

**Vertex sceglie il regime a triplice
combinazione VX-445, tezacaftor e ivacaftor per il trattamento della
fibrosi cistica, da sottoporre per l'approvazione agli enti regolatori
mondiali**

-Miglioramento medio assoluto della ppFEV₁ 14,3 punti percentuali rispetto al basale nel corso di 24 settimane di trattamento rispetto al placebo (p<0,0001) in pazienti con una mutazione F508del e una mutazione a funzione minima

-Miglioramenti statisticamente significativi sono stati osservati in tutti gli endpoint secondari in pazienti con una mutazione F508del e una mutazione a funzione minima, compresa una riduzione del 63% nel tasso annuo di esacerbazioni polmonari rispetto al placebo (p<0,0001)

-La domanda di approvazione per il nuovo farmaco negli USA sarà presentata nel terzo trimestre del 2019, seguirà poi la presentazione del dossier per l'autorizzazione alla commercializzazione all'Unione Europea nel quarto trimestre del 2019

ROMA – 14 giugno, 2019 - [Vertex Pharmaceuticals Inc.](http://www.vrtx.com) (Nasdaq: VRTX) ha annunciato di aver selezionato la tripla combinazione composta dal correttore di nuova generazione VX-445 (elexacaftor), abbinato a *tezacaftor* e *ivacaftor*, da sottoporre per l'approvazione agli enti regolatori, indicato per persone di età pari o superiore ai 12 anni con Fibrosi Cistica (FC). I dati definitivi inclusi nel dossier che verrà presentato alle autorità regolatorie, sono stati annunciati giovedì 30 maggio e derivano da uno studio di Fase III di 24 settimane in persone con una mutazione *F508del* e una mutazione a funzione minima e da uno studio di Fase III di 4 settimane in persone con due mutazioni *F508del*. Vertex aveva annunciato in precedenza che entrambi questi studi di Fase III hanno soddisfatto i loro endpoint primari e giovedì scorso ha diffuso i risultati finali di questi studi, inclusi quelli relativi agli endpoint secondari e ai dati di sicurezza.

In entrambi gli studi, il trattamento con la triplice combinazione con VX-445 ha prodotto miglioramenti statisticamente significativi in tutti i principali endpoint secondari. I dati dello studio di 24 settimane nelle persone con una mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima hanno mostrato un miglioramento medio assoluto sulla percentuale attesa

del volume espiratorio forzato in un secondo (ppFEV₁-percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second) di 14,3 punti percentuali rispetto al basale ($p < 0,0001$) e un 63% riduzione del tasso annuo di riacutizzazioni polmonari ($p < 0,0001$) nel corso delle 24 settimane, nei pazienti che hanno ricevuto il regime a triplice combinazione con VX-445 rispetto a quelli che hanno ricevuto il triplice placebo. Il regime di triplice combinazione con VX-445 è stato generalmente ben tollerato nei due studi di fase III. Nello studio su persone con una mutazione *F508del* e una mutazione con funzione minima, rispettivamente 2 e 0 pazienti che hanno ricevuto la triplice combinazione con VX-445 o il triplice placebo hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Non ci sono state interruzioni per eventi avversi in entrambi i bracci dello studio in persone con due mutazioni di *F508del*.

Vertex prevede di presentare domanda di registrazione per un nuovo farmaco (New Drug Application – NDA) alla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti nel terzo trimestre 2019 e una domanda di Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) all’Agenzia europea per i medicinali (EMA) nel quarto trimestre del 2019, basandosi su questi dati emersi in persone con FC, di età pari o superiore a 12 anni, che hanno una mutazione *F508del* e una mutazione a funzione minima, e in persone con due mutazioni di *F508del*.

“I miglioramenti sostanziali nella funzionalità polmonare e in altre misure della FC osservate in questi studi di Fase III non hanno precedenti e rappresentano un momento decisivo nel percorso per fornire alla stragrande maggioranza delle persone affette da FC farmaci che trattino la causa alla base della FC”, ha affermato **Steven M. Rowe**, M.D., M.S.P.H., Director of the Gregory Fleming James Cystic Fibrosis Research Center, University of Alabama at Birmingham e co-chair of Vertex's Triple Combination Steering Committee.

