



LA QUALITA' DI VITA DEL PAZIENTE DM

COME GESTIRE LA DEBOLEZZA MUSCOLARE E I
DISTURBI GASTRO INTESTINALI

PUNTO D'ASCOLTO

dedicato a pazienti e caregiver che
avranno l'occasione di interagire
direttamente con i Prof. G. Meola e
L. Pastorelli e porre le loro domande

Giovedì

15 DICEMBRE '22 | **ORE 14.00**

L'incontro si terrà "dal vivo" presso

Casa di Cura del Policlinico Via
Giuseppe Dezza, 48 - 20144 Milano



CASA DI CURA
PRIVATA DEL POLICLINICO



Prof. G. Meola
Fondazione Malattie
Miotoniche



Prof. Luca Pastorelli
Ospedale
San Paolo

Intervengono
con un focus sui trial clinici
in corso

INGRESSO LIBERO

Per info:
+39 333.5213847

Punto di ascolto

Focus sui trial clinici in corso

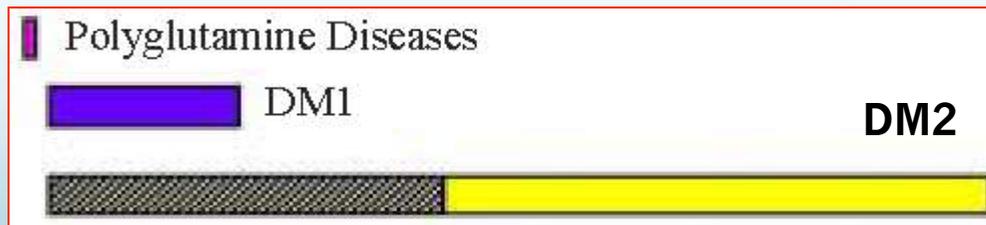
Prof. Giovanni Meola
Fondatore e Presidente FMM



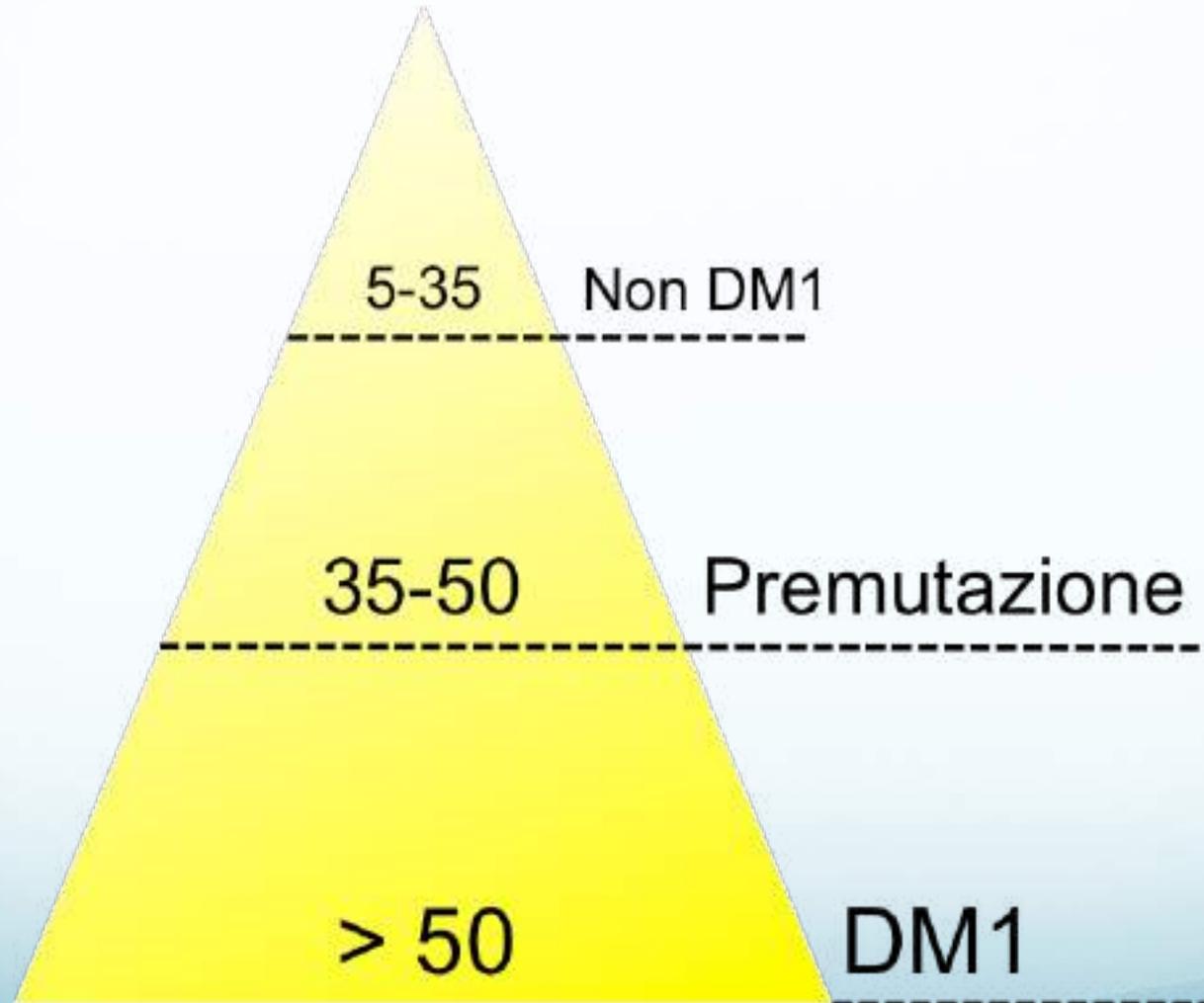
Milano, 15/12/2022
Casa di Cura del Policlinico

