

REGENXBIO presenta datos provisionales adicionales del ensayo de fase I/II de RGX-121 para el tratamiento de MPS II (síndrome de Hunter) en el 18º Simposio Anual WORLD Symposium 2022.

- RGX-121, es una terapia génica de una sola aplicación para MPS II, sigue siendo bien tolerada sin SAE relacionados con el fármaco en los tres niveles de dosis.
- Se observaron reducciones dependientes de la dosis en los biomarcadores del LCR. Los pacientes de la cohorte 3 se acercan a los niveles normales del biomarcador D2S6.
- Las medidas de la función del desarrollo neurológico de los pacientes de las cohortes 1 y 2 demuestran la adquisición continua de habilidades de desarrollo hasta dos años después de la administración de RGX-121.
- Se sigue observando evidencia de expresión de enzimas sistémicas y actividad de biomarcadores.
- Está previsto que la expansión de la cohorte 3 con material cGMP a escala comercial comience durante el primer semestre de 2022.

REGENXBIO Inc. anunció hoy datos provisionales positivos adicionales de las cohortes 1-3 del ensayo de fase I/II en curso de RGX-121 para el tratamiento de pacientes de hasta 5 años diagnosticados con mucopolisacaridosis tipo II (MPS II), también conocido como Síndrome de Hunter, se presentan en el 18º Simposio Anual WORLD Symposium.

"Nos complace compartir datos adicionales de pacientes en las cohortes 1-3 de nuestro ensayo RGX-121 Fase I/II", dijo Steve Pakola, M.D., director médico de REGENXBIO. "Los datos provisionales demuestran reducciones dependientes de la dosis en los biomarcadores del LCR en todas las cohortes, y nos alientan las trayectorias de desarrollo neurológico en pacientes de las cohortes 1 y 2, ahora hasta dos años después de la administración de RGX-121. Esperamos proporcionar actualizaciones adicionales en esta prueba".

"Los pacientes con MPS II necesitan nuevas opciones de tratamiento que puedan abordar las manifestaciones neurológicas de la enfermedad y ayudar a abordar el deterioro del neurodesarrollo observado con las terapias actualmente disponibles", dijo Roberto Giugliani, MD, Ph.D., Profesor del Departamento de Genética de la UFRGS, Servicio de Genética Médica, HCPA, Porto Alegre, Brasil. "Los datos presentados hoy continúan respaldando las primeras señales positivas observadas en el perfil clínico emergente de RGX-121 para el tratamiento de MPS II. Me alienta la actividad de los biomarcadores y el impacto en las mejoras del desarrollo neurológico observados en este ensayo, y espero actualizaciones adicionales".

RGX-121 es una terapia génica única en investigación diseñada para administrar el gen que codifica la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S) mediante el vector AAV9. El criterio principal de valoración del ensayo es evaluar la seguridad de RGX-121. Los criterios de valoración secundarios y exploratorios incluyen biomarcadores de la actividad de la enzima α iduronato-2-sulfatasa (I2S) en el LCR, suero y orina, evaluaciones del desarrollo neurológico y resultados informados por el cuidador. RGX-121 se administra directamente al sistema nervioso central (SNC). Los pacientes fueron tratados en tres niveles de dosis, $1,3 \times 10^{10}$ copias del genoma por gramo (GC/g) de masa cerebral (n=3), $6,5 \times 10^{10}$ GC/g de masa cerebral (n=7) y $2,9 \times 10^{11}$ GC/g de masa cerebral, masa (n=3). REGENXBIO ha ampliado la Cohorte 3 para incluir pacientes a los que se dosificará con material cGMP a escala comercial, y planea comenzar a dosificar a estos pacientes durante la primera mitad de 2022.

Resumen de datos y actualización de seguridad:

A 20 de diciembre de 2021, se informa que RGX-121 se bien tolerado en todas las cohortes sin efectos adversos graves (SAE) relacionados con el medicamento en los 13 pacientes que recibieron dosis de RGX-121. El tiempo de seguimiento posterior a la administración varía de ocho semanas a dos años. Ocho pacientes completaron el régimen de inmunosupresión de 48 semanas según el protocolo del estudio. Ocho de los pacientes estaban recibiendo semanalmente, por vía intravenosa terapia de reemplazo de enzimas (ERT) en el momento de la inscripción, según el estándar de atención; tres de estos pacientes han interrumpido la ERT, a discreción del investigador, según lo permitido en el protocolo.

