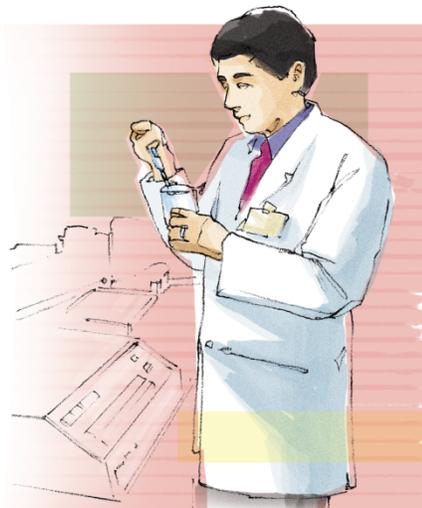


## I PROGRESSI MEDICI NELLA MALATTIA DI POMPE

Nel 1932 JC Pompe, un patologo olandese, descrisse un neonato di 7 mesi con un considerevole ingrossamento del cuore che morì pochi giorni dopo il ricovero in ospedale. Questo fu il primo accenno a quella che in seguito venne conosciuta come malattia di Pompe (per saperne di più sul Dr. Pompe, si faccia riferimento all'Allegato 1). Trent'anni più tardi uno scienziato belga scoprì che le persone affette da malattia di Pompe erano prive di un enzima chiamato **acido alfa-glucosidase** o **maltase acida**. Questo enzima normalmente si trova all'interno di un compartimento della cellula chiamato **lisosoma**.



Come tutti gli enzimi, l'alfa-glucosidase ha uno specifico lavoro da svolgere: aiuta a rompere il glicogeno, un tipo di zucchero presente nelle cellule dei muscoli che viene rilasciato quando il corpo ha bisogno di energia. Senza questo enzima, il glicogeno si accumula nelle cellule e indebolisce i muscoli del corpo. Fintanto che non è stato scoperto il legame tra l'alfa-glucosidase e la malattia di Pompe, i ricercatori di tutto il mondo hanno cercato in tutti i modi di rimpiazzare l'enzima mancante. Nonostante non si abbia ancora una cura per la malattia di Pompe, quella con Myozyme è una terapia enzimatica sostitutiva (ERT) che fornisce ai pazienti quell'enzima (alfa-glucosidase) di cui sono deficitari. La sostanza attiva contenuta nel Myozyme, l'alfa-glucosidase alfa, è una copia dell'alfa-glicosidase umana, prodotta con un metodo chiamato "tecnologia del DNA ricombinante". L'enzima sostitutivo aiuta a rompere il glicogeno e impedisce che si accumuli in modo inusuale nelle cellule. Il 29 marzo 2006 la Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione in commercio del Myozyme nell'Unione Europea, mentre negli Stati Uniti è stata data l'autorizzazione da parte dell'FDA il 28 aprile 2006.

Il Myozyme sostituisce un enzima non presente o marcatamente carente in persone alle quali è stata diagnosticata la malattia di Pompe ed è nota come terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Il trattamento con Myozyme non è una cura per la malattia di Pompe, nel senso che non corregge il difetto genetico.<sup>1</sup>

Questo depliant descrive i progressi che si stanno facendo nella ricerca di altri trattamenti da offrire a coloro che hanno la malattia di Pompe.

### **D: Che cos'è la terapia enzimatica sostitutiva? Come può aiutare le persone affette da malattia di Pompe?**

**R:** Le persone affette da malattia di Pompe non hanno in parte o totalmente un enzima lisosomiale che si chiama alfa-glucosidase acida (GAA). La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con Myozyme (alglucosidase alfa) lavora per rimpiazzare la mancanza o la scarsità dell'enzima GAA. La terapia enzimatica sostitutiva è un trattamento utilizzato anche nella cura di altre malattie da accumulo lisosomiale come il Gaucher di tipo 1 e la malattia di Fabry.<sup>2</sup>

Il Myozyme si produce utilizzando la tecnologia genetica ricombinante, un processo che permette agli scienziati di alterare la produzione di proteine nell'uomo, enzimi inclusi. Questo processo che si effettua negli stabilimenti Genzyme si basa su 3 fasi:

#### **Fase 1 – Cultura di cellule per produrre enzima umano:**

La produzione del Myozyme comincia dall'inserimento dell'enzima umano alfa-glucosidase acida (GAA - l'enzima che è scarso nelle persone affette da malattia di Pompe) nelle cellule ovariche del criceto cinese (CHO).

Una volta che le CHO hanno ricevuto il gene, cominciano a riprodurre l'enzima umano GAA. Per far sì che questo accada, le cellule vengono tenute in grandi serbatoi chiamati bioreattori. Ogni giorno, il liquido viene rimosso dal bioreattore e l'enzima che le cellule hanno prodotto viene raccolto per la depurazione.

