

Protalix BioTherapeutics e Chiesi Global Rare Diseases annunciano i risultati Topline della sperimentazione clinica di fase III, BALANCE, della durata di 24 mesi su PRX-102 per il trattamento della malattia di Fabry

Published On: 2022-04-07 00:00

- *PRX-102 ha raggiunto l'endpoint primario sulla funzionalità renale nello studio di non inferiorità, controllato con farmaco attivo, rispetto ad agalsidasi beta*
- *I risultati Topline hanno dimostrato un profilo di tollerabilità e immunogenicità favorevole per PRX-102*
- *Ripresentazione della BLA prevista per la seconda metà del 2022*

CARMIEL, in Israele, e BOSTON, 4 aprile 2022 - Protalix BioTherapeutics, Inc., un'azienda biofarmaceutica che si concentra su sviluppo, produzione e commercializzazione di proteine terapeutiche ricombinanti prodotte mediante ProCellEx[®], un sistema di espressione proteica basato su cellule vegetali di sua proprietà, e Chiesi Global Rare Diseases, business unit di Chiesi Farmaceutici S.p.A., gruppo internazionale orientato alla ricerca in campo farmaceutico (Gruppo Chiesi), hanno annunciato oggi i risultati topline dello studio clinico pivotale di fase III, BALANCE, per la valutazione di pegunigalsidasi alfa (PRX-102), 1 mg/kg, somministrato ogni due settimane, rispetto ad agalsidasi beta (Fabrazyme[®]) per il trattamento della malattia di Fabry. PRX-102 è una nuova terapia enzimatica sostitutiva (ERT) PEGilata in fase di sviluppo per il trattamento della malattia di Fabry.

“Siamo lieti di annunciare i risultati topline positivi dello studio clinico di fase III, BALANCE, e desideriamo ringraziare i pazienti con malattia di Fabry e le rispettive famiglie, nonché gli sperimentatori dello studio e i loro team. Il nostro solido programma di sviluppo clinico, dalla sperimentazione clinica di fase I/II alle tre sperimentazioni cliniche di fase III e ai relativi studi di estensione, ha richiesto tempo e impegno sostanziali da parte dei partecipanti allo studio, che hanno mostrato un forte impegno consentendo al nostro programma di sviluppo clinico di progredire”, ha affermato il dottor Bashan, presidente e amministratore delegato di Protalix. “In base ai risultati del nostro programma clinico, riteniamo che PRX-102, somministrato come terapia enzimatica sostitutiva PEGilata con potenzialmente due diversi regimi di dosaggio, possa rappresentare una nuova preziosa opzione terapeutica per i soggetti affetti da malattia di Fabry.”

Lo studio clinico pivotale di fase III, BALANCE, è stato completato e i risultati topline dell'analisi finale sono ora disponibili. Si tratta di uno studio randomizzato, controllato con farmaco attivo, in doppio cieco, della durata di 24 mesi, condotto su PRX-102 in pazienti adulti con malattia di Fabry

con funzionalità renale deteriorata, disegnato per valutare la sicurezza e l'efficacia di 1 mg/kg di PRX?102 somministrato ogni due settimane, rispetto ad agalsidasi beta. Nello studio sono stati arruolati 78 pazienti precedentemente trattati con agalsidasi beta per almeno un anno, con una slope della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) allo screening peggiore di ? 2 ml/min/1,73 m²/anno. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 per lo switch a PRX?102 o per il proseguimento con agalsidasi beta. In totale sono stati trattati 77 pazienti; 52 con PRX?102 e 25 con agalsidasi beta.

