

Relazione del Prof Ari Zimran: note alle diapositive dell'Intervento

1) GAUCHER 2007 : TRIALS CLINICI

- ?? ERT : TKT032 (Shire)
- ?? ERT : TKT034 (Shire)
- ?? ERT : PB-05-001 (Protalix)
- ?? SRT : GENZ112638 (Genzyme) l'arruolamento termina il 15/4/07
- ?? Chaperones : AT2101 (Amicus) PLICERA

2) Problemi etici per la scelta da parte dei pazienti sul trial da seguire. Problema nel trovare pazienti mai infusi, con patologie severe...

3) EVOLUZIONE NELLA PRODUZIONE DI PROTEINE

Nel primo disegno in alto vedete l'approccio convenzionale con DNA Ricombinante, con il passaggio tramite una cellula di criceto. La cellula animale viene stimolata da una cellula umana (Approccio del Cerezyme)

Nel secondo disegno è descritto l'approccio Gene-Activation^R, da cellula umana a cellula umana. In teoria è l'approccio migliore, ma deve essere provato.

4) IL GLUCOCEREBROSIDASE UMANO GENE-ATTIVATO^R (GA-GCB)

- ?? Il GA-GCB è prodotto con tecnologia gene-attivata in una linea cellulare umana
- ?? Il GA-GCB ha residui terminali in mannosio che portano l'enzima ai macrofagi, le cellule bersaglio della Malattia di Gaucher
- ?? La sequenza degli aminoacidi del GA-GCB è identica a quella dell'enzima naturale umano (l'enzima ricombinante in commercio è diverso dall'enzima umano per un aminoacido, AA495). Gli aminoacidi totali sono 597.
- ?? Il GA-GCB ha un'attività specifica di quasi 40 U/mg di proteina

5) FASE I/II + STUDIO ESTESO : PROGRAMMA E OBIETTIVI

Studio aperto in 12 pazienti con Gaucher di Tipo I. A 3 pazienti la dose è stata aumentata gradualmente da 15 a 60U/kg, agli altri 9 la dose era già in partenza di 60U/kg: la dose è rimasta a questo regime per 9 mesi (a settimane alterne). Viene riprodotta la stessa procedura usata per il Ceredase e il Cerezyme.

Obiettivi dello studio : valutare la sicurezza del GA-GCB, valutare la farmacocinetica, valutare gli effetti su selezionati parametri clinici

L'estensione dello studio è stata possibile per tutti i pazienti che avevano completato le prime due Fasi. Dopo 12 mesi dall'inizio, era possibile ridurre la dose, in quanto erano stati raggiunti 2 dei 4 criteri basati su un anno di trattamento con la ERT (Basandoci sul Seminario di Ematologia di Pastores e coll. 2004)

- ?? Riduzione da 60U/kg a 45U/kg per tre mesi
- ?? Da 45U/kg a 30U/kg per altri tre mesi
- ?? I pazienti continuano ad assumere 30U/kg di GA-GCB (60U/kg/mese)

Come si vede nella tabella successiva, sono stati arruolati solo pazienti adulti; nello studio della Genzyme c'erano anche 8 bambini, e sappiamo che i bambini rispondono meglio alla terapia. Quindi a parità di risultati, l'efficacia di questo appare migliore.

CARATTERISTICHE CLINICHE/DEMOGRAFICHE		N. PAZIENTI
		12
SESSO	Maschi	5 (42%)
	Femmine	7 (58%)
ETNIA	Ebrei Ashkenazi	8 (66%)
	Arabi	1 (8%)
	Non ebrei	3 (25%)
ETA'	Media	41,7 (17.3)
	Mediana (min – max)	39,3 (19 – 70)
PESO	Media	59,6 (9.1)
	Mediana (min – max)	55 (50 – 73)
GENOTIPO	N370S omozigote	6
	N370S eterozigote	6
Necrosi avascolare articolazione anca	NO	10
	SI	2
INDICE DI SEVERITA'	? 10	11
	? 10	1

