

**Conferenza Annuale PPMD 2017  
sulla distrofia muscolare di Duchenne e Becker**

**Aggiornamenti sui trial clinici in corso e in avvio  
Parte 2**

*Quest'anno la Conferenza Internazionale PPMD, il Parent Project statunitense, si è svolta dal 29 giugno al 2 luglio a Chicago. Per quattro intense giornate si sono riunite famiglie, rappresentanti di associazioni di pazienti, clinici, ricercatori e aziende farmaceutiche per parlare di gestione clinica, ricerca e, soprattutto, di studi clinici. Come da tradizione, Parent Project Onlus ha partecipato a questo importante evento, come prezioso momento di confronto con la comunità scientifica internazionale e con le comunità di pazienti provenienti dai diversi Paesi nel mondo. È stata inoltre una preziosa occasione per fare il punto della situazione sui trial clinici e poter riportare alle famiglie italiane gli ultimissimi aggiornamenti su questo fronte.*

*In questo secondo report sono illustrati gli aggiornamenti degli studi clinici focalizzati a combattere l'infiammazione e la fibrosi, caratteristiche della distrofia muscolare di Duchenne e Becker, ad implementare la funzionalità muscolare agendo sui mitocondri o bloccando l'azione della miostatina.*

di Francesca Ceradini

### **Combattere l'infiammazione e la fibrosi**

Questa sessione è stata aperta da **Paolo Bettica** di **Italfarmaco** che ha illustrato gli aggiornamenti riguardo allo sviluppo di **givinostat** per la Duchenne. Givinostat è un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC) e agisce riattivando la corretta cascata di eventi cellulari e molecolari che permette al tessuto muscolare di rispondere al danno con un meccanismo rigenerativo. Il percorso di sviluppo clinico di questa molecola sperimentale, ad uso orale, per la Duchenne è iniziato nel 2013 e, ad oggi, Italfarmaco ha fornito i dati che dimostrano che givinostat è in grado di ridurre l'infiammazione e la fibrosi con un aumento della componente muscolare nei bambini Duchenne. Rispetto allo studio di estensione della fase 2, ancora in corso, Bettica ha mostrato dei nuovi dati che mostrano che givinostat ha un effetto anche sul declino della funzionalità respiratoria: questa rimane infatti costante durante i 3 anni di trattamento. L'altra importante notizia è invece che è appena stato avviato il **trial di fase 3** (denominato **Studio 48**) che sarà condotto su circa 200 pazienti Duchenne, deambulanti, di età compresa tra i 6 e i 17 anni e in trattamento stabile con steroidi. Lo studio sarà di tipo randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con un rapporto 2:1 (i pazienti che riceveranno il farmaco saranno il doppio di quelli che riceveranno il placebo), per la somministrazione del trattamento per 18 mesi. L'obiettivo del trial è di verificare gli effetti di givinostat sul tessuto muscolare a livello strutturale, mediante MRI, e a livello clinico con i test funzionali. Lo studio coinvolge 39 centri clinici in **Europa (Italia, Spagna, Regno Unito, Germania, Francia, Belgio, e Olanda), Stati Uniti e Canada**, ed è in fase di attivazione. I centri clinici coinvolti in **Italia** sono: Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Istituto Gaslini di Genova,

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, Policlinico Universitario di Messina.

