

## Report Sessione 8: **Migliorare la salute muscolare, contrastare l'infiammazione e la fibrosi**

*L'ottava e ultima sessione scientifica della XIX edizione della Conferenza Internazionale sulla distrofia muscolare di Duchenne e Becker si è tenuta il pomeriggio di domenica 20 febbraio (al seguente [link](#) la diretta, al tempo 2:38:35). Si tratta di una sessione sulle strategie terapeutiche che mirano a contrastare i difetti molecolari e cellulari che si susseguono nei muscoli quando la distrofina è assente o deficitaria ed è articolata in sei interventi*

### **Aggiornamenti su vamorolone nella Duchenne - Eric Hoffman, ReveraGen BioPharma**

Durante l'ottava sessione il Professor Eric Hoffman, CEO di ReveraGen BioPharma, ha presentato gli ultimi aggiornamenti sull'uso di vamorolone nella distrofia muscolare di Duchenne. Ha cominciato il suo intervento con un confronto tra i vantaggi e gli svantaggi dell'uso degli steroidi. È noto che gli steroidi migliorano la forza muscolare e la mobilità, ritardano la perdita della deambulazione, riducono il rischio di scoliosi e stabilizzano la funzione respiratoria. D'altra parte, è noto che gli stessi steroidi causano un aumento di peso, possono determinare una maggiore fragilità ossea, una diminuzione della crescita, l'aspetto *cushingoide* (o a luna piena) del viso, una soppressione immunitaria e dei cambiamenti del comportamento. Il beneficio dei glucocorticoidi è quindi evidente, ma gli svantaggi non sono da sottovalutare. Il vamorolone fa parte di una nuova classe di corticosteroidi, concepita per avere gli stessi benefici ma con meno effetti avversi. Tra il vamorolone e i corticosteroidi c'è soltanto una piccola differenza a livello molecolare (un atomo di ossigeno sostituito da uno di idrogeno) ma, a causa di questo cambiamento, la molecola si lega a un recettore diverso sulle cellule, mantenendo gli stessi effetti antinfiammatori e riducendo potenzialmente molti effetti collaterali associati agli steroidi. In uno studio di fase 2a in aperto già pubblicato, è stato valutato il trattamento con vamorolone a due settimane, sei mesi, diciotto e trenta mesi. Il trattamento a due settimane ha mostrato un'azione antinfiammatoria con una diminuzione di alcuni biomarcatori tipicamente associati agli steroidi. Il trattamento a sei mesi ha consentito miglioramenti, correlati con la dose, nella funzionalità muscolare rispetto al gruppo a dose inferiore e al gruppo di controllo. Il trattamento a diciotto mesi ha evidenziato un miglioramento continuo della funzionalità motoria rispetto al basale e il trattamento a trenta mesi è stato da poco pubblicato. In sintesi i dati dello studio di fase 2a dimostrano che all'aumentare della dose, migliorano i benefici indotti dal vamorolone.

I risultati dello studio di fase 2a in aperto mostrano inoltre che il tempo per correre/camminare (TTRW) e il tempo per arrampicarsi (TTCLIMB) erano simili quando si confrontavano i corticosteroidi con il vamorolone, mentre il tempo per alzarsi in piedi (TTSTAND) era più elevato per i pazienti in trattamento con corticosteroidi rispetto a quelli con vamorolone.

Una significativa differenza tra i due trattamenti riguarda l'altezza, i corticosteroidi bloccano la crescita mentre questo fenomeno non è stato osservato nel gruppo trattato con vamorolone. Il vamorolone ha inoltre dimostrato essere migliore per la conservazione della densità ossea.

