

**AVROBIO anuncia nuevos datos clínicos positivos y datos preclínicos, así como una terapia génica líder ampliada para los trastornos lisosomales en desarrollo.**

**AVROBIO anuncia nuevos datos clínicos positivos y datos preclínicos, así como una amplia e importante (“pipeline”) línea en desarrollo de terapia génica para los trastornos lisosomales.**

**TITULARES.-**

***Tres meses después de recibir la terapia génica, el primer paciente en el ensayo de Gaucher muestra reducciones en el metabolito tóxico liso-Gb1 en plasma y de quitotriosidasa plasmática en comparación con el valor inicial cuando estaba en TRE.***

***Los ensayos en curso sobre la enfermedad de Fabry continúan demostrando una durabilidad sostenida, 3,5 años en el primer paciente.***

***Un año después de la terapia génica, el primer paciente en el ensayo de cistinosis permanece sin cisteamina, con datos positivos en múltiples medidas, incluida una reducción sustancial de los cristales de cistina en la córnea***

***El reclutamiento en ensayos clínicos está ganando impulso con cinco nuevos pacientes que se espera que sean dosificados, inscritos o autorizados en el 4 trimestre de 2020.***

***Programa de enfermedad de Gaucher tipo 3 agregado a la línea en desarrollo (“pipeline”). Recientemente agregado el programa del síndrome de Hunter previsto que entre en etapa de estudio clínico previsto para el próximo año.***

AVROBIO, una compañía líder en terapia génica en etapa clínica, ha anunciado nuevos datos positivos en sus programas clínicos sobre la enfermedad de Gaucher tipo 1, la enfermedad de Fabry y la cistinosis, lo que refuerza aún más el potencial de la terapia génica lentiviral ex vivo para los trastornos lisosomales. Además, AVROBIO está ampliando aún más su “pipeline” de trastornos lisosomales con un nuevo programa en la enfermedad de Gaucher tipo 3, que se une al programa recientemente anunciado sobre el síndrome de Hunter en una “pipeline” sinérgica de seis programas diseñados para prevenir, detener o revertir la enfermedad genética.

“Estamos encantados de comunicar nuevos datos sustanciales en nuestros tres programas clínicos. Tres meses después de la infusión de la terapia génica, el primer paciente con enfermedad de Gaucher presenta los niveles del metabolito tóxico liso-Gb1 en plasma, así como la quitotriosidasa plasmática más bajos que los niveles basales tomados cuando el paciente todavía estaba en terapia de reemplazo enzimático (TRE). Nuestros datos sobre la enfermedad de Fabry siguen reflejando resultados sostenidos y duraderos con nuestro primer paciente 3,5 años después de la administración de la dosis. Estamos planificando nuestra estrategia para buscar aprobaciones aceleradas en uno o más mercados importantes”, dijo Geoff MacKay, presidente y director ejecutivo de AVROBIO. “Además, el primer paciente en el

ensayo de cistinosis, después de un año, permanece sin cisteamina oral ni en gotas para los ojos y estamos encantados de anunciar que se ha administrado dosis a un tercer paciente”.

“A medida que avanzamos hacia la siguiente etapa de crecimiento de la compañía, estamos ampliando nuestra “pipeline” de trastornos lisosomales con un nuevo programa para la enfermedad de Gaucher tipo 3 y planeamos administrar dosis al primer paciente con síndrome de Hunter el próximo año. Esperamos ser la primera terapia génica lentiviral en etapa clínica en las seis indicaciones y, en alguno de los casos, la primera terapia génica en investigación de cualquier tipo en etapa clínica”, agregó MacKay. “Con un fuerte impulso de inscripción en ensayos clínicos que surge de la desaceleración relacionada con COVID-19, anticipamos la administración de dosis, la inscripción o el consentimiento de cinco pacientes en nuestros ensayos clínicos este trimestre, y la administración de un total de 30 pacientes acumulativamente en nuestros programas clínicos para el final de 2021”.

