

Analisi su 2 pazienti con Alfa-mannosidosi e storia di deficit uditivo arruolati nello studio di fase 3 di Velmanase alfa

Canalini F^{1*}, Lund AM^{2,3}, Borgwardt L^{2,3,5}, Regal L⁶, Cattaneo F⁴

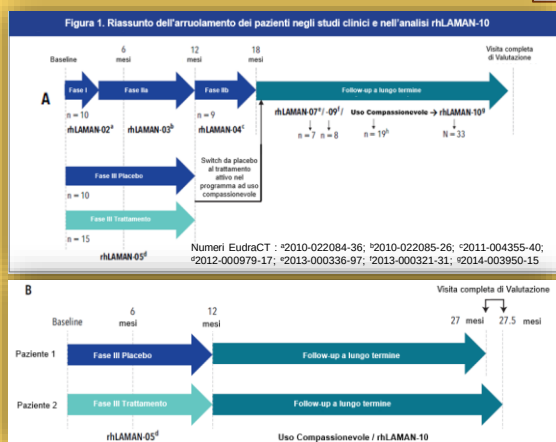
* Presentatore e non coinvolto tra gli autori dell'abstract originale

¹Chiesi Italia S.p.A., Parma, Italy, ²Dep Ped Adol Med, University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ³Dep Clin Gen, University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ⁴Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Italy, ⁵Cent Genom Med, University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ⁶Universitair Ziekenhuis, Brussels, Belgium

Introduzione

- Alfa-mannosidosi (AM) è una malattia da accumulo lisosomiale causata da ridotta attività di alfa-mannosidasi lisosomiale, portando ad accumulo sistemico di oligosaccaridi ricchi di mannosio. Disabilità uditiva e infezioni ricorrenti sono segni distintivi, presenti in quasi tutti i pazienti, malgrado l'eterogeneità di AM. Il difetto uditivo è tipicamente misto, conduttivo e neurosensoriale^{1,2,3}.
- Velmanase alfa (VA) è l'unica terapia enzimatica sostitutiva approvata in UE per il trattamento di manifestazioni non neurologiche di AM lieve e moderata⁴. Negli studi clinici, VA ha aumentato significativamente i livelli di IgG in pazienti con ipogammaglobulinemia, regredendo la condizione in molti casi^{6,7}.

Metodi e Materiali



- Lo studio rhLAMAN-10⁵ è un'analisi integrata che ha valutato la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di VA. Il programma complessivo di sviluppo clinico di VA è mostrato in Figura 1A
- In 2 pazienti con AM sottoposti alla visita completa di valutazione (CEV) del rhLAMAN-10 e che avevano partecipato allo studio di fase 3 controllato con placebo (rhLAMAN-05⁸) (Figura 1B) è stata riscontrata ipogammaglobulinemia e una storia medica di infezioni e problemi di udito

- Il paziente 1 è un bambino e ha ricevuto placebo per 12 mesi, è passato poi a VA a fine studio, raggiungendo 15 mesi di terapia al momento dell'analisi.
- Il paziente 2 è un adulto e ha ricevuto VA per 27,5 mesi

L'obiettivo in questi due casi clinici è determinare se la normalizzazione di IgG sierica dopo il trattamento con VA fosse associata ad una ridotta incidenza di infezioni e ad una migliore capacità uditiva (misurata mediante audiometria a tono puro [PTA])

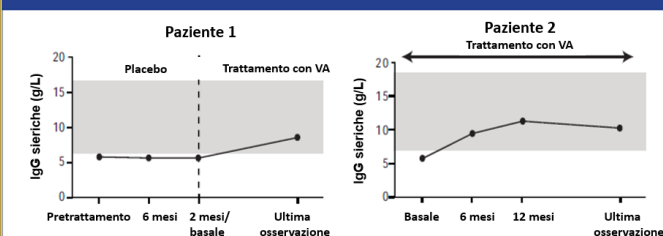
Risultati

Durante lo studio rhLAMAN-05, entrambi i pazienti hanno avuto 5 TEAE (treatment-emergent adverse event) di infezioni ed il trattamento con VA è stato associato a una riduzione dei TEAE segnalati. I livelli sierici di IgG dei due pazienti si sono normalizzati durante il trattamento (Figura 2)

Un miglioramento di 15 dB HL è considerato il limite per definire clinicamente significativa (MCID) la riduzione di disabilità uditiva correlata al rumore⁹.

