



Media Contacts

In Italy:

Serena Orizi
Mirandola Comunicazione
serena@mirandolacomunicazione.it
0524/574708
Salsomaggiore Terme (PR) – Italy

In the United States:

Charles S. Versaggi, Ph.D.
Versaggi Biocommunications
cv@versaggi.io.com
415/806-6039
San Francisco, Calif. USA

Domande Ricorrenti

INSUFFICIENZA CARDIACA

Cosa è l'insufficienza cardiaca?

L'Insufficienza cardiaca (IC) (o *Insufficienza cardiaca congestizia*) è una condizione cronica durante la quale il muscolo cardiaco diventa progressivamente più debole e non riesce a pompare in modo efficace a soddisfare la necessità di sangue e ossigeno del corpo. La IC può essere causata da una varietà di disturbi, dall'infarto a disfunzioni valvolari e fibrillazione atriale cronica, come anche da condizioni non correlate al cuore come ad esempio una grave anemia o il morbo di Paget.

- Circa 14 milioni di persone in Europa soffrono di IC si prevede che questa cifra aumenti fino a 30 milioni entro il 2020. ¹
- Ogni anno in Italia vengono segnalati oltre 170.000 nuovi casi di IC.
- Sono circa 6 milioni i pazienti affetti da scompenso cardiaco negli Stati Uniti – saranno 10 milioni entro il 2020. ²
- Ogni anno negli Stati Uniti vengono diagnosticati 550.000 nuovi casi di IC. 300.000 decessi sono causati da IC.
- Nel 2010, il costo totale stimato per l'insufficienza cardiaca negli Stati Uniti è stato di 39,2 miliardi dollari. La cifra rappresenta l'1-2% di tutte le spese sanitarie. *La parte più costosa dell'Assistenza Sanitaria.*
- La IC, colpendo il 2% della popolazione nei paesi sviluppati, è la malattia cardiaca a più rapida crescita. Tra le persone con oltre 65 anni di età, questo dato aumenta fino al 6% -10%.
- La IC è la causa più comune di ospedalizzazione nei pazienti di età superiore ai 65 anni, con un'incidenza annuale di 10 casi ogni 1.000.
- Meno della metà delle persone che soffrono di IC persistente muore entro 3 anni; la metà dei pazienti muore entro 5 anni.

¹ SHAPE Survey Results to the General Public, Annual Congress of the European Society of Cardiology in Vienna, September 2003.

² Congestive Heart Failure Data Fact Sheet, NHLBI, 2010.

- Il trapianto cardiaco è l'unico trattamento praticabile per lo stadio finale della IC; tuttavia questo trattamento è limitato dalla disponibilità di donatori di cuore.

Quali sono i sintomi della IC?

I sintomi includono mancanza di respiro, gonfiore delle gambe e difficoltà di movimento. Mentre la condizione progredisce e la gittata cardiaca si riduce, i polmoni e il corpo diventano sempre più congestionati da liquido (edema polmonare). L'insufficienza cardiaca può colpire il cuore interamente o solo sul lato destro o sinistro. Nella maggior parte dei casi vengono interessati entrambi i lati del cuore. In generale lo scompenso cardiaco aumenta con l'avanzare dell'età.

Come viene diagnosticata la IC?

La IC viene diagnosticata attraverso un'ecografia del cuore (ecocardiografia) e analisi del sangue. L'ecocardiografia viene utilizzata per determinare la *gittata sistolica* ventricolare (SV), ovvero la quantità di sangue nel cuore che esce dal ventricolo sinistro o destro a ogni battito. La SV rappresenta la differenza tra il *volume telediastolico* (EDV) e il *volume telesistolico* (ESV). L'EDV è il volume riempito del ventricolo prima della contrazione mentre l'ESV è il volume residuo di sangue dopo l'eiezione. La *frazione di eiezione* (EF) è la SV in proporzione alla EDV. Dunque la EF è una misura dell'efficienza di pompaggio del cuore.

