

Annual ISPAD conference, 18/21 Ottobre 2023, Rotterdam

Teplizumab rallenta la progressione del diabete di tipo 1 di stadio 3 in bambini e adolescenti di nuova diagnosi
Pubblicati su The New England Journal of Medicine i risultati dello studio

- L'innovativo anticorpo monoclonale teplizumab ha raggiunto l'endpoint primario dello studio, rallentando in modo significativo il declino dei livelli di C-peptide, rispetto al placebo
- Dati favorevoli a teplizumab sono stati osservati nei principali endpoint secondari dello studio, anche se non è stata raggiunta la significatività statistica.
- Lo studio di fase 3 PROTECT fonda su precedenti risultati sul potenziale di teplizumab nel rallentare la progressione del diabete di tipo 1 (T1D).
- Teplizumab è una molecola strategica per la crescita di Sanofi nell'area delle malattie immuno-mediate, con soluzioni in grado di trasformare l'evolversi delle malattie e in continuità rispetto alla sua lunga e significativa esperienza nell'area del diabete.

Milano, 19 Ottobre 2023. Sono stati presentati ieri alla 49^a Annual ISPAD Conference, a Rotterdam in Olanda i nuovi dati dello studio di fase 3 PROTECT relativi a teplizumab. PROTECT ha studiato l'efficacia e la sicurezza di teplizumab rispetto al placebo nel rallentare la perdita di cellule beta e preservare la funzione delle cellule beta misurata dal C-peptide, in bambini e adolescenti di età compresa tra gli 8 e i 17 anni con diagnosi di diabete di tipo 1 autoimmune (T1D) di stadio 3 nelle 6 settimane precedenti. I dati completi dello studio sono stati contemporaneamente pubblicati su *The New England Journal of Medicine*.

Teplizumab ha raggiunto l'endpoint primario dello studio, dimostrando una capacità superiore rispetto al placebo nel preservare le cellule beta del pancreas, valutata attraverso un significativo rallentamento della diminuzione dei livelli medi di C-peptide (area sotto la curva [AUC] dopo un test di tolleranza dopo 4 ore da un pasto misto) al completamento dello studio. Il C-peptide è un biomarcatore della funzione delle cellule beta. Questa significativa differenza indica il potenziale di teplizumab nel rallentare la progressione del diabete di tipo 1 di stadio 3 in questa popolazione. Sebbene i principali endpoint secondari dello studio non abbiano raggiunto la significatività statistica, sono state osservate tendenze numeriche a favore di teplizumab nei parametri clinici rilevanti. In media, i soggetti che hanno assunto teplizumab hanno richiesto un numero di unità di insulina inferiore e hanno avuto un tempo di permanenza nell'intervallo corretto di glicemia numericamente superiore, rispetto a quelli che hanno assunto il placebo.

Le riduzioni di emoglobina glicata (HbA1c) e le percentuali complessive di eventi ipoglicemici clinicamente importanti sono risultate simili tra i due gruppi di studio.

Kevan Herold, MD

C.N.H. Long Professor of Immunobiology and of Medicine (Endocrinology), Yale School of Medicine and Primary Investigator of PROTECT.

“Il diabete di tipo 1 è una malattia cronica, di origine autoimmune, causata dalla distruzione delle cellule beta produttrici di insulina e, pertanto, la conservazione delle cellule beta rimane un'esigenza essenziale ancora non soddisfatta per tutti i pazienti affetti da diabete. Questi nuovi risultati sono basati sui dati di numerosi studi condotti in diverse fasi del processo patologico e vanno a sostenere ulteriormente il potenziale di teplizumab nel modulare la progressione del diabete di tipo 1”.

Jose Eduardo Neves, M.D.