“Le persone con FC che hanno una mutazione *F508del* e una mutazione a funzione minima, il gruppo più grande di pazienti con FC, sono ancora senza un’opzione di trattamento che agisca sulla causa della loro malattia. I dati finali di fase III annunciati giovedì 30 maggio rappresentano un passo significativo verso l’introduzione di un trattamento che modifica il corso della malattia in questi pazienti, oltre a fornire significativi benefici incrementali ai

pazienti con due mutazioni di *F508del*“, ha detto **Reshma Kewalramani**, M.D., Executive Vice President, Global Medicines Development and Medical Affairs e Chief Medical Officer at Vertex. “Non avremmo potuto raggiungere questo importante traguardo senza il supporto dell’intera comunità di pazienti con FC e siamo particolarmente grati a coloro che hanno partecipato agli studi clinici sulla triplice combinazione. Non vediamo l’ora di completare gli iter normativi con l’obiettivo di dare accesso al regime di triplice combinazione con VX-445 al maggior numero di pazienti possibile“.

Vertex ha condotto due programmi di Fase III in parallelo valutando due diversi regimi di triplice combinazione con l’obiettivo di selezionare il regime migliore da presentare per le approvazioni agli enti regolatori . Un programma ha valutato VX-659 in combinazione con *tezacaftor* e *ivacaftor* e l’altro programma ha valutato VX-445 in combinazione con *tezacaftor* e *ivacaftor*. Ciascuno dei programmi consisteva in uno studio di Fase III in persone con una mutazione *F508del* e una mutazione a funzione minima e uno studio di Fase III in persone con due mutazioni *F508del*. Gli studi di Fase III in entrambi i programmi hanno soddisfatto i loro endpoint primari e hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi in tutti i principali endpoint secondari. Inoltre, ciascuno dei due regimi di triplice combinazione è stato generalmente ben tollerato e più del 98% dei pazienti in ciascuno dei due programmi ha completato i periodi di trattamento dello studio di Fase III e ha scelto di proseguire negli studi di estensione in aperto di ciascun protocollo.

Entrambi i regimi hanno mostrato profili di rischio-beneficio molto simili e positivi. Vertex ha infine deciso che il regime di triplice combinazione con VX-445 potrebbe offrire beneficio al maggior numero di pazienti con FC. Questa decisione si è basata su una valutazione ponderata di molteplici fattori, tra i quali il profilo favorevole di sicurezza, tollerabilità e interazioni farmaco-farmaco, la possibilità di co-somministrazione con contraccettivi ormonali e l’assenza di fotosensibilità.

Lo studio di Fase III di VX-445, *tezacaftor* e *ivacaftor* in Persone con Una Mutazione *F508del* e Una Mutazione a Funzione Minima

I dati definitivi di sicurezza ed efficacia a 24 settimane diffusi giovedì 30 maggio provengono da uno studio di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha reclutato persone d'età pari o superiore ai 12 anni, con una mutazione *F508del* e una mutazione a funzione minima. I pazienti randomizzati nel gruppo di controllo con triplice combinazione hanno ricevuto una combinazione a dose fissa di VX-445 (200 mg), *tezacaftor* (100 mg) e *ivacaftor* (150 mg) al mattino, seguita da *ivacaftor* (150 mg) la sera. I pazienti randomizzati nel gruppo di controllo hanno ricevuto triplice placebo al mattino e *ivacaftor* placebo la sera.

Lo studio ha randomizzato 403 pazienti, assegnandone 200 al regime di triplice combinazione con VX-445 e 203 al gruppo placebo. 400 pazienti hanno completato le 24 settimane di trattamento: 197 nel gruppo con triplice combinazione con VX-445 e 203 nel gruppo placebo. Tutti i 400 hanno poi accettato di essere inseriti nell'estensione in aperto dello studio, per altre 96 settimane, e trattati con il regime della triplice combinazione con VX-445.