A seguire, Eric Hoffman ha presentato gli studi con **vamorolone** (precedentemente noto come **VBP-15**), un possibile sostituto dei glucocorticoidi, sviluppato dalla Biopharma **ReveraGen**, che punta ad eliminare gli effetti collaterali legati all'assunzione del cortisone, mantenendone o migliorandone l'efficacia. È in corso uno **studio clinico di fase 2a**, in aperto, su 48 bambini Duchenne di età compresa tra i 4 e i 7 anni che non hanno mai assunto steroidi. Il trial valuterà diversi dosaggi della molecola per un periodo di 2 settimane ed è condotto in 12 centri clinici (Stati Uniti, Canada, Australia, UK, Svezia e Israele). Al termine di questo studio seguirà una fase di estensione, della durata di 6 mesi, durante la quale i partecipanti riceveranno il vamorolone al dosaggio riscontrato come ottimale. ReveraGen ha inoltre pianificato un trial **di fase 2b**, che sarà avviato ad ottobre 2017, che coinvolgerà 100 bambini Duchenne, sempre della fascia di età 4-7 anni che non hanno mai assunto steroidi. Lo studio sarà condotto in doppio cieco, controllato con placebo, e includerà un gruppo trattato con il prednisone. L'obiettivo è di valutare 3 diversi dosaggi di vamorolone per 6 mesi, stabilirne l'efficacia e determinare se è in grado di indurre meno effetti collaterali rispetto al prednisone. Il trial coinvolgerà 30 centri clinici in 10 Paesi, tra cui anche **l'Italia** con l'Istituto Carlo Besta di Milano, l'Università di Padova e il Policlinico Gemelli di Roma. Dopo questo studio è prevista una fase di estensione, di altri 6 mesi, in cui tutti i partecipanti assumeranno vamorolone. L'obiettivo di ReveraGen è, inoltre, di riuscire ad avviare entro il 2019 uno studio clinico che possa allargare il più possibile la fascia di età dei pazienti (dai bambini piccoli fino ai ragazzi di 18 anni). La progettazione dei trial di ReveraGen include sempre la consulenza della comunità dei pazienti Duchenne.

Una seconda molecola che mira a sostituire i farmaci glucocorticoidi è **edasalonexent** (precedentemente nota come **CAT-1004**), sviluppata da **Catabasis**, per cui gli studi preclinici hanno dimostrato la capacità di ridurre l'infiammazione e la fibrosi, rallentare la degenerazione muscolare e stimolare la rigenerazione. È attualmente in corso negli Stati Uniti uno **studio clinico di fase 2** (denominato **MoveDMD**) effettuato in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con edasalonexent per un periodo di 12 settimane. Sono stati arruolati 31 pazienti Duchenne, deambulanti, di età compresa tra i 4 e i 7 anni, non in trattamento con steroidi. I dati analizzati finora confermano la tollerabilità e la sicurezza della molecola sperimentale, non sono state osservate differenze evidenti nelle MRI eseguite sui pazienti trattati con edasalonexent ma è stato riportato un impatto positivo sulla funzionalità muscolare associato ad un rallentamento del declino funzionale. Al termine di questo studio tutti i partecipanti entrano possono entrare in una **fase di estensione**, già avviata a luglio 2016, della durata di 60 settimane per valutare il trattamento a lungo termine. I risultati preliminari dei dati a lungo termine saranno disponibili dopo l'estate e Catabasis spera di poter annunciare entro la fine del 2017 l'avvio di un trial di fase 3.

Agisce, invece, direttamente sulla fibrosi **pamrevlumab** (precedentemente noto come **FG-3019**), la molecola sviluppata dalla company americana **FibroGen** per bloccare l'azione del fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF), proteina che stimola la deposizione di tessuto fibrotico e riduce la capacità che ha il tessuto muscolare danneggiato di ripararsi. Studi preclinici condotti su topi modello per la distrofia muscolare hanno mostrato una riduzione del danno muscolare, della fibrosi e un aumento della funzionalità muscolare nei topi trattati. Studi clinici per valutare la sicurezza di pamrevlumab sull'uomo sono invece stati condotti su pazienti con patologie diverse dalla Duchenne, in totale 550 pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica o da tumore del pancreas. Questi studi indicano che la molecola è sicura e ben tollerata. FibroGen ha quindi avviato nel 2016, negli Stati

Uniti, un **trial di fase 2** su 22 pazienti Duchenne, non deambulanti, di età superiore ai 12 anni e in trattamento stabile con steroidi. Ad oggi sono stati reclutati 10 ragazzi DMD. Lo studio è in aperto, senza placebo, e ogni paziente riceve una somministrazione per via endovenosa di pamrevlumab ogni due settimane, per un totale di 52 settimane. Oltre alla sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica, lo studio esaminerà l'efficacia del trattamento valutando il suo effetto sulla forza muscolare e sulla funzionalità respiratoria e cardiaca. I pazienti Duchenne che alla fine delle 52 settimane mostreranno un rallentamento nel declino della funzionalità respiratoria potranno partecipare allo studio di estensione che andrà avanti per altre 26 settimane, raggiungendo così un periodo totale di trattamento di 78 settimane.