#### **Fase 2 – Depurazione dell'enzima:**

La produzione di Myozyme deve rispettare altissimi livelli di purezza e sicurezza. L'enzima viene purificato attraverso un processo chiamato cromatografia su colonna che serve per separare e isolare le sostanze indesiderate. Maggiore è il numero di colonne cromatografiche che attraversa, maggiore sarà la purezza dell'enzima.

#### **Fase 3 – Riempimento e rifinitura:**

Dopo la depurazione, l'enzima viene messo in fiale sterili che vengono a loro volta conservate per 48h in un liofilizzatore, all'interno del quale l'acqua evapora lasciando una sostanza polverosa. In questa forma, l'enzima risulta essere più stabile. Per arrivare a questo processo di produzione che aiuta ad assicurare alti standard di qualità sono stati fatti diversi test. Ogni fiala viene poi ispezionata prima di essere consegnata e resa disponibile ai pazienti.

La produzione di Myozyme è un processo complesso che richiede diversi mesi ed è stata resa possibile dopo anni di sviluppo e test.<sup>3</sup> Il Myozyme viene somministrato per via endovenosa (iniettato direttamente nel sistema circolatorio) per permettergli di raggiungere i muscoli e rompere il glicogeno che causa danni quando si accumula nelle cellule. Nonostante che la ERT non sia una cura per la malattia di Pompe, permette di

rallentare la progressione della debolezza muscolare e migliorare la funzione dei muscoli.

La ERT è un trattamento a lungo termine somministrato ad intervalli regolari, generalmente con cadenza bi-settimanale.

La dose viene calcolata in base al peso del paziente. Il Myozyme è ora un trattamento approvato e commercializzato in molti paesi del mondo.

### **Solo per Pazienti USA:**

Myozyme commercializzato negli Stati Uniti (US) sia come Myozyme (160L) che come Lumizyme (4000L).

Il cambio di nome da Myozyme a Lumizyme dipende da una decisione di US Food and Drug Administration (FDA) basata sulla convinzione che il Myozyme prodotto su grandi bioreattori (capacità 4000 litri) possieda leggere differenze di carattere biochimico rispetto al Myozyme originale prodotto in bioreattori di minore capacità (160 litri) e deve perciò essere classificato come un farmaco diverso, con un nome differente.

*Le informazioni riportate in questa brochure riguardano i progressi medici raggiunti nella malattia di Pompe. Queste informazioni sono state fornite dalle aziende biotecnologiche e riflettono la loro filosofia aziendale.*

### **D: Che cos'è il NeoGAA e come lavora?**

**R:** NeoGAA è il nome dato alla molecola di ricerca per la terapia enzimatica sostitutiva ricombinante di Genzyme. *La NeoGAA è stata designata per migliorare l'arrivo dell'acido alfa glucosidase umano ricombinante ((rhGAA) ai lisosomi delle cellule muscolari, aumentando i carboidrati mannose-6-fosfato sulla superficie della molecola proteica per dirigere i recettori mannose-6-fosfati utili che servono per l'assorbimento cellulare.*

Genzyme, nel corso degli anni, ha condotto ampie ricerche volte ad incrementare l'arrivo dell'rhGAA alle cellule dei muscoli con maggiore efficienza. Sono stati pubblicati diversi studi scientifici sull'utilizzo del neoGAA sui topi Pompe che dimostrano la sua capacità di ripulire i tessuti muscolari dal glicogeno molto più efficacemente del Myozyme (alglucosidase alfa). Ulteriori scoperte derivanti dai topi Pompe hanno dimostrato che il neoGAA è in grado di migliorare la forza e la funzione muscolari molto più del Myozyme<sup>4</sup>. Genzyme sta lavorando attivamente per completare la raccolta dei dati necessari per inoltrare la richiesta di un IND (studio di un nuovo farmaco) per il neoGAA e dare inizio agli studi clinici che dovranno valutare la sicurezza e l'efficacia del neoGAA sull'uomo.

### **D: Che cos'è lo studio EMBASSY**

**R:** EMBASSY è uno studio di Genzyme che utilizza alglucosidase alfa negli adulti con malattia di Pompe il cui nome deriva da “Exploratory Muscle Biopsy and Biomarker Assessment Study”. Lo scopo di questo studio è di esaminare la quantità di glicogeno nel tessuto muscolare degli adulti con malattia di Pompe attraverso l'analisi del tessuto, la risonanza e i marker biochimici. Questo studio serve per meglio capire la malattia attraverso la risposta dei pazienti alla terapia enzimatica sostitutiva e può dare un contributo alla ricerca futura sulla malattia di Pompe. Per maggiori informazioni, si prega di consultare [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) o EU Clinical Trials Register<sup>5</sup>.

