

11 de noviembre de 2016

Nuevos datos a largo plazo presentados en AASLD muestran reducción en la fibrosis hepática y la cirrosis en una cohorte de pacientes con Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal (LAL-D) tratados con Kanuma® (sebelipasa alfa)

-- La duración más larga del tratamiento de Kanuma asociado con mayores reducciones en la etapa de la fibrosis --

--Los datos adicionales a largo plazo muestran una reducción rápida y sostenida de ALT, un marcador de lesión hepática, en el 98 por ciento de los pacientes tratados con Kanuma a las 76 semanas --

Alexion Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq: ALXN) anunció hoy que los investigadores presentaron nuevos datos a largo plazo de una extensión en curso y abierta del ensayo pivotante de la Fase 3 ARISE de Kanuma® (sebelipasa alfa) en niños y adultos con Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal (LAL-D), una enfermedad metabólica genética y progresiva ultra-rara. Dos tercios de los pacientes (8/12) tratados con Kanuma durante 52 semanas tuvieron una reducción del grado de fibrosis hepática desde la línea de base, medida por la puntuación de Ishak. Por otra parte, la mitad de los pacientes (6/12) logró al menos una reducción de 2 grados, incluyendo cinco pacientes que tenían fibrosis en la línea de base y uno que tenía cirrosis en la línea de base. La reducción de la etapa de fibrosis hepática estuvo acompañada de mejoras sostenidas en la alanina aminotransferasa (ALT), colesterol LDL (LDL-C) y contenido de grasa hepática tras 52 semanas de tratamiento con Kanuma¹. Estos datos se informaron en una presentación de carteles en The Liver Meeting 2016, la reunión anual de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD), en Boston.

Los investigadores de AASLD también presentaron nuevos datos a largo plazo del estudio ARISE que muestran mejoras rápidas y sostenidas en marcadores importantes de lesiones hepáticas y anormalidades lipídicas en niños y adultos con LAL-D tratados con Kanuma. Con 76 semanas de tratamiento con Kanuma, casi todos los pacientes (98 por ciento) tuvieron una reducción sostenida en los niveles de ALT, con una reducción media de la línea base del 56 por ciento².

"LAL-D es una enfermedad devastadora y potencialmente mortal en la que la mitad de los niños y adultos progresará a fibrosis, cirrosis o trasplante de hígado en sólo tres años. Estamos muy alentados de que los datos presentados en la AASLD demuestren, por primera vez, que Kanuma puede tener el potencial de detener e incluso revertir la progresión del daño hepático para los pacientes que reciben tratamiento en curso", dijo el Dr. Martin Mackay, Vicepresidente Ejecutivo y Jefe Global de I+D de Alexion. "Es importante destacar que el mayor impacto se observó en aquellos pacientes que tenían fibrosis hepática más significativa al inicio. Los hallazgos de este estudio apoyan el valor del tratamiento temprano y a largo plazo con Kanuma".

LAL-D es una enfermedad metabólica genética, crónica y progresiva, ultra-rara, asociada con morbilidad significativa y mortalidad prematura³. Las enfermedades ultra-raras se definen como enfermedades que afectan a menos de 20 pacientes por 1 millón de la población general⁴. Los pacientes con LAL-D pueden experimentar una aparición rápida de manifestaciones de la enfermedad que amenazan la vida, y sin tratamiento, los pacientes más jóvenes pueden enfrentarse a una muerte prematura en cuestión de meses. Desafortunadamente, los niños y adultos con LAL-D a menudo no son diagnosticados o diagnosticados erróneamente, a pesar de experimentar un daño progresivo de órganos que puede conducir a resultados graves y potencialmente mortales. LAL-D es causada por mutaciones genéticas que resultan en una marcada disminución o pérdida en la actividad vital de la enzima LAL en los lisosomas a través

de múltiples tejidos corporales, dando lugar a la acumulación crónica de ésteres de colesterol y triglicéridos en el hígado, paredes de los vasos sanguíneos y otros órganos^{3,5}.

Kanuma es la única terapia aprobada para tratar la causa subyacente de LAL-D.

Cambio en la Fibrosis Hepática en Niños y Adultos con Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal Después de 52 Semanas de Sebelipasa Alfa (ARISE Trial)¹

Los investigadores presentaron datos del ensayo clínico en curso y abierto en Fase 3 ARISE (Reemplazo de Lipasa Ácida Investigando Seguridad y Eficacia) de Kanuma en niños y adultos con LAL-D que evaluó el efecto del tratamiento a largo plazo de Kanuma en la etapa de fibrosis hepática. Este cartel fue seleccionado como Cartel Presidencial de Distinción en la AASLD. Después de 20 semanas, doble-ciego, aleatorizado, periodo de estudio controlado con placebo, 65 pacientes comenzaron la fase abierta y fueron tratados con Kanuma por hasta 130 semanas, incluidos 35 pacientes que fueron tratados con Kanuma durante el doble-ciego y 30 que fueron tratados con placebo durante el período de doble-ciego. Se hicieron biopsias hepáticas pareadas en 20 pacientes (edades de 5 a 59 años) al inicio del estudio y en la semana 52 del estudio, incluidos 12 pacientes que recibieron inicialmente Kanuma en el período doble-ciego y 8 pacientes que recibieron inicialmente placebo en el período doble-ciego. El sistema de estadificación Ishak de 7 puntos se utilizó para evaluar la fibrosis y la cirrosis.