Eziologia della DM1 e DM2

	DM1	DM2
Chromosomal locus	19q 13.3	3q
Gene	<i>DMPK</i>	<i>ZNF9/CNBP</i>
Inheritance	autosomal dominant	autosomal dominant
Mechanism	CTG repeat expansion	CCTG repeat expansion
Normal repeat size	<37	<27
Pathologic repeat size	>50	>75?
Expanded repeat range	50-4000	75-5000-
>11000		
Anticipation	yes	----



Range di espansione della tripletta CTG



Forme cliniche della DM1

Forme cliniche		Età di esordio
Tardiva		> 40 anni
Adulta		20-40 anni
Giovanile		10-20 anni
Infantile		1 mese – 10 anni
Congenita (CDM)		< 1 mese

Analogie e differenze tra DM1 e DM2

	DM1	DM2
Mutazione	Espansione (>50) CTG nel gene DMPK	Espansione (>75) CCTG nel gene CNBP
Prevalenza	1:2.500	Non nota
Età d'esordio	Tipicamente 15-25 anni ma potenzialmente a qualsiasi età	Usualmente >50 anni
Correlazione espansione-fenotipo	Sì	No
Anticipazione e forma congenita	Sì	No
Forma congenita (CDM)	Sì, a prevalente trasmissione materna	No
Sintomi muscolari	Distali agli arti e craniofacciali, severi	Prossimali agli arti, moderati
Interessamento multisistemico	Sì	Sì

