

Resumen de la XVII Conferencia Internacional de la distrofia muscular de Duchenne y Becker (15-17 febrero 2019) Parent Project Onlus

Publicado 25 febrero, 2019



distrofia muscolare di Duchenne e Becker.

Es uno de los mayores eventos que se realiza desde años y que reúne a toda la comunidad Duchenne internacional.

La primera sesión del sábado fue dirigida a la **restauración de la producción de distrofina**, que es la parte más importante para el paciente con DMD, donde participaron diferentes ponentes:

Michael Binks, Pfizer, nos habló sobre AAV Mini-distrofina. Terapia génica (estrategia terapéutica utilizada para reemplazar o reparar un gen disfuncional) que trata de la selección de minidistrofina basada en una secuencia del gen de pacientes con Distrofia Muscular de Becker leve. La terapia génica AAV (Virus AdenoAsociado) para la DMD requiere la miniaturización del gen de la distrofina para poder ajustarse a las medidas del AAV, además de tener en cuenta la respuesta inmune. Se ha visto cómo en ratas deficientes en distrofina que presentan lesiones musculares degenerativas y progresivas además de cardiomiopatía, el aumento de minidistrofina se correlaciona con la disminución de la fibrosis en las tratadas con PF-06939926. La base de la secuencia de minidistrofina usa una secuencia genética de un paciente con Distrofia Muscular de Becker leve. El virus asociado es de serotipo 9 (AAV9) debido a que los virus adenoasociados no son patógenos y el tejido diana de este AAV9 es el tejido esquelético y muscular. En abril del 2018 se empezó con el primer paciente en EUA tratado y los resultados se esperan para la primera mitad de este 2019.

Carl Morris, Solid Biosciences explicó: Microdistrofina, terapia génica SGT-001. Aquí se abordó todo el enfoque de Solid Biosciences para abordar la DMD: terapias correctivas (retrasar o detener la enfermedad), terapias modificadoras de la enfermedad (síntomas de dirección) y dispositivos de asistencia (movilidad de apoyo). Los estudios preclínicos han demostrado que la terapia génica mediada por microdistrofina AAV permite la administración sistémica del gen truncado y tiene el potencial de retardar o detener la progresión de la enfermedad, independientemente de la mutación del gen de la distrofina. El SGT-001 conserva los componentes clave de la distrofina, incluido el dominio de unión nNOS. La terapia génica para la DMD se compone de 3 elementos esenciales: el gen, el vector que transporta el gen y el promotor que es capaz de controlar la expresión. Cada uno de estos componentes de SGT-001 se seleccionó cuidadosamente siendo SGT-001 microdistrofina el gen, CKB el promotor y AAV9 el vector. SGT-001 está en fase 1/2 con un estudio clínico en curso (IGNITEDMD). En este estudio pueden participar niños ambulatorios, entre 4 a 11 años y adolescentes no ambulatorios, entre 12 a 17. Los puntos principales de este estudio son la seguridad y tolerabilidad. Se administró el primer paciente en febrero de 2018, y hasta la fecha se inscribieron 6 pacientes en la universidad de Florida, 3 con el fármaco y 3 controles. Los datos de las biopsias mostraron niveles bajos de expresión de la proteína de la microdistrofina a través de la inmunidad y Solid sugiere subir las dosis.

La terapia génica de la microdistrofina como tratamiento para la DMD. Rachel Potter explicó cómo en **Sarepta** se centran en un desarrollo multifacético para tratar potencialmente al 100% de los pacientes con DMD. Específicamente, en esta ponencia se habló de rAAVrh74.MHCK7.microdystrophin, que produce una reducción de CK y mejora de la resistencia. Los datos mostraron una expresión robusta de la microdistrofina y son muy prometedores. Los pacientes que recibieron la terapia génica mostraron mejoras de movilidad en varias pruebas ambulatorias, incluyendo Time to Rise y 4 Stairs Up. Éstos, demostraron una mejoría significativa dentro de los primeros 90 días de tratamiento.



Actualizaciones sobre la edición del genoma para DMD. Ronald Cohn del Sick Kids, Canadá nos habla de la “terapia génica 2.0” o la edición mediada por CRISPR del genoma.