“Si tratta di un traguardo importante in un percorso lungo e produttivo, sia per la comunità Fabry che per Protalix. Ringraziamo tutti i nostri collaboratori per il loro contributo e supporto durante questo viaggio”, ha affermato Einat Brill Almon, Ph.D., Vicepresidente senior e Direttore dello sviluppo di Protalix. “Lo studio ha raggiunto i nostri criteri predefiniti di non inferiorità dell'endpoint primario della funzione renale, in un confronto head-to-head con farmaco attivo sia sulle serie di analisi intent-to-treat (ITT) che per protocol (PP). Questi risultati topline mostrano che PRX?102 si è dimostrato paragonabile ad agalsidasi beta nel controllo del declino dell'eGFR, una misura fondamentale della progressione della malattia di Fabry; inoltre, continuano a dimostrare un profilo di tollerabilità favorevole per PRX?102. In combinazione con i precedenti risultati di Fase III dei nostri studi BRIGHT e BRIDGE, nonché con i risultati del nostro studio di Fase I/II e la sua estensione a lungo termine, riteniamo di disporre di un set di dati convincenti e coerenti, raccolti sia da pazienti naïve al trattamento che da pazienti già sottoposti a ERT. Alla luce di questi risultati, prevediamo, insieme a Chiesi, nostro partner per la commercializzazione, di collaborare con le agenzie regolatorie per le sottomissioni applicabili, sperando che PRX?102 venga approvato come nuova terapia enzimatica sostitutiva PEGilata per tutti i pazienti adulti affetti da malattia di Fabry.”

Come annunciato per la prima volta nel mese di ottobre del 2021, nell'ambito di una riunione di fine revisione di tipo A, la *Food and Drug Administration (FDA)*, in linea di principio, ha concordato che l'analisi di non inferiorità rispetto ad agalsidasi beta proposta nello studio BALANCE inclusa nel pacchetto di dati per la ripresentazione della domanda di licenza biologica (Biologics License Application, BLA) per PRX?102, abbia il potenziale di supportare l'approvazione di PRX?102 per il trattamento della malattia di Fabry. Considerato il cambiamento del panorama regolatorio negli Stati Uniti per la piena approvazione di agalsidasi beta nel marzo del 2021, l'analisi primaria dello studio BALANCE è stata modificata da superiorità a non inferiorità, in quanto la dimostrazione della superiorità non è più richiesta dalle linee guida della FDA. L'endpoint primario dello studio BALANCE ha confrontato le variazioni annualizzate dell'eGFR (slope) tra i due bracci di trattamento nella serie di analisi ITT (77 pazienti). Lo studio ha soddisfatto l'endpoint primario pre-specificato, inoltre ha dimostrato che PRX-102 era statisticamente non inferiore ad agalsidasi beta durante il periodo di studio della durata di 24 mesi.

La mediana (intervallo di confidenza al 95%) della eGFR slope nel braccio PRX-102 era di ? 2,514 ml/min/1,73 m²/anno (?3,788, ?1,240) mentre era di ?2,155 ml/min/1,73 m²/anno (?3,805, ?0,505) nel braccio agalsidasi beta, dimostrando un'ampia sovrapposizione negli intervalli di confidenza dei due bracci. La differenza nelle mediane (intervallo di confidenza al 95%) è ?0,359 mL/min/1,73 m²/anno (?2,444; 1,726). È stato raggiunto il margine di non inferiorità prespecificato. I risultati topline nella serie di analisi PP (72 pazienti) sono coerenti con i risultati ITT.

La popolazione dello studio (serie di analisi ITT) era costituita da 47 uomini (61,0%) e 30 donne (39,0%), con un'età media (intervallo) di 44,3 (18-60) anni. La durata media del trattamento precedente con agalsidasi beta era di circa sei anni. Al basale, l'eGFR media (DS) era di 73,33 ml/min/1,73 m² (19,82) e l'eGFR mediana era di 74,51 ml/min/1,73 m²; la slope media (DS) dell'eGFR era di -8,21 ml/min/1,73 m²/anno (5,88) e la slope mediana dell'eGFR era di -7,32 ml/min/1,73 m²/anno.

47 (90,4%) pazienti del braccio PRX-102 hanno manifestato almeno un evento avverso rispetto a 24 (96,0%) del braccio agalsidasi beta. Il numero di eventi aggiustati a 100 anni di esposizione è di 572,36 eventi per il braccio PRX-102, e 816,85 eventi per il braccio agalsidasi beta.

Sono stati segnalati eventi avversi correlati al trattamento per 21 (40,4%) pazienti nel braccio PRX-102 rispetto a 11 (44,0%) nel braccio agalsidasi beta. Il numero di eventi correlati al trattamento aggiustati a 100 anni di esposizione è di 42,85 eventi per il braccio PRX-102, e 152,91 eventi per il braccio agalsidasi beta.