7) RISULTATI SULLA SICUREZZA A 24 MESI DI TRATTAMENTO

- ?? Il GA-GCB è ben tollerato alla dose bimensile di 60,45,30 U/kg
- ?? Nessun paziente ha sviluppato anticorpi anti GA-GCB
- ?? Nessun paziente ha avuto reazioni avverse o effetti collaterali seri che hanno richiesto l'interruzione della sperimentazione
- ?? Nessun paziente ha richiesto farmaci pre-trattamento
- ?? Non si è avuta nessuna reazione allergica o risposta autoimmune al farmaco

8) PRAMETRI CLINICI VALUTATI

- ?? Livello di emoglobina
- ?? Conta piastrinica
- ?? Volume di fegato e milza (con RMN a 6, 9, 24 mesi)
- ?? Livello di chitotriosidase plasmatico
- ?? Livello di CCL 18 plasmatico

9) TABELLA DEL LIVELLO DI EMOGLOBINA (Hb)

- ?? a 6 mesi + 1,92 g/dl
- ?? a 9 mesi + 2,24 g/dl
- ?? a 18 mesi + 3,07 g/dl
- ?? a 24 mesi + 2,44 g/dl

10) TABELLA DELLA CONTA PIASTRINICA

- ?? a 6 mesi + 23,4
- ?? a 9 mesi + 40,6
- ?? a 18 mesi + 73,8
- ?? a 24 mesi + 69,9 (+119,8%)

11) 12) RIDUZIONE DEL VOLUME DELLA MILZA A 9 MESI – 49,5%, a 24 = -70,9%

13) RIDUZIONE DEL VOLUME DEL FEGATO a 9 mesi –18,2% , a 24 mesi –26,9%

14) TABELLA DI VALUTAZIONE DEL CCL18 PLASMATICO A 24 MESI

?? a 6 mesi riduzione del 44,1%

?? a 9 mesi riduzione del 57,1%

?? a 18 mesi riduzione del 57,4%

?? a 24 mesi riduzione del 51,2%

15) TABELLA DI VALUTAZIONE DEL CHITOTRIOSIDASE

?? a 6 mesi riduzione del 64,2%

?? a 9 mesi riduzione del 74,2%

?? a 18 mesi riduzione del 78,8%

?? a 24 mesi riduzione del 79,7%

16) CONCLUSIONI

Sicurezza

?? Il GA-GCB è ben tollerato alla dose bimensile di 60,45,30 U/kg

?? Nessun effetto collaterale grave riconducibile al farmaco

?? Nessun paziente ha sviluppato anticorpi anti GA-GCB in 24 mesi

Efficacia clinica

- i dati si riferiscono a distanza di 24 mesi dall'inizio della terapia e sono confrontati con i dati di partenza

?? Hb : aumento medio di 2,44 g/dl; aumento percentuale medio del 21,5%

?? Piastrine : aumento medio di $69,9 \times 10^3 / \text{mm}^3$; aumento perc. Medio del 119,8%

?? Volume della milza: alla RMN, riduzione percentuale media del 70,9%

?? Volume del fegato : alla RMN, riduzione percentuale media del 26,9%

?? Biomarcatori :

- Chitotriosidase : riduzione percentuale media del 79,7%

- CCL18 : riduzione percentuale media del 51,2%

Sta per iniziare la Fase III dello studio (2007)

17) 18) ERT : TKT032 (Shire)

?? Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di 2 differenti dosi di ERT GA-GCB in pazienti con Malattia di Gaucher di Tipo I

?? Infusione endovenosa ogni 15 giorni di una dose di 60U/kg o 45U/kg

?? Obiettivo : miglioramento dell'emoglobina

?? *Problema etico: i bambini possono avere solo più di 2 anni (molto piccoli per essere "torturati" in un trial*

