

Sessione 7: gli studi clinici nella distrofia muscolare di Becker

Si è svolta nel pomeriggio dell'ultima giornata della XIX Conferenza Internazionale la sessione dedicata agli studi clinici nella distrofia muscolare di Becker che ha visto la presentazione di tre studi clinici. Gli interventi di questa interessante sessione possono essere riascoltati collegandosi al seguente link a partire dal minuto 1:03:45 : <https://www.youtube.com/watch?v=3m6e93ifslw>

Il primo intervento della sessione è stato quello di **Sara Cazzaniga di Italfarmaco** che ha presentato i risultati dello studio clinico di fase 2 con **givinostat** nella BMD. Givinostat è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC), un enzima che regola l'espressione di alcuni geni fondamentali per il muscolo. Il deficit di distrofina presente sia nella Duchenne che nella Becker causa un aumento dell'attività di questo enzima che si traduce in un'alterata espressione dei geni che rispondono al suo controllo. Givinostat interviene su questo processo spegnendo l'attività delle HDAC e ripristinando la corretta espressione dei geni che controllano la rigenerazione muscolare. Il farmaco interviene quindi sui difetti secondari causati dal deficit della distrofina, come la sostituzione del muscolo con tessuto fibro-adiposo e la perdita di forza muscolare.

In seguito ai risultati incoraggianti osservati nello studio clinico di fase 2 con givinostat nella DMD, l'azienda ha avviato un trial clinico di fase 2 per valutare il farmaco anche nei pazienti con BMD. Lo studio ha coinvolto 51 pazienti BMD deambulanti tra i 18 e i 65 anni che hanno assunto il farmaco o il placebo in rapporto 2:1 (ogni 2 pazienti trattati con givinostat uno riceveva il placebo) per un periodo di 12 mesi. L'obiettivo principale del trial, ovvero dimostrare una differenza statisticamente significativa nel livello di fibrosi misurato dopo un anno di trattamento rispetto a inizio studio, non è stato purtroppo raggiunto. Le valutazioni delle biopsie eseguite a inizio e fine studio non hanno infatti evidenziato un cambiamento nella percentuale di tessuto fibroso presente nei muscoli dei partecipanti che è rimasta inalterata sia nei pazienti trattati con il farmaco che in quelli che hanno ricevuto il placebo. Analizzando la percentuale di tessuto adiposo presente nei muscoli dopo un anno, si è tuttavia osservato che, contrariamente al gruppo dei pazienti trattati con il placebo dove questa percentuale aumentava, la stessa rimaneva inalterata nel gruppo dei pazienti trattati con givinostat e che la differenza tra i due gruppi era statisticamente significativa. Una differenza statisticamente significativa è stata inoltre rilevata anche nella valutazione del cambiamento nell'area contrattile dopo un anno di trattamento: stabile nei pazienti trattati con givinostat, diminuita in quelli che hanno ricevuto il placebo. Rispetto ai test che valutano la forza e la funzionalità muscolare, non sono stati evidenziati cambiamenti in nessuno dei due gruppi a distanza di 12 mesi. Rispetto alla sicurezza, non ci sono stati eventi avversi seri; gli effetti collaterali osservati sono stati eventi gastrointestinali, la diminuzione delle piastrine e un aumento dei trigliceridi.

I risultati raccolti evidenziano un'ampia variabilità dei pazienti in entrambi i gruppi e uno sbilanciamento tra i due gruppi al basale che potrebbero aver contribuito all'assenza di un risultato nella valutazione della percentuale di fibrosi a un anno di trattamento. La progressione più lenta della patologia potrebbe inoltre spiegare l'assenza di dati favorevoli nelle valutazioni funzionali. Fanno invece ben sperare i dati delle risonanze magnetiche sulla sostituzione adiposa e la valutazione dell'area contrattile. L'azienda sta proseguendo la valutazione di tutti i dati raccolti nello studio e sta pianificando un incontro con le Autorità Regolatorie in USA e in Europa per definire lo sviluppo di givinostat nella BMD.