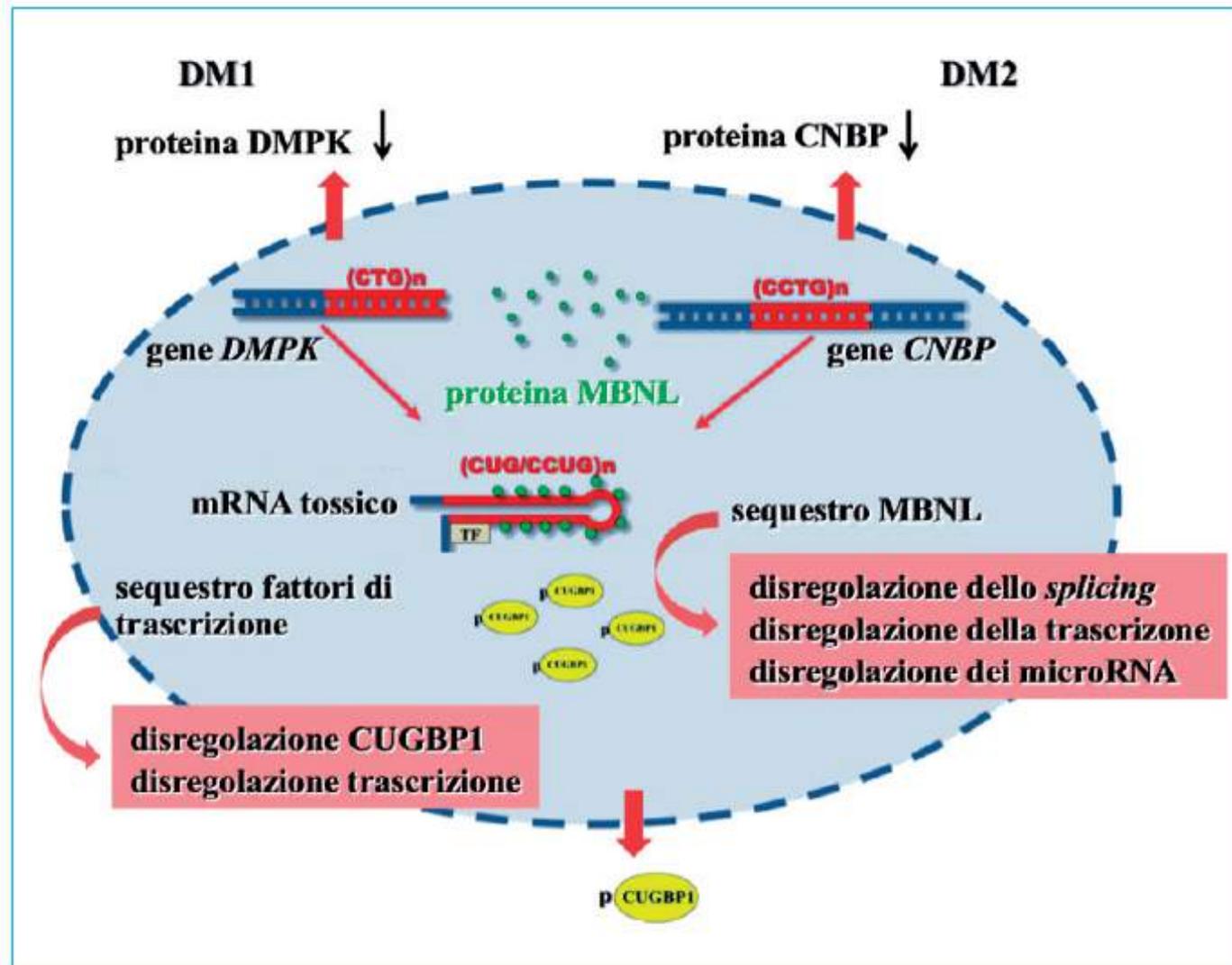


Fig.2 – Illustrazione schematica del meccanismo della “spliceopatia” implicata nella patogenesi di DM1 e DM2 (immagine tratta e modificata da Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophy type 2 and modifier genes: an update on clinical and pathomolecular aspects. *Neurol Sci.* 2017 Apr;38(4):535-546).

