

## **ORION HA PRESENTATO I DATI SU LEVOSIMENDAN ORALE AL 30° SIMPOSIO INTERNAZIONALE SULLA SLA/MND**

ORION ha presentato i dati su levosimendan orale al 30° simposio internazionale sulla sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e la malattia del motoneurone (MND)

ORION ha studiato gli effetti di levosimendan somministrato per via orale sulla funzione respiratoria nei pazienti affetti da SLA e ha presentato al 30° simposio internazionale sulla SLA/MND tenutosi a Perth, in Australia i dati sui biomarcatori e i dati di farmacocinetica ottenuti da studi precedenti, una revisione sistematica della letteratura sugli effetti farmacologici di levosimendan, le caratteristiche al basale e un aggiornamento sullo stato di avanzamento dello studio di fase III REFALS attualmente in corso.

- **CARATTERISTICHE AL BASALE E AGGIORNAMENTO SULLO STATO DI AVANZAMENTO DELLO STUDIO REFALS: STUDIO DI FASE III CHE CONFRONTA IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI AFFETTI DA SLA CON LEVOSIMENDAN SOMMINISTRATO PER VIA ORALE E PLACEBO (ABSTRACT CLT-18)**

A luglio 2019 è stato completato l'arruolamento per lo studio REFALS, disegnato per valutare gli effetti di levosimendan somministrato per via orale sulla funzione respiratoria dei pazienti affetti da SLA. Nello studio sono stati arruolati 496 pazienti adulti da 104 ospedali in 14 stati dell'UE, Nord America e Australia affetti da SLA con diagnosi certa, probabile o probabile determinata attraverso esami di laboratorio; i pazienti arruolati presentano un determinato grado di disfunzione respiratoria (capacità vitale lenta SVC misurata in posizione supina del 60-90%). I pazienti sono stati randomizzati secondo un disegno in doppio cieco, a gruppi paralleli e sono trattati con levosimendan per via orale (dose target 2 mg al giorno) o placebo per 48 settimane.

Le caratteristiche basali dei pazienti arruolati per lo studio REFALS sono simili a quelle di altri studi clinici recenti di grandi dimensioni sulla SLA. In base ai criteri di inclusione, tutti i pazienti nello studio REFALS hanno già avuto segni di diminuzione della loro funzione respiratoria. I pazienti arruolati hanno un'età media di 59,3 anni, il 61,9% sono uomini e hanno manifestato sintomi per più di 2 anni con una manifesta disabilità basata sul punteggio ALS-FRS-R. La maggior parte dei pazienti era in trattamento con riluzolo e quasi un terzo dei pazienti nord americani avevano iniziato il trattamento con l'edaravone. Gli esami di laboratorio dei parametri di sicurezza evidenziano aumenti relativamente comuni per i parametri epatici, bassa creatinina e aumenti frequenti dei marcatori di lesioni muscolari come la proteina C-reattiva, la creatinina chinasi e la troponina T.

- **MECCANISMO D'AZIONE DI LEVOSIMENDAN FARMACO CARDIOVASCOLARE NELLA GESTIONE DELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (ABSTRACT ST-43)**

L'evidenza di un aumento della funzione diaframmatica è il razionale per valutare il trattamento con levosimendan dei pazienti affetti da SLA per migliorarne la capacità respiratoria.

Poiché levosimendan ha mostrato azioni pleiotropiche, sono stati studiati i meccanismi d'azione che possono essere rilevanti nel trattamento della SLA.

Kira M. Holmström, PhD, scienziato senior presso Orion Corporation, ha presentato una revisione sistematica dei dati in letteratura sui diversi effetti farmacologici di levosimendan, con un focus sugli effetti rilevanti per la fisiopatologia della SLA e per le esigenze terapeutiche dei pazienti affetti da SLA.

L'attività diretta di levosimendan sul muscolo scheletrico è chiaramente il principale effetto di interesse per il trattamento della SLA, mentre un certo numero di altri effetti pleiotropici del farmaco evidenziano alcune possibilità interessanti nel contesto di questa malattia. Questi effetti dovrebbero essere confermati in modelli più rilevanti per la SLA e comprendono un miglioramento circolatorio nel cervello, riduzione dello stress del reticolo endoplasmatico, prevenzione della morte cellulare programmata, effetti antiossidanti e antinfiammatori ed effetti protettivi mitocondriali.