Las mutaciones por delección de DMD son responsables de la mayoría de los casos de DMD ya que representan el 70%. Se ha visto como la Osteopontina (Spp1) sería capaz de modificar la DMD. Basándonos en esta hipótesis, se debe bajar la osteopontina para poder curar DMD, eso es lo que hicieron y ven menos

fibrosis en el músculo. También habló de cómo se abordaban las duplicaciones mediante CRISPR, y cómo se podía tener una restauración de la expresión de distrofina después de la eliminación de la duplicación.

Terapia de células para la DMD: por qué finalmente puede funcionar. Giulio Cossu de la Universidad de Manchester expone como el ensayo realizado fue seguro pero la eficacia fue transitoria. Probablemente, esto ocurrió por diferentes motivos: la dosis de células fue demasiado baja, la enfermedad estaba demasiado avanzada cuando se inició el ensayo o incluso el uso de corticoides por los pacientes. La eficacia clínica (un 40% de la distrofina normal) para la terapia celular de la DMD se puede alcanzar teniendo en cuenta los siguientes puntos: la corrección genética de células madre autólogas para amplificar la producción de distrofina, la implementación de la adhesión y el cruce del endotelio, migración y fusión, el diafragma focalizado y músculos dorsales, empezar el tratamiento justo en el momento del diagnóstico, además de la necesidad de administrar terapias adicionales para frenar la progresión de la enfermedad.

La siguiente sesión sobre posibles fármacos fue sobre aquellos que eran capaces de **mejorar los músculos**:

Paolo Bettica, de Italfarmaco, presentó una **actualización clínica en DMD y DMB sobre Givinostat**. Más de 500 pacientes ya han sido tratados con Givinostat, 70 de los cuales son pacientes con DMD. Cuando se trata de efectos secundarios, el más grave es la disminución de las plaquetas, por lo que el recuento sanguíneo completo debe realizarse varias veces al principio. Otro efecto secundario es la diarrea. Los estudios han mostrado disminución de la fibrosis y una mejora de la función respiratoria. Se está preparando el ensayo Epidys, que debería ser un estudio de fase 3 aleatorizado, durante 18 meses, donde 1 de cada 3 pacientes recibirán placebo. El efecto se estudiará mediante resonancia magnética, las cuáles se realizarán tres veces a lo largo del estudio: al principio, después de 12 meses y tras 18 meses. Los resultados a largo plazo del estudio abierto de Givinostat fase 2 frente a los datos de la historia natural sugieren un retraso de los hitos de la enfermedad tanto en la función respiratoria como en la pérdida de la circulación. Givinostat fue seguro en las dosis utilizadas. Este mes de febrero el ensayo ha ampliado los criterios de selección y sigue abierto en diferentes centros de España entre otros.

Roxana Dreghici de Roche presentó la **anti-miostatina RG6206**. La función de este compuesto es inhibir la miostatina, ya que ésta evita el crecimiento de los músculos. Han completado varios ensayos de fase 1 en voluntarios sanos (103 participantes), y tienen un ensayo de fase 2 en niños con DMD (43 niños). En estos momentos, 41 niños siguen participando en la fase abierta del estudio. Tanto el ensayo de fase 1 como el ensayo de fase 2 han demostrado que inyecciones semanales de RG6206 (o anti miostatina) son seguras y bien toleradas. Los efectos adversos más comunes son las reacciones del sitio de inyección. Los análisis de las imágenes obtenidas con DXA (del cuerpo entero) y MRI (del muslo) demuestran un efecto positivo de RG6206 visto en el aumento de la masa corporal total y crecimiento del músculo. Este efecto de crecimiento

muscular se vio tanto en adultos sanos como en pacientes con DMD. El ensayo de fase 2 no fue diseñado para demostrar la efectividad de RG6206 (el número de pacientes es bajo, y la duración de la parte de doble ciego- 24 semanas-corta), por lo que no obtuvieron resultados concluyentes en las pruebas funcionales. Por ello, están ahora llevando a cabo el ensayo de fase 3 en el que reclutarán 159 pacientes para estudiar si RG6206 tiene un efecto positivo en las funciones motoras de los niños con DMD. Ahora el ensayo está en reclutamiento, con diferentes centros en España.

