

Olipudase alfa dimostra di fornire un miglioramento duraturo in diverse manifestazioni cliniche dell'ASMD

- I dati sperimentali degli studi di follow-up a lungo termine dimostrano che olipudase alfa è in grado di fornire un miglioramento sostenuto della funzione polmonare (misurata dalla DLco) e una riduzione del volume della milza e del fegato prolungato nel tempo in pazienti affetti da ASMD
- Se approvato, olipudase alfa sarebbe la prima e unica terapia per il trattamento dell'ASMD

Milano, 10 febbraio 2022. I risultati positivi degli studi a lungo termine, in aperto, hanno dimostrato che olipudase alfa fornisce un miglioramento sostenuto della funzione polmonare (misurata dalla capacità di diffusione del monossido di carbonio nel polmone, o DLco) e la riduzione dei volumi della milza e del fegato in pazienti adulti e pediatrici con manifestazioni non neurologiche del deficit di sfingomielinasi acida (ASMD), una malattia rara, progressiva e potenzialmente pericolosa per la vita, oggi priva di un trattamento specifico approvato. Si tratta di risultati a 6,5 anni per cinque pazienti adulti con ASMD e risultati di uno studio a 2 anni in 20 pazienti pediatrici, così come quelli della fase di estensione dello studio studio open-label di fase 3 ASCEND negli adulti. Questi dati sono stati presentati al 18° appuntamento annuale WORLDSymposium™ tenutosi questa settimana a San Diego, California.

Alaa Hamed, MD, MPH, MBA

Global Head of Medical Affairs, Rare Diseases, Sanofi

"L'ASMD può progressivamente portare a danni in più sistemi d'organo e il rischio di morte prematura spesso aumenta a mano a mano che i sintomi peggiorano. Attualmente, i pazienti che vivono con questa malattia estremamente rara non hanno alcuna opzione di trattamento. Questi risultati dimostrano la promessa di olipudase alfa di avere un impatto positivo sulla natura progressiva dell'ASMD, fornendo un miglioramento osservato a breve termine ma confermato in un periodo di follow-up esteso fino a 6,5 anni".

Risultati a lungo termine in pazienti adulti e pediatrici con ASMD

Uno studio a braccio singolo, in aperto, a lungo termine (NCT02004704) ha arruolato cinque pazienti adulti e 20 pazienti pediatrici, tutti affetti da ASMD, da due diversi studi clinici genitori (NCT01722526 e NCT02292654, rispettivamente). L'obiettivo primario di questo studio era quello di valutare la sicurezza di olipudase alfa nei pazienti esposti a questa terapia enzimatica sostitutiva in fase di sperimentazione a lungo termine.

I dati su cinque pazienti adulti a 6,5 anni

Cinque pazienti adulti con manifestazioni non-CNS di ASMD, di età compresa tra 22 e 47 anni, hanno ricevuto olipudase alfa in uno studio in aperto di fase 1b. Dopo sei mesi, tutti e cinque i pazienti sono passati allo studio a lungo termine, in cui sono stati trattati con olipudase alfa per un totale di 6,5 anni. Sono stati riportati i risultati di efficacia e sicurezza di questi cinque adulti.

I miglioramenti sono stati dimostrati in tutti i pazienti a 6,5 anni di follow-up.

Quasi tutti gli eventi avversi sono stati lievi, senza eventi avversi gravi legati al trattamento, e tutti e cinque i pazienti sono tutt'ora arruolati nello studio a lungo termine. Gli eventi avversi più comuni correlati al trattamento sono stati: dolore addominale, artralgia e nausea (tutti considerati correlati in quattro pazienti) e mal di testa (considerato correlato in tre pazienti).

I dati su 20 pazienti pediatrici a 2 anni

20 pazienti pediatrici con ASMD, di età compresa tra 1 e 17 anni, sono stati arruolati in uno studio di fase 2 a braccio singolo, in aperto, in sette Paesi (ASCEND-Peds). Sono stati esclusi i bambini con malattia neurologica rapidamente progressiva. L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare la sicurezza e la tollerabilità di olipudase alfa con un regime a dosi crescenti per via endovenosa ogni due settimane per 64 settimane. Dopo lo studio in aperto ASCEND-Peds, tutti i pazienti hanno continuato il trattamento nello studio di sicurezza a lungo termine di olipudase alfa.