Gittata sistolica = Volume telediastolico - Volume telesistolico

Frazione di eiezione = Gittata sistolica/Volume telesistolico (in percentuale)

Gli individui sani hanno tipicamente frazioni di eiezione dal 50 al 65%. Un valore al di sotto di questo intervallo indica la presenza di un'insufficienza cardiaca.

Come viene trattata la IC?

L'obiettivo è di prevenire lo sviluppo di un deterioramento funzionale acuto del cuore, per contrastare gli effetti deleteri del rimodellamento patologico del cuore e per ridurre al minimo i sintomi accusati dal paziente. Il trattamento consiste generalmente in cambiamenti dello stile di vita (come ad esempio smettere di fumare, praticare dell'esercizio fisico leggero, diminuire l'assunzione di sale e altri cambiamenti simili nella dieta), nell'assunzione di farmaci e, talvolta, nell'utilizzo di dispositivi o nella pratica di interventi chirurgici. Tra i farmaci standard troviamo diuretici, agenti inotropi, vasodilatatori, ACE-inibitori e beta-bloccanti. (vedi Insufficienza cardiaca *Glossario*).

Cosa succede al cuore all'avanzare della IC?

A mano a mano che la malattia avanza il cuore subisce un rimodellamento patologico. Il ventricolo sinistro (la principale camera di pompaggio del cuore) inizia ad allungarsi e ad allargarsi, la parete muscolare diventa sottile e la camera perde la sua forma allungata per diventare più sferica, risultando quindi inadeguata a pompare il sangue in maniera adatta a soddisfare le esigenze del corpo. Tutto questo è accompagnato da crescenti livelli di stress per le singole cellule del muscolo cardiaco e per il tessuto nel suo complesso. Come i meccanismi della malattia si mettono in moto, questa catena negativa di eventi non può essere invertita con i trattamenti convenzionali.

Cosa è la cardiomiopatia dilatativa?

La Cardiomiopatia dilatativa è una forma di IC spesso presente senza causa apparente. Come altre forme di IC, porta a un progressivo allargamento dei ventricoli del cuore, a una diminuzione dello spessore della parete del ventricolo e alla conseguente perdita della funzione contrattile. Circa un caso di IC su tre è dovuto a cardiomiopatia dilatativa.

ALGISYL-LVR™

Cosa è l'Algisyl-LVR?

Algisyl-LVR è il primo di un'ampia gamma di prodotti, sviluppati da LoneStar Heart, che sfruttano la capacità del cuore di auto-ripararsi. Classificato come dispositivo medico da parte della Food and Drug Administration (FDA) statunitense e dall'Unione Europea, *Algisyl-LVR* è un biopolimero alginato brevettato, monouso, derivato da alghe marine, biologicamente inerte e non immunogeno. LoneStar Heart sta conducendo dei test clinici per verificarne sicurezza ed efficacia in pazienti con IC avanzata (vedi "Quale è lo stato clinico di *Algisyl-LVR*?").

Come viene somministrato l'Algisyl-LVR?

Algisyl-LVR è costituito da due composti alginati. Prima dell'iniezione, i due composti vengono mescolati insieme per formare un idrogel. Piccole iniezioni di miscela vengono somministrate direttamente nelle aree strategiche del muscolo del ventricolo sinistro. Come viene iniettato, il biopolimero si addensa e forma come corpi in gel che rimangono nel muscolo cardiaco sotto forma di impianti permanenti che contribuiscono a sostenere il muscolo indebolito. Durante un intervento cardiaco, come ad esempio quello per l'impianto di un bypass coronarico (CABG), la somministrazione del biopolimero può essere eseguita in meno di 15 minuti.

Come funziona Algisyl-LVR?

