



Malattia di Pompe, approvazione europea per avalglucosidasi alfa: il farmaco è indicato per il trattamento dell'intero spettro della malattia di Pompe, a esordio sia infantile che tardivo

La Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio di avalglucosidasi alfa, una terapia enzimatica sostitutiva (ERT) per il trattamento a lungo termine della malattia di Pompe a insorgenza tardiva e infantile, una malattia muscolare rara, progressiva e debilitante. Avalglucosidasi alfa è il primo e unico farmaco di nuova approvazione per la malattia di Pompe in Europa dal 2006, quando la Commissione Europea ha autorizzato la commercializzazione di alglucosidasi alfa. Le persone affette dalla malattia di Pompe presentano bassi livelli dell'enzima alfa-glucosidasi acida (GAA), che provoca un accumulo di glicogeno, con conseguenti danni irreversibili ai muscoli scheletrici e cardiaci. Avalglucosidasi alfa è specificamente progettato per colpire il recettore del mannosio-6-fosfato (M6P), l'elemento chiave per l'assorbimento delle ERT a livello delle cellule e il suo trasporto al lisosoma, e presenta un livello medio di M6P di 15 volte superiore rispetto ad alglucosidasi alfa. Avalglucosidasi alfa è approvato in diversi Paesi del mondo per il trattamento di alcune persone affette dalla malattia di Pompe, tra cui Unione Europea, Stati Uniti, Giappone, Canada, Svizzera, Australia, Brasile, Taiwan ed Emirati Arabi Uniti.

Benedikt Schoser, Senior Consultant e Professore presso l'Istituto Friedrich-Baur, Dipartimento di Neurologia, Università Ludwig-Maximilians di Monaco di Baviera, ha dichiarato: "L'approvazione di avalglucosidasi alfa in Europa per il trattamento della malattia di Pompe è supportata da un robusto corpus di evidenze che mostrano miglioramenti clinicamente significativi che possono avere un impatto sulla qualità di vita. La completezza e il rigore dei dati sono particolarmente degni di nota, data la complessità della ricerca e dello sviluppo per una patologia così rara e progressiva. I benefici clinici dimostrati e l'innovazione a livello molecolare di avalglucosidasi alfa offrono una nuova opzione terapeutica alle persone affette dalla malattia di Pompe, che continuano a presentare bisogni clinici insoddisfatti".

A novembre 2021, nell'ambito della revisione di avalglucosidasi alfa da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha emesso un parere secondo cui la terapia non si qualificava come Nuova Sostanza Attiva (New Active Substance - NAS). Ad aprile 2022, anche il Comitato per i medicinali orfani (COMP) ha raccomandato la cancellazione di

avalglucosidasi alfa dal Registro comunitario dei medicinali orfani (OMP). Sanofi è in forte disaccordo con entrambi i pareri e ritiene che queste conclusioni siano il risultato di un'interpretazione errata e molto restrittiva dei principi che regolano la designazione di NAS e di OMP che sono studiati per dimostrare l'innovazione molecolare e il beneficio clinico di un nuovo farmaco. Sanofi sostiene la completezza dei dati a favore di avalglucosidasi alfa come potenziale nuovo standard di cura e teme che un'interpretazione così restrittiva possa compromettere i meccanismi di incentivazione della ricerca sulle malattie rare in Europa. Si ritiene che la non assegnazione di queste distinte designazioni possa avere un impatto negativo sulla salute dei pazienti in Europa, limitando l'accesso agli sviluppi innovativi delle cure.

Bill Sibold, Executive Vice President, Specialty Care, Sanofi spiega: “Da oltre vent'anni lavoriamo con la comunità di pazienti e clinici e facciamo leva sulla nostra competenza scientifica per migliorare le cure per le persone affette dalla malattia di Pompe. Crediamo fermamente nei significativi benefici clinici di questo farmaco come nuovo standard di trattamento e ci impegneremo a fondo per garantirne il più ampio accesso possibile in Europa, nonostante il mancato riconoscimento da parte della Commissione Europea delle designazioni NAS e OMP per avalglucosidasi alfa. Invitiamo le associazioni di pazienti, i politici, i medici e i pazienti stessi a unirsi a noi nel nostro impegno per garantire che i trattamenti innovativi siano adeguatamente riconosciuti e resi disponibili in Europa e nel mondo.”

Nell'ambito di un robusto programma di sviluppo clinico, avalglucosidasi alfa ha dimostrato differenze clinicamente significative rispetto al carico di malattia dei pazienti affetti da malattia di Pompe a esordio tardivo e ad esordio infantile. I risultati dello studio COMET, di confronto tra avalglucosidasi alfa e alglucosidasi alfa nella LOPD, a 49 settimane includono:

- i pazienti trattati con avalglucosidasi alfa hanno mostrato un miglioramento rispetto al basale della capacità vitale forzata (FVC) in percentuale del valore previsto, una misura chiave della funzione respiratoria ed endpoint primario dello studio, che risulta superiore rispetto alla variazione dei pazienti trattati con alglucosidasi alfa. Questa differenza ha superato il valore di non inferiorità. La superiorità statistica non è stata raggiunta per poco;
- i pazienti trattati con avalglucosidasi alfa hanno percorso 32,2 metri in più rispetto al basale nel test del cammino in 6 minuti (6-minute walk test - 6MWT), un endpoint secondario chiave, che è stato di 30 metri in più rispetto alla variazione dei pazienti trattati con alglucosidasi alfa. Non sono stati condotti test statistici formali per tutti gli endpoint secondari.

I risultati dello studio Mini-COMET, che ha valutato avalglucosidasi alfa nei pazienti affetti da IOPD, hanno mostrato un miglioramento o una stabilizzazione a sei mesi dei risultati di efficacia, come obiettivo secondario dello studio, nella scala di misurazione di motricità grossolana (GMFM-88), nel test rapido della funzione

motoria (QMFT), nella valutazione pediatrica dell'indice di disabilità (Pompe-PEDI), nel punteggio z-score della massa ventricolare sinistra (LVMZ) e nelle misure della posizione delle palpebre nei pazienti precedentemente in declino o non sufficientemente controllati con alglucosidasi alfa.

Da un'analisi della sicurezza che ha unito quattro studi clinici è emerso che le reazioni avverse gravi segnalate nei pazienti trattati con avalglucosidasi alfa comprendevano brividi, cefalea, dispnea, difficoltà respiratorie, nausea, depigmentazione della pelle, dolore toracico, ipertensione, aumento della pressione arteriosa, aumento della temperatura corporea, aumento della frequenza cardiaca e riduzione della saturazione di ossigeno. Inoltre, sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, anafilassi e reazioni associate all'infusione. Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più frequentemente riportate sono state prurito, rash cutaneo, cefalea, orticaria, affaticamento, nausea e brividi.