Il professor Hoffman ha poi parlato dello studio clinico VBP15-004 di fase 2b in doppio cieco in cui due dosaggi di vamorolone vengono confrontati con placebo e prednisone. Lo studio consiste in un periodo di trattamento iniziale di 24 settimane, seguito da un periodo di transizione di quattro settimane e da un secondo periodo di trattamento di 20 settimane. Nelle prime 24 settimane sono stati somministrati due diversi dosaggi di vamorolone, prednisone a un unico dosaggio o il placebo. Durante il secondo periodo di trattamento, tutti i pazienti hanno ricevuto uno dei due dosaggi di vamorolone. Successivamente sono stati reclutati 121 pazienti *naïve* agli steroidi (che non hanno mai ricevuto questo trattamento). Durante il periodo di studio di 24 settimane l'endpoint primario è stato il tempo per alzarsi in piedi (TTSTAND) e, rispetto al placebo, entrambe le dosi di vamorolone hanno ottenuto risultati migliori. Questo è stato anche il caso del test del cammino dei 6 minuti (6MWT) e della velocità del tempo di corsa/camminata (TTRW). Inoltre, lo studio ha valutato altri endpoint esplorativi di efficacia come il tempo per salire 4 gradini (TTCLIMB) e il cambiamento del punteggio della North Star Ambulatory Assessment (NSSA), che sono entrambi migliorati rispetto ai pazienti trattati con placebo. Il confronto di tutti i gruppi mostra che sia vamorolone che prednisone hanno benefici molto simili. In questo confronto la dose più alta sembra

funzionare meglio. Per altri marcatori rilevanti, come l'altezza e i biomarcatori ossei, il prednisone sembra invece fornire prestazioni peggiori. Durante il periodo delle 24 settimane il prednisone ha mostrato una riduzione dei biomarcatori ossei e i pazienti trattati con prednisone per sei mesi hanno mostrato una velocità di crescita ridotta rispetto al basale. Questo effetto è stato bloccato somministrando agli stessi pazienti vamorolone per 6 mesi, ripristinando parzialmente la velocità di crescita. Il trattamento con vamorolone mette in evidenza minori effetti avversi clinicamente rilevanti che sono tipicamente associati ai corticosteroidi rispetto al prednisone a 24 settimane.

In sintesi, il vamorolone è oggetto di studio nella DMD come steroide alternativo con effetti avversi inferiori associati al suo uso. Il farmaco è sicuro e ben tollerato, i medici segnalano meno eventi avversi clinicamente rilevanti, una normale curva di crescita e valori migliori dei biomarcatori ossei, ma anche una riduzione del disturbo dell'umore.

### **ATL1102, agire sull'infiammazione nella DMD e aggiornamenti sullo sviluppo clinico - Annabell Leske, Antisense Therapeutics**

Annabell Leske è la Clinical Operations Manager di Antisense Therapeutics, *biotech* australiana che ha attualmente una molecola in sperimentazione per la distrofia muscolare di Duchenne: ATL1102.

Una progressione più grave e rapida della DMD è stata associata a pazienti che hanno livelli più elevati di un tipo di cellule denominate CD49d che sono, in parte, responsabili dell'infiammazione cronica dei muscoli. ATL1102 è un oligonucleotide antisense che inibisce l'espressione di CD49d, riducendo l'infiammazione e promuovendo un effetto benefico sulla progressione della patologia. ATL1102 è stato valutato in uno studio di fase 2a della durata di 24 settimane in 9 pazienti DMD non deambulanti, il trattamento è risultato sicuro e ben tollerato. ATL1102 ha inoltre mostrato numerosi effetti benefici sulla struttura e sulla forza muscolare, sulla stabilizzazione, sulla progressione e sulla conservazione della massa muscolare funzionale. Sulla base di questi miglioramenti, lo sviluppo clinico di ATL1102 sta proseguendo con uno studio di fase 2b/3. Lo studio sarà randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e coinvolgerà pazienti con distrofia muscolare di Duchenne non deambulanti. Sarà condotto in nove paesi europei – Belgio, Bulgaria, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Spagna, Turchia e Regno Unito – con circa 30 siti di sperimentazione clinica che parteciperanno allo studio. Lo studio dovrebbe iniziare a metà del 2022. A tutti i partecipanti che completano il periodo di trattamento, sulla base del presupposto di una sicurezza accettabile, verrà offerto di partecipare a uno studio di estensione in aperto con ATL1102. Verranno inclusi 114 partecipanti ai quali sarà somministrato ATL1102 a due diversi dosaggi (25 o 50 mg/kg) o placebo. Il farmaco sarà somministrato settimanalmente con un'iniezione sottocutanea presso il centro clinico oppure a domicilio per 52 settimane. Se i partecipanti non proseguiranno con lo studio in aperto, passeranno attraverso un follow-up di 68 settimane. Per entrare in questo studio, i pazienti con DMD non deambulanti devono avere un'età compresa tra i 10 e i 18 anni con un peso di almeno 25 kg e un punteggio iniziale della scala PUL 2.0 maggiore o uguale a 2. I partecipanti non possono essere in terapia con corticosteroidi durante lo studio oppure potranno partecipare se la terapia è iniziata almeno sei mesi prima della prima dose ed è rimasta stabile per 3 mesi. Inoltre, i pazienti dovrebbero essere in grado di eseguire test di funzionalità respiratoria in modo ripetibile e affidabile e avere una funzionalità respiratoria sufficiente e una funzionalità cardiaca stabile. Gli obiettivi principali dello studio saranno valutare l'effetto sulla funzionalità e sulla performance muscolare, insieme alla sicurezza e all'efficacia della molecola.