Un'altra molecola sperimentale che inibisce il processo fibrotico, e stimola la rigenerazione del tessuto muscolare, è **HT-100** – un alofuginone a lento rilascio ad uso orale - sviluppata da **Akashi Therapeutics**, una biotech americana fondata da rappresentanti di associazioni di pazienti di malattie rare e da biotecnologi di industrie farmaceutiche. Lo sviluppo clinico di HT-100 per la Duchenne ha avuto un percorso tortuoso dovuto alle ripetute interruzioni dei trial. Il primo studio clinico su pazienti DMD è stato avviato negli Stati Uniti a luglio 2013: un **trial di fase 1/2**, su 16 pazienti Duchenne deambulanti e non, con un'età compresa tra i 6 e i 20 anni. Lo studio è stato però interrotto a dicembre 2013 a causa di effetti collaterali importanti osservati in uno studio tossicologico condotto in parallelo con dosaggi elevati della molecola su modello animale. A giugno 2014, l'FDA (Food and Drug Administration, l'organo statunitense che si occupa della valutazione delle nuove terapie e dell'autorizzazione per l'immissione in commercio) ha dato il via libera per riprendere il trial che è stato poi nuovamente sospeso in seguito a un grave evento avverso, con un esito purtroppo fatale, per un bambino in trattamento con il dosaggio elevato di HT-100. Un'analisi di tutti i dati disponibili del trial e degli studi su animali modello ha evidenziato che l'effetto tossico della molecola sperimentale è scaturito dalla sua combinazione con il farmaco ondansetron, usato come antiemetico per nausea e vomito. Dopo un'ulteriore revisione, a marzo 2017 l'FDA ha annunciato che Akashi può riprendere lo sviluppo clinico di HT-100 per la Duchenne in maniera sicura con l'utilizzo di un nuovo protocollo, che esclude il possibile utilizzo di farmaci antiemetici e prevede la somministrazione della molecola ad un basso dosaggio. In conferenza, **Diana Escobar** di Akashi ha illustrato i dati ottenuti sui 16 pazienti che hanno eseguito il trattamento dai 10 ai 18 mesi evidenziando che HT-100 incrementa la forza e la funzionalità muscolare, migliora la funzionalità respiratoria e induce la produzione di utrofina. Sulla base di questi dati e della revisione del FDA Akashi avvierà, entro la fine del 2017, un piccolo **trial di fase 1/2** (denominato **HALO-DMD-04**), della durata di 21 giorni e che coinvolgerà un solo centro negli Stati Uniti, su 6 pazienti Duchenne, deambulanti e non, per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di HT-100 a basso dosaggio. Per l'arruolamento, verrà data la priorità ai pazienti che hanno partecipato allo studio precedente. Se tutto andrà bene, Akashi proseguirà con lo studio clinico di **fase 2 HALO-DMD-05**, della durata di un anno, per valutare la sicurezza e l'efficacia di HT-100. Il trial sarà di tipo randomizzato e controllato con placebo, ma i dettagli dello studio, i criteri di arruolamento e le tempistiche non sono ancora note.

I diversi approcci presentati finora mirano al miglioramento della funzionalità del tessuto muscolare scheletrico in prima battuta e poi, se possibile, anche a quello del tessuto cardiaco. Linda Marban, di **Capricor Therapeutics**, ha invece illustrato gli aggiornamenti riguardo l'innovativa strategia denominata **CAP-1002** sviluppata per agire direttamente sul cuore. Si tratta di una terapia basata sulla somministrazione di cellule staminali cardiache, derivate dal cuore di un donatore, le quali non agiscono integrandosi nel tessuto cardiaco ma secernendo una serie di fattori (RNA e proteine) che