Risultati di efficacia: come annunciato in precedenza, il trattamento con il regime di triplice combinazione con VX-445 ha determinato un miglioramento medio assoluto nella ppFEV₁ di 13,8 punti percentuali alla settimana 4 rispetto al valore basale, *versus* trattamento con triplice placebo ($p < 0,0001$); questo dato rappresentava l'endpoint primario dello studio negli USA. Questo miglioramento della ppFEV₁ si è mantenuto nel corso delle 24 settimane di trattamento dello studio, come comunicato il 30 maggio 2019. Inoltre, miglioramenti statisticamente significativi sono stati osservati in tutti gli endpoint secondari dopo trattamento con la triplice combinazione con VX-445. Qui di seguito sono schematizzati i dati di efficacia dello studio di Fase III, inclusi i risultati diffusi giovedì 30 maggio per gli endpoint secondari a 24 settimane:

	Triplice Placebo (N=203)	VX- 445/TEZ/IVA (N=200)	Differenza con il Trattamento*
Endpoint Primario**			

Variazione Assoluta della ppFEV ₁ dal Basale alla Settimana 4				
	-0,2	13,6	13,8 (p<0,0001)	
Principali Endpoint Secondari a 24 Settimane**				
Variazione Assoluta della ppFEV ₁ dal Basale alla Settimana 24				
	-0,4	13,9	14,3 (p<0,0001)	
Numero di Esacerbazioni Polmonari a 24 Settimane	Numero di Eventi (tasso per 48 settimane)	113 (0,98)	41 (0,37)	---
	Percentuale	---	---	0,37 (p<0,0001)
Differenza Assoluta dei livelli di cloruro nel Sudore dal Basale a 24 Settimane				
	-0,4	-42,2	-41,8 (p<0,0001)	
Differenza Assoluta nel Dominio Respiratorio CFQ-R dal Basale a 24 Settimane				
	-2,7	17,5	20,2 (p<0,0001)	
Differenza Assoluta del BMI dal Basale alla Settimana 24				
	0,09	1,13	1,04 (p<0,0001)	
*La differenza con il trattamento viene calcolata misurando le differenze in: ppFEV ₁ , livello di cloruro nel sudore, CFQ-R e BMI; la Percentuale è calcolata sul numero di esacerbazioni polmonari				
**L'endpoint primario è stato valutato in una precedente analisi ad interim; gli endpoint secondari sono stati valutati nell'analisi finale; la Differenza assoluta nella ppFEV ₁ dal basale a 24 settimane era l'endpoint primario dello studio in Unione Europea				

Risultati di Sicurezza: La triplice combinazione con VX-445 è stata generalmente ben tollerata in questo studio di 24 settimane. La maggior parte degli eventi avversi è stata di grado lieve o moderato. Gravi eventi avversi si sono verificati nel 13,9% (n=28) dei pazienti che hanno ricevuto il regime di triplice combinazione con VX-445 e nel 20,9% (n=42) dei pazienti che hanno ricevuto il triplice placebo. Gli eventi avversi più comuni, che si sono verificati nel 15% o più dei pazienti, indipendentemente dal gruppo di trattamento, sono stati: esacerbazioni polmonari infettive, aumento dell'espettorato, mal di testa e tosse. Due pazienti (1%) che hanno ricevuto la triplice combinazione con VX-445 hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi, nessuno dei pazienti 0 (0%) che hanno ricevuto il triplice placebo ha lasciato lo studio a causa di eventi avversi.

Lo Studio di Fase III di VX-445, tezacaftor e ivacaftor in Persone con Due Mutazioni F508del

I dati finali a 4 settimane annunciati giovedì 30 maggio provengono da uno studio di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato, che ha arruolato persone d'età pari o superiore ai 12 anni con due mutazioni *F508del*. Tutti i pazienti hanno ricevuto *tezacaftor* in combinazione con *ivacaftor* durante le 4 settimane di arruolamento che hanno preceduto la randomizzazione. I pazienti randomizzati al gruppo in trattamento attivo hanno ricevuto una dose fissa della combinazione di VX-445 (200 mg), *tezacaftor* (100 mg) e *ivacaftor* (150 mg) al mattino seguita da *ivacaftor* (150 mg) la sera. I pazienti randomizzati al gruppo di controllo hanno ricevuto placebo, *tezacaftor* (100 mg) e *ivacaftor* (150 mg) al mattino seguito da *ivacaftor* (150 mg) la sera.

Lo studio ha randomizzato e trattato 107 pazienti, 55 nel gruppo a regime triplice combinazione con VX-445 e 52 nel braccio controllo. Tutti i 107 pazienti hanno completato il periodo di 4 settimane di trattamento e hanno scelto di proseguire nell'estensione in aperto dello studio di altre 96 settimane ricevendo, tutti, il regime della triplice combinazione.

