

## 1° IMPRESA FARMACEUTICA SHIRE :

La Shire presenta i dati sull'efficacia e sulla sicurezza della velaglucerasse alfa nella cura dei pazienti *naïve* affetti dalla malattia di Gaucher Tipo 1.

Cambridge, Massachusetts, Stati Uniti – 11 febbraio 2010 – Shire plc (LSE: SHP, NASDAQ: SHPGY), l'azienda biofarmaceutica presente in tutto il mondo, oggi ha presentato i risultati positivi a seguito del primo studio di Fase III (TKT 032) per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia della velaglucerasse alfa, il farmaco per la terapia enzimatica sostitutiva in fase di studio per la cura della malattia di Gaucher di Tipo 1. I dati sono stati comunicati nel corso della presentazione orale presso il Simposio mondiale della Lysosomal Disease Network (LDN) (Rete delle malattie lisosomiali) tenutosi a Miami, in Florida. Sono stati presentati anche i dati di un'analisi di un sottogruppo di pazienti pediatrici nonché i risultati del follow-up dell'estensione di uno studio di Fase I/II di cinque anni di durata condotto su adulti (TKT025 EXT) che si vanno ad aggiungere ai dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia a lungo termine della velaglucerasse alfa nei pazienti con malattia di Gaucher di Tipo I.

Entrambi gli studi (TKT032 and TKT025 EXT) hanno centrato gli end-points primari.

Inoltre, la Shire ha riferito importanti scoperte risultanti da uno studio che ha comparato la risposta anticorpale dei pazienti alla velaglucerasse alfa e all'imiglucerasse. Tutti i pazienti reclutati negli studi clinici di Fase III con la velaglucerasse alfa sono stati sottoposti ad una serie di test sviluppati e convalidati per valutare la risposta anticorpale. In ciascuno studio, i campioni sono stati dapprima screenati con l'analisi di elettrochemiluminescenza (ECL). I campioni positivi sono stati confermati con l'analisi di radioimmunoprecipitazione quantitativa (RIP). I cut-point (valori soglia) positivi sono stati fissati per l'analisi ECL a 5 ng/mL nonché in termini di conteggi non elaborati fissi e per l'analisi RIP a 4 ng/mL. I risultati suggeriscono significative differenze antigeniche tra la velaglucerasse alfa e l'imiglucerasse, con solo 1% di tassi di seroconversione in confronto al velaglucerasse alfa.

"I dati combinati presentati oggi sostengono ulteriormente ed in modo convincente l'efficacia e la sicurezza clinica a lungo termine della velaglucerasse alfa," ha asserito il Dott. Pramod Mistry, PhD, FRCP, Professore di pediatria e medicina interna alla Scuola di medicina dell'Università di Yale. "La comunità Gaucher è molto fortunata ad avere la velaglucerasse alfa tra le opzioni a disposizione dei pazienti".

Risultati dello studio TKT032 in adulti e bambini

Lo studio randomizzato in doppio cieco e a gruppi paralleli (TKT032) è durato 12 mesi ed ha coinvolto 25 pazienti naive al trattamento di età superiore ai due anni su cui sono stati testati due dosaggi del farmaco, 45 U/kg e 60 U/kg. Sono stati ammessi a partecipare allo studio quei pazienti che presentavano anemie dovute alla malattia ed almeno un'evidenza di almeno una delle tre manifestazioni cliniche della malattia di Gaucher: trombocitopenia, splenomegalia moderata o epatomegalia facilmente palpabile.

L'endpoint primario dello studio era la variazione delle concentrazioni dell'emoglobina rispetto al basale nel gruppo trattato con la dose pari a 60 U/kg; quelli secondari, per entrambe le dosi, erano le variazioni della conta piastrinica dei volumi d'organo, dei marker surrogati della malattia e, solo per il dosaggio inferiore pari a 45 U/kg, delle concentrazioni dell'emoglobina rispetto al basale

Nel gruppo trattato con 60 U/kg, dopo 12 mesi di trattamento, la concentrazione media dell'emoglobina è aumentata del 23,3%,  $+2,43 \pm 0,32$  g/dL,  $P < 0,0001$ ; la conta piastrinica media è aumentata del 65,9%,  $+50,9 \pm 12,2 \times 10^9/L$ ,  $P = 0,0016$  e il volume medio della milza si è ridotto del 50%,  $-1,92 \pm 0,51\%$  del peso corporeo,  $P = 0,0032$ , da 14,0 multipli del normale [MN] al basale a 5,75 MN. Il volume epatico medio è diminuito del 17%,  $-0,84 \pm 0,33\%$  del peso corporeo,  $P = 0,0282$ , da 1,46 a 1,22 MN.

I risultati nel gruppo trattato con la dose di 45 U/kg sono stati in linea con quelli osservati nel gruppo trattato con 60 U/kg; tuttavia è stato osservato un effetto legato alla dose di 60 U/kg a favore della velaglucerasse alfa che ha portato ad un aumento della conta piastrinica ed a una riduzione del volume epatico tra i gruppi trattati con i due dosaggi.

Tra gli eventi avversi riportati da almeno il 20% dei pazienti vi sono stati cefalea, rinofaringite, artralgia, tosse, piressia, vertigini, influenza, congestione nasale, vomito, dolore osseo ed un tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) allungato. Un paziente ha sviluppato anticorpi contro la velaglucerasse alfa.