### **D: Che cos'è BMN 701? Come funziona questo trattamento?**

**R:** Il 17 agosto 2010 la BioMarin Pharmaceutical Inc. (BioMarin) ha acquisito la ZyStor Therapeutics, Inc. (ZyStor), un'azienda biotecnologica privata che aveva sviluppato una ERT per il trattamento delle malattie da accumulo lisosomiale. ZC-701 venne quindi rinominata BMN-701. Il 30 agosto 2010 BMN-701, una nuova fusione simile all'insulina nata dal fattore 2 e l'alfa glucosidase (IGF2-GAA), venne classificato farmaco orfano dall'FDA.

Nel processo di valutazione per la classificazione a Farmaco Orfano, l'FDA decise che BMN-701 è sufficientemente diverso dall'alglucosidase alfa (Myozyme) da concedere un'unica classificazione orfana. Per questo motivo la superiorità clinica del BMN-701 sull'alglucosidase alfa non era necessaria per salvaguardare l'esclusività della classificazione a orfano del BMN-701.<sup>6</sup>

BMN-701 possiede maggiori potenzialità di far arrivare più enzimi ai lisosomi rispetto alla tradizionale somministrazione mirata di mannose-6-fosfato utilizzando la tecnologia GILT. La tecnologia GILT (Glycosylation Independent Lysosomal Targeting) è la prima tecnologia peptide che permette in modo efficiente alla terapia enzimatica sostitutiva di raggiungere i compartimenti lisosomiali delle cellule di diversi tessuti. BMN-701 è una proteina ricombinante derivante dalla fusione di GILT e GAA, che permette quindi al GAA di raggiungere i lisosomi delle cellule muscolari in modo più efficace. Negli studi pre-clinici sugli animali risultò che BMN-701 era sicuro e altamente efficace, anche se utilizzato a dosi molto più basse di quelle approvate attualmente per il trattamento della malattia di Pompe. È stato anticipato che il primo studio con BMN-701 sull'uomo verrà effettuato su pazienti Pompe con forma tardiva della malattia.<sup>7</sup>

L'approvazione da parte dell'FDA del BMN-701 IND rappresenta un passo importante nello sviluppo di un trattamento migliorativo per i pazienti Pompe. Gli studi clinici dimostreranno se questo nuovo approccio terapeutico sia in grado di fornire gli stessi benefici all'uomo riscontrati nei test pre-clinici.<sup>8</sup>

Se sei interessato a saperne di più su Orphan Drug Act:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm094512.pdf>

### **D: Che cosa significa Terapia Farmaceutica Chaperonica?**

**R:** L'Amicus Therapeutics sta sviluppando farmaci small molecules orali chiamati chaperoni farmaceutici.

Lo chaperone farmaceutico si basa sull'utilizzo di "small molecules" che, selettivamente, creano un legame e stabilizzano le proteine nelle cellule, migliorando e incrementando il compito delle proteine. Nel suo programma Pompe, Amicus sta investigando sulla capacità dello chaperone farmaceutico AT2220 di impedire la destabilizzazione dell'enzima GAA (acido alfa glucosidase o  $\alpha$ -glucosidase) e di ristabilire quindi la sua funzione originaria di disgregare il substrato di glicogeno nei lisosomi. Amicus continua ad effettuare progressi nel suo programma che comprende l'utilizzo di chaperoni farmaceutici in combinazione con la terapia enzimatica sostitutiva (ERT).<sup>9</sup>

La tecnologia farmaceutica chaperonica è indirizzata alle malattie genetiche umane derivanti da proteine che hanno un errato ripiegamento. Amicus utilizza small molecules, o "chaperoni", per legare in modo selettivo la proteina e migliorarne la stabilità. La funzione della molecola chaperonica aiuta la proteina ad assumere la sua corretta struttura tridimensionale. Questo permette alla proteina di essere direzionata dal reticolo endoplasmatico (ER) alla giusta posizione nella cellula, incrementando perciò l'attività proteica e la funzione cellulare e riducendo lo stress delle cellule.<sup>10</sup>

Alcune malattie dell'uomo sono la conseguenza di mutazioni di specifici geni che, in molti casi portano alla produzione di proteine con stabilità ridotta. Le proteine con queste mutazioni non sono in grado di raggiungere la loro corretta forma tridimensionale. Le proteine con questo errato ripiegamento sono spesso riconosciute dalle cellule come difettose e, di conseguenza, vengono eliminate prima che raggiungano la loro corretta posizione all'interno della cellula. L'attività biologica ridotta o addirittura assente di queste proteine limita la funzione cellulare e porta alla malattia.