Risultati di Efficacia: Come comunicato in precedenza, i dati di questo studio evidenziano un miglioramento medio assoluto nella ppFEV₁ di 10.0 punti percentuali dal basale a 4 settimane quando è stato aggiunto il VX-445 ai pazienti che già ricevevano *tezacaftor* in combinazione con *ivacaftor*, rispetto ai pazienti nei quali il placebo è stato aggiunto a *tezacaftor* e *ivacaftor* (p<0,0001), e questo era l'endpoint primario dello studio. In aggiunta, si sono osservati miglioramenti statisticamente significativi in entrambi gli endpoint secondari alla settimana 4 dello studio. Uno schema dei dati di efficacia di Fase III, inclusi i risultati diffusi giovedì 30 maggio, per gli endpoint secondari, è riportato qui di seguito:

	Placebo/TEZ/IV A (n=52)	VX- 445/TEZ/IVA (n=55)	Differenza con il Trattamento
Endpoint Primario*			
Variazione Assoluta della ppFEV ₁ dal Basale a 4 Settimane	0,4	10,4	10,0 (p<0,0001)

Principali Endpoint secondari*

Differenza Assoluta del cloruro nel Sudore dal Basale a 4 Settimane	1,7	-43,4	-45,1 (p<0,0001)
Differenza Assoluta nel Dominio Respiratorio CFQ-R dal Basale a 4 Settimane	-1,4	16,0	17.4 (p<0,0001)

*Gli endpoint primario e secondari sono stati valutati come parte dell'analisi finale

Risultati di Sicurezza: La triplice combinazione con VX-445 è stata generalmente ben tollerata in questo studio di 4 settimane. La maggioranza degli eventi avversi è stata di grado lieve o moderato. Gravi eventi avversi si sono osservati nel 3,6% (n=2) dei pazienti che hanno ricevuto VX-445, *tezacaftor* e *ivacaftor* e nell'1,9% (n=1) dei pazienti che hanno ricevuto placebo, *tezacaftor* e *ivacaftor*. Non ci sono stati eventi avversi che si siano manifestati nel 15% o più dei pazienti in nessuno dei gruppi dello studio. Nessun paziente, in ciascun gruppo dello studio, ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

La fibrosi cistica

La Fibrosi Cistica è una malattia genetica rara, che riduce la durata della vita e che, in Nord America, Europa e Australia, colpisce circa 75.000 persone. La FC è dovuta all'assenza o all'alterato funzionamento della proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, o proteina regolatrice della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica), a causa delle mutazioni nel gene CFTR. Per avere la FC, i bambini devono ereditare due alleli del gene *CFTR* difettosi, uno da ciascun genitore. Esistono circa 2.000 mutazioni note del gene *CFTR*. Alcune di queste mutazioni – che possono essere determinate tramite un test genetico, o test di genotipizzazione – causano la FC poiché, a livello della superficie cellulare, le proteine CFTR risultanti sono non funzionanti o troppo poche. Una proteina CFTR difettosa o assente determina uno scarso flusso di sali e acqua dentro e fuori specifiche cellule di diversi organi. Nei polmoni questo fenomeno produce un accumulo anomalo di secrezioni mucose eccessivamente dense e viscosi, che a sua volta provoca in molti pazienti infezioni croniche e danni polmonari progressivi, che alla fine possono portare alla morte. Il decesso si verifica mediamente all'età di 25-30 anni.

Vertex

Vertex è una società globale di biotecnologie che investe nell'innovazione scientifica al fine di creare medicinali trasformativi per le persone con malattie gravi e potenzialmente fatali. Oltre ai programmi di sviluppo clinico nella fibrosi cistica, Vertex ha in corso più di una dozzina di programmi di ricerca focalizzati sui meccanismi alla base di altre malattie gravi. Fondata nel 1989 a Cambridge, Mass., oggi Vertex ha sede nell'Innovation District di Boston e dispone di siti di ricerca e sviluppo e di uffici commerciali negli Stati Uniti e in Europa, Canada, Australia e America Latina. Vertex viene costantemente riconosciuta come una delle migliori aziende del settore in cui lavorare, ed è stata definita Top Employer nel campo delle biotecnologie dalla rivista Science per nove anni di fila. Per ulteriori informazioni e per gli ultimi aggiornamenti sull'azienda, visitare il sito www.vrtx.com.

Per informazioni alla stampa:

Elisa Paganin

Elisa.paganin@omnicomprgroup.com

Mob. + 39 380 472 6056