tra cui Parent Project statunitense (PPMD). Lo studio di fase 2 è finanziato da Sarepta Therapeutics

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

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