19) 20) ERT : TKT034 (Shire)

?? Studio multicentrico, sul cambiamento di ERT

?? Infusione endovenosa ogni 2 settimane

?? Dose somministrata = a quella di abituale assunzione negli ultimi 6 mesi (da 15 a 60 U/kg corporeo)

?? Punto di termine : mantenimento del volume del fegato e dei valori ematici

?? *Problema etico: cambiamento di un farmaco efficace, approvato, con un biosimile*

23) 24) ERT : PB-05-001 (Protalix)

?? In accordo con i requisiti FDA e GMP

?? Costi contenuti

?? Semplice da manipolare

?? Semplice da replicare (per la M. di Pompe ci sono voluti 5 anni per passare dalla “provetta” alla “botte”)

25) Fase I del prGCD (Protalix)

Il prGCD somministrato alle dosi più alte (programmate per la Fase III) si è dimostrato:

?? Sicuro

?? Non immunogenico

?? Aumento, in relazione alla dose del Cmax e dell'AUC

?? Il prGCD nel siero umano è attivo dopo l'infusione endovenosa per più tempo

26) 27) ERT : PB-05-001 (Protalix)

?? Multicentrico

?? In doppio cieco, gruppi paralleli, variazione di dose

?? 9 mesi

?? *Problema etico: farmaco biosimile di derivazione vegetale*

28) SRT : GENZ112638 (Genzyme) Fase II

30) SRT : TRIALS CLINICI CON MIGLUSTAT (ZAVESCA)

001, 003, 004, 005

31) NUOVE MOLECOLE PER LA TERAPIA DELLA RIDUZIONE DEL SUBSTRATO

Il glucosilceramide è composto da una parte di zucchero (glucosio) e da una parte lipidica (ceramide). Il GENZ112638 è un ceramide-analogo, mentre il miglustat, lo Zavesca, è uno zucchero-analogo

32) 33) SRT : GENZ112638 (Genzyme) Fase II

?? Trial multicentrico

?? 2 compresse al giorno per 12 mesi

?? Monitoraggio intensivo

?? Punto di termine : riduzione del volume della milza e miglioramento dei valori ematici

?? *Unico problema etico : la biopsia epatica*

34) 35) CHAPERONES : AT2101 (Amicus)

Le malattie da accumulo lisosomiale spesso derivano dall'incapacità dell'enzima mutato di formarsi adeguatamente nel reticolo endoplasmatico. Il glucosilceramide viene scisso dal glucocerebrosidase (GC) in glucosio e ceramide. Nel reticolo endoplasmatico l'enzima imperfetto o viene eliminato (riduzione dell'enzima circolante) o non arriva all'apparato del Golgi o si accumula nei lisosomi. La Malattia di Gaucher si manifesta quando l'attività del glucocerebrosidase (GC) scende al di sotto del valore soglia del 10%.

36) COME FUNZIONA IL CHAPERON

Agisce a 3 livelli; nel reticolo endoplasmatico riduce lo stress cellulare e l'infiammazione cellulare. Aiuta la proteina mutata a riassumere la sua corretta forma. Nell'apparato del Golgi favorisce e aumenta il "traffico", la circolazione enzimatica. Nei lisosomi riduce l'accumulo di substrato.

37) Arruolamento di pazienti lievi; è un'"evidenza astratta". Funziona in teoria, ma in pratica?
TBA

38) 39) ASPETTI ETICI DEGLI STUDI CLINICI NELLE MALATTIE RARE CON FARMACI COSTOSI

- ?? Gruppi di controllo con placebo
- ?? Pagamento ai pazienti che si sottopongono a uno studio
- ?? Si rivolge direttamente al consumatore del farmaco
- ?? Non pubblicazione dei risultati/fallimenti
- ?? Indicazioni "fuori piano, fuori programma" che ha come fine il marketing
- ?? Non pubblicazione dei risultati/fallimenti