De los 12 pacientes que fueron biopsiados al inicio y 52 semanas de tratamiento con Kanuma, seis lograron una reducción de ≥ 2 grados en la fibrosis hepática desde la línea de base y dos lograron una reducción en 1 grado. Tres pacientes no mostraron ningún cambio en el grado de fibrosis y un paciente tuvo un aumento. De los seis pacientes que tenían una reducción de 2 grados desde la línea de base hasta la semana 52, uno tenía cirrosis y cinco tenían fibrosis en estadio 3 al inicio. Además de lograr una reducción en 2 grados de la fibrosis hepática, este grupo de pacientes demostró reducciones de 61 por ciento en ALT, 40 por ciento en C-LDL y 32 por ciento en contenido de grasa hepática después de 52 semanas de tratamiento. Entre los 8 pacientes que fueron biopsiados al inicio y en la semana de estudio 52 (reflejando 30 semanas de tratamiento con Kanuma), cuatro tuvieron una reducción en fibrosis en un grado, tres no tuvieron cambios y uno tuvo un aumento.

Además, entre los pacientes con datos de biopsia pareada en la línea de base y la semana 20, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Kanuma tuvo mejoría o ningún cambio respecto a la línea base en la esteatosis hepática en comparación con los pacientes en el grupo placebo (94% vs. 50%; $p = 0,0184$). Entre la cohorte de 12 biopsias de pacientes que recibió Kanuma durante 52 semanas, el porcentaje medio de esteatosis disminuyó en un 37 por ciento desde la línea de base.

"Este es el primer estudio que proporciona pruebas de cambio en la puntuación de la fibrosis de Ishak en niños y adultos con LAL-D tratados con Kanuma", dijo el investigador del ensayo clínico Zachary Goodman, MD, Director de Consulta e Investigación de Patología Hepática en el Inova Fairfax Hospital, Falls Iglesia, Virginia. "En esta cohorte de pacientes, los resultados del estudio mostraron que un tratamiento más prolongado de Kanuma condujo a mayores reducciones en la fibrosis, con las mayores disminuciones observadas después de 52 semanas de tratamiento. Los resultados son muy alentadores y apoyan los beneficios clínicos del tratamiento temprano con Kanuma y a largo plazo en pacientes con LAL-D".

La mayoría de los efectos secundarios durante el período de extensión abierto fueron de intensidad leve a moderada. Los efectos secundarios más comunes resultantes del tratamiento fueron nasofaringitis, cefalea, pirexia y tos. Ningún paciente discontinuó el estudio-abierto debido a efectos secundarios. Trece pacientes (20 por ciento) experimentaron una reacción

asociada a la infusión durante el período-abierto. Un paciente tuvo una reacción grave que se consideró relacionada con el tratamiento; El paciente dejó de tomar Kanuma pero más tarde retomó la terapia.

Beneficio a Largo Plazo de Sebelipase Alfa sobre 76 Semanas en Niños y Adultos con Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal (Ensayo ARISE)²

Los investigadores de la AASLD también presentaron nuevos resultados de 76 semanas de la extensión abierta del ensayo ARISE en pacientes con LAL-D. En octubre de 2016, se informó de los hallazgos de cincuenta y dos semanas en el V Congreso Mundial de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (WCPGHAN), demostrando que casi todos los pacientes (97%) tratados con Kanuma durante 52 semanas tuvieron una reducción rápida y sostenida de ALT, con un 47 por ciento logrando la normalización de ALT.

Los nuevos datos presentados en la AASLD mostraron que después de 76 semanas de tratamiento con Kanuma, el 98 por ciento (60/61) de los pacientes tenían una reducción sostenida de la ALT desde la línea de base, el 51 por ciento (31/61) logró la normalización de ALT y el 65 por ciento (37/57) lograron la normalización de aspartato aminotransferasa (AST). Mejoras marcadas y sostenidas en ALT y AST ocurrieron cuando los pacientes que habían recibido inicialmente placebo durante el período doble-ciego cambiaron a Kanuma, reflejando las mejoras observadas en pacientes que recibieron Kanuma desde el inicio del período doble-ciego. Los pacientes también tuvieron mejorías en las anomalías lipídicas, incluyendo disminuciones en el LDL-C medio, el colesterol no-HDL y los triglicéridos, y los aumentos en el colesterol HDL promedio.