Le malattie da accumulo lisosomiale, come la malattia di Fabry, la malattia di Gaucher e la malattia di Pompe, sono solo alcuni esempi di malattie in cui il difetto proteico è la causa principale della patologia.

Oltre alla monoterapia per la cura della malattia di Fabry, Amicus sta anche valutando di utilizzare gli chaperoni farmaceutici in combinazione con la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) come sviluppo della tecnologia chaperonica nelle malattie da accumulo lisosomiale.

### **Co-somministrazione di chaperoni farmaceutici e ERT:**

Amicus ha reso noti i primi dati preclinici ponendo in evidenza che la co-somministrazione di uno chaperone farmaceutico e la ERT può ridurre le limitazioni della ERT. È stato dimostrato che l'aggiunta dello chaperone farmaceutico previene la perdita di attività in circolo della ERT, incrementa l'assorbimento da parte dei tessuti e aumenta la riduzione del substrato in diversi tessuti di animali malati Pompe. L'azienda sta attualmente sponsorizzando la Fase 2A dello studio clinico sulla co-somministrazione di AT1001 e ERT nel trattamento della malattia di Fabry.

### **A proposito di AT2220:**

I dati derivanti dalla Fase 1 degli studi effettuati su 72 volontari sani hanno dimostrato che AT2220 era generalmente sicuro e ben tollerato a tutti i dosaggi, senza riscontrare rilevanti eventi avversi legati al farmaco. Sulla base di questi dati e incoraggiata dai dati sulla sicurezza emersi dagli studi pre-clinici, Amicus ha iniziato la Fase 2 dello studio clinico su AT2220 come trattamento monoterapico negli adulti con malattia di Pompe. Il protocollo prevede un trattamento iniziale ad alto dosaggio di AT2220. Due pazienti arruolati nello studio hanno manifestato eventi avversi classificati come seri e probabilmente legati al trattamento con AT2220. Di conseguenza lo studio è stato sospeso nel febbraio 2009 e i pazienti sono tornati al programma terapeutico iniziale.

Amicus ha completato un'indagine scrupolosa sugli eventi, includendo anche il completamento di altri studi preclinici e di Fase 1. L'Azienda ha deciso poi di continuare lo studio sulla co-somministrazione di AT2220 e ERT ma non come monoterapia.<sup>11</sup> Grazie alle informazioni fornite dall'azienda su diversi studi e le discussioni con l'FDA la sospensione dello studio su AT2220 è stata interrotta nel marzo del 2011. Il programma di Amicus continua a progredire e ci si aspetta che cominci la Fase 2A dello studio su chaperone farmaceutico e Myozyme durante la seconda metà del 2011.

### **D: Che cos'è la terapia genica? Come può aiutare le persone affette da malattia di Pompe?**

**R:** Il concetto di Terapia Genica venne introdotto verso la fine degli anni '70 dopo lo sviluppo della tecnologia del DNA ricombinante. Ad oggi sono stati studiati diversi approcci alla Terapia Genica effettuati su modelli animali di malattie dell'uomo e in studi clinici.

Nonostante non ci siano stati concreti successi della Terapia Genica sulle malattie dell'uomo, sono stati fatti progressi considerevoli.

I geni rappresentano i mattoni che costituiscono l'ereditarietà. Trasmessi da genitori a figli, contengono sequenze di base specifiche (adenina [A], timina [T], citosina [C] e guanina [G]) che codificano le istruzioni su come produrre le proteine. Nonostante che i

geni meritino molta attenzione, sono le proteine a svolgere molte funzioni vitali e costituiscono la maggior parte delle strutture cellulari. Quando i geni sono alterati tanto da impedire la decodificazione, le proteine sono incapaci di svolgere le loro normali funzioni e possono provocare disordini genetici.

La terapia genica è una tecnica che corregge i difetti genici responsabili dello sviluppo della malattia.

Di seguito alcuni tipi di virus utilizzati come vettori nella terapia genica:

- **Retrovirus:** Una categoria di virus che può creare copie del DNA e dell'RNA dei loro genomi. Queste copie del suo genoma possono essere integrate all'interno dei cromosomi delle cellule ospiti. Il virus umano di immunodeficienza (HIV) è un retrovirus.
- **Adenovirus:** Una categoria di virus con genomi del DNA che causano nell'uomo infezioni respiratorie, intestinali e agli occhi. Il virus che causa il comune raffreddore è un adenovirus.
- **Virus adeno-associati:** Una categoria di piccoli virus che possono inserire il proprio materiale genetico in una specifica posizione del cromosoma 19.