Myotonic Dystrophy Drug Development Pipeline - September 2022

COMPANY	PROGRAM	MODALITY	DM PATENT	PRE CLINICAL	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	DRUG TARGET/ MECHANISM	PRESS RELEASES & MORE	WEBINARS WITH MDF
AMD Pharma Ltd	Tidaglitab	Small Molecule	DM1					Glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3β)	AMD Pharma News	Meet the DM Drug Developer
Harmoney Biosciences	Pf01020714	Small Molecule	DM1					histamine-3 receptor (H3R)	Harmoney News	Meet the DM Drug Developer
Lupan Neurosciences	Mexiletine	Small Molecule	DM1/DM2					Sodium Channels	Lupan News	Meet the DM Drug Developer
Avidity Biosciences	AOC 1093	Antibody Oligonucleotide Conjugate	DM1					DMPK	Avidity News	Meet the DM Drug Developer
Dyne Therapeutics	Dyno 101	Antibody Oligonucleotide Conjugate	DM1					DMPK	Dyne News	Meet the DM Drug Developer
Erxon Therapeutics	DM1 (CUG)	Small Molecule	DM1					r(CUG) of DMPK	Erxon News	Meet the DM Drug Developer
PopGen	PGN-EDGDML	Peptide Conjugated Antisense Oligonucleotide	DM1					DMPK	PopGen News	Meet the DM Drug Developer
ARTEx	ATX01	Antisense-miRNA	DM1					MBNL	ARTEx News	Meet the DM Drug Developer
Triplet Therapeutics	TTX-3360	Antisense Oligonucleotide	DM1 (CNS) DM1 (Muscle)					MSHs	Triplet News	
Neuroze	NT-0200	Peptide-Nucleic Acid Antisense Oligonucleotides	DM1					r(CTG)	Neuroze News	
Actelion Gene Therapy	AT449	Adeno-Associated Viral Antisense	DM1					DMPK	Actelion News	
Jaxoma Therapeutics	JIV-161	Stem Cell-Secreted Proteins	--					--	Jaxoma News	
Etrada	ENTR-701	Endosomal Escape Vehicle	DM1					r(CUG) of DMPK	Etrada News	
Eterna Biosciences	--	Artificial Site Specific RNA Endonucleases (ASREs)	DM1					r(CUG) of DMPK	Eterna News	
Design Ther	--	Gene Targeting Chimeric Small Molecule	DM1					r(CUG) of DMPK	Design News	
Dowpoint Therapeutics	--	Biomolecular Condensates	DM1					DMPK	Dowpoint News	
Lucera Bio	--	Gene Therapy	DM1					r(CUG) RNA	Lucera News	
Novartis Gene Therapy	--	Gene therapy	DM1					RNA	Novartis News	
Sandoz Genezyme	--	miRNA Technology in Adeno-Associated Virus	--					DMPK	Sandoz News	
Eova Medicines	--	Biomolecular Condensates	DM1					--	Eova News	
Sangamo Biogen	--	Gene Therapy	DM1					--	Sangamo News	
Vertex-Crispr	--	Gene Editing	--					--	Vertex News	
Avidin	--	Adeno Associated Virus (AAV) Gene Therapy	--					--	Avidin News	

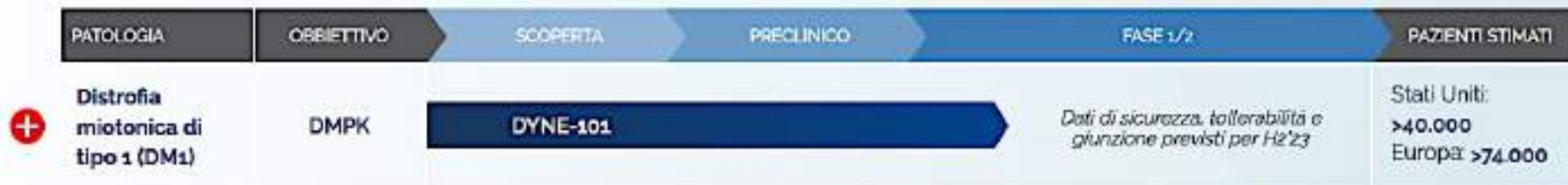
Note: Academic institutions were not included above. Additionally, several companies are in the Discovery Phase but have not yet made it public, so they have not been included. Click green arrow for clinical trial information on Phases 1-3. For further details and details of each clinical trial, visit www.clinicaltrials.gov. This pipeline was designed by MDF and is in ongoing development based on publicly available information. Special thanks to Nils Uhl for his comprehensive scan of the DM research landscape and original drug development pipeline inspiration. For questions or to request updates to the pipeline, please contact MDF at info@myotonic.org. To view the Myotonic Dystrophy Research Map visit: www.myotonic.org/myotonic-dystrophy-research-map.