### **Datos clínicos positivos de hasta 3,5 años en una amplia “pipeline” línea en desarrollo de terapias génicas para trastornos lisosomales**

Las nuevas actualizaciones clínicas anunciadas hoy incluyen:

**- AVR-RD-02 para la enfermedad de Gaucher tipo 1: reducciones tempranas positivas en la actividad de liso-Gb1 y quitotriosidasa plasmática a los tres meses en comparación con el valor inicial, cuando el Paciente 1 estaba en TRE; tendencias positivas adicionales observadas en muchas otras medidas.**

Tres meses después de recibir la terapia génica, la primera paciente que recibió la dosis tuvo una reducción del 22 por ciento en el metabolito tóxico liso-Gb1 en plasma, un biomarcador sensible y clínicamente validado para la enfermedad de Gaucher, en comparación con una línea de base tomada cuando estaba estable en la TRE, el actual estándar de cuidado. Además, tuvo una caída del 17 por ciento desde su línea de base de TRE en la quitotriosidasa plasmática, un biomarcador de macrófagos activados o "células de Gaucher" que provocan inflamación y daño grave a los órganos. El número de copias del vector (VCN por sus siglas en inglés) a los tres meses fue de 0,6 vcn / dg. Además, la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas, que suelen ser bajos en los pacientes con enfermedad de Gaucher, permanecieron en el rango normal tres meses después de la terapia génica. El paciente 1 interrumpió la TRE un mes antes de la infusión de la terapia génica y permanece sin TRE.

Tres meses después de la terapia génica, no se identificaron eventos o tendencias de seguridad inesperados en el ensayo, y no se informaron eventos adversos graves relacionados con AVR-RD-02 en el primer paciente dosificado a partir de la fecha de corte de los datos de seguridad, 3 de noviembre de 2020.

**- AVR-RD-01 para la enfermedad de Fabry: se está llevando a cabo una posible planificación de la estrategia de aprobación acelerada a medida que los datos clínicos de los ensayos de Fase 1 y Fase 2 continúan mostrando datos de seguridad y actividad clínica positivos y duraderos.**

Los datos de ambos ensayos muestran resultados consistentemente favorables hasta 3,5 años después de la terapia génica. AVROBIO trabaja en la planificación avanzada de su estrategia hacia posibles vías de aprobación rápida. La compañía tiene la intención de presentar su informe en el cuarto trimestre de 2020 a la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) con el objetivo de alinearse con una posible estrategia de aprobación acelerada.

La compañía informó sobre la respuesta duradera y sostenida en la actividad enzimática, los niveles de sustrato y VCN en los pacientes en los ensayos de Fase 1 y Fase 2, a partir de la fecha de corte de datos, lo que indica un injerto exitoso de células modificadas genéticamente y producción endógena de la enzima funcional necesaria para descomponer el sustrato tóxico y los metabolitos en pacientes. Los datos de biomarcadores actualizados sobre la función renal muestran una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) generalmente estable tanto en pacientes de fase 1 como de fase 2. Históricamente, las personas que viven con la enfermedad de Fabry experimentan una tasa de disminución progresiva y más rápida de lo normal en la función renal, medida por eGFR, ya sea que estén o no en TRE, que es el estándar de atención actual. AVROBIO cree que la estabilidad en la eGFR para los pacientes en sus ensayos clínicos es clínicamente significativa y relevante.

No se han identificado eventos o tendencias de seguridad inesperados en los ensayos a la fecha de corte de los datos de seguridad, 8 de octubre de 2020. Los ocho eventos adversos importantes que han sido informados en los dos ensayos de la enfermedad de Fabry han sido consistentes con el régimen de acondicionamiento, movilización de células madre, enfermedad subyacente o condiciones preexistentes.

**- AVR-RD-04 para cistinosis: mejoras funcionales y clínicas para el primer paciente al año de recibir la terapia; tercer paciente administrado en el ensayo.**

El primer paciente al que se le administró la dosis en el ensayo de fase 1/2, actualmente, 12 meses después de la dosis, permanece sin cisteamina oral ni colirio. Los datos de la biopsia mostraron una disminución del 56 por ciento en la cantidad de cristales en su piel, lo que sugiere que el paciente puede estar produciendo su propia proteína cistinosa funcional, lo que no podía hacer antes de recibir AVR-RD-04, y que la proteína está potencialmente previniendo la acumulación tóxica de cristales de cistina. Las imágenes de la córnea del paciente también mostraron una disminución sustancial de los cristales corneales. Su eGFR se ha estabilizado después de la infusión, aunque es importante tener en cuenta que tenía una enfermedad renal crónica irreversible preexistente antes de la inscripción en el ensayo. El VCN ha alcanzado su estabilidad terapéutica, como se esperaba, midiendo 0,9 ncv / dg 12 meses después de recibir la administración de la dosis, lo que refleja las tendencias observadas en otros programas clínicos de AVROBIO. El paciente 2 tenía un VCN de 2,2 vcn / dg tres meses después de la terapia génica, al 13 de octubre de 2020. Este mes se ha administrado una dosis a un nuevo paciente en el estudio de AVR-RD-04 para la cistinosis, lo que representa tres pacientes a los que se ha administrado dosis en total.