### **D: Quali fattori hanno fatto sì che la terapia genica diventasse un trattamento efficace per la malattia genica?**

**R:** I seguenti fattori hanno fatto sì che la terapia genica diventasse un trattamento efficace per la malattia genica:

- **Vita breve della terapia genica:** Prima che la terapia genica diventi una cura permanente in tutte le condizioni, il DNA terapeutico introdotto all'interno di cellule mirate deve rimanere funzionale e le cellule che contengono il DNA terapeutico devono avere vita lunga ed essere stabili. I problemi legati all'integrazione del DNA terapeutico all'interno del genoma e la natura di alcune cellule di dividersi rapidamente impediscono alla terapia genica di avere benefici a lungo termine. I pazienti devono essere sottoposti a diversi cicli di terapia genica.
- **Risposta immune:** Se viene introdotto un corpo estraneo all'interno dei tessuti umani, il sistema immunitario reagisce attaccando l'invasore. Stimolando il sistema immunitario si rischia di ridurre l'efficacia della terapia genica.

Inoltre, l'elevata risposta del sistema immunitario agli invasori rende difficoltosa la ripetizione della terapia genica nei pazienti.

- **Problemi con i vettori virali:** I virus presentano una serie di potenziali problemi per i pazienti: tossicità, risposte immuni e infiammatorie e problemi di controllo dei geni. A ciò si aggiunge che spesso si teme che il vettore virale, una volta insediato nel paziente, possa recuperare la sua capacità di causare malattie.
- **Malattie multigeniche:** Le condizioni e le malattie che nascono da mutazioni di un singolo gene sono le migliori candidate per la terapia genica. Sfortunatamente alcune delle più comuni malattie come malattie cardiache, pressione cardiaca alta, Alzheimer, artrite e diabete sono causate dagli effetti combinati di variazioni in più geni. I disordini multigenici e multifattoriali appena elencati si rivelano pertanto difficoltosi da curare con la terapia genica.<sup>12</sup>

### **D: Come può la terapia genica aiutare persone con malattie da accumulo lisosomiale?**

**R:** La convinzione che la terapia genica può essere utilizzata per le malattie da accumulo lisosomiale è basata sul fatto che questa categoria di malattie genetiche è dovuta esclusivamente ad ereditarietà recessiva e che un solo gene è responsabile per tutte le principali manifestazioni della malattia. Naturalmente esistono molte malformazioni secondarie che sono associate alla patofisiologia principale e non contribuiscono alla malattia in assenza delle mutazioni primarie.

Un aspetto importante da tenere in considerazione per proseguire con la terapia genica in tutte le condizioni è legato al fatto che la fisiopatologia (i cambiamenti funzionali associati o risultanti da malattie) legata alla funzione genica è totalmente conosciuta. Nello specifico: la condizione è dovuta solamente alla veicolazione del gene? Il range terapeutico è sufficientemente ampio per permettere una manifestazione non regolata del gene? L'avvicinarsi all'aumento del gene o alla terapia sostitutiva, di fronte a questi criteri, si presenta come la migliore soluzione, e quindi la più appropriata per una condizione recessiva come la malattia di Pompe.

### **D: Se la malattia di Pompe è stata trattata con la ERT, perché abbiamo bisogno della Terapia Genica?**

**R:** E' stato dimostrato che Myozyme migliora la ventilazione spontanea in pazienti con la forma infantile della malattia. Tuttavia il follow-up a lungo termine sui soggetti ha evidenziato una perdita progressiva della ventilazione indipendente su 22 dei 38 soggetti originali. Inoltre tutti i soggetti hanno mostrato deficit nella funzione respiratoria e la progressione della malattia non è stata eliminata. I risultati emersi dalla popolazione trattata hanno fatto quindi capire i limiti della ERT e che bisogna identificare terapie aggiuntive.<sup>13</sup>

Una strategia di successo nella terapia genica per il trattamento della malattia di Pompe sarebbe indirizzata a molte manifestazioni della malattia. I primi studi clinici erano focalizzati sulla sicurezza e l'effettivo raggiungimento del muscolo distrofico da parte dei vettori AAV. È stato poi intrapreso uno studio di fase I/II in grado di amministrare l'rAAV2/1-CMV-hGAA attraverso un'iniezione intramuscolare nel diaframma dei soggetti Pompe.

Questo studio è orientato all'insufficienza respiratoria che è la principale causa di morte nella malattia di Pompe. La popolazione arruolata in questo primo studio era costituita da bambini di età compresa tra i 3 e i 14 anni che, nonostante la ERT, erano attaccati ad un respiratore. Questi bambini rappresentano i pazienti Pompe colpiti più severamente dalla malattia e per i quali c'è bisogno di strategie terapeutiche migliorative.