- AMO-02 (tideglusib) è in fase di sviluppo per il trattamento della distrofia miotonica congenita nella distrofia miotonica ad esordio nell'adulto, nel sistema nervoso centrale e a livello neuromuscolare, AMO-02 è un medicinale sperimentale in fase clinica per il trattamento della forma grave di distrofia miotonica congenita nota come CDM1. AMO-02 ha un duplice meccanismo che interrompe la ripetizione dell'RNA patogeno in CDM1 e inibisce i livelli in eccesso della chinasi GSK3 β .
- Il 6 dicembre la AMO pharma ha annunciato il completamento dell'arruolamento dei pazienti per la terapia sperimentale AMO-02 nel trattamento della distrofia miotonica congenita.
- Ai pazienti verranno somministrati oralmente due dosaggi del farmaco: 1000 mg e 400 mg.

	PRECLINICAL	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
AMO-01 RAS-ERK inhibitor	<i>Phelan-McDermid syndrome</i>			
AMO-02 GSK3 β inhibitor	<i>Congenital myotonic dystrophy</i>			
AMO-04 Glutamate modulator	<i>Rett syndrome</i>			

- Azienda farmaceutica dedicata allo sviluppo e alla commercializzazione di terapie innovative per i pazienti affetti da disturbi neurologici rari che hanno esigenze mediche insoddisfatte.
- Nel giugno 2021 è stato avviato uno studio clinico di Fase 2 per valutare la sicurezza e l'efficacia di **Pitolisant** per l'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) e altri sintomi non muscolari in pazienti adulti con distrofia miotonica di tipo 1 (DM1).
- Il nuovo meccanismo d'azione di Pitolisant aumenta la trasmissione dell'istamina nel cervello che fornisce il razionale scientifico per la sua potenziale utilità clinica per i comuni sintomi non muscolari nei pazienti con DM1.
- A circa 135 pazienti è stato somministrato pitolisant a basso dosaggio, pitolisant ad alto dosaggio o placebo in un rapporto di trattamento 1:1:1 nell'arco di tre settimane, seguito da otto settimane di dosaggio stabile.
- I pazienti che completano la fase randomizzata e controllata dello studio potranno partecipare a una fase di estensione in aperto per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di pitolisant nei pazienti con DM1.
- **I primi risultati dello studio di fase 2 saranno divulgati nel 2023**

- E' composto trivalente costituito da un anticorpo, unoligonucleotide e un linker.
- Questo farmaco, nella fase preclinica, ha dimostrato una significativa riduzione del RNA tossico in parecchi tessuti, tra i quali il muscolo scheletrico e il cuore.
- Il composto farmacologico trivalente è innovativo rispetto ai precedenti per la facile biodisponibilità in tutti i tessuti.
- E' prevista una sperimentazione nell'uomo entro la fine del 2022 in 40-50 pazienti DM1.



- Il farmaco favorisce la disponibilità di oligonucleotidi.
- Sarà impiegato nella fase preclinica su diversi modelli animali, con lo scopo di ridurre i foci e correggere lo splicing di diverse proteine.
- La fase preclinica terminerà alla fine del 2022 e nel 2023 saranno iniziati clinical trial su pazienti per valutare la sicurezza e l'efficacia del farmaco.



- ARTHEx propone un nuovo approccio terapeutico per il trattamento della DM1: inibire i miRNA che reprimono le proteine MBNL per preservare i livelli di MBNL. Questo approccio ha mostrato risultati promettenti nei modelli preclinici *in vitro* e *in vivo* della malattia.
- Negli esperimenti nel topo HSA^{LR}, è stato dimostrato che gli anti-miR aumentano l'espressione della proteina MBNL, riducono i focolai DMPK tossici, migliorano i difetti di giunzione, riducono la miotonia e migliorano la forza di presa (Cerro et al. 2018).
- E' stato ultimamente presentato lo sviluppo con anti-miR con il farmaco ATX-01, sperimentato nel modello murino HSAR, che riduce i foci tossici di RNA e mantiene nel tempo la riduzione. E' prevista (dopo l'attuale fase preclinica) l'applicazione sull'uomo nel 1° quadrimestre 2023. Verranno inclusi pazienti della forma adulta, con CTG >150, deambulanti, con spiccata miotonia.
- Saranno esclusi i pazienti con significativa cardiomiopatia. La casa farmaceutica ha anche affermato di voler testare a breve il farmaco ATX-02 nella DM2.