No se han identificado eventos o tendencias de seguridad inesperados en el ensayo, y no se han informado eventos adversos graves a fecha 2 de noviembre de 2020, fecha de corte de los datos de seguridad.

**Enfoque pionero del acondicionamiento personalizado para aprovechar las ventajas del busulfán**

La compañía también compartió nuevos datos sobre el perfil de seguridad y tolerabilidad del acondicionamiento de precisión con busulfán antes de la administración de la terapia génica. AVROBIO es pionero en un nuevo enfoque llamado intervención de concentración dirigida (TCI) que permite una dosificación precisa diseñada para optimizar la durabilidad del injerto y el alcance a todo el cuerpo de las terapias génicas lentivirales ex vivo. El TCI tiene como objetivo maximizar la probabilidad de injerto y minimizar el riesgo de efectos secundarios fuera de rango al enfocar la exposición al busulfán a un área bajo la curva de 90 mg x h / L durante cuatro días, llamada Bu90-TCI.

Hasta la fecha, los datos de los ensayos clínicos de AVROBIO sugieren que los efectos secundarios de su enfoque de agente único y de ciclo único para el acondicionamiento de Bu90-TCI pueden ser predecibles, manejables y transitorios. Los efectos secundarios han tendido a ser de naturaleza leve a moderada y, por lo general, se presentan una semana después de la dosis y alcanzan su punto máximo durante tres o cuatro días y desaparecen rápidamente. A diferencia de otros agentes acondicionadores, Bu90-TCI ahorra linfocitos, lo que significa que se espera que los componentes importantes del sistema inmunológico adaptativo, las células B y T, se vean mínimamente afectados.

### **Expansión de una “pipeline” estratégica hacia trastornos lisosomales implacablemente progresivos**

AVROBIO anunció la incorporación de la enfermedad de Gaucher tipo 3 a su “pipeline” tras la reciente incorporación del síndrome de Hunter, que está previsto que entre en fase clínica el próximo año. Junto con el programa existente en la enfermedad de Pompe, estos constituyen la segunda ola de programas clínicos de AVROBIO centrados en trastornos lisosomales potencialmente mortales.

Las actualizaciones preclínicas incluyen:

- **AVR-RD-05 para el síndrome de Hunter: normalización en múltiples biomarcadores en un modelo de ratón de la enfermedad**

Los datos presentados mostraron que una terapia génica lentiviral que incorpora una etiqueta proteica (tag) ApoE2 utilizada en AVR-RD-05 redujo sustancialmente la acumulación de sustrato y la neuroinflamación en modelos de ratón con síndrome de Hunter equiparándolos a niveles observados en ratones normales. La presencia de esta etiqueta proteica (tag) mejoró significativamente el rendimiento en múltiples métricas en modelos preclínicos, incluida la normalización de las características esqueléticas, como las dimensiones de los pómulos y el ancho de los huesos del húmero y el fémur. Está previsto que la administración a pacientes en un ensayo comience en el segundo semestre de 2021. La compañía está explorando opciones regulatorias, incluidos programas de desarrollo acelerado, para promover el uso del producto en pacientes neuropáticos, la forma más grave de la enfermedad.