Nel prossimo studio sulla terapia genica, gli scienziati puntano ad incorporare all'interno di un virus adeno-associato, mediante un'iniezione nel diaframma dei pazienti, il gene corretto che produce il GAA. Lo scopo è quello di "infettare" le cellule dei pazienti Pompe il cui apparato genico è deficitario fin dalla nascita.<sup>14</sup>

È stato scoperto che la terapia genica è un modo per incrementare l'attuale trattamento per i pazienti Pompe, che comporta infusioni intravenose volte a sopperire la mancanza dell'enzima GAA.<sup>15</sup>

### **D: Il trapianto del midollo osseo potrebbe essere un'alternativa per il trattamento della malattia di Pompe?**

**R:** Il midollo osseo è un tessuto molle situato all'interno delle ossa dove vengono prodotte le cellule staminali. Le cellule staminali sono cellule immature che danno origine a tutte le cellule del sangue.

Il sangue è costituito da:

- Globuli rossi (che portano ossigeno ai tessuti)
- Globuli bianchi (che combattono le infezioni)
- Piastrine (che aiutano il coagulo del sangue)

Le normali cellule staminali sono in grado di produrre nuove cellule che contengono l'enzima mancante nelle persone affette da malattia di Pompe. Il trapianto di midollo osseo, o BMT, è un modo per sostituire le cellule staminali che non hanno sufficiente enzima alfa-glucosidase da fornire ai muscoli. Questa tecnica è stata sperimentata ma al momento non ha avuto successo.

### **D: In che cosa consiste il processo per lo sviluppo di nuovi trattamenti?**

**R:** Il processo di sviluppo, sperimentazione e approvazione di nuovi trattamenti è caratterizzato da diversi passaggi critici e ci vogliono circa dieci anni per passare dalla fase preclinica all'approvazione del farmaco.

Di seguito una descrizione generale dei vari passaggi negli Stati Uniti:

#### **Test preclinici:**

I test preclinici vengono effettuati per valutare la sicurezza di un trattamento prima della somministrazione sull'uomo e per accertare il potenziale del trattamento nella cura della malattia. In questa fase, gli scienziati testano il trattamento in un laboratorio effettuando esperimenti sugli animali per raccogliere i dati sulla sicurezza e valutare l'attività biologica nei confronti della malattia.

#### **Studi Clinici:**

Gli studi clinici servono per testare l'efficacia sull'uomo del nuovo trattamento. Ogni studio risponde a domande scientifiche e cerca di trovare il modo migliore per prevenire, "screenare", diagnosticare e trattare una malattia. Gli studi clinici possono inoltre permettere di confrontare un nuovo trattamento con uno già disponibile.

Ogni studio clinico ha un protocollo da rispettare. Questo protocollo descrive quello che verrà fatto durante lo studio e come verrà condotto. Ogni studio ha le sue regole relative a chi può partecipare. Alcuni studi necessitano di volontari con una certa malattia, altri persone sane, altri ancora includono solo uomini o donne.

Negli Stati Uniti, una commissione indipendente di specialisti, statisti e membri della comunità hanno il compito di approvare e monitorare il protocollo. Assicurano che i rischi siano bassi e che valga la pena per i potenziali benefici.

Gli studi clinici sono suddivisi in 4 fasi:

- **Fase 1:** il trattamento che si sta sperimentando viene testato per la prima volta sull'uomo, il più delle volte su volontari sani (circa 20-80). Lo scopo della sperimentazione di Fase 1 è quello di valutare la sicurezza sull'uomo a vari dosaggi. La Fase 1 fornisce inoltre dati farmacocinetici (come il corpo ha effetto sul farmaco) e farmacodinamici (come il farmaco ha effetto sul corpo).
- **Fase 2:** la Fase 2 dello studio include più partecipanti (circa 100-300) che hanno la malattia. Nella Fase 2 i ricercatori cercano di raccogliere ulteriori dati sulla sicurezza e le prove preliminari sugli effetti benefici del farmaco (efficacia). Sviluppano e rifiniscono inoltre metodi di ricerca per i futuri studi sul farmaco. Se dagli gli studi di Fase 2 emerge che il farmaco può essere efficace e i rischi sono accettabili il farmaco passa alla Fase 3.