Avidity Bio (Trial Marina per DM1)

- E' utilizzato il farmaco AOC 1001, coniugato all'anticorpo e a un oligoneucleotide. Il farmaco, nella fase preclinica in diversi modelli animali, ha dimostrato una riduzione del RNA tossico del 75% che dura nel tempo.
- Con questi incoraggianti risultati, è ora in corso un trial su 38 pazienti DM1, con età compresa tra 18 e 65 anni, arruolati in 16 Centri nord americani. Il farmaco è somministrato per via e.v.
- Purtroppo la Casa Farmaceutica ha comunicato **il parziale arresto** nel reclutamento dei pazienti per la presenza di seri eventi avversi a livello cardiaco in un paziente che vi ha partecipato nella coorte con 4 mg/kg.
- Nonostante il rallentamento del reclutamento, tutti i pazienti che stanno partecipando tutt'ora al trial (38) sia in terapia AOC 1001 che con placebo, dopo aver completato il trial Marina, potranno partecipare allo studio di completamento "Marina-OLE", per il quale saranno divisi in 3 coorti a diversi dosaggi del farmaco (2 mg/kg; 4 mg/kg; 8 mg/kg). I risultati preliminari dello studio Marina sono previsti per la fine del 2022.

IMPORTANTI NOVITA' PER IL TRIAL MARINA

Il 14 dicembre 2022

la casa farmaceutica Avidity Bio
ha annunciato i promettenti dati
preliminari dello studio di Fase 1/2
MARINA™ di AOC 1001 in adulti affetti
da distrofia miotonica di tipo 1 (DM1).

- La valutazione preliminare dello studio di Fase 1/2 MARINA, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, di AOC 1001 fornisce i primi dati sull'uomo e un'analisi intermedia della sicurezza e della tollerabilità di tutti i 38 partecipanti e dei biomarcatori chiave in 19 partecipanti.
- La valutazione preliminare include **dati sui biomarcatori sei settimane dopo la somministrazione**. I partecipanti hanno ricevuto una dose singola di **1 mg/kg di AOC 1001**, due dosi di **2 mg/kg di AOC 1001** (che si riflette come dose di siRNA) o placebo. I dati di AOC 1001 Fase 1/2 della valutazione preliminare hanno dimostrato:
 - **distribuzione mirata del siRNA al muscolo**, un tessuto precedentemente non trattabile con i farmaci a RNA esistenti;
 - **riduzione significativa della DMPK nel 100%** dei partecipanti trattati con AOC 1001;
 - **riduzione media del 45% della DMPK dopo una sola dose di 1 mg/kg o due dosi di 2 mg/kg di AOC 1001**;
 - **miglioramento dello splicing del 31%** in un insieme chiave di geni specifici **del muscolo** e **miglioramento dello splicing del 16%** in un **ampio pannello di 22 geni** nella coorte di 2 mg/kg. **I miglioramenti dello splicing dimostrano l'attività di AOC 1001 nel nucleo**;
 - **primi segni di attività clinica con miglioramento della miotonia in alcuni partecipanti**. La miotonia è stata misurata mediante il tempo di apertura della mano (vHOT) ed è un segno distintivo della DM1, in cui il rilassamento di gruppi muscolari chiave è compromesso.
 - dati di sicurezza e tollerabilità con la maggior parte degli eventi **avversi (AE) lievi o moderati**.