Datos de biomarcadores de LCR:

Los datos de biomarcadores de pacientes en las tres cohortes indican señales alentadoras de la actividad de la enzima I2S en el SNC después de la administración única de RGX-121. El heparán sulfato (HS) y D2S6, un componente de HS estrechamente relacionado con MPS II grave, son glicosaminoglicanos (GAG) que son biomarcadores clave de la actividad de la enzima I2S y se miden en el líquido cefalorraquídeo (LCR) al inicio y después de la administración de RGX -121. La mayoría de los pacientes en las tres cohortes demostraron reducciones de HS en el LCR tras la administración de RGX-121 con reducciones dependientes de la dosis observadas en las semanas 8 y 24 posteriores a la administración de RGX-121. A las 8 semanas tras la administración de RGX-121, la reducción mediana en el HS del LCR desde el inicio fue del 29,5 % en la cohorte 1, del 42,3 % en la cohorte 2 y del 67,3 % en la cohorte 3. Las cohortes 1 y 2 continuaron demostrando reducciones en el HS del LCR en la semana 24, con una mediana de reducción desde el inicio de 20,6% y 36,4%, respectivamente; un paciente en la Cohorte 3 a las 24 semanas posteriores a la administración demostró una reducción de HS del LCR desde el inicio del 63,9 %.

De manera similar, se observaron reducciones dependientes de la dosis de CSF D2S6 tras la administración de RGX-121, y los pacientes de la Cohorte 3 se acercaron a los niveles normales. La mayoría de los pacientes en las tres cohortes demostraron reducciones desde el inicio de D2S6. La media de reducción desde el inicio de D2S6 en la semana 8 fue del 40,5 % en la cohorte 1, 50,9 % en la cohorte 2 y 80,5 % en la cohorte 3. Las cohortes 1 y 2 continuaron demostrando una reducción en D2S6 en la semana 24, con una reducción media desde el inicio de 33,0% y 61,8%, respectivamente; un paciente en la cohorte 3 que tenía datos a las 24 semanas posteriores a la administración demostró una reducción del 85,5 % desde el inicio de D2S6 en la semana 24.

Además, la concentración de proteína I2S en el LCR, que era indetectable en todos los pacientes antes de la dosificación, se pudo medir en la mayoría de los pacientes de las cohortes 2 y 3 después de la administración de RGX-121.

Datos de neurodesarrollo:

Las mejoras en la función del desarrollo neurológico y los resultados informados por el cuidador en las cohortes 1 y 2 demostraron actividad del SNC hasta dos años después de la administración de RGX-121.

Ocho pacientes tuvieron más de seis meses de seguimiento en las evaluaciones del desarrollo neurológico después de la administración de RGX-121, y los datos se informan para las subpruebas cognitivas, de lenguaje expresivo y motricidad fina de BSID-III. En los cuatro pacientes que estaban por encima de -2 desviaciones estándar (SD) de la media normativa en la subprueba cognitiva BSID-III al inicio del estudio, tres pacientes adquirieron habilidades y permanecieron dentro de dos SD de la media normativa en las pruebas cognitivas, de lenguaje expresivo y fina y en las subpruebas motoras tras la administración de RGX-121; el cuarto paciente adquirió habilidades de lenguaje expresivo. De los cuatro pacientes con una función cognitiva inicial por debajo de -2 DE de la media normativa, dos pacientes demostraron una adquisición

mínima de habilidades cognitivas y un paciente adicional demostró ganancias mínimas en el lenguaje expresivo después de la administración de RGX-121.

Los pacientes también demostraron mejoras en los resultados informados por los cuidadores, incluidas tendencias positivas en las habilidades para ir al baño, reducción de comportamientos de mala adaptación y mejora de la respiración durante el sueño después de la administración de RGX-121.

Datos de biomarcadores sistémicos y eficacia clínica:

Se observó evidencia de expresión de enzimas sistémicas y actividad de biomarcadores en pacientes de las tres cohortes. La mayoría de los pacientes demostraron aumentos en los niveles de concentración de proteína I2S en plasma tras la administración de RGX-121.

Además, las medidas de GAG en orina total demostraron una evidencia de un efecto sistémico de RGX-121, independiente del tratamiento con ERT. En todos los pacientes que continuaron recibiendo ERT, los niveles totales de GAG en orina disminuyeron. Uno de los dos pacientes que no habían recibido tratamiento previo con ERT demostró una disminución notable de los GAG en la orina tras la administración de RGX-121. En los tres pacientes que suspendieron la ERT aproximadamente un año después de la administración de RGX-121, los niveles totales de GAG en orina tras la suspensión de la ERT y se mantuvieron relativamente consistentes con los niveles totales de GAG en orina antes de la suspensión de la ERT.

Los niveles de GAG tras la retirada de ERT se mantuvieron relativamente consistentes con los niveles totales de GAG en orina antes de la retirada de ERT.

** Traducción: El texto original en el idioma fuente de este comunicado es la versión oficial autorizada. Las traducciones solo se suministran como adaptación y deben cotejarse con el texto en el idioma fuente, que es la única versión del texto que tendrá un efecto legal. El presente texto es un resumen de un extracto del texto original realizado por MPS-Lisosomales.*

Adjuntamos enlace para acceder al comunicado de prensa completo en su idioma original.

https://www.regenxbio.com/wp-content/uploads/2022/02/FINAL-GiuglianiWORLD22_121_101interim.pdf