L'utilizzo della premedicazione per infusione è stato ridotto gradualmente durante lo studio, se possibile, per tutti i pazienti. Al basale, 21 (40,4%) pazienti nel braccio PRX-102 hanno utilizzato la premedicazione per infusione rispetto a 16 (64,0%) nel braccio agalsidasi beta. Al termine dello studio, soltanto tre pazienti su 47 (6,4%) del braccio PRX-102 hanno utilizzato la premedicazione per infusione rispetto a tre pazienti su 24 (12,5%) del braccio agalsidasi beta. Anche con questa riduzione nell'utilizzo della premedicazione, sono state segnalate meno reazioni correlate all'infusione con PRX-102: 11 (21,2%) pazienti nel braccio PRX-102 hanno manifestato un totale di 13 eventi rispetto a sei (24,0%) pazienti che hanno segnalato un totale di 51 eventi nel braccio agalsidasi beta. Il numero di reazioni correlate all'infusione aggiustato a 100 infusioni è 0,5 per il braccio PRX-102 e 3,9 per il braccio agalsidasi beta.

La valutazione degli anticorpi anti-PRX-102 o degli anticorpi anti-agalsidasi beta, rispettivamente, nello studio ha indicato che, per il braccio PRX-102, 18 (34,6%) pazienti erano positivi agli anticorpi anti-farmaco (ADA) al basale, di cui 17 (94,4%) presentavano attività anticorpale neutralizzante. Per il braccio agalsidasi beta, otto (32,0%) pazienti erano positivi agli anticorpi anti-farmaco (ADA) al basale, di cui sette (87,5%) presentavano attività anticorpale neutralizzante. Al termine dello studio di due anni, 11 (23,4%) pazienti trattati con PRX-102 erano positivi agli anticorpi anti-farmaco (ADA), di cui sette (63,6%) presentavano attività anticorpale neutralizzante, mentre nel braccio con agalsidasi beta sei (26,1%) erano positivi agli anticorpi anti-farmaco (ADA), tra cui tutti (100%) presentavano attività anticorpale neutralizzante.

Dei 78 pazienti randomizzati, sei pazienti hanno interrotto lo studio: su cinque (9,4%) del braccio PRX-102, un paziente ha ritirato il proprio consenso prima della prima infusione, due hanno interrotto per motivi personali e due per eventi avversi (uno per un evento avverso non correlato e uno per un evento avverso correlato al trattamento); un (4%) paziente del braccio agalsidasi beta ha interrotto per motivi personali. Non si sono verificati decessi.

Considerando che nella sperimentazione i pazienti nel braccio PRX-102 sono stati esposti per la prima volta al nuovo enzima, i dati di tollerabilità sembrano favorevoli per PRX-102 e in linea con quanto osservato nei precedenti studi clinici condotti su PRX-102.

“Il completamento dello studio BALANCE (NCT02795676), che rappresenta lo studio fondamentale del programma clinico PRX-102, è un evento importante per le persone con malattia di Fabry”, ha affermato il Dott. David Warnock, Professore di medicina (Emerito) presso l'Università dell'Alabama di Birmingham. “In qualità di medico e ricercatore che ha preso parte al disegno di questa sperimentazione, desidero sottolineare che lo sviluppo di questa nuova terapia enzimatica sostitutiva (ERT) per la malattia di Fabry ha richiesto un grande coinvolgimento e contributo da parte dei pazienti e dei medici che hanno partecipato allo studio BALANCE. Questo sforzo ha prodotto il primo confronto randomizzato, head-to-head tra una nuova ERT e una forma consolidata e approvata di ERT nella malattia di Fabry. I risultati principali dello studio BALANCE e dell'intero programma clinico PRX-102 indicano che questa nuova ERT PEGilata possiede il potenziale di un beneficio clinico a lungo termine per i pazienti adulti affetti da malattia di Fabry. In qualità di medico, credo che disporre di un'opzione terapeutica aggiuntiva sarebbe un punto di riferimento importante e migliorerà potenzialmente l'accesso dei pazienti con malattia di Fabry alla ERT, in attesa dell'approvazione regolatoria.”