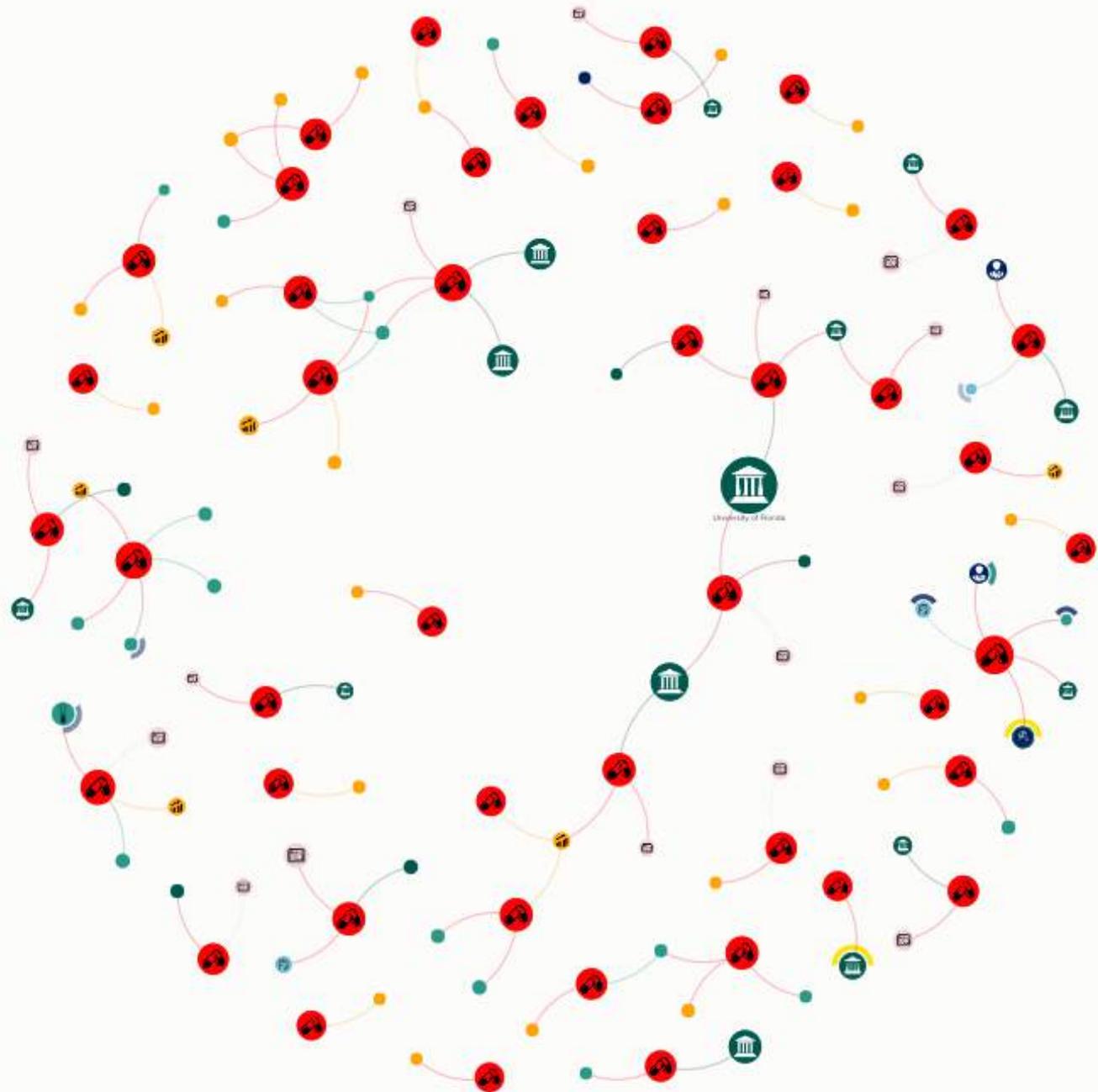
Sviluppo del trial

- La valutazione preliminare è una prima lettura dello studio MARINA, che continua a essere uno studio clinico di fase 1/2, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Ulteriori risultati dello studio verranno condivisi il prossimo anno, nel 2023.
- Entro la fine del primo trimestre del 2023 vi sarà un aggiornamento sulla sospensione clinica parziale.
- L'Avidity Bio è consapevole del senso di urgenza della comunità DM1 per la ricerca di terapie efficaci.

*Terapie
farmacologiche per
la DM1 in fase
preclinica e
sull'uomo, nel
mondo*

Legend

- Biotech/Pharmaceutical
- Drug
- Grant
- Institution
- Organization
- Publication
- Researcher
- Study
- Tools



Terapie farmacologiche per la DM2 in fase preclinica, nel mondo

Legend

- Biotech/Pharmaceutical
- Drug
- Grant
- Institution
- Organization
- Publication
- Researcher
- Study
- Tools