- **LEVOSIMENDAN ORALE PER IL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: CONSIDERAZIONI DI FARMACOCINETICA (ABSTRACT CLT-26)**

Valtteri V. Aho, MD, Medical Advisor, presso Orion Corporation, ha presentato i dati di farmacocinetica da tre studi con levosimendan condotti in pazienti affetti da SLA, in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e in volontari sani. In tutti gli studi, la massima dose giornaliera di levosimendan è di 2 mg. Le concentrazioni plasmatiche di levosimendan e quelle dei suoi metaboliti aumentano in modo proporzionale alla dose. In seguito all'assunzione per via orale di una dose giornaliera costante di levosimendan si raggiunge in due settimane lo stato stazionario della concentrazione plasmatica del metabolita attivo OR-1896 e non c'è evidenza di ulteriore accumulo per trattamenti prolungati fino a 180 giorni.

- **ANALISI DEI BIOMARCATORI DI LEVOSIMENDAN SOMMINISTRATO PER VIA ORALE NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE II LEVALS (ABSTRACT BIO-11)**

Per comprendere meglio l'effetto di levosimendan nei pazienti affetti da SLA e per comprendere meglio la progressione della malattia, sono state eseguite ulteriori analisi sui parametri biochimici e i potenziali biomarcatori dei pazienti trattati nella fase di estensione in aperto di 6 mesi dello studio LEVALS.

Kira M. Holmström, PhD, scienziato senior, presso Orion Corporation, ha presentato i dati sui biomarcatori, inclusi i marcatori di deperimento muscolare, creatina chinasi e creatinina, l'enzima del metabolismo energetico e la lattato deidrogenasi (LDH) indicatore di danno tissutale, la fosfatasi alcalina (ALP), la

gamma-glutamyl transferasi (GGT) e l'albumina, enzimi correlati alla funzionalità epatica.

Questi marcatori danno indicazioni anche del livello di stress ossidativo. I biomarcatori selezionati includono indicatori del danno neuronale a catena leggera del neurofilamento (NFL) e biomarcatori infiammatori come l'angiogenina.

Numerose variabili di laboratorio, raccolte in modo standard per monitorare la sicurezza dello studio LEVALS, dimostrano nel tempo cambiamenti che potrebbero riflettere la progressione della SLA. Tali marcatori di routine possono avere un valore aggiunto nella gestione dei pazienti affetti da SLA e per i futuri studi clinici.

"Siamo entusiasti di studiare potenziali biomarcatori nella SLA per contribuire alla conoscenza della progressione della malattia con l'obiettivo di capire come tali biomarcatori potrebbero essere utilizzati per il trattamento più mirato dei pazienti affetti da SLA", ha dichiarato Christer Nordstedt, MD, PhD, Senior Vice President, R&D, presso Orion Corporation.

#### **INFORMAZIONI SU LEVOSIMENDAN:**

Levosimendan per via endovenosa è un inodilatatore utilizzato per trattare l'insufficienza cardiaca acuta dal 2000 ed è approvato in quasi 60 paesi in tutto il mondo. Levosimendan è stato scoperto da Orion negli anni '90.

La sperimentazione clinica di fase III REFALS (NCT03505021) che studia gli effetti di levosimendan somministrato per via orale per il trattamento dei pazienti affetti da SLA è attualmente in corso.

#### **INFORMAZIONI SU ORION CORPORATION:**

Orion Corporation è un'azienda farmaceutica finlandese che opera a livello globale per creare benessere. Orion sviluppa, produce e commercializza prodotti farmaceutici ad uso umano e veterinario e principi attivi. L'azienda ha attualmente in sviluppo nuovi farmaci e dispositivi medici. Le principali aree terapeutiche di ricerca e sviluppo di Orion sono: disordini del sistema nervoso centrale, oncologia e malattie respiratorie, per le quali Orion sviluppa farmaci somministrati tramite Easyhaler®. Le vendite nette di Orion nel 2018 ammontavano a 977 milioni di euro e alla fine dell'anno la società contava circa 3.200 dipendenti. Le azioni A e B di Orion sono quotate al Nasdaq di Helsinki.

(Per ulteriori informazioni, visitare [www.orion.fi/en](http://www.orion.fi/en))

#### **EDITORE:**

Orion Corporation Orionintie 1A, FI-02200 Espoo,

#### **REFERENTE:**

Taru Blom, MD, Vicepresidente, Area terapeutica CNS, Ricerca e sviluppo, Orion Corporation, Tel. +358 10 426 7836, [taru.blom@orionpharma.com](mailto:taru.blom@orionpharma.com)

#### **REFERENTE MEDIA:**

Terhi Ormio Vicepresidente, Communications, Orion Corporation, Tel. +358 (0) 50 966 4646, [terhi.ormio@orion.fi](mailto:terhi.ormio@orion.fi)