regolano l'espressione di geni coinvolti nell'inibizione dell'infiammazione e della fibrosi del tessuto cardiaco e nella stimolazione della sua rigenerazione. Attualmente è in corso negli Stati Uniti uno **studio clinico di fase 1/2** (denominato **HOPE-Duchenne**) su 25 ragazzi Duchenne, sia deambulanti che non, di età superiore ai 12 anni e con una cardiomiopatia accertata. Il trial è di tipo randomizzato in aperto, della durata di un anno; CAP-1002 è somministrato con una singola dose per infusione nelle arterie coronarie nella metà dei pazienti arruolati, l'altra metà rappresenta il gruppo di controllo. L'obiettivo dello studio è di valutare la sicurezza del trattamento sperimentale e la sua efficacia rispetto alla presenza di tessuto fibrotico nel cuore, e alla funzionalità cardiaca e muscolare. I risultati preliminari, relativi ai primi 6 mesi di trattamento, hanno mostrato che CAP-1002 è sicuro, ben tollerato, e induce una riduzione della fibrosi cardiaca. Quest'ultimo dato è correlato a un effetto significativo sul miglioramento della funzionalità cardiaca. Gli effetti benefici non sono stati osservati solo per il tessuto cardiaco ma, in maniera molto evidente, anche per quello muscolare scheletrico con un miglioramento della funzionalità degli arti superiori. Un punto critico è che l'effetto del trattamento comincia a diminuire già dopo 3 mesi dall'infusione, indicando che per futuri eventuali studi sarà necessario fare somministrazioni ripetute. I risultati relativi ai 12 mesi di trattamento saranno disponibili entro la fine del 2017. Visto i dati incoraggianti, Capricor sta ora pianificando un nuovo trial (denominato **HOPE-2**), da avviare entro la fine di quest'anno, per valutare l'impatto di una nuova formulazione di CAP-1002, sviluppata per la somministrazione per via sistemica, sulla funzionalità dei muscoli scheletrici e cardiaci. Il trattamento per via sistemica, oltre ad essere meno invasivo rispetto a quello per infusione nelle arterie coronarie, permetterà di effettuare somministrazioni ripetute e con dosi più elevate. I criteri di reclutamento saranno molto simili a quelli già utilizzati per il precedente trial. Una serie di studi effettuati dopo l'avvio del trial in corso hanno inoltre dimostrato che CAP-1002 ha anche un effetto positivo sul numero e sulla funzionalità dei mitocondri, elementi cellulari deputati alla produzione di energia necessaria per il corretto funzionamento dei muscoli (vedere sezione qui di seguito).

## La via dei mitocondri

Una strategia alternativa, che mira sempre a combattere l'infiammazione, si basa sullo sviluppo di terapie per il miglioramento della funzionalità dei mitocondri. Questi organelli sono le centrali energetiche delle cellule e la loro disfunzione può contribuire allo sviluppo di anomalie cellulari che causano importanti patologie. Numerosi studi hanno evidenziato che la distrofia muscolare di Duchenne comporta un deficit dell'attività dei mitocondri che contribuisce all'incremento dell'infiammazione e al malfunzionamento dei muscoli.

La molecola in fase più avanzata di sviluppo su questo fronte è **Raxone**, prodotta dall'azienda farmaceutica svizzera **Santhera Pharmaceuticals**, che mira al miglioramento della funzionalità respiratoria nei pazienti Duchenne mediante la sua capacità di agire a livello dei mitocondri. Nel 2016, è stato avviato il **trial di fase 3** - denominato **SIDEROS** - su 260 pazienti Duchenne, dai 10 anni in su, deambulanti e non, che hanno un declino della funzionalità respiratoria e che sono in trattamento stabile con steroidi (a differenza dello studio precedente di fase 2, **DELOS**). Lo studio, della durata di 78 settimane, è condotto in doppio cieco, controllato con placebo, e coinvolge 63 centri clinici tra Stati Uniti ed Europa. Sono 8 i centri clinici **coinvolti in Italia**: centro clinico NEMO dell'Ospedale Niguarda di Milano, IRCCS Eugenio Medea di Lecco, Istituto Gaslini di