Dopo essere stato somministrato, *Algisyl-LVR* riduce la tensione muscolare e lo stress delle cellule nella parete del ventricolo del cuore. In entrambi gli studi compiuti su animali ed esseri umani, l'impianto del biopolimero *Algisyl-LVR* all'interno della parete del ventricolo ha dimostrato di alleviare la tensione muscolare e lo stress della parete ventricolare in un cuore dilatato. *Algisyl-LVR* non solo porta a un miglioramento significativo in termini di efficienza di pompaggio (la cosiddetta frazione di eiezione) ma anche a positivi effetti biologici quali localizzate rigenerazioni di capillari e tessuti.

Qual è lo stato clinico del Algisyl-LVR?

Nel febbraio 2009 il team del Prof. Robert Bauernschmitt ha trattato presso il German Heart Center a Monaco di Baviera il primo di sei pazienti (età 18-75) con *Algisyl-LVR* in uno studio pilota aperto non controllato per valutarne sicurezza e fattibilità. Il biopolimero è stato somministrato nel corso di un intervento di bypass coronarico programmato (CABG) o durante la procedura di sostituzione della valvola.

Nel settembre 2012 il team del Prof., Maurizio Volterrani, presso l'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma, ha trattato il primo paziente all'interno di un test clinico multicentrico

controllato e randomizzato di *Algisyl-LVR* denominato "AUGMENT-HF" per valutarne sicurezza ed efficacia in pazienti con cardiomiopatia dilatativa, una forma avanzata di IC. L'intervento chirurgico del paziente è stato condotto dal cardiocirurgo Prof. Fabio Miraldi del Policlinico Umberto I di Roma. Il nuovo biopolimero è in fase di sperimentazione in circa 76 pazienti con scompenso cardiaco avanzato in cinque dei più importanti ospedali italiani. Saranno coinvolti in questo studio anche pazienti in Germania, Australia, Paesi Bassi e Stati Uniti.

Quali sono stati i risultati iniziali dello studio pilota *Algisyl-LVR* sul primo paziente?

Nel febbraio 2010 risultati positivi per i primi sei pazienti dello studio pilota aperto non controllato per valutare sicurezza e fattibilità di *Algisyl-LVR* sono stati presentati al meeting annuale della German Society for Thorax, Heart, and Vascular Surgery, tenuto a Stoccarda. I primi risultati dello studio hanno mostrato che pochi giorni dopo l'impianto è stato registrato un aumento del 25% nella frazione di eiezione, indicatore chiave dell'efficienza di pompaggio del cuore. La maggior parte dei pazienti ha cambiato classificazione dalla NYHA³ IV (gravi limitazioni, allettati) alla II (sintomi lievi e lievi limitazioni) e hanno evidenziato un miglioramento marcato nell'Indice di Qualità della Vita (KCCQ). Inoltre, non sono stati riscontrati gravi eventi negativi correlati all'impianto. La fase di trattamento e osservazione di questo studio si concluderà alla fine del 2012. I risultati completi dello studio saranno presentati nei primi mesi del 2013.

Quali sono i benefici perseguiti dal biopolimero impiantabile *Algisyl-LVR*?

Sulla base degli studi compiuti fino a oggi, *Algisyl-LVR* ha dimostrato di fornire i seguenti vantaggi per il paziente:

- riduzione dello stress della parete muscolare, che permette il rimodellamento del ventricolo dilatato, e miglioramento della funzione cardiaca.
- ispessimento della parete muscolare del ventricolo
- riduzione delle dimensioni della camera ventricolare
- miglioramento generale del cuore, come misurato dalla frazione di eiezione, dalla pressione sistolica e diastolica e da altri biomarker di stress parietale
- l'effetto positivo dell'impianto del biopolimero è misurabile dopo qualche ora dalla somministrazione e rimane a lungo termine.

Come può lo studio clinico AUGMENT-HF essere randomizzato e controllato per un prodotto impiantato chirurgicamente?

