



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

# Elevidys

Parere negativo per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne

Autore: Martina Giacon

Revisore: Michela Campolo

Settembre 2025

**Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco Elevidys (delandistrogene moxeparvovec) per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne nei bambini deambulanti di età compresa tra i 3 e i 7 anni.**

### **Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione**

Il principio attivo di Elevidys, designato come medicinale orfano nel febbraio 2020, è il delandistrogene moxeparvovec. Il farmaco utilizza un vettore virale adeno-associato (AAV) per introdurre nei muscoli scheletrici e nel muscolo cardiaco il gene che codifica una forma troncata della distrofina (micro-distrofina), che, pur essendo più corta della distrofina naturale, è funzionale e contribuisce a stabilizzare la membrana muscolare, con l'obiettivo di rallentare la progressione della malattia.

### **Descrizione della patologia e delle alternative disponibili**

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una malattia genetica rara, a trasmissione *X-linked* recessiva, causata da mutazioni nel gene *DMD* localizzato sul cromosoma Xp21.2. Questo gene, uno tra i più estesi del genoma umano, codifica per la distrofina, una proteina citoscheletrica fondamentale per l'integrità del sarcolemma durante la contrazione. Le mutazioni (delezioni, duplicazioni, mutazioni puntiformi) causano l'assenza o una marcata riduzione della distrofina e disgregazione del complesso distrofina-glicoproteico (*dystrophin-glycoprotein complex*, DGC), che collega il citoscheletro alla matrice extracellulare. L'assenza funzionale della distrofina rende la membrana muscolare fragile e permeabile, alterando l'omeostasi del calcio, aumentando il danno ossidativo e attivando vie di morte cellulare. Col tempo, la risposta rigenerativa muscolare si esaurisce, con sostituzione delle fibre muscolari da parte di tessuto fibroso e adiposo, tipico delle fasi avanzate della malattia. L'esordio si verifica tipicamente nella prima infanzia, con debolezza muscolare prossimale simmetrica e difficoltà nella deambulazione, corsa, salita delle scale e sollevamento da terra. La debolezza peggiora progressivamente, fino alla perdita della deambulazione che avviene solitamente entro i 12 anni. Le complicanze comprendono cardiomiopatia dilatativa, insufficienza respiratoria, scoliosi e deformità ortopediche. Senza terapie avanzate, la sopravvivenza è limitata alla seconda o terza decade di vita. Attualmente, non esiste una cura definitiva; la gestione clinica è multidisciplinare e mira a rallentare la progressione, prevenire complicanze e migliorare la qualità della vita. Il trattamento standard si basa sull'uso di glucocorticoidi, come il vamorolone, ma anche prednisone, prednisolone o deflazacort (farmaci di uso consolidato inseriti negli elenchi della L.648/96), che ritardano la perdita della deambulazione e preservano la funzione muscolare, respiratoria e cardiaca. La terapia cardiovascolare include ACE-inibitori e beta-bloccanti. Ataluren era indicato in Europa per la malattia causata da mutazioni non senso, tuttavia, il rinnovo dell'autorizzazione condizionata non è stato concesso da EMA, per la mancata conferma dell'efficacia del farmaco. Givinostat, un inibitore dell'istone deacetilasi, migliora la rigenerazione muscolare e riduce la fibrosi. Terapie di *exon skipping* basate su oligonucleotidi antisense (eteplirsen, golodirsen, viltolarsen) sono approvate da FDA, ma non da EMA, in alcuni casi per insufficienti evidenze a supporto (eteplirsen, drisapersen). Infine, l'*editing* genomico con CRISPR/Cas9 rappresenta una potenziale cura, attualmente confinata alla fase preclinica o a *trial* sperimentali iniziali.

### **Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione**

L'azienda ha presentato i risultati dello studio clinico di fase III EMBARK (NCT05096221), uno studio multinazionale, randomizzato e in doppio cieco, condotto su 125 bambini deambulanti affetti da

DMD, di età compresa tra 4 e 7 anni. I partecipanti hanno ricevuto una singola infusione di Elevidys o di placebo, con l'obiettivo di valutare l'efficacia del farmaco nel migliorare la funzione motoria a 12 mesi. L'indicatore principale di efficacia era rappresentato dalla variazione del punteggio nella *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA), una scala clinica standardizzata che misura le capacità motorie nei bambini con DMD, con punteggi che vanno da 0 a 34. Dopo 12 mesi di *follow-up*, lo studio non ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo di Elevidys rispetto al placebo. Sebbene entrambi i gruppi abbiano mostrato lievi miglioramenti nei punteggi NSAA, la differenza media tra i due gruppi è stata di 0.65 punti, un valore non statisticamente significativo e potenzialmente attribuibile al caso. Inoltre, pur osservandosi in molti pazienti trattati con Elevidys l'espressione di una forma troncata della distrofina, i livelli di questa proteina non sono risultati correlabili a un miglioramento delle capacità motorie. L'azienda ha anche presentato analisi relative a un sottogruppo di pazienti che sembravano rispondere meglio al trattamento ma neanche in questo caso è stato possibile dimostrare in modo chiaro l'efficacia clinica del farmaco.

### Bibliografia

- EMA. Elevidys. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elevidys>
- Vaillend C, et al. Duchenne muscular dystrophy: recent insights in brain related comorbidities. *Nat Commun.* 2025 Feb 3;16(1):1298. doi: 10.1038/s41467-025-56644-w.
- Venugopal, V., & Pavlakis, S. (2023, July 10). *Duchenne Muscular Dystrophy*. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from
- Sarvutiene J, et al. Advances in Duchenne Muscular Dystrophy: Diagnostic Techniques and Dystrophin Domain Insights. *Int J Mol Sci.* 2025 Apr 10;26(8):3579. doi: 10.3390/ijms26083579.
- Mendell JR, et al. AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial. *Nat Med.* 2025 Jan;31(1):332-341. doi: 10.1038/s41591-024-03304-z.