Genova, Policlinico Universitario di Padova, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino di Pavia, Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli” e centro clinico NEMO del Policlinico Universitario di Messina. Una volta concluso il trial i pazienti potranno partecipare ad una fase di estensione. Qualora i risultati fossero buoni, la combinazione dei dati dello studio DELOS di fase 2 e dello studio SIDEROS di fase 3 dimostrerebbe che Raxone è indicato per tutti i pazienti Duchenne con un declino della funzionalità respiratoria a prescindere dall'utilizzo di steroidi. Non ci sono novità sulla richiesta di autorizzare la commercializzazione di Raxone per la Duchenne presentata all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Una molecola che sta invece muovendo i suoi primi passi nel campo della Duchenne e dei mitocondri è **MA-0211** (precedentemente nota come **MTB-1**), sviluppata dalla giovane biotech **Mitobridge**. MA-0211 è una piccola molecola per uso orale che agisce regolando una serie di geni deputati alla produzione di proteine essenziali per le attività energetiche dei mitocondri. **Studi preclinici** condotti su topi modello per la distrofia muscolare, e su cellule prelevate da pazienti DMD, hanno dimostrato che MA-0211 aumenta la produzione di nuovi mitocondri, diminuisce l'infiammazione e la fibrosi del tessuto muscolare, e ne stimola la rigenerazione. In poche parole, MA-0211 agisce sul danno muscolare ottimizzando la produzione di energia necessaria per l'attività dei muscoli. Azione che si riflette sulla funzionalità: gli esperimenti condotti sui topi *mdx* hanno mostrato che la molecola sperimentale è in grado di migliorare la resistenza muscolare dei topi e stabilizzarne la funzionalità cardiaca e respiratoria. Basandosi su questi dati incoraggianti, Mitobridge ha deciso di entrare nella fase clinica. La company ha pianificato di avviare, entro quest'estate, un **trial di fase 1 su volontari sani** per valutare la sicurezza e farmacocinetica di MA-0211, e definire il dosaggio da utilizzare nell'uomo. Un trial sui pazienti dovrebbe poi partire nel 2018, per stabilire la sicurezza e determinare i primi dati sull'attività della molecola in bambini e ragazzi Duchenne. La progettazione di questo trial sarà discussa e valutata anche con la comunità dei pazienti DMD.

## Inibizione della miostatina

Tra le strategie sperimentali di supporto, da associare ad altri eventuali approcci terapeutici, vi è anche quella che ha come bersaglio la miostatina, una proteina prodotta dalle cellule muscolari che agisce limitando la crescita dei muscoli. L'idea è di bloccare la miostatina con l'obiettivo finale di migliorare la funzionalità muscolare aumentandone la massa.

**Michael Binks di Pfizer** ha illustrato gli aggiornamenti riguardo allo **studio clinico di fase 2 con domagrozumab** (precedentemente noto come PF-06252616), un anticorpo monoclonale che lega la miostatina per inibirne l'azione. Il trial è condotto in 34 centri clinici tra Europa (Italia e Regno Unito), Stati Uniti, Canada e Giappone. Lo scorso maggio è stato completato l'arruolamento di 121 pazienti Duchenne, deambulanti, di età compresa tra i 6 e i 15 anni e in trattamento stabile con steroidi. Lo studio prevede una somministrazione intravenosa mensile ed è svolto in doppio cieco, controllato con placebo, per una durata totale di 2 anni ed è suddiviso in due parti da 1 anno ciascuna. Questa suddivisione è ideata per far sì che tutti i partecipanti ricevano domagrozumab per almeno 1 anno. L'obiettivo dello studio è di valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia del trattamento. Dei 121 pazienti, quasi la metà ha già effettuato il trattamento per oltre un anno e in 11 hanno concluso lo studio. Questi 11 pazienti sono già entrati a far parte di una fase di estensione progettata



per valutare la sicurezza del farmaco su lunghi periodi. I primi dati mostrano che domagrozumab è sicuro e ben tollerato, mentre bisognerà aspettare la fine di quest'estate per l'analisi ad interim che valuterà se il trattamento con la molecola sperimentale ha degli effetti misurabili e benefici sui pazienti. **I centri clinici coinvolti in Italia** sono: l'Istituto Gaslini di Genova, il Policlinico Universitario Agostino Gemelli e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

A seguire, **Cliff Bechtold** dell'azienda farmaceutica **Bristol-Myers-Squibb (BMS)** ha presentato il nuovo **studio clinico di fase 2/3** – denominato **CN001-016** - in avvio in 49 centri tra Stati Uniti, Canada, Argentina, Australia, Giappone ed Europa (inclusa l'Italia). Il trial è progettato per valutare la sicurezza, tollerabilità ed efficacia di **BMS 986089**, un anticorpo che analogamente a domagrozumab di Pfizer blocca la miostatina inducendo così un aumento della massa muscolare. Lo studio sarà condotto in doppio cieco, controllato con placebo, con un'iniezione sottocutanea a cadenza settimanale per 48 settimane. I criteri d'inclusione sono: pazienti Duchenne dai 6 agli 11 anni, deambulanti e in trattamento stabile con steroidi. L'arruolamento dei pazienti è già iniziato negli Stati Uniti ed entro la fine del 2017 sarà avviato anche negli altri Paesi.