### **Aggiornamento studi clinici in DMD con Givinostat - Paolo Bettica, Italfarmaco**

Il Dott. Paolo Bettica (Chief Medical Officer di Italfarmaco) ha presentato i risultati dello studio a lungo termine in aperto con givinostat per i pazienti con distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e il disegno dello studio clinico di fase 3 i cui risultati sono attesi per giugno di quest'anno. Givinostat è un inibitore dell'istone deacetilasi (HDAC) in grado di contrastare gli effetti causati dalla mancanza di distrofina, come fibrosi, deposizione di tessuto adiposo e declino della forza muscolare. I risultati dello studio di fase 2, già pubblicati, hanno dimostrato che givinostat, in combinazione con i corticosteroidi, può ridurre la deposizione di tessuto adiposo e l'atrofia muscolare dopo un anno di trattamento, risultato evidenziato nelle biopsie muscolari dei pazienti. I risultati sono stati poi riconfermati con la risonanza magnetica dove,

dopo due anni di trattamento, è stato dimostrato che l'infiltrazione di grasso e l'atrofia muscolare erano minori nei pazienti trattati con givinostat rispetto al gruppo di controllo. E' importante ricordare inoltre che avendo studiato givinostat in diverse patologie, è disponibile una mole importante di dati sulla sicurezza: più di 600 pazienti esposti a givinostat in studi diversi e di questi circa 200 sono pazienti con DMD trattati con givinostat. Gli effetti collaterali più frequenti sono: diminuzione delle piastrine (si tratta di riduzioni lievi/moderate), diarrea, aumento dei trigliceridi nel sangue, dolore addominale e vomito, tutti questi effetti sono in gran parte gestibili dopo la riduzione della dose.

Il dottor Bettica ha fornito un aggiornamento degli studi, descrivendo i risultati dello studio a lungo termine in aperto con givinostat, in cui i ragazzi dello studio di fase 2 hanno proseguito il trattamento per un totale di oltre 7 anni di trattamento. Questo studio ha fornito ottimi risultati non solo sulla tollerabilità ma anche sull'efficacia del trattamento, sempre in combinazione con i corticosteroidi. In breve, questi risultati hanno suggerito che givinostat contribuisce al ritardo della progressione della patologia. In primo luogo, è stato notato un prolungamento della capacità di deambulazione dei pazienti trattati, con una media di 16 anni di età paragonata con la media di 13.5 anni osservata nei pazienti DMD in trattamento con steroidi provenienti dallo studio di storia naturale del Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG). In secondo luogo, i test di funzionalità polmonare hanno dimostrato che il tasso annuo di declino di due diversi parametri respiratori è stato significativamente ridotto: dal 4-6%, che è il tasso comune nei pazienti con DMD, allo 0% nel caso del Picco di Flusso Espiratorio (PEF%) e una riduzione media di 1.7% per la percentuale del predetto della Capacità Vitale Forzata (FVC%).

Lo studio di fase 3 (EPIDYS) è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in rapporto 2:1 ( i pazienti che ricevono il farmaco sono il doppio di quelli che ricevono il placebo). 179 pazienti sono stati reclutati per un trattamento di 18 mesi, con visite frequenti nei primi sei mesi per aggiustamenti nel dosaggio, seguite da visite ogni tre mesi fino al diciottesimo mese. La valutazione dei progressi del paziente è effettuata con diversi test funzionali (test dei 4 gradini, la NSAA, 6MWT), viene inoltre misurata la forza e, attraverso la risonanza magnetica, viene esaminata la percentuale di infiltrazione di grasso al basale, a dodici mesi e a 18 mesi. I risultati saranno resi noti nell'estate di quest'anno e i pazienti potranno scegliere di proseguire il trattamento in uno studio in aperto fino all'eventuale approvazione di givinostat sul mercato.