Questo studio ha dimostrato che olipudase alfa è stato generalmente ben tollerato nel corso dei due anni, con la maggior parte degli eventi avversi durante le settimane 65-104 lievi e moderati.

Lo studio ha anche esplorato gli endpoint di efficacia della malattia polmonare progressiva e dell'ingrossamento della milza e del fegato. Tra i nove pazienti in grado di eseguire test di funzionalità polmonare al basale (principalmente in base all'età), la percentuale prevista di DLco ha mostrato un aumento medio (dello studio originale) al secondo anno. Durante il secondo anno, i volumi della milza e del fegato hanno mostrato una diminuzione media dal basale (dello studio originale), rispettivamente.

Risultati in pazienti adulti con ASMD (periodo di estensione ASCEND)

Nello studio clinico in doppio cieco ASCEND (NCT02004691), 36 pazienti sono stati randomizzati per ricevere olipudase alfa o placebo. Nel periodo di analisi primaria (a 52 settimane), il primo endpoint primario indipendente, DLco, è stato soddisfatto; pertanto, ASCEND è stato dichiarato positivo. L'altro endpoint primario indipendente che misura l'effetto di olipudase alfa sul volume della milza è stato raggiunto secondo il protocollo dello studio. Per gli Stati Uniti, l'endpoint del volume della milza è stato ulteriormente combinato con una misurazione dell'esito riferito dal paziente (PRO) dei sintomi associati all'ingrossamento della milza chiamato Splenomegaly Related Score (SRS). Rispetto al basale, l'SRS è migliorato in misura simile in entrambi i bracci olipudase alfa e placebo; pertanto, questo endpoint combinato non è stato raggiunto. I risultati dell'analisi primaria sono stati precedentemente presentati all'[American Society of Human Genetics \(ASHG\) 2020 Virtual Meeting](#).

Dopo l'analisi primaria di un anno, 33 pazienti adulti affetti da ASMD hanno completato un secondo anno nella fase di estensione in aperto, a braccio singolo, per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di olipudase alfa. I pazienti randomizzati a olipudase alfa all'inizio dello studio (n=18) e che hanno continuato a ricevere olipudase alfa hanno mantenuto i benefici per tutto il secondo anno (tutti i valori sono riportati a partire dai valori di base dello studio originale):

Melissa Wasserstein, MD

Chief, Division of Pediatric Genetic Medicine, Children's Hospital at Montefiore; Professor of Pediatrics and Genetics, Albert Einstein College of Medicine; principale sperimentatore dello studio ASCEND.

"Questi ultimi risultati clinici mostrano che olipudase alfa ha continuato a fornire miglioramenti nei marcatori chiave della progressione della malattia, per un periodo di tempo esteso".

I pazienti precedentemente trattati con placebo (n=18) sono passati ad olipudase alfa, con un'escalation graduale della dose. A 2 anni questi pazienti hanno ottenuto miglioramenti simili a quelli osservati nel gruppo olipudase alfa nel periodo di analisi primaria.

Nel complesso, quasi tutti gli eventi avversi legati al trattamento sono stati lievi o moderati. Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati mal di testa e transitori aumenti delle transaminasi (cioè, aumento dei livelli degli enzimi epatici). Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

In tutti gli studi di estensione in aperto, olipudase alfa è stato somministrato con un regime a incremento, ogni due settimane per infusione endovenosa.