Michael Binks, Pfizer, explicó como **Domagrozumab (PF-06252616)** es un anticuerpo monoclonal neutralizante de la miostatina con potencial para retardar la progresión de la enfermedad. En agosto de 2018 Pfizer anunció su finalización debido a que el estudio de Fase 2 no cumplió con su criterio principal de eficacia, los estudios no terminaron por razones de seguridad. A pesar de la decepción, los datos del estudio beneficiarán a futuros estudios y proporcionarán información valiosa a la comunidad científica y clínica de DMD.

La **Eficacia a largo plazo de la Idebenona en los resultados de la función respiratoria en pacientes con DMD** fue la charla realizada por **Thomas Meier de Santhera Pharmaceuticals**. Explicó la necesidad médica urgente no satisfecha para el tratamiento eficaz de la enfermedad respiratoria en pacientes DMD avanzados. Los datos de ensayos controlados indican que la Idebenona disminuye la disminución de la función respiratoria durante 1 año. Existe una necesidad médica de tratamiento eficaz de la enfermedad respiratoria en pacientes avanzados con DMD. El ensayo DELOS, Idebenona en pacientes sin corticoides, mostró que la ralentización de la pérdida de la función respiratoria durante 12 meses, y se observaron efectos constatados del tratamiento para la función respiratoria global. La función respiratoria de este tipo en última instancia resulta en la necesidad de ventilación asistida con un impacto de la calidad de vida en pacientes avanzados con DMD. DELOS demostró que la Idebenona ralentizaba la pérdida de la función respiratoria, reduciendo el riesgo de eventos adversos broncopulmonares y el número de hospitalizaciones por causas respiratorias. La eficacia del tratamiento para la Idebenona en los resultados respiratorios se mantiene hasta 6 años como se demuestra a partir de la evidencia del mundo real. Ahora el ensayo SIDEROS (pacientes mayores de 10 años, con corticoides estables, y un valor de capacidad vital forzada entre el 35% y el 80%) está en reclutamiento, con centros en España.

El domingo empezó con otra sesión sobre **restauración de la producción de distrofina**:

Madeleine Billeter de Sarepta explicó el **programa de desarrollo del salto del exón**, explicando la estrategia de Sarepta basada en la medicina genética de precisión, dando una visión general de los diferentes productos. Se trata de una terapia dirigida al RNA y donde Sarepta tiene varios programas. **Eteplirsén, Golodirsén** (PMO exón-53) y **Casimersén** (PMO exón-45). Se está realizando un estudio que evalúa la eficacia y seguridad en pacientes susceptibles de omitir los exones 45 o 53 en España, y se conoce como Essence.

Muestra de la eficacia de Eteplirsen versus controles sacados de un registro de pacientes (CINRG), viendo como también mejora el FVC% por año en comparación con CINRG. En estudios clínicos, se administró Eteplirsen a 171 pacientes, 142 de los cuales fueron tratados con más de 30 mg / kg.



Oligonucleótidos en investigación para la DMD: actualización de un ensayo clínico. Mike Panzara, Wave Life Science. Tienen moléculas generadas para un potencial uso en el tratamiento para DMD basada en el salto del exón, con los exones 51, 53, 44, 45, 52, 54 y 55.

Un oligonucleótido es un tramo corto de ADN o ARN que se construye a la medida para unirse a una secuencia dirigida al ARN del cuerpo, ya que el ARN contiene las instrucciones para hacer proteínas. Están generando una nueva clase de oligonucleótidos utilizando una plataforma química patentada para diseñar compuestos de ácido nucleico con un perfil diferenciado y consistente, para mejorar potencialmente la eficacia, la durabilidad y la seguridad. Exón 51: (WVE-210201) suvodirsen incrementó la restauración de distrofina en un 52% del tejido muscular esquelético normal. Se esperan nuevos resultados para antes de verano y poder iniciar la fase 2/3 en 2019. Exón 53: WVE-N531 produjo restauración de distrofina dependiente de la dosis in vitro, nuevos datos para 2020.

La **Actualización sobre mutaciones sin sentido** vino de la mano de **Eugenio Mercuri**, del **Policlínico Universitario**, donde dio una visión general desde el principio de la historia de **Ataluren**. Translarna o Ataluren conduce a la lectura ribosomal de codones de parada prematuros de mutaciones sin sentido para producir proteínas funcionales. Se ha visto que es capaz de cambiar el curso natural de la enfermedad, siendo hoy en día el primer fármaco aprobado en Europa para la DMD.