- **AVR-RD-06 para la enfermedad de Gaucher tipo 3: Nuevo programa aprovechando el mismo vector AVR-RD-02 que para la enfermedad de Gaucher tipo 1**  
La carga de la enfermedad para los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 3 incluye un deterioro neurológico significativo, AVROBIO cree que AVR-RD- 06 tiene el potencial de abordarlo reemplazando la microglía y los macrófagos enfermos, o "células de Gaucher", por células modificadas genéticamente en todo el cuerpo y el cerebro.
- **AVR-RD-03 para la enfermedad de Pompe: los datos preclínicos muestran la normalización de los niveles de sustrato en múltiples órganos de difícil alcance.**

Los datos presentados mostraron que una terapia génica lentiviral que incorpora una etiqueta/tag (GILT) Glycosylation-Independent Lysosomal Targeting utilizada en AVR-RD-03, redujo la acumulación de glucógeno tóxico en un 97 a 100 por ciento en los tejidos, incluido el cerebro, la médula espinal, el corazón y el diafragma, y en más del 85 por ciento en el músculo esquelético en un modelo de ratón con la forma más grave de la enfermedad, la enfermedad de Pompe clásica de inicio infantil. De cuatro a ocho meses después de recibir la dosis, los niveles de sustrato en múltiples tejidos de los ratones tratados con la terapia génica lentiviral eran casi indistinguibles de los de los ratones normales. AVROBIO cree que estos emocionantes resultados solo podrían lograrse con la etiqueta/tag GILT para impulsar la absorción en tejidos difíciles de alcanzar. La compañía está explorando opciones para hacer avanzar rápidamente AVR-RD-03 a la clínica para el tratamiento de la enfermedad de Pompe clásica de inicio infantil.

#### **Plataforma plato® lista para permitir la comercialización global**

AVROBIO también presentó datos en su plataforma plato® líder en la industria destacando avances en química, fabricación y controles (CMC) para prepararse para los próximos ensayos planificados y la posible comercialización global.

Los nuevos avances incluyen:

- **Desarrollo de un ensayo VCN universal que se puede aprovechar en toda la “pipeline”:** AVROBIO cree que este ensayo universal, que se pretende presentar a múltiples jurisdicciones regulatorias, representa un avance significativo en la industria. Está diseñado para construir una base sólida que respalde las futuras solicitudes de licencias de productos biológicos.
- **Avances en análisis de próxima generación para permitir potencialmente una caracterización profunda del producto:** AVROBIO introduce el análisis de una sola célula y el perfil de transcriptoma completo, como la caracterización de decenas de miles de células individuales en el material de partida de aféresis utilizado para fabricar el medicamento.
- **Implementación de una infraestructura global construida para escalar la producción y satisfacer las demandas comerciales:** Plato se construye teniendo en cuenta la eficiencia, la escalabilidad y la velocidad, desde la fabricación de plásmidos y vectores a gran escala hasta la producción automatizada de medicamentos y la criopreservación.

## Sobre AVROBIO

“Nuestra visión es llevar la terapia genética personalizada al mundo. Nuestro objetivo es prevenir, detener o revertir enfermedades en todo el cuerpo con una dosis única de terapia genética diseñada para impulsar la expresión duradera de proteínas funcionales, incluso en tejidos y órganos de difícil acceso, incluidos el cerebro, los músculos y los huesos. Nuestra “pipeline” de terapias génicas lentivirales ex vivo incluye programas clínicos en la enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher tipo 1 y cistinosis, así como programas preclínicos en el síndrome de Hunter, la enfermedad de Gaucher tipo 3 y la enfermedad de Pompe. AVROBIO está impulsado por su plataforma de terapia genética plato® líder en la industria, nuestra base diseñada para brindar terapia genética en todo el mundo”. (Avrobio)

Este comunicado de prensa contiene declaraciones a futuro

Cualquier declaración en este comunicado de prensa que no sea una declaración de hechos históricos puede considerarse como una declaración a futuro. Los resultados en ensayos clínicos preclínicos o en etapas tempranas pueden no ser indicativos de resultados de ensayos clínicos en etapas posteriores o de mayor escala y no garantizan la aprobación regulatoria. No se debe depositar una confianza indebida en estas declaraciones o en los datos científicos presentados.

Cualquier declaración prospectiva en este comunicado de prensa se basa en las expectativas, estimaciones y proyecciones actuales de AVROBIO sobre su industria, así como en las creencias y expectativas actuales de la administración sobre eventos futuros y están sujetas a una serie de riesgos e incertidumbres que podrían causar que los resultados reales difieran material y negativamente de los establecidos o implícitos en dichas declaraciones prospectivas.

Traducción de MPS -Lisosomales

Fuente: Avrobio

Accede a la noticia completa en el siguiente enlace:

<https://investors.avrobio.com/news-releases/news-release-details/avrobio-announces-new-positive-clinical-data-and-preclinical>