I risultati in termini di sicurezza ed efficacia nei pazienti trattati con *Algisyl-LVR* saranno confrontati con quelli di un gruppo di controllo randomizzato composto da pazienti trattati con il protocollo standard di cura per la cardiomiopatia dilatativa senza l'uso del biopolimero. I pazienti assegnati al gruppo di controllo verranno seguiti e valutati come

³ La classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA) fornisce un modo semplice per classificare il grado di insufficienza cardiaca. Essa pone i pazienti in una delle quattro categorie in base a quanto sono limitati durante l'attività fisica; i limiti e/o i sintomi fanno riferimento alla respirazione normale e vari gradi in mancanza di respiro e/o dolore da angina.

quelli appartenenti al gruppo che riceverà Algisyl-LVR. Ai pazienti scelti a caso per il gruppo di controllo che avranno completato i 12 mesi di protocollo standard di cura verrà offerta la possibilità di iscriversi a una sperimentazione clinica aperta. I pazienti devono continuare a soddisfare determinati criteri di idoneità per accedere allo studio.

In quale modo vengono selezionati i pazienti per l'inserimento nel trial clinico AUGMENT-HF?

Prima dell'iscrizione al trial clinico i pazienti saranno valutati sulla base di criteri funzionali descritti nel Nuovo sistema di classificazione funzionale della New York Association (NYHA): esami del sangue, radiografia toracica, ecocardiografia, risonanza magnetica, elettrocardiogramma, test da sforzo e valutazioni della qualità della vita. Dopo il consenso informato del paziente e la verifica di ammissibilità, i pazienti che soddisfano i criteri di selezione saranno randomizzati. I pazienti assegnati al gruppo di trattamento saranno sottoposti alla procedura di somministrazione dell'Algisyl-LVR.

Quanto durerà il trial clinico AUGMENT-HF?

Sia il gruppo di controllo che il gruppo di pazienti sperimentali nel trial clinico AUGMENT-HF di Algisyl-LVR verranno seguiti per due anni, in due fasi. Durante la prima – la cosiddetta "fase di efficacia" - i pazienti trattati con *Algisyl-LVR* saranno sottoposti a test dopo tre e sei mesi, cui farà seguito un monitoraggio continuo ogni sei mesi. Dopo sei mesi, i ricercatori effettueranno un'analisi dei dati e daranno vita a una prima relazione sullo studio. A seguire, la "fase prolungata di follow-up" si concentrerà sulla sicurezza a lungo termine dei pazienti, a intervalli di sei mesi, per il restante periodo di 24 mesi.

Che cosa il trial clinico AUGMENT-HF valuterà nei pazienti che riceveranno il trattamento con *Algisyl-LVR*?

L'endpoint primario da misurare sei mesi dopo il trattamento è il cosiddetto "picco VO₂", una misura che determina la quantità massima di ossigeno nel sangue che il cuore è in grado di fornire ai muscoli durante l'attività fisica. In un secondo momento lo studio clinico valuterà indici funzionali, strutturali, biochimici e la qualità della vita.

Se il trial clinico AUGMENT-HF dovesse dimostrare che *Algisyl-LVR* è sicuro ed efficace, quando LoneStar Heart anticiperà che il biopolimero sarà disponibile per uso medico?

Anche se il follow-up del paziente continuerà per due anni, LoneStar Heart anticipa che i risultati della sperimentazione completeranno il processo di acquisizione del Marchio CE per la commercializzazione dell'Algisyl-LVR in Europa entro l'inizio del 2013. L'azienda sta inoltre collaborando con la FDA per consentire la valutazione clinica e l'eventuale autorizzazione alla commercializzazione negli Stati Uniti.

Il trial clinico AUGMENT-HF è ancora aperto a potenziali pazienti idonei?

Sì, i pazienti possono chiedere al proprio medico di indirizzarli alla sperimentazione clinica in diversi ospedali. A Milano il trial clinico AUGMENT-HF è stato condotto presso l'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma sotto la direzione del Prof. Maurizio Volterrani,

Responsabile dell'UO di Riabilitazione Cardiologica e del Dipartimento di Scienze Motorie e Internistiche dell'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma, nonché principale referente dello studio AUGMENT-HF. Ulteriori centri di sperimentazione clinica comprendono l'IRCCS Policlinico San Donato di Milano, l'Azienda Ospedaliera "Spedali Civili" di Brescia, l'Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti" di Bergamo e l'Azienda Ospedaliera di Padova.

