

Nuove frontiere terapeutiche per la malattia di Lafora: analisi di sicurezza, efficacia e farmacocinetica di VAL-1221 endovena in cinque pazienti

L. Muccioli^{1,2}, M. Tappatà¹, E. Esposito^{1,3}, E. Pasini¹, A. Caravelli¹, C. Cellerini^{1,2}, R. Minardi¹, E. Pizzi^{1,2}, S. Mazzone¹, V. Carelli^{1,2}, L. Vignatelli¹, J. Fiori^{1,3}, R. Michelucci^{1*}, F. Bisulli^{1,2*}

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - membro dell'ERN EpiCARE

² Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

³ Dipartimento di Chimica, Università di Bologna

*questi autori hanno contribuito in egual misura

La malattia di Lafora (ML) è una rara mioclono-epilessia progressiva genetica con esordio in età pediatrica caratterizzata dall'accumulo di poliglucosani e neurodegenerazione.¹ Questo studio indaga sicurezza, efficacia e farmacocinetica del VAL-1221 (fusione anticorpo-enzima glucosidasi-Fab 3E10),² il primo trattamento potenzialmente *disease-modifying* somministrato a pazienti con ML.

Analisi monocentrica di un programma di uso compassionevole di 12 mesi di VAL-1221 (20 mg/kg ogni due settimane endovena) in pazienti con ML. La sicurezza è stata valutata attraverso il monitoraggio degli eventi avversi. L'efficacia è stata valutata utilizzando scale cliniche, EEG e neuroimaging.³ Sono stati condotti studi farmacocinetici mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa ad alta risoluzione (LC-HRMS) su campioni di plasma e liquor.

Cinque pazienti (range:17-24 anni; 3 femmine) con ML in stadio intermedio-avanzato hanno ricevuto VAL-1221. Quattro pazienti sono stati trattati per 12 mesi; uno ha interrotto dopo 8 mesi per stato epilettico. Abbiamo osservato 5 eventi avversi lievi correlati all'infusione (eruzione cutanea, n=1; ipotensione, n=4). Le analisi di efficacia hanno evidenziato un peggioramento in vari parametri. La farmacocinetica di VAL-1221 è stata caratterizzata su plasma (C_{max} 100-150 ug/mL; T_{1/2} 60 min), mentre il farmaco non è stato rilevato su liquor in 3 pazienti esaminati.

VAL-1221 ha dimostrato un profilo di sicurezza accettabile. L'evidenza di progressione della malattia e la mancata identificazione del farmaco nel liquor suggeriscono che VAL-1221 endovena non attraversi la barriera ematoencefalica e sia quindi inefficace per il trattamento della ML in questa formulazione. Sono necessari ulteriori studi per testare metodiche alternative di somministrazione.

Bibliografia

1. Nitschke F, Ahonen SJ, Nitschke S, Mitra S, Minassian BA. Lafora disease - from pathogenesis to treatment strategies. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(10):606-617. doi:10.1038/s41582-018-0057-0
2. Zhou Z, Austin GL, Shaffer R, Armstrong DD, Gentry MS. Antibody-Mediated Enzyme Therapeutics and Applications in Glycogen Storage Diseases. *Trends Mol Med*. 2019;25(12):1094-1109. doi:10.1016/j.molmed.2019.08.005
3. Muccioli L, Vignatelli L, Tappatà M, et al. VAL-1221 for the treatment of patients with Lafora disease: study protocol for a single-arm, open-label clinical trial. *BMJ Open*. 2024;14(10):e085062. doi:10.1136/bmjopen-2024-085062