E' stata inoltre condotta un'analisi su un sottogruppo nell'ambito dello studio TKT032 per valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni. Dei 25 pazienti che hanno partecipato al trial, 7 pazienti pediatrici (28%), sono stati reclutati e randomizzati per ricevere la velaglucerasse alfa alla dose di 60 U/kg (n=4) o alla dose di 45 U/kg (n=3) nel corso dell'infusione di un'ora, ogni due settimane per 12 mesi. In quest'analisi i gruppi trattati con le due dosi sono stati raggruppati come variazione percentuale dal basale.

A seguito del trattamento con la velaglucerasse alfa per 12 mesi, la concentrazione media dell'emoglobina è aumentata del 20%, la conta piastrinica media è aumentata del 54%, il volume medio della milza, normalizzato dal peso corporeo, si è ridotto del 47% (da 13,5 multipli del normale (MN) al valore medio di 5.0 (MN)). Il volume epatico medio normalizzato dal peso corporeo è diminuito del 13% (da 1,40 multiplo del normale (MN) al valore medio di 1.04 MN). Gli esiti riferiti nei pazienti pediatrici sono stati in linea con quelli riscontrati nella popolazione generale. A causa del ridotto campione, i risultati non hanno raggiunto un significato statistico.

Tra gli eventi avversi più frequentemente riportati dal sottogruppo di pazienti pediatrici vi sono stati cefalea, rinofaringite, piressia, congestione nasale, tosse produttiva, vomito e lesioni. Nessun paziente pediatrico ha avuto eventi risultanti dal trattamento gravi o seri. Nessun paziente pediatrico ha sviluppato anticorpi contro la velaglucerasse alfa.

"Siamo molto contenti dell'opportunità di presentare i risultati del primo dei tre studi di Fase III sulla velaglucerasse alfa," ha asserito il Dott. Whaijen Soo, PhD, Vice Presidente superiore della Ricerca e Sviluppo della Shire Human Genetic Therapies (HGT). "Il nostro programma è la più vasta ed esaustiva serie di trial clinici di Fase III condotti a tutt'oggi per la malattia di Gaucher e attendiamo con impazienza di presentare i risultati dei trial restanti a futuri incontri scientifici".

#### Risultati dello studio di cinque anni di durata

Dieci degli 11 pazienti adulti che hanno completato lo studio di Fase I/II sulla velaglucerasse alfa somministrata in un dosaggio di 60 U/kg ogni due settimane, sono stati reclutati nell'estensione dello studio a lungo termine. Dopo 12 mesi, tutti i pazienti erano idonei a ricevere una riduzione graduale del dosaggio da 60 U/kg a 45 U/kg (13 settimane) fino alla dose di mantenimento di 30 U/kg al raggiungimento di specifici obiettivi terapeutici. Tutti i pazienti hanno centrato gli obiettivi terapeutici e la loro dose è stata conseguentemente titolata fino a 30U/kg. Sette dei 10 pazienti sono stati sottoposti a infusioni domiciliari durante il periodo dell'estensione dello studio. Sono otto i pazienti (4 maschi e 4 femmine) che sono stati trattati per 60 mesi con la velaglucerasse alfa.

Dopo 5 anni, la velaglucerasse alfa continua ad essere generalmente ben tollerata e continua a dimostrare un aumento notevole e duraturo della concentrazione di emoglobina e della conta delle piastrine, nonché una riduzione notevole e duratura del volume di milza e fegato in questi pazienti con malattia di Gaucher di Tipo 1.

Dopo 60 mesi di trattamento, la concentrazione media dell'emoglobina è aumentata del +2,4 g/dL (95% CI: 1,6, 3,2; variazione del 21,3%) e la conta piastrinica media del +85,1 ×10<sup>9</sup>/L (95% CI: 59,8,110,4; variazione del 157%) dal basale. A 57 mesi, la riduzione media percentuale del volume epatico normalizzato dal basale è stata del 39% (95% CI: -49,1%, -28,5%) e la riduzione media percentuale del volume splenico normalizzato del 74% (95% CI: -89,3%, -58,6%).

La velaglucerasse alfa è risultata essere generalmente ben tollerata in questi 10 pazienti che non hanno riferito eventi avversi seri collegati al farmaco. Almeno il 50% dei pazienti ha riferito i seguenti eventi avversi risultanti dal trattamento: artralgia, dorsopatia, piressia, dolore addominale superiore, dolore faringolaringeo e cefalea. La maggior parte degli eventi avversi erano di gravità da lieve a moderata. Nessun paziente si è ritirato dal trial a causa di eventi avversi ed inoltre nessun paziente ha sviluppato anticorpi nell'estensione dello studio a 5 anni.

#### La velaglucerasse alfa

La velaglucerasse alfa è una terapia enzimatica sostitutiva per la malattia di Gaucher di Tipo 1. La velaglucerasse alfa è prodotta utilizzando la tecnologia di attivazione genica della Shire su una linea cellulare umana. L'enzima prodotto ha una sequenza amminoacida ed un profilo di glicosilazione di tipo umano.

La FDA (Autorità regolatoria per la salute pubblica) degli Stati Uniti ha concesso un iter approvativo accelerato per la Domanda di registrazione per nuovo farmaco (NDA) per la velaglucerasse alfa ed ha fissato per il 28 febbraio 2010 per la decisione finale sull'approvazione del farmaco in virtù della Legge PDUFA.