L'ASMD, ovvero deficit di sfingomielinasi acida

Storicamente identificata come malattia di Niemann-Pick (NPD) di tipo A e di tipo B, l'ASMD è una malattia rara, progressiva e potenzialmente pericolosa per la vita, per la quale ad oggi non esiste alcun trattamento approvato. L'ASMD deriva da un'attività carente dell'enzima sfingomielinasi acida (ASM), che si trova in compartimenti speciali all'interno delle cellule chiamati lisosomi ed è necessario per scomporre i lipidi chiamati sfingomielina. Se l'ASM è assente o non funziona come dovrebbe, la sfingomielina non può essere metabolizzata correttamente e si accumula all'interno delle cellule, causando alla fine la morte cellulare e il malfunzionamento dei principali sistemi di organi. Il deficit dell'enzima lisosomiale ASM è dovuto a varianti che causano la malattia nel gene della sfingomielina fosfodiesterasi 1 (SMPD1). La prevalenza stimata di ASMD è di circa 2.000 pazienti negli Stati Uniti, in Europa (Paesi membri EU5) e in Giappone.

L'ASMD rappresenta uno spettro di malattie causate dalla stessa carenza enzimatica, con due tipi che possono rappresentare le estremità opposte di un continuum a volte indicato come ASMD tipo A e ASMD tipo B. ASMD tipo A è caratterizzata da una forma neurologica rapidamente progressiva della malattia con conseguente morte nella prima infanzia. L'ASMD di tipo B è caratterizzata da una malattia grave e potenzialmente pericolosa per la vita che colpisce prevalentemente, ma non solo, i polmoni, il fegato e la milza, oltre ad altri organi. L'ASMD di tipo A/B rappresenta una forma intermedia che include vari gradi di coinvolgimento neurologico. Un altro tipo di NPD è la NPD di tipo C, che non è collegata alla ASMD.

Olipudase alfa

Olipudase alfa è una terapia enzimatica sostitutiva in fase di sperimentazione progettata per sostituire l'ASM carente o difettosa, consentendo la scomposizione della sfingomielina. Olipudase alfa è attualmente in fase di studio in pazienti pediatrici e adulti per trattare le manifestazioni non-CNS dell'ASMD. Olipudase alfa non è stato studiato in pazienti con ASMD di tipo A.

La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha concesso a olipudase alfa la designazione di *Breakthrough Therapy*, che ha lo scopo di accelerare lo sviluppo e la revisione dei farmaci destinati a trattare malattie e condizioni gravi o pericolose per la vita. Una *Biologics License Application* (BLA) per olipudase alfa è stata presentata alla FDA, e la FDA ha designato la BLA per la Priority Review.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha assegnato a olipudase alfa la designazione *PRiority MEDicines* (PRIME), tesa a favorire e accelerare il processo regolatorio per i farmaci sperimentali che possono offrire un importante vantaggio terapeutico rispetto ai trattamenti esistenti o che possono costituire un beneficio per pazienti privi di opzioni di trattamento. L'EMA ha accettato di rivedere con una procedura di valutazione accelerata la domanda di autorizzazione alla commercializzazione (MAA) per olipudase alfa.

In Giappone, l'olipudase alfa ha ottenuto la designazione SAKIGAKE, che ha lo scopo di promuovere la ricerca e lo sviluppo in Giappone di nuovi prodotti medici innovativi che soddisfino determinati criteri, come la gravità dell'indicazione prevista. Sanofi ha presentato la richiesta di J-NDA per olipudase alfa.

Olipudase alfa non è stato ancora approvato da nessuna autorità regolatoria e la sua sicurezza ed efficacia sono attualmente in fase di valutazione.

Sanofi

Siamo un'azienda della salute, innovativa e globale. È la nostra ragion d'essere a guidarci in ciò che facciamo: sfidare i confini della scienza per migliorare la vita delle persone. In circa 100 Paesi al mondo, siamo impegnati per trasformare la pratica della medicina, l'impossibile in possibile. Lavoriamo per portare opzioni di trattamento potenzialmente in grado di imprimere un cambiamento nella vita dei pazienti e fornire vaccini che proteggano e salvino la vita a milioni di persone in tutto il mondo, mettendo la sostenibilità e la responsabilità sociale al centro delle nostre ambizioni.

Sanofi è quotata all'EURONEXT: SAN e al NASDAQ: SNY

Contatti

Elena Santini | + 00 39 335 6084016 | elena.santini@sanofi.com
