

Malattia di Pompe: la terapia enzimatica sostitutiva sperimentale di Sanofi dimostra miglioramenti clinicamente significativi su manifestazioni critiche della forma a esordio tardivo

- Avalglucosidasi alfa ha mostrato un miglioramento in percentuale del valore previsto della capacità vitale forzata, una misura importante della funzione respiratoria nella malattia di Pompe, rispetto ad alglucosidasi alfa (standard terapeutico)
- I pazienti trattati con avalglucosidasi alfa hanno camminato 30 metri in più rispetto a quelli trattati con lo standard terapeutico, come misurato dal test del cammino dei 6 minuti
- La sottomissione dei dossier alle autorità regolatorie a livello mondiale è prevista nella seconda metà del 2020

Milano, 18 giugno 2020 – Nello studio clinico di fase 3, la terapia enzimatica sostitutiva (Enzyme Replacement Therapy - ERT) sperimentale di Sanofi, avalglucosidasi alfa, ha dimostrato miglioramenti clinicamente significativi delle manifestazioni critiche (compromissione della funzione respiratoria e diminuzione della mobilità) della malattia di Pompe a esordio tardivo (late-onset Pompe disease - LOPD). I risultati dello studio sono stati presentati nel corso di una sessione scientifica virtuale ospitata da Sanofi.

Avalglucosidasi alfa ha raggiunto l'endpoint primario dimostrando la non inferiorità nel miglioramento della funzione respiratoria rispetto ad alglucosidasi alfa (standard terapeutico) in pazienti con malattia di Pompe a esordio tardivo.

Questi dati saranno la base dei dossier che saranno sottoposti alla valutazione delle autorità regolatorie a livello mondiale nella seconda metà di quest'anno. La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha conferito la designazione di Breakthrough Therapy e garantito la revisione prioritaria (Fast Track) ad avalglucosidasi alfa per il trattamento di pazienti con malattia di Pompe.

L'endpoint primario dello studio ha valutato la variazione della funzionalità dei muscoli respiratori utilizzando la capacità vitale forzata (FVC) in percentuale del valore previsto, in posizione eretta. I pazienti trattati con avalglucosidasi alfa hanno mostrato un miglioramento maggiore in percentuale del valore previsto della FVC rispetto ai pazienti trattati con lo standard terapeutico, un miglioramento numerico della funzione respiratoria che ha superato il valore di non inferiorità previsto dal disegno dello studio.

L'endpoint primario è stato anche valutato in termini di superiorità. Nel braccio trattato con avalglucosidasi alfa non è stata raggiunta una superiorità statisticamente significativa. Di conseguenza, in base al protocollo di studio, non è stata condotta una valutazione statistica formale per tutti gli endpoint secondari.

Un endpoint secondario chiave dello studio era la valutazione della mobilità attraverso il test del cammino dei 6 minuti (6-minute walk test - 6MWT). I pazienti trattati con avalglucosidasi alfa hanno camminato 30 metri in più rispetto ai pazienti trattati con lo standard terapeutico. Altri endpoint secondari hanno valutato la forza dei muscoli respiratori, la funzione motoria e la qualità di vita.

“La malattia di Pompe può essere debilitante poiché porta al deterioramento progressivo dei muscoli. È importante che le nuove potenziali opzioni di trattamento apportino ai pazienti miglioramenti significativi su molteplici misurazioni della funzionalità respiratoria e motoria,” commenta Jordi Diaz-Manera, Professore di Neuromuscular Disorders, Translational Medicine and Genetics al John Walton Muscular Dystrophy Research Center dell’Università di Newcastle, Regno Unito. *“I risultati dello studio di fase 3 sono molto incoraggianti e si aggiungono al crescente corpus di evidenze cliniche a dimostrazione del potenziale di avalglucosidasi alfa per diventare una nuova opzione di trattamento che affronta i sintomi caratteristici di questa malattia.”*

Durante la sessione scientifica virtuale, sono stati presentati anche i risultati di un’analisi preliminare pre-specificata che hanno valutato la FVC in percentuale del valore previsto e il 6MWT in quei pazienti che sono passati dal trattamento con lo standard terapeutico ad avalglucosidasi alfa alla settimana 49 per il periodo dello studio d’estensione in aperto. In questi pazienti, avalglucosidasi alfa ha dimostrato un miglioramento della FVC e un miglioramento di 23,32 metri al 6MWT.

“Siamo orgogliosi che avalglucosidasi alfa abbia apportato miglioramenti clinicamente significativi su entrambe le funzionalità polmonare e motoria, valutate attraverso le misurazioni standard dei risultati ormai consolidate per la malattia di Pompe,” commenta John Reed, Global Head of Research and Development di Sanofi. *“Questi risultati sottolineano la nostra ambizione di posizionare avalglucosidasi alfa come il nuovo standard di trattamento della malattia di Pompe.”*

Nello studio, il profilo di sicurezza di avalglucosidasi alfa era comparabile con lo standard di trattamento. I dati relativi all’immunogenicità sono in corso di analisi e saranno presentati durante futuri congressi medici o con pubblicazioni.

