

PUBBLICAZIONI RECENTI SU FOP

Nel giro di pochi giorni, tra fine Settembre e inizio di Ottobre, sono stati pubblicati diversi articoli sulla FOP.

Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial.

Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, Keen R, Orcel P, Funck-Brentano T, Roux C, Kolta S, Madeo A, Bubbear JS, Tabarkiewicz J, Szczepanek M, Bachiller-Corral J, Cheung AM, Dahir KM, Botman E, Raijmakers PG, Mukaddam MA, Tile L, Portal-Celhay C, Sarkar N, Hou P, Musser BJ, Boyapati A, Mohammadi K, Mellis SJ, Rankin AJ, Economides AN, Trotter DG, Herman GA, O'Meara SJ, DelGizzi R, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Eekhoff EMW, Kaplan FS. Nat Med. 2023 Sep 28.

Importante articolo che descrive i dati ricavati dal trial di fase 2 denominato Lumina-1, con 44 pazienti affetti da FOP all'inizio e 43 al termine della sperimentazione. Il trial ha avuto un primo periodo di 28 settimane, in cieco randomizzato, con 20 pazienti che hanno assunto il Garetosmab (somministrazione endovena di una soluzione che contiene l'anticorpo anti Attivina A) e 24 che hanno assunto un placebo (somministrazione di una soluzione che non contiene il farmaco).

Successivamente un secondo periodo, in aperto, di 28 settimane in cui tutti i pazienti (43) hanno assunto il farmaco. I risultati sono descritti in maniera sintetica nello stesso ordine dell'articolo.

Sicurezza/Eventi avversi.

Tutti i pazienti che hanno assunto il farmaco hanno manifestato almeno un evento avverso dipendente dall'assunzione del farmaco: epistassi (perdita di sangue dal naso), madarosi (perdita di ciglia o sopracciglia), infezione cutanea o di tessuti molli. Questi eventi avversi sono considerati lievi. Viene sottolineato che questi eventi avversi non erano stati osservati nella fase di sperimentazione del farmaco in volontari non affetti da FOP, suggerendo che rappresentino una interazione tra farmaco e malattia magari correlata con l'anomalo meccanismo dell'Attivina A nella FOP.

Nel periodo 2 si sono verificati 5 decessi che gli sperimentatori hanno dichiarato come non correlati con l'assunzione del farmaco ma per i quali gli autori dell'articolo affermano che una relazione causale non può essere esclusa. Viene esclusa una relazione tra decesso e frequenza e entità dell'epistassi. Comunque, sebbene non si sia stabilita una sicura relazione tra assunzione di Garetosmab e i 5 decessi durante la sperimentazione del gruppo di pazienti arruolati, il numero di decessi è stato giudicato relativamente alto rispetto al numero dei pazienti e di conseguenza il profilo rischio/beneficio sarà ulteriormente valutato nel trial di fase 3 denominato Optima.

Efficacia nel periodo 1 del Trial Lumina.

Il trattamento con Garetosmab non ha determinato effetti significativi sull'ossificazione già presente, anche se questa ossificazione preesistente non aumentava. Il trattamento sopprimeva fortemente la formazione di nuova ossificazione.

Efficacia nel periodo 2 del Trial Lumina.

Quasi completa soppressione di nuova ossificazione. Riduzione dei flareup associata al trattamento.

Estensione del periodo aperto del Trial Lumina.

Confermata la soppressione di nuova ossificazione.

Gli autori dell'articolo, osservando che l'effetto principale del farmaco è la prevenzione di nuova ossificazione, affermano che sarebbe molto utile che il trattamento fosse iniziato nelle prime fasi della malattia prima che si accumulino gli esiti progressivi dell'ossificazione e quindi la conseguente disabilità. A questo proposito si prevedono sperimentazioni in età pediatrica.

Sono stati pubblicati 2 articoli tecnici di farmacocinetica cioè studio quantitativo del destino di un farmaco nell'organismo dopo essere stato somministrato. Uno riguarda il Garetosmab, l'altro riguarda il Palovarotene.

Garetosmab in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical Pharmacology Results from the Phase 2 LUMINA-1 Trial. Wang Y, Nguyen JH, de Rooter RD, Mendell J, Srinivasan D, Davis JD, Eekhoff EMW. J Clin Pharmacol. 2023 Sep 11.

The Pharmacokinetic Profile of **Palovarotene**: An Open-Label Phase I Trial Investigating the Effect of Food and Potential for Drug-Drug Interaction in Healthy Participants. Marino R, Dube L, Ogier J, Le Quan Sang KH. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2023 Oct 7.

Il gruppo di Francesc Ventura e Gonzalo Sanchez Duffhues ha pubblicato l'articolo che descrive l'effetto di un inibitore della PI3Ka, il BYL719, sull'ossificazione eterotopica. Questo gruppo ha ricevuto un finanziamento da FOP Italia e nel congresso di Lecce aveva già anticipato la maggior parte di questi risultati. Questo inibitore viene proposto come possibile trattamento nella FOP anche con l'espresso interesse di IFOPA

PI3K α inhibition blocks osteochondroprogenitor specification and the hyper-inflammatory response to prevent heterotopic ossification José Antonio Valer, Alexandre Deber, Marius Wits, Carolina Pimenta-Lop, Marie-José Goumans, José Luis Rosa, Gonzalo Sánchez-Duffhues, Francesc Ventura
doi:<https://doi.org/10.1101/2023.09.14.557704>

In estrema sintesi gli autori descrivono l'inibizione della PI3Ka in un modello di topo in cui un danno locale induce l'ossificazione eterotopica. L'inibitore è denominato BYL719. La PI3Ka è implicata in un meccanismo cosiddetto non canonico di segnalazione delle BMP. L'inibizione in cellule progenitrici che agiscono nei siti di danno e poi ossificazione, riduce l'ossificazione eterotopica e riduce l'infiammazione.

Infine, il gruppo che aveva pubblicato un importante articolo che descriveva un approccio di terapia genica per la FOP, ha pubblicato un altro articolo in cui vengono descritti alcuni miglioramenti nello stesso approccio di terapia genica.

Questo approccio, detto combinato, si basa sulla somministrazione di un virus modificato in cui sono introdotti degli elementi che hanno come effetto la riduzione della produzione del recettore ACVR1 mutato, l'aumento della produzione di ACVR1 non mutato e la riduzione di Attivina A.
AAV-Mediated Targeting of the Activin A-**ACVR1**^{R206H} Signaling in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva.
Yang YS, Lin C, Ma H, Xie J, Kaplan FS, Gao G, Shim JH. Biomolecules. 2023 Sep 8;13(9):1364.

In questo nuovo articolo gli autori descrivono ulteriormente l'efficacia di questo trattamento in modelli cellulari e animali e riportano alcune modifiche migliorative del virus modificato mirate ad eliminare effetti collaterali. In prospettiva questo approccio viene considerato promettente per il trattamento dell'ossificazione eterotopica indotta da traumi e flareup in pazienti affetti da FOP.