Dei pazienti che hanno completato la sperimentazione, 69 hanno scelto, con il parere del medico curante, di continuare a ricevere PRX-102 1 mg/kg a settimane alterne in uno studio di estensione in aperto a lungo termine, mentre due ulteriori pazienti sono in fase di arruolamento per lo studio di estensione.

“Siamo lieti di condividere questi risultati topline positivi dello studio pivotale di fase III, BALANCE, che rappresenta un traguardo significativo per il nostro programma di sviluppo PRX-102 e per la comunità Fabry”, ha affermato Giacomo Chiesi, responsabile di Chiesi Global Rare Diseases. “Questi dati sono particolarmente incoraggianti in seguito anche al recente annuncio sui risultati finali positivi del nostro studio di Fase III, BRIGHT, condotto su PRX-102, nella malattia di Fabry, e rendono più tangibile la potenziale approvazione di PRX-102 e il lancio in diversi Paesi come opzione di trattamento altamente necessaria per i pazienti. Riteniamo che la totalità dei dati osservati suggerisca un profilo rischio-beneficio favorevole per il trattamento di pazienti adulti con una diagnosi confermata di malattia di Fabry, e che i dati saranno inclusi nella nostra presentazione programmata di PRX-102 BLA alla FDA.”

Informazioni sulla malattia di Fabry

La malattia di Fabry è una malattia ereditaria legata al cromosoma X che deriva da una carenza di attività dell'enzima α -galattosidasi-A lisosomiale con conseguente accumulo progressivo di depositi anomali di una sostanza grassa chiamata globotriaosilceramide (Gb_3) nelle pareti dei vasi sanguigni di tutto il corpo. La malattia di Fabry si manifesta in una persona su 40.000-60.000. I pazienti con malattia di Fabry ereditano una carenza di enzima α -galattosidasi-A, che normalmente è responsabile della degradazione del Gb_3 . I depositi anomali di Gb_3 aumentano con il tempo e, di

conseguenza, la Gb₃ si accumula, principalmente nel sangue e nelle pareti dei vasi sanguigni. Le conseguenze finali del depositarsi di Gb₃ vanno da episodi di dolore e compromissione della sensibilità periferica all'insufficienza d'organo terminale, in particolare dei reni, ma anche del cuore e del sistema cerebrovascolare.

Informazioni su PRX-102

PRX-102 (pegunigalsidasi alfa) è una versione stabilizzata sperimentale, espressa in coltura cellulare vegetale e chimicamente modificata dell'enzima α -galattosidasi-A ricombinante. Si tratta di una nuova terapia enzimatica sostitutiva (ERT) PEGilata in fase di sviluppo per il trattamento della malattia di Fabry. Le sub-unità proteiche sono legate in modo covalente tramite cross-linking chimico usando frazioni di PEG brevi, dando luogo a una molecola con parametri farmacocinetici unici. Negli studi clinici, è stato osservato che PRX-102 ha un'emivita circolatoria di circa 80 ore. L'azienda ha progettato PRX-102 per potenzialmente colmare i continui bisogni clinici insoddisfatti dei pazienti con malattia di Fabry.

Informazioni su Protalix BioTherapeutics, Inc.

Protalix è un'azienda biofarmaceutica che si concentra sullo sviluppo e la commercializzazione di proteine terapeutiche ricombinanti espresse attraverso il sistema di espressione proteica basato su cellule vegetali, ProCellEx, di sua proprietà. Protalix è stata la prima azienda ad ottenere l'approvazione della *Food and Drug Administration (FDA)* statunitense di una proteina prodotta attraverso il sistema di espressione basato su cellule vegetali in sospensione. L'esclusivo sistema di espressione di Protalix rappresenta un nuovo metodo per lo sviluppo di proteine ricombinanti su scala industriale.

Il primo prodotto di Protalix prodotto con ProCellEx, la taliglucerasi alfa, è stato approvato nel maggio 2012 dalla FDA e, successivamente, dalle autorità regolatorie di altri Paesi. Protalix ha concesso in licenza a Pfizer Inc. i diritti di sviluppo e commercializzazione di taliglucerasi alfa in tutto il mondo, escluso il Brasile, dove Protalix ne conserva tutti i diritti.