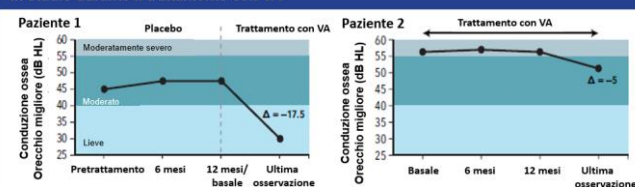
- Durante il trattamento con VA, entrambi i pazienti hanno sperimentato una diminuzione (cioè un miglioramento) del volume / tono necessario affinché un suono si registri come udibile
- Per la conduzione ossea, il paziente 1 ha raggiunto (−17,5 dB HL) e il paziente 2 si è avvicinato (−5,0 dB HL) all'MCID al CEV rhLAMAN-10 rispetto al basale (Figura 3). Per la conduzione aerea, il paziente 1 ha raggiunto (−22,5 dB HL) e il paziente 2 si è avvicinato (−11,2 dB HL) all'MCID al CEV rhLAMAN-10 rispetto al basale (Figura 4)

Figura 2. Miglioramento nelle IgG sieriche in 2 pazienti in studio durante il trattamento con VA



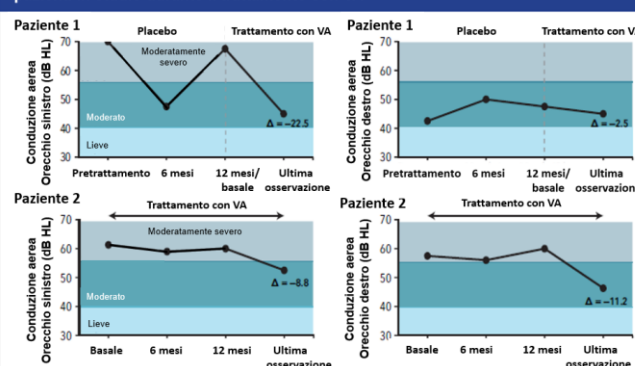
La banda grigia rappresenta il normale intervallo di IgG per sesso ed età del paziente¹⁰. I primi 3 punti dati sono stati ottenuti durante lo studio rhLAMAN-05. L'ultima osservazione è stata ottenuta durante il CEV rhLAMAN-10. Le ultime osservazioni per il paziente 1 e il paziente 2 sono state rispettivamente di 15 e 27,5 mesi dopo il basale

Figura 3. Miglioramento nella conduzione ossea all'audiometria per toni puri in 2 pazienti in studio durante il trattamento con VA



Delta (Δ) rappresenta la variazione assoluta tra l'ultima osservazione e le misurazioni della linea di base. Le bande colorate sui grafici a barre rappresentano la classificazione della perdita dell'udito. Le ultime osservazioni per il paziente 1 e il paziente 2 sono state rispettivamente di 15 e 27,5 mesi dopo il basale

Figura 4. Miglioramento nella conduzione aerea all'audiometria per toni puri in 2 pazienti in studio durante il trattamento con VA



Delta (Δ) rappresenta la variazione assoluta tra l'ultima osservazione e le misurazioni della linea di base. Le bande colorate sui grafici a barre rappresentano la classificazione della perdita dell'udito. Le ultime osservazioni per il paziente 1 e il paziente 2 sono state rispettivamente di 15 e 27,5 mesi dopo il basale

Conclusioni

In questi 2 pazienti con alfa-mannosidosi, il trattamento con velmanase alfa è stato associato a normalizzazione dei livelli sierici di IgG, ad un numero ridotto di TEAE di infezioni e ad un miglioramento dell'udito conduttivo.

Referenze

- Desnick RJ et al. *Pediatr Res*. 1976;10:985-996. 2. Ockerman PA. *Lancet*. 1967;290:239-241. 3. Malm D and Nilsson O. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:21. 4. Orphan drug status, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu304260>, Sponsor: Chiesi Farmaceutici S.p.A., EU designation number: EU/3/04/260; 5. EudraCT trial 2014-003950-15, <https://eudract.ema.europa.eu/> Accessed January 11, 2021. 6. Lund AM et al. *J Inher Metab Dis*. 2018;41:1225-1233. 7. Harmatz P et al. *Mol Genet Metab*. 2018;124:152-160. 8. EudraCT trial 2012-000979-17, <https://eudract.ema.europa.eu/> Accessed January 11, 2021. 9. Worker's Compensation Board. A clinician's guide to noise-induced hearing loss. Alberta, Canada, February 14, 2017. Pamphlet WCB-612. 10. Cassidy JT et al. *J Chronic Dis*. 1974;27:507-516.

Studio sponsorizzato da Chiesi Global Rare Disease, Parma, Italia. La scrittura e il supporto editoriale sono stati forniti da Melissa V Fernandez, PhD, MSc, di Oxford PharmaGenesis, Newtown, PA, USA, e questo supporto è stato finanziato da Chiesi Global Rare Diseases.

Disclosure: Dr Canalini è un dipendente full-time di Chiesi Italia S.p.A. Il dottor Lund è un investigatore di studi clinici per Chiesi e ha ricevuto supporto per viaggi e congressi e fee da relatore da Chiesi. Il Dr Borgwardt ha ricevuto supporto per viaggi e congressi e fee da relatore da Chiesi. Il Dr Regal ha ricevuto supporto per viaggi e congressi da Sanofi Genzyme e Takeda, e fee da relatore da Chiesi. Il dott. Dr Cattaneo è un dipendente di Chiesi Farmaceutici