### **Aggiornamenti sugli studi clinici con pamrevlumab nella Duchenne - Ewa Carrier, FibroGen**

Ewa Carrier – Direttore Esecutivo dello Sviluppo Clinico dell'azienda - ha presentato gli ultimi aggiornamenti su pamrevlumab. Il rationale di pamrevlumab si basa sull'idea che la fibrosi e il fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF) contribuiscano alla debolezza tipica di questa patologia. Brevemente, il CTGF guida la differenziazione dei miofibroblasti (sono particolari cellule del tessuto connettivo) e può indurre la fibrosi durante il rimodellamento dei tessuti. La neutralizzazione del fattore può quindi diminuire la fibrosi. Pamrevlumab è un anticorpo monoclonale umano che si lega al CTGF per neutralizzarlo. Nella DMD, i muscoli dei pazienti spesso vanno incontro a una graduale fibrosi e mostrano una forza ridotta che quindi contribuisce alla debolezza e alle lesioni muscolari. L'effetto di pamrevlumab è testato nello studio clinico LELANTOS-2, trial di fase 3 globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in combinazione con corticosteroidi sistemici in 70 pazienti deambulanti di età compresa tra i 6 e i 12 anni. L'obiettivo dello studio è valutare l'efficacia e la sicurezza di pamrevlumab somministrato con una dose di 35 mg/kg di peso corporeo mediante un'infusione endovenosa ogni 2 settimane per 52 settimane. Ciò significa che i pazienti ricevono 27 infusioni nel corso dello studio.

Oltre a una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne confermata geneticamente, i criteri di inclusione nel trial includono:

- età 6 -12 anni
- percentuale media di capacità vitale forzata (FVC) superiore al 45%
- assunzione di una dose stabile di corticosteroidi per un minimo di 6 mesi prima dello screening, senza variazioni sostanziali della dose per un minimo di 3 mesi

- I pazienti devono essere in grado di completare il test del cammino dei 6 minuti
- I pazienti devono essere in grado di alzarsi da terra in meno di 10 secondi senza aiuto
- I pazienti devono essere in grado di sottoporsi a un test di risonanza magnetica per gli arti inferiori

I criteri di esclusione per questo studio sono: gravi danni cognitivi del paziente, come autismo grave o deterioramento cognitivo, esposizione a qualsiasi farmaco sperimentale nei 30 giorni precedenti lo screening, asma o altre patologie polmonari, altre patologie significative e anomalie cardiache funzionali.

L'obiettivo primario di questo studio è la valutazione della funzionalità motoria mediante la North Star Ambulatory Assessment (NSAA) e il confronto della variazione di questo parametro dal basale fino alla cinquantaduesima settimana di trattamento. Gli obiettivi secondari includono la valutazione di altri parametri, tutti confrontati dal basale alla cinquantaduesima settimana: cambiamenti nella velocità di salita dei 4 gradini, cambiamenti nel test di camminata/corsa di 10 metri, cambiamenti nel tempo per alzarsi in piedi e perdita della deambulazione.

I siti di sperimentazione clinica per questo studio hanno sede in 11 paesi con un massimo di 65 siti di cui 45 attualmente attivati. Questi siti includono 30 centri negli Stati Uniti, 7 in Italia, 7 nel Regno Unito, 6 in Cina, 3 in Belgio, 3 in Francia, 2 nei Paesi Bassi, 2 in Australia, 2 in Spagna, 2 in Canada, 1 in Austria.