La pipeline di sviluppo di Protalix è costituita da versioni proprietarie di proteine terapeutiche ricombinanti rivolte a mercati farmaceutici consolidati, inclusi i seguenti prodotti candidati: pegunigalsidasi alfa, una versione modificata stabilizzata della proteina α -galattosidasi-A umana ricombinante per il trattamento della malattia di Fabry; alidornasi alfa o PRX-110, per il trattamento di varie malattie o condizioni respiratorie umane; PRX-115, un'uricasi PEGilata ricombinante espressa da cellule vegetali per il trattamento della gotta refrattaria; PRX-119, una DNasi I ad azione prolungata espressa da cellule vegetali per il trattamento di malattie correlate ai NET; e altri prodotti. Protalix ha collaborato con Chiesi Farmaceutici S.p.A., sia negli Stati Uniti che al di fuori degli Stati Uniti, per lo sviluppo e la commercializzazione della pegunigalsidasi alfa.

Informazioni su Chiesi Global Rare Diseases

Chiesi Global Rare Diseases è un'unità aziendale del Gruppo Chiesi fondata nel febbraio 2020 e dedicata alla ricerca e allo sviluppo di trattamenti per disturbi rari e ultra rari. L'unità Global Rare Diseases opera in collaborazione con Chiesi Group per sfruttare tutte le risorse e le capacità della sua rete globale al fine di offrire nuove opzioni terapeutiche innovative alle persone affette da

malattie rare, per molte delle quali non vi sono trattamenti disponibili o i trattamenti sono limitati. L'unità è anche un partner dedicato, insieme a leader globali, al sostegno, alla ricerca e alla cura dei pazienti. Per ulteriori informazioni, visitare il sito www.chiesirarediseases.com.

Il Gruppo Chiesi

Con sede a Parma, in Italia, Chiesi è un gruppo farmaceutico internazionale orientato alla ricerca con oltre 85 anni di esperienza, presente in 30 Paesi, impiega oltre 6.000 persone (Gruppo Chiesi). Per realizzare la propria missione di migliorare la qualità di vita delle persone agendo in maniera responsabile verso la società e l'ambiente, il Gruppo ricerca, sviluppa e commercializza farmaci innovativi in tre aree specifiche: AIR (prodotti e servizi in ambito respiratorio, dai neonati agli adulti), RARE (soluzioni innovative e servizi personalizzati per migliorare la qualità di vita dei pazienti con malattie rare e ultra-rare) e CARE (prodotti e servizi a supporto delle cure specialistiche e per la cura e il benessere della persona). La Ricerca e Sviluppo del Gruppo ha sede a Parma e si integra con altri sei importanti centri di ricerca in Francia, Stati Uniti, Canada, Cina, Regno Unito e Svezia, per promuovere i propri programmi preclinici, clinici e regolatori. Chiesi è dal 2019 il più grande gruppo farmaceutico al mondo certificato B Corp. Chiesi ha, inoltre, modificato nel 2018 il proprio status legale in Società Benefit in Italia e negli Stati Uniti (Benefit Corporation) e più recentemente in Francia (Société à Mission), inserendo nel suo statuto obiettivi di beneficio comune, per generare valore per il proprio business, la società e l'ambiente. Le B Corp sono realtà leader globali impegnate ad usare il business come forza positiva. Inoltre, in qualità di Società Benefit, Chiesi Farmaceutici S.p.A. è tenuta per legge ad inserire nel proprio statuto obiettivi di beneficio comune e a rendicontare annualmente in maniera trasparente. Il Gruppo si è assunto l'impegno di raggiungere la neutralità carbonica entro la fine del 2035.