- **Fase 3:** durante la Fase 3 il farmaco viene studiato su una popolazione affetta da malattia molto più ampia e fornisce le informazioni necessarie per valutare l'uso del trattamento sui pazienti. Questa fase testa inoltre l'efficacia del prodotto e ne monitorizza gli effetti. Se è maggiore il numero di partecipanti testati per un lungo periodo, gli effetti collaterali saranno più facilmente osservabili.
- **Fase 4:** negli Stati Uniti, quando uno studio è completato, viene sottoposto sotto forma di New Drug Application (NDA) alla Food and Drug Administration (FDA) per l'approvazione. L'NDA è un documento che contiene tutti i dati scientifici che un'azienda ha raccolto sulla sicurezza e l'efficacia di un trattamento in via di sperimentazione. L'FDA analizza il documento e se approvato, il nuovo trattamento può essere immesso sul mercato e distribuito.<sup>16</sup>

### **D: Quali sono i rischi e i benefici che si hanno partecipando ad uno studio clinico?**

**R:** Per malattie rare come la malattia di Pompe, prendere parte ad uno studio di ricerca può dare ai pazienti l'accesso a trattamenti sperimentali che potrebbero migliorare, salvare o allungare la loro vita. Un programma di accesso espanso potrebbe fornire un trattamento a pazienti con forme più severe della malattia che altrimenti non avrebbero i requisiti per essere inseriti nello studio clinico. Studi randomizzati che arruolano un grande numero di pazienti (assegnati a gruppi differenti per poter effettuare un raffronto dei vari trattamenti) potrebbero dare a persone con una forma meno grave di malattia l'occasione per iniziare il trattamento prima che la debolezza muscolare progredisca verso una leggera disabilità. Visto che la tua salute è fortemente monitorata, l'arruolamento in uno studio clinico ti dà la possibilità di avere accesso a cure mediche sotto la supervisione di esperti della malattia di Pompe.

Prima di decidere di partecipare ad uno studio clinico, è giusto analizzare tutti i rischi e i benefici che ne potrebbero derivare.

Leggi il protocollo e consultati con il tuo specialista (o lo specialista di tuo figlio) per farti un'idea migliore delle possibilità di essere accettati nello studio clinico e quanto tempo potrebbe passare prima di iniziare il trattamento. Fai le opportune considerazioni sull'impatto che il partecipare allo studio clinico potrebbe avere sulla tua salute, la tua famiglia, il tuo lavoro e tutto ciò che potrebbe riguardarti. Prima di decidere di arruolarti, assicurati di chiedere che tipo di supporto avresti a disposizione e se eventuali spese per raggiungere il luogo dello studio sarebbero coperte.

### **D: Come posso trovare gli studi clinici nella mia zona?**

**R:** Per avere informazioni sugli studi clinici nel mondo che stanno arruolando pazienti con malattia di Pompe, vai ai seguenti siti web:

## I PROGRESSI MEDICI NELLA MALATTIA DI POMPE (CONTINUA)

- **ClinicalTrials.gov:** È un registro e un database di risultati di studi clinici condotti non solo negli Stati Uniti ma in tutto il mondo. ClinicalTrials.com fornisce informazioni sullo scopo dello studio, chi può partecipare, dove si svolge ed recapiti telefonici per maggiori dettagli. Queste informazioni dovrebbero essere utilizzate insieme al proprio specialista. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- **EU Clinical Trials Register:** Questo registro permette di cercare informazioni sugli studi clinici effettuati negli stati membri dell'Unione Europea (EU), dell'Area Economica Europea (EEA) e condotti fuori dall'EU/EEA se fanno parte di un programma sperimentale pediatrico (PIP). Queste informazioni dovrebbero essere utilizzate insieme al proprio specialista. <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

### Dove acquisire maggiori informazioni

Queste fonti possono aiutarti a tenerti aggiornato sugli sviluppi della ricerca e i progressi nei trattamenti per la malattia di Pompe:

- Per maggiori informazioni su studi sugli animali:  
[http://www.understandinganimalresearch.org.uk/your\\_health/pompe\\_disease?print=true](http://www.understandinganimalresearch.org.uk/your_health/pompe_disease?print=true)
- Malattia di Pompe – Un ruolo principale per lo studio animale  
<http://speakingofresearch.com/2010/01/25/pompe-disease-%E2%80%93-a-starring-role-for-animal-research/>
- Per maggiori informazioni sul processo dello studio clinico, visita:  
[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) o <https://clinicaltrialsregister.eu>
- L'International Pompe Association (IPA) è una federazione che raggruppa associazioni pazienti Pompe di tutto il mondo. Per trovare i contatti nel tuo paese visita il sito web dell'IPA [www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org). L'IPA pubblica aggiornamenti sugli studi clinici e i trattamenti per la malattia di Pompe.
- **ClinicalTrials.gov:** è un registro e un database di risultati di studi clinici condotti non solo negli Stati Uniti ma in tutto il mondo. ClinicalTrials.com fornisce informazioni sullo scopo dello studio, chi può partecipare, dove si svolge ed recapiti telefonici per maggiori dettagli. Queste informazioni dovrebbero essere utilizzate insieme al proprio specialista. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- **EU Clinical Trials Register:** questo registro permette di cercare informazioni sugli studi clinici effettuati negli stati membri dell'Unione Europea (EU), dell'Area Economica Europea (EEA) e condotti fuori dall'EU/EEA se fanno parte di un

programma sperimentale pediatrico (PIP). Queste informazioni dovrebbero essere utilizzate insieme al proprio specialista.  
<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