Senior Vice President, Global Head of Medical Affairs, General Medicines, Sanofi

“I risultati dello studio PROTECT sono particolarmente incoraggianti, in quanto mostrano il potenziale di teplizumab nel rallentare la progressione dello stadio 3 del diabete di tipo 1 in questa popolazione, oltre a indicare una tendenza favorevole dal punto di vista clinico per le persone con il diabete di tipo 1. Siamo impazienti di discutere questi nuovi dati con la comunità scientifica e le autorità regolatorie di tutto il mondo”.

I dati dello studio PROTECT rappresentano una prima tappa fondamentale per Sanofi su teplizumab, a seguito dell'acquisizione di Provention Bio (una società di Sanofi) nell'aprile 2023. Teplizumab è una molecola strategica per la crescita di Sanofi nell'area delle malattie immuno-mediate, con soluzioni in grado di trasformare l'evolversi delle malattie e in continuità rispetto alla sua lunga e significativa esperienza nell'area del diabete.

I principali risultati

Lo studio clinico PROTECT è uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Dal basale e fino al completamento dello studio a 78 settimane, ha registrato quanto segue per teplizumab rispetto al placebo:

L'endpoint primario

- **Una diminuzione significativamente inferiore dei livelli medi di C-peptide** (area sotto la curva [AUC] dopo un test di tolleranza dopo 4 ore da un pasto misto [MMTT]).

Gli endpoint secondari

- **Dose media di insulina numericamente inferiore a favore di teplizumab alla 78^a settimana.**
- **Variabile comparabile dell'HbA1c media.**
- **Tempo medio di permanenza alla settimana 78 numericamente più elevato a favore di teplizumab.**
- **Tassi medi simili di eventi ipoglicemici complessivi clinicamente importanti.**

I risultati di sicurezza dello studio sono coerenti con i dati precedenti relativi all'indicazione di teplizumab attualmente approvata dalla FDA, vale a dire di ritardare l'insorgenza del diabete di tipo 1 di stadio 3 in adulti e bambini a partire da 8 anni con diagnosi di T1D di stadio 2, nonché con altri studi clinici precedenti su teplizumab. Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

Gli eventi avversi di particolare interesse sono stati prespecificati, il più frequente dei quali è stato l'ipoglicemia. Altri eventi avversi comuni sono stati cefalea, nausea, rash, linfopenia e vomito. Gli eventi avversi di particolare interesse più comuni sono stati la sindrome da rilascio di citochine e le infezioni.

L'uso di teplizumab nella popolazione PROTECT è stato studiato in contesto sperimentale e la sua sicurezza ed efficacia in questa popolazione non è stata valutata, al momento, da alcuna autorità regolatoria.

Lo studio PROTECT

PROTECT ([NCT03875729](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03875729)) è uno studio clinico multinazionale di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Ha arruolato 328 bambini e adolescenti (teplizumab n=217, placebo n=111) di età compresa tra gli 8 e i 17 anni con diagnosi clinica di T1D di stadio 3 nelle precedenti 6 settimane; il rapporto di randomizzazione tra teplizumab e placebo è stato di 2:1. I partecipanti hanno ricevuto un primo ciclo di 12 infusioni giornaliere (di teplizumab o di placebo) al momento della randomizzazione. I partecipanti hanno ricevuto un primo ciclo di 12 infusioni giornaliere (di teplizumab o placebo) al momento della randomizzazione, seguito da un secondo ciclo di 12 infusioni giornaliere dopo 26 settimane (circa 6 mesi). Tutti i partecipanti hanno ricevuto le cure standard necessarie.

L'obiettivo primario di PROTECT era quello di determinare se teplizumab può rallentare la perdita di cellule beta e preservare la funzione delle cellule beta misurata con il C-peptide, rispetto al placebo. Questo è stato valutato attraverso l'endpoint primario dello studio, che ha misurato la differenza nella variazione media del livello di C-peptide (area sotto la curva [AUC] dopo un test di tolleranza dopo 4 ore da un pasto misto) dal basale alla 78ª settimana tra entrambi i gruppi.