Dichiarazioni previsionali

Nella misura in cui le dichiarazioni contenute in questo comunicato stampa non sono strettamente storiche, tutte queste dichiarazioni sono previsionali e sono rilasciate ai sensi delle disposizioni di *safe harbour* del Private Securities Litigation Reform Act degli US del 1995. I termini "aspettarsi", "prevedere", "credere", "stimare", "progetto", "potrebbe", "pianificare", "sarà", "sarebbe", "dovrebbe" e "intendere" e altre parole o frasi analoghi hanno lo scopo di identificare dichiarazioni previsionali. Queste dichiarazioni previsionali sono soggette a rischi e incertezze noti e non che possono far sì che l'esperienza e i risultati futuri effettivi differiscano sostanzialmente dalle dichiarazioni rilasciate. Queste affermazioni si basano sulle nostre attuali convinzioni e aspettative in merito a tali risultati futuri. La scoperta e lo sviluppo di farmaci comportano un alto grado di rischio e i risultati finali di una sperimentazione clinica possono essere diversi dai risultati preliminari della stessa. I fattori che potrebbero causare differenze sostanziali includono, tra gli altri: rischi relativi alla tempistica e all'avanzamento della preparazione di una rappresentazione della domanda di licenza biologica (BLA) che affronti i contenuti della lettera di risposta completa; rischi legati alla tempistica, all'avanzamento e alla probabilità di approvazione finale da parte della FDA e dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) rispettivamente di una BLA rappresentata e di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di PRX?102 e, se approvata, l'incertezza se l'uso di PRX?102 avrà successo commerciale; la probabilità che la FDA, l'EMA o altre autorità regolatorie sanitarie competenti approvino un regime posologico alternativo; l'inizio o il completamento mancato o ritardato dei nostri studi preclinici e sperimentazioni cliniche, che possono dipendere da diversi fattori, inclusi: tempi di reclutamento dei pazienti più lunghi del previsto; problemi di sicurezza imprevisti; determinazione dei problemi di dosaggio; mancanza di efficacia durante le sperimentazioni cliniche; impossibilità di dimostrare in modo soddisfacente la non inferiorità alle

terapie approvate; incapacità o riluttanza degli sperimentatori medici e dei comitati di revisione istituzionali a seguire i nostri protocolli clinici; incapacità o riluttanza degli sperimentatori medici e dei comitati di revisione istituzionali di seguire i nostri protocolli clinici; e incapacità di monitorare adeguatamente i pazienti durante o dopo il trattamento; ritardi nell'approvazione o nel potenziale rifiuto di eventuali domande presentate alla FDA, all'EMA o ad altre autorità di regolamentazione sanitaria per gli altri nostri prodotti candidati e altri rischi relativi al processo di revisione; rischi associati all'epidemia della nuova malattia da coronavirus, o COVID-19, che possono avere un impatto negativo sulla nostra attività, sugli studi preclinici e le sperimentazioni cliniche; rischi correlati a eventuali transazioni che potremmo effettuare nei mercati di private equity o pubblici per raccogliere capitale finalizzato al finanziamento di future attività di ricerca e sviluppo, spese generali e amministrative e capitale circolante; il rischio che i risultati delle sperimentazioni cliniche dei nostri prodotti candidati non supportino le dichiarazioni di sicurezza o efficacia applicabili, o che i nostri prodotti candidati non abbiano gli effetti desiderati o siano associati a effetti collaterali indesiderati o altre caratteristiche inattese; rischi legati alla nostra capacità di mantenere e gestire il nostro rapporto con i nostri collaboratori, distributori o partner; rischi relativi all'importo e alla sufficienza della nostra liquidità ed equivalenti di cassa; rischi relativi alla nostra capacità di effettuare pagamenti programmati del capitale delle nostre obbligazioni o di qualsiasi altro debito in sospeso, di pagarne gli interessi o di rifinanziarli; la nostra dipendenza dalle prestazioni da parte di fornitori terzi di servizi e forniture, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, servizi di sperimentazione clinica; ritardi nella preparazione e nella presentazione delle domande di approvazione regolatoria; i rischi e le incertezze intrinseci allo sviluppo di piattaforme farmacologiche e prodotti del tipo che stiamo sviluppando; l'impatto dello sviluppo di terapie e/o tecnologie concorrenti da parte di altre aziende e istituzioni; potenziali rischi di responsabilità sul prodotto e rischi correlati all'esigenza di garantire adeguati livelli di responsabilità sul prodotto e altre coperture assicurative necessarie; e altri fattori descritti nei nostri documenti depositati presso la U.S. Securities and Exchange Commission. Le dichiarazioni contenute nel presente comunicato stampa sono valide solo alla data dello stesso e decliniamo ogni obbligo di aggiornare queste informazioni, salvo nei casi previsti dalla legge.