Come sarà venduto *Algisyl-LVR*?

Sono state sviluppate due versioni del prodotto, orientate a due differenti segmenti medici, che verranno commercializzate separatamente. Nella versione del prodotto *per chirurgia*, l'alginate viene somministrato con un sistema standard di siringhe e aghi, progettati su misura per gli specialisti di cardiocirurgia che devono eseguire le iniezioni sia durante intervento chirurgico a torace aperto in combinazione con altri interventi – come l'impianto di un bypass o la riparazione di una valvola – che attraverso una procedura indipendente minimamente invasiva.

La seconda versione offre ai pazienti affetti da IC una procedura *stand-alone* che può essere gestita da *cardiologi interventisti* e, in qualche caso isolato, da altri specialisti in un laboratorio di cardiologia non invasivo o ibrido.⁴

In cosa la tecnologia a base di cellule staminale di LoneStar Heart è diversa da quella delle altre aziende?

A differenza delle tradizionali terapie di trapianto con cellule staminali sviluppate da altre aziende – che restano ancora discutibili in termini di fattibilità economica ed esiti clinici a lungo termine - i *Modulatori ricostituenti di cellule cardiache* dell'azienda sono piccole molecole e proteine speciali che hanno la capacità di indurre lo sviluppo di cellule del muscolo cardiaco da una popolazione residente di cellule staminali adulte presenti nel muscolo cardiaco. Gli scienziati ritengono che queste cosiddette "cellule staminali progenitrici" svolgano un ruolo fondamentale nella riparazione dei tessuti ma che in alcuni tessuti, come il muscolo cardiaco, questa funzione non sia molto sviluppata.

Quali altri prodotti LoneStar Heart sta sviluppando per il trattamento della IC?

Oltre a *Algisyl-LVR*, LoneStar Heart sta sviluppando Modulatori ricostituenti di cellule cardiache e terapie cellulari e genetiche somministrate sotto forma di trattamenti stand-alone o in combinazione con il sistema a matrice biopolimerica brevettato della società. Questi trattamenti sono in fase di sviluppo preclinico.

Cosa sono i Modulatori ricostituenti di cellule cardiache di LoneStar Heart?

Sebbene ancora in fase di sviluppo iniziale, due classi di Modulatori ricostituenti di cellule cardiache hanno mostrato risultati promettenti volti a sfruttare la capacità del cuore di auto-ripararsi. Sotto la direzione del fondatore dell'azienda Jay Schneider, MD, Ph.D., assistente universitario di cardiologia presso l'UTSW di Dallas, i ***Modulatori di cellule staminali Isoxazole*** hanno dimostrato di agire su cellule staminali cardiache

⁴ Per maggiori informazioni sul *Algisyl-LVR*, visitare <http://www.algisyl.com>.

residenti trovate all'interno dell'epicardio adulto, lo strato esterno di tessuto che circonda il muscolo cardiaco. Gli studi dimostrano queste molecole sono in grado di modulare le cellule staminali affinché divengano o cellule che riparano il tessuto cicatriziale, o cellule staminali che si trasformano in cellule del muscolo cardiaco.

Sotto la direzione del co-fondatore dell'azienda Eric Olson N., Ph.D., professore e presidente del Dipartimento di Biologia Molecolare presso l'UTSW a Dallas, in collaborazione con Robert Schwartz, Ph.D. al Texas Heart Institute di Houston, LoneStar Heart sta sviluppando delle **Proteine Induttrici di progenitori cardiaci**, in grado di convertire le cellule del tessuto connettivo (fibroblasti) in cellule staminali capaci di generare diversi tipi di cellule. Queste cellule hanno anche la capacità di diventare cellule cardiache progenitrici, un tipo di cellule staminali adulte che danno origine a cellule del muscolo cardiaco e che si pensa svolgano un ruolo nella riparazione dei tessuti.

#