- **Pompe Center Erasmus MC Rotterdam:** il Pompe Center è un'iniziativa dei ricercatori e dei clinici dell'Erasmus University, dell'Sophia Children's Hospital e dell'Academic Hospital, uniti nell'Erasmus MC di Rotterdam. Il Pompe Center mira ad essere un centro di esperti nella malattia di Pompe, che ha il compito attivo di generare, raccogliere e divulgare informazioni che considera importanti per il benessere dei pazienti e per la comprensione della malattia di Pompe dal punto di vista molecolare, clinico e terapeutico.  
<http://www.pompecenter.nl/en/?Home>
- **Sito web della Comunità Pompe:** [www.pompe.com](http://www.pompe.com) è il sito della comunità Pompe di Genzyme che offre informazioni molto comprensibili sulla malattia e sulle risorse e il supporto di cui si potrebbe aver bisogno per affrontare le sfide che ti si presenteranno.
- Linee Guida dell'American College di Genetica Medica (ACMG): Pompe Disease Diagnosis and Management Guidelines 2006. Vol. 8. No. 5. *Queste linee guida sono nate come supporto per specialisti e altri medici.*
- **BioMarin:** BioMarin sviluppa e commercializza biofarmaci per malattie gravi.  
<http://www.bmrn.com/about-us/index.php>
- **Powell Gene Therapy Center:** La missione principale del Gene Therapy Center dell'Università della Florida è di fondere la ricerca genetica molecolare e la sanità per sviluppare nuove strategie terapeutiche per trattare le malattie dell'uomo che coinvolgono trasferimenti genici. La terapia genica è una progressione logica e naturale degli ultimi 20 anni di ricerca nel campo della genetica e della biologia molecolare.
- **Amicus Therapeutics:** è un'azienda biofarmaceutica focalizzata sulla scoperta, sviluppo e commercializzazione di small molecule, nuovi farmaci orali per il trattamento di un tipo di malattie genetiche, conosciuti come chaperoni farmaceutici. <http://www.amicustherapeutics.com/default.asp>.

*La presente pubblicazione si prefigge di fornire informazioni generali sul tema trattato. Viene distribuita come servizio pubblico erogato dall' IPA - International Pompe Association, fermo restando che l'IPA non si impegna a fornire prestazioni mediche o altri servizi professionali. La medicina è una scienza in costante evoluzione. L'errore*

## I PROGRESSI MEDICI NELLA MALATTIA DI POMPE (CONTINUA)

*umano e i cambiamenti della prassi medica non consentono di garantire la precisione di materiali che trattano una materia così complessa. Le presenti informazioni devono essere pertanto confermate da altre fonti, in particolare da quella medica.*

Tradotto da **AIG** - Associazione Italiana Glicogenosi [www.aig-aig.it](http://www.aig-aig.it)

- 
1. [http://www.myozyme.com/patients/what\\_is\\_myozyme.aspx](http://www.myozyme.com/patients/what_is_myozyme.aspx)
  2. [http://www.myozyme.com/patients/what\\_is\\_myozyme.aspx](http://www.myozyme.com/patients/what_is_myozyme.aspx)
  3. [http://www.myozyme.com/patients/what\\_is\\_myozyme/enzyme\\_replacement\\_therapy\\_and\\_myozyme.aspx](http://www.myozyme.com/patients/what_is_myozyme/enzyme_replacement_therapy_and_myozyme.aspx)
  4. Zhu et al., Mol Ther, 2009, 17, 954-963
  5. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01288027?term=Myozyme&rank=12>
  6. <http://www.pharmpro.com/news/2010/08/agencies-and-organizations-BioMarin-Receives-Orphan-Drug-Designation/>
  7. <http://www.apjohnventures.com/documents/ZyStorPR3Q09.pdf>
  8. <http://www.pharmpro.com/news/2010/08/agencies-and-organizations-BioMarin-Receives-Orphan-Drug-Designation/>
  9. <http://www.amicustherapeutics.com/about/profile.asp>
  10. <http://www.amicustherapeutics.com/technology/pharmacologicalchaperones.asp>
  11. <http://ir.amicustherapeutics.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=555245>
  12. Human Genome Project (HGP)  
[http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/home.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml)
  13. Pompe Disease Gene Therapy: Human Molecular Genetics, 2011 (Apr16, 2011)
  14. Science Daily <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/01/100126101409.htm>
  15. Science Daily <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/01/100126101409.htm>
  16. Understanding Clinical Trials: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>