Il disegno dello studio

Lo studio clinico di fase 3 COMET, randomizzato, in doppio cieco, testa a testa ha arruolato pazienti pediatrici e adulti con malattia di Pompe a esordio tardivo mai trattati prima, in 56 centri di 20 Paesi. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con avalglucosidasi alfa o alglucosidasi alfa (standard di trattamento). Trascorse le 49 settimane, i pazienti in precedenza trattati con lo standard di trattamento sono passati ad avalglucosidasi alfa per la fase di studio in aperto ancora in corso.¹

La malattia di Pompe

La malattia di Pompe è una patologia di origine genetica causata dalla mancanza o dal malfunzionamento dell’enzima lisosomiale alfa-glucosidasi acida (GAA), che causa l’accumulo di glicogeno nei muscoli, inclusi i muscoli prossimali e il diaframma, comportando un progressivo e irreversibile danno ai muscoli stessi. Si stima che siano circa 50.000 nel mondo le persone affette da questa malattia rara, che può manifestarsi a qualsiasi età, dall’infanzia all’età adulta. La malattia di Pompe viene spesso classificata a esordio tardivo (late-onset Pompe disease - LOPD) o a esordio infantile (infantile-onset Pompe disease - IOPD). I pazienti con malattia di Pompe a esordio tardivo possono manifestare la patologia in qualsiasi momento dopo il primo anno di vita fino all’età adulta. I sintomi caratteristici della malattia di Pompe a esordio tardivo sono compromissione della funzione respiratoria e debolezza dei muscoli scheletrici, che spesso porta a una ridotta mobilità. Spesso i pazienti necessitano dell’ausilio di una sedia a rotelle per muoversi e possono necessitare della ventilazione meccanica per poter respirare. L’insufficienza respiratoria è la causa di morte più comune nei pazienti con malattia di Pompe. La malattia di Pompe è classificata come a esordio infantile quando i sintomi iniziano prima di un anno di età. Oltre alla debolezza della

muscolatura scheletrica, in questa forma è comunemente impattata anche la funzionalità cardiaca.

Avalglucosidasi alfa

L'obiettivo della terapia enzimatica sostitutiva per la malattia di Pompe è quello di far arrivare l'enzima alfa-glucosidasi acida ai lisosomi delle cellule muscolari per sostituire quello mancante o malfunzionante e prevenire l'accumulo di glicogeno nei muscoli. Avalglucosidasi alfa è una terapia enzimatica sostitutiva sperimentale disegnata appositamente per migliorare la penetrazione dell'enzima nelle cellule dei muscoli, in particolare dei muscoli scheletrici. Con approssimativamente 15 moli in più di mannosio-6-fosfato per mole di enzima GAA rispetto allo standard di trattamento, avalglucosidasi alfa mira a migliorare l'assorbimento degli enzimi cellulari e aumentare lo smaltimento del glicogeno dai tessuti coinvolti.ⁱⁱ La rilevanza clinica di questa differenza non è ancora stata confermata.

Oltre allo studio clinico di fase 3 COMET, il programma di sviluppo clinico di avalglucosidasi alfa include lo studio di fase 2 NEO-EXTⁱⁱⁱ attualmente in corso che valuta sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica, farmacodinamica ed efficacia potenziale a lungo termine di avalglucosidasi alfa nei pazienti con malattia di Pompe a esordio tardivo per un periodo fino a circa 8 anni nei partecipanti allo studio clinico di fase 1 / 2 NEO1. Inoltre, è in corso lo studio clinico di fase 2, mini-COMET,^{iv} che valuta sicurezza ed efficacia del trattamento con avalglucosidasi alfa in pazienti con malattia di Pompe a esordio infantile trattati in precedenza con alglucosidasi alfa.

Avalglucosidasi alfa non è stato ancora approvato dalla FDA né da altre autorità regolatorie, pertanto il suo utilizzo è ancora sperimentale all'interno degli studi clinici.

Sanofi

Sanofi aiuta le persone nelle loro sfide di salute. Siamo una società farmaceutica globale focalizzata sulla salute delle persone. Preveniamo le malattie con i vaccini, forniamo trattamenti innovativi per combattere il dolore e alleviare la sofferenza. Siamo accanto alle malattie rare così come ai milioni di persone con condizioni croniche.

Con oltre 100.000 persone in 100 Paesi, Sanofi trasforma l'innovazione scientifica in soluzioni di salute in tutto il mondo.

Sanofi, Empowering Life

Ufficio Stampa

Elena Santini - elena.santini@sanofi.com - 335 6084016

Alice Manfredini - alice.manfredini@sanofi.com - 366 6727323



www.sanofi.it



[@SanofiIT](https://twitter.com/SanofiIT)



www.facebook.com/SanofiItalia



[sanofi_italia](https://www.instagram.com/sanofi_italia)

ⁱ www.clinicaltrials.gov ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02782741

ⁱⁱ Zhou Q. Bioconjug Chem. 2011 Apr 20;22(4):741-51

ⁱⁱⁱ www.clinicaltrials.gov ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02032524

^{iv} www.clinicaltrials.gov ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03019406