### **Il trial FIGHT DMD – uno studio sponsorizzato dalla FDA per agire sulla cardiomiopatia associata alla DMD - Ines Macias-Perez, Cumberland Pharmaceuticals**

Ifetroban è un potente antagonista selettivo del recettore per il trombossano (metabolita che esercita un'azione aggregante sulle piastrine e stimola inoltre la contrazione della muscolatura liscia delle pareti arteriose). Ifetroban - inizialmente sviluppato come agente anticoagulante e successivamente acquisito dalla Cumberland Pharmaceuticals - legandosi al recettore, è 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 27 studi clinici applicati a patologie diverse e in più di 1400 individui tra pazienti e volontari sani. Lo studio clinico di fase 2 (FIGHT DMD) è randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con dose multipla e mira a valutare la sicurezza, la farmacocinetica e l'efficacia di due dosaggi di ifetroban somministrato per via orale in pazienti DMD. I criteri di inclusione includono pazienti di età superiore ai 7 anni con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, deambulanti e non deambulanti, con una funzionalità cardiaca stabile negli ultimi 12 mesi. La frazione di eiezione ventricolare sinistra deve essere del 35% o superiore e il danno miocardico deve essere evidenziato attraverso una risonanza magnetica con contrasto. Possono essere inclusi pazienti in trattamento stabile con corticosteroidi orali da otto settimane o pazienti che non assumono corticosteroidi da almeno 30 giorni. Inoltre, sono consentiti i farmaci approvati per l'exon skipping dalla FDA, gli ACE-inibitori, i beta-bloccanti (BB), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB) e gli antagonisti del recettore dell'aldosterone (ARA). I criteri di esclusione sono: disturbi emorragici noti o un trattamento anticoagulante nelle 2 settimane precedenti l'ingresso nello studio, allergia al mezzo di contrasto o insufficienza renale nota e dispositivi non compatibili con la risonanza magnetica. Questo farmaco deve essere assunto per via orale e a digiuno. Lo studio mira a valutare due dosaggi in 48 ragazzi che saranno suddivisi in due gruppi: un primo gruppo di 24 pazienti con cardiomiopatia in stadio precoce e un secondo gruppo di 24 pazienti con cardiomiopatia in uno stadio più avanzato.

### **CAP-1002, una terapia per il trattamento dei pazienti DMD non deambulanti - Linda Marban, Capricor Therapeutics**

Linda Marban è presidente e CEO di Capricor Therapeutics negli Stati Uniti. La dottoressa Marban ha presentato CAP-1002, una terapia cellulare innovativa basata sulla somministrazione di cellule staminali cardiache isolate dal muscolo cardiaco donato mediante un metodo sviluppato da Capricor. Questa terapia agisce non per attecchimento delle cellule staminali, ma per secrezione di fattori con proprietà antinfiammatorie e rigenerative contenute all'interno di vescicole chiamate esosomi, che agiscono sulle cellule muscolari.

La terapia è rivolta ai pazienti con DMD che hanno perso la deambulazione e che hanno una cardiomiopatia accertata. Si è visto che il trattamento migliora la cardiomiopatia associata alla DMD e aiuta a riparare e ripristinare il muscolo scheletrico stabilizzandone il declino. L'azienda ha valutato il trattamento in due studi clinici conclusi, un trial di fase 1/2 e uno di fase 2 e si appresta ad avviare un trial di fase 3. Lo studio clinico, di fase 1/2, randomizzato e in aperto, ha incluso 25 pazienti in terapia stabile con corticosteroidi che hanno ricevuto un'iniezione intracoronarica con 75 milioni di cellule. I risultati hanno mostrato una riduzione del tessuto cicatriziale cardiaco e un miglioramento della funzionalità a 6 e 12 mesi, insieme a un miglioramento delle prestazioni degli arti superiori.

Lo studio clinico di fase 2 (HOPE-2) randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo è stato condotto in X pazienti con DMD con ridotta funzionalità muscolare scheletrica, non deambulanti o vicini alla fase di non deambulazione. Ai partecipanti sono stati somministrati 150 milioni di cellule ogni tre mesi mediante una iniezione endovenosa. Quasi nessun effetto collaterale è stato osservato. Il trattamento ha portato a un miglioramento della funzionalità degli arti superiori rispetto al placebo e anche a un miglioramento del danno muscolare cardiaco e della funzionalità cardiaca e respiratoria.

Lo studio clinico di fase 3 (HOPE-3) è un trial randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che sta per avere inizio su 70 pazienti DMD non deambulanti. Un'estensione in aperto sarà disponibile dopo lo studio per i pazienti reclutati ancora eligibili.

*A cura dell'Ufficio Scientifico di Parent Project aps e delle dottorande del progetto europeo Renoir - Filipa Timoteo Ferreira, Cristina Rodríguez Gutiérrez, Emilia Skafida e Sarah Willems (<https://renoir-itn.eu/>)*