También habló de la importancia de los siguientes puntos: diagnóstico temprano, conciencia de la enfermedad, genotipado y estándares de atención.

Eric Hofman, ReveraGen BioPharma: Actualización de Vamolorone



Explica como hoy en día los tratamientos que han demostrado efectos a largo plazo sobre la función, calidad de vida y la supervivencia en pacientes con DMD son los glucocorticoides (corticoesteroides) prednisona y deflazacort. Pero los corticoesteroides también tienen efectos secundarios. El programa de Valmorone lo que ha pretendido desde el principio es mejorar los beneficios de los glucocorticoides y bajar sus efectos secundarios.

Vamorolone muestra mejoras relacionadas con la dosis en la fuerza y la movilidad.

La Fase 1 del ensayo de Vamorolone mostró mejoras en los efectos secundarios a través de biomarcadores vinculados a los resultados clínicos.

PolarisDMD, Ensayo clínico en fase 3 de Edasalonexent, un inhibidor de NF-kB. Joanne Donovan de Catabasis Pharmaceuticals explicó que la progresión de la enfermedad con Edasalonexent (CAT-1004) mejoró en comparación con el control fuera del tratamiento. Es una pequeña molécula oral que inhibe NF-kB, el cual es un enlace clave entre la pérdida de distrofina y la progresión de la DMD. Mediante el ensayo de fase 2 MoveDMD se vio la función muscular conservada y una disminución de la progresión de la enfermedad. Los niños con DMD tratados con Edasalonexent crecieron, en promedio, como niños de su misma edad no afectados por DMD. Los niños tratados con corticosteroides generalmente experimentan un aumento de peso excesivo y un crecimiento reducido. El ensayo en fase 3, PolarisDMD, está evaluando la eficacia y seguridad de Edasalonexent en pacientes con DMD y está abierto en Estados Unidos, Canadá y Australia. PolarisDMD está diseñado para validar aún más la eficacia positiva observada en el ensayo de fase 2 MoveDMD, donde se observó que Edasalonexent conservaba la función muscular y reducía substancialmente la progresión de la enfermedad en todas las cuatro evaluaciones de la función muscular (la evaluación ambulatoria de la North Star, el tiempo para pararse, la subida en 4 escalones y la caminata / carrera de 10 metros) en comparación con un período de control fuera del tratamiento. Los datos preclínicos sugieren que Edasalonexent podría tener beneficios potenciales en el músculo esquelético, el diafragma y el corazón.

El estudio BRAVE: un ensayo de fase 2 para evaluar la eficacia y seguridad de MNK-1411 DMD. Fue explicado por Jacqueline Delfgaau de Mallinckrodt Pharmaceuticals. MNK-1411 es un agonista del receptor de melancortina, cuyo ingrediente activo es una forma acortada de la hormona natural corticotropina (también llamada ACTH). Los productos de esta clase se desarrollaron inicialmente porque se sabía que la ACTH estimulaba la producción de cortisol, el cuál tiene efectos antiinflamatorios. El estudio BRAVE está llevándose a cabo

en diferentes hospitales españoles entre otros países. Es un estudio de fase 2 en niños con DMD entre 4 y 8 años, donde el objetivo principal es determinar el efecto de MNK-1411 en la función motora, medido por la caminata / carrera de 10 m. Los objetivos secundarios del estudio incluyen evaluar el efecto de MNK-1411 en medidas adicionales de la función motora además de seguridad y tolerabilidad. Debido a que es probable que haya una superposición en el mecanismo de acción de los glucocorticoides exógenos y el hipotético mecanismo de acción de MNK-1411 en la DMD, no es factible estudiar MNK-1411 en pacientes que estén tomando corticoides.

Tamoxifeno en la DMD: Justificación y protocolo. Dirk Fisher, **Universitäts-Kinderspital Basel** expuso este ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y de seguridad de fase 3. Se trata de un ensayo que se está realizando en España, entre otros países.

Los requisitos, entre otros, son: chicos que tengan entre 6.5 y 12 años, con diagnóstico genético confirmado para DMD, que estén tratados de manera estable con esteroides durante un mínimo de 6 meses, y que caminen como mínimo 350 metros en 6MWT.

En este ensayo se darán 20mg de Tamoxifeno al día durante 48 semanas. La medida de resultado de eficacia primaria será mirar el efecto del Tamoxifeno en la función muscular clínica.