Gli endpoint secondari chiave includevano HbA1c, tempo di permanenza nell'intervallo corretto di glicemia (TiR) misurato con un monitoraggio in continuo del glucosio nel sangue (CGM), eventi di ipoglicemia clinicamente importanti e uso di insulina esogena. Il tempo di permanenza è stato definito come: >70 ma ≤ 180 mg/d. Gli eventi ipoglicemici clinicamente rilevanti sono stati definiti: ipoglicemia di livello 2 e ipoglicemia di livello 3 come episodi di grave compromissione cognitiva che richiedono assistenza esterna per il recupero, anche in assenza di una lettura della glicemia.

Altri endpoint secondari erano gli eventi avversi e gli aspetti di sicurezza generale, nonché la farmacocinetica (PK) e l'immunogenicità di teplizumab. È in corso uno studio di estensione osservazionale che segue i partecipanti per altri 42 mesi.

Teplizumab

Teplizumab è un anticorpo monoclonale CD3-diretto. Teplizumab è la prima e unica terapia modificante la malattia nel diabete autoimmune di tipo 1 (T1D); è stato approvato dalla FDA statunitense nel novembre 2022 per ritardare l'insorgenza del diabete di tipo 1 allo stadio 3 in adulti e bambini a partire dagli 8 anni con diagnosi di T1D allo stadio 2.

Il diabete autoimmune, ovvero il diabete di tipo 1 (T1D)

Il diabete di tipo 1 (T1D) è una patologia cronica autoimmune che compromette la capacità dell'organismo di regolare i livelli di zucchero nel sangue a causa della graduale distruzione delle cellule beta produttrici di insulina da parte del sistema immunitario.

La progressione del T1D prevede 3 fasi:

- Nello stadio 1, l'attacco autoimmune alle cellule beta è iniziato e può essere rilevato dalla presenza di 2 o più autoanticorpi legati alla T1D nel sangue. Durante lo stadio 1, i livelli di zucchero nel sangue sono nella norma. In questa fase, la T1D è asintomatica.
- Nello stadio 2 (anch'esso asintomatico), oltre alla presenza di 2 o più autoanticorpi legati al T1D, i livelli di zucchero nel sangue sono ora anormali (disglicemia) a causa della progressiva perdita di cellule beta / funzione delle cellule beta. Le persone con diagnosi di T1D allo stadio 2 hanno quasi il 100% di probabilità di progredire allo stadio 3, con il 75% di progredire entro cinque anni.
- Lo stadio 3 (noto anche come stadio clinico) arriva quando una parte significativa delle cellule beta è stata distrutta. A questo punto, l'aumento dei livelli di zucchero nel sangue raggiunge il punto di iperglicemia clinica (che definisce il diabete) e molte persone sperimentano i classici sintomi che accompagnano l'insorgenza del T1D al terzo stadio: aumento della sete, minzione frequente, perdita di peso inspiegabile, visione offuscata e affaticamento generalizzato. La gestione dello stadio 3 del T1D richiede una terapia insulinica sostitutiva quotidiana e onerosa.

Sanofi

Siamo un'azienda della salute, innovativa e globale. È la nostra ragion d'essere a guidarci in ciò che facciamo: sfidare i confini della scienza per migliorare la vita delle persone. In circa 100 Paesi al mondo, siamo impegnati per trasformare la pratica della medicina, l'impossibile in possibile. Lavoriamo per portare opzioni di trattamento potenzialmente in grado di imprimere un cambiamento nella vita dei pazienti e fornire vaccini che proteggano e salvino la vita a milioni di persone in tutto il mondo, mettendo la sostenibilità e la responsabilità sociale al centro delle nostre ambizioni.

Sanofi è quotata all'EURONEXT: SAN e al NASDAQ: SNY

Contatti

Elena Santini | + 00 39 335 6084016 | elena.santini@sanofi.com

Maria Giulia Tonioli | +00 39 340 611 4766 | mtonioli@apcworldwide.com