A seguire la professoressa **Elena Pegoraro** del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Padova ha presentato lo studio clinico con **vamorolone** nella distrofia muscolare di Becker. Vamorolone è un analogo dei glucocorticoidi, sviluppato con l'obiettivo di ottenere un trattamento con efficacia paragonabile agli steroidi in uso ma con effetti collaterali minori. È noto infatti che l'attività antinfiammatoria esercitata dai glucocorticoidi ha un impatto sulla funzionalità motoria cardiaca e respiratoria e rallenta la progressione della patologia nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne. Accanto a questi significativi benefici, ci sono tuttavia anche effetti collaterali comuni nei pazienti che rendono difficile il trattamento con questi farmaci e che ne scoraggiano l'impiego nel caso della BMD.

I risultati degli studi clinici condotti con vamorolone nei pazienti DMD indicano che il trattamento ha un'efficacia confrontabile ai glucocorticoidi ed effetti collaterali inferiori e si è pertanto stabilito di valutare l'impiego del farmaco anche nei pazienti BMD attraverso l'avvio di uno studio pilota di fase 2.

Il trial sarà randomizzato, in doppio cieco e controllato con il placebo e valuterà la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di vamorolone somministrato oralmente al dosaggio di 500mg/giorno per 24 settimane. Lo studio coinvolgerà 39 pazienti BMD deambulanti, tra 18 e 65 anni che non dovranno essere in trattamento con glucocorticoidi o altri farmaci anti infiammatori da almeno 3 mesi. I partecipanti saranno suddivisi nel gruppo che riceverà vamorolone o in quello che assumerà il placebo in rapporto 2:1 (ogni due pazienti trattati con vamorolone uno riceverà il placebo). Al termine delle 24 settimane di trattamento e in base ai risultati raccolti, si stabilirà se sarà possibile consentire la prosecuzione del trattamento con vamorolone ai partecipanti attraverso un programma di accesso allargato o se procedere verso una graduale sospensione della somministrazione. Lo studio inizierà negli USA ma si svolgerà anche in Italia presso il centro clinico diretto dalla professoressa Pegoraro.

L'intervento conclusivo della sessione è stato quello di **Joanne Donovan di Edgewise** che ha fornito un aggiornamento sul programma di sviluppo con **EDG-5506** nella BMD. EDG-5506 è una piccola molecola innovativa che mira a proteggere il muscolo sia nella BMD che nella DMD dai danni indotti dalla contrazione.

In condizioni normali, infatti, l'interazione della distrofina con una rete di proteine coinvolte nel meccanismo di contrazione delle fibre muscolari, permette di distribuire lo stress associato alla contrazione della singola fibra lungo l'intero muscolo. Quando la distrofina è assente o presente in quantità ridotte, questa possibilità viene meno e le fibre muscolari subiscono lo stress causato dalle contrazioni ripetute danneggiandosi. Il risultato è la sostituzione della fibra con tessuto adiposo e fibroso e la perdita della funzionalità muscolare. La strategia con EDG-5506 mira a modulare una delle proteine coinvolte nella contrazione con l'obiettivo di stabilizzare le fibre muscolari anche quando la distrofina è presente in quantità ridotte o è assente.

Studi condotti nei modelli animali distrofici hanno indicato che il trattamento con EDG-5506 consente di proteggere le fibre muscolari e di prevenire il manifestarsi del danno a lungo termine. L'azienda ha inoltre concluso uno studio clinico di fase 1 che ha inizialmente coinvolto volontari sani e, in un secondo momento, sette pazienti BMD. I risultati di questo studio hanno evidenziato che la somministrazione di EDG-5506 per 2 settimane nei volontari sani adulti è ben tollerata e associata a effetti collaterali lievi come vertigini e sonnolenza. EDG-5506 può essere somministrata sotto forma di pasticca che viene assorbita facilmente, può essere assunta una volta al giorno in concomitanza o indipendentemente dai pasti e si concentra nei muscoli. La valutazione del trattamento nei 7 pazienti BMD che hanno preso parte allo studio ha evidenziato un profilo di sicurezza simile a quello osservato nei volontari e una rapida diminuzione dei biomarcatori del danno muscolare dopo due settimane di somministrazione. I pazienti BMD che hanno partecipato al trial stanno continuando ad assumere EDG-5506 attraverso uno studio a lungo termine in aperto e l'azienda prevede di iniziare un nuovo studio per pazienti BMD adulti deambulanti nella prima metà del 2022 e uno per pazienti DMD deambulanti nella seconda metà di quest'anno.

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/>)