"Los datos de 76 semanas de ARISE presentados en AASLD continúan reforzando las mejoras rápidas y sostenidas en la dislipidemia y marcadores de lesión hepática asociada con Kanuma", dijo el investigador del estudio Katryn Furuya, MD, Profesor Asociado de Pediatría, División de Gastroenterología Pediátrica y Trasplante de Órgano Sólido, Mayo Clinic, Rochester, Minn. "Estos hallazgos respaldan la necesidad de un tratamiento continuo con Kanuma en pacientes pediátricos y adultos con LAL-D, que históricamente han enfrentado complicaciones progresivas y potencialmente mortales en ausencia de una terapia eficaz".

El perfil de seguridad de Kanuma durante el período-abierto extendido, como se describió anteriormente, fue consistente con el observado en el período doble ciego.

Acerca de la Deficiencia de Lipasa Ácida Lisosómica (LAL-D)

La LAL-D es una enfermedad metabólica genética, crónica y progresiva, ultra-rara, asociada con morbilidad significativa y mortalidad prematura³. En los pacientes con LAL-D, las mutaciones genéticas dan como resultado una marcada disminución o pérdida de la actividad de la enzima vital LAL. Esto conduce a una marcada acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos en órganos vitales, vasos sanguíneos y otros tejidos, dando como resultado un daño progresivo y multiorgánico incluyendo fibrosis, cirrosis, insuficiencia hepática, aterosclerosis acelerada, enfermedad cardiovascular y otras consecuencias devastadoras^{3,5}.

LAL-D afecta a pacientes de todas las edades con manifestaciones clínicas desde la infancia hasta la edad adulta y puede tener complicaciones clínicas repentinas e impredecibles. Los lactantes experimentan un profundo fracaso en el crecimiento, fibrosis hepática y cirrosis, con una edad mediana de muerte de 3,7 meses⁶. En un estudio observacional, aproximadamente el 50 por ciento de los niños y adultos con LAL-D progresó a fibrosis, cirrosis o trasplante de

hígado en 3 años⁷. La media de edad de inicio de LAL-D es de 5,8 años, y la enfermedad se puede diagnosticar con un simple análisis de sangre^{8,9}.

Acerca de Kanuma® (sebelipase alfa)

Kanuma® (sebelipase alfa) es una innovadora terapia de reemplazo enzimático que aborda la causa subyacente del Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal (LAL-D) al reemplazar la enzima vital faltante y reducir la acumulación de sustrato en los lisosomas de las células en todo el cuerpo. En estudios clínicos, el tratamiento con Kanuma mejoró la supervivencia en lactantes con LAL-D y condujo a un desarrollo normal. El tratamiento con Kanuma en niños y adultos condujo a reducciones rápidas y significativas de ALT y contenido de grasa hepática, así como mejoras significativas en los parámetros lipídicos, que se mantuvieron con un tratamiento a largo plazo.

Kanuma está aprobado en los Estados Unidos, la Unión Europea y Japón. Por su innovación en el tratamiento de pacientes con LAL-D, Kanuma recibió el prestigioso premio alemán Galien Award 2016 en la categoría de productos huérfanos.

INFORMACION DE SEGURIDAD IMPORTANTE:

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, en pacientes tratados con KANUMA. En ensayos clínicos, 3 de 106 (3 por ciento) pacientes tratados con KANUMA experimentaron signos y síntomas compatibles con la anafilaxia. Estos pacientes experimentaron reacciones durante la infusión con signos y síntomas incluyendo molestias en el pecho, inyección conjuntival, disnea, erupción generalizada e irritada, hiperemia, hinchazón de párpados, rinorrea, dificultad respiratoria severa, taquicardia, taquipnea y urticaria. La anafilaxia se ha producido tan pronto como la sexta infusión y tan tarde como 1 año después del inicio del tratamiento.

En ensayos clínicos, 21 de 106 (20 por ciento) de pacientes tratados con KANUMA, incluidos 9 de 14 (64 por ciento) y 12 de 92 (13 por ciento) de pacientes pediátricos de 4 años o más y adultos experimentaron signos y síntomas que pueden estar relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad, que se producen en dos o más pacientes, incluyeron dolor abdominal, agitación, fiebre, escalofríos, diarrea, eccema, edema, hipertensión, irritabilidad, edema laríngeo, náuseas, palidez, prurito, erupción y vómitos. La mayoría de las reacciones ocurrieron durante o dentro de las 4 horas de la finalización de la infusión. Los pacientes no fueron pre-medicados rutinariamente antes de la infusión de KANUMA en estos ensayos clínicos.

Debido al potencial de anafilaxia, el soporte médico apropiado debe estar disponible cuando se administra KANUMA.

Hipersensibilidad a los huevos o a productos con huevo: Considere los riesgos y beneficios del tratamiento en pacientes con reacciones de hipersensibilidad sistémica conocidas a los huevos o a los ovoproductos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes son: En Pacientes con Enfermedad Rápidamente Progresiva que se presentan dentro de los primeros 6 meses de vida (≥ 30 por ciento): diarrea, vómitos, fiebre, rinitis, anemia, tos, nasofaringitis y urticaria. En pacientes pediátricos y adultos

(≥8 por ciento): dolor de cabeza, fiebre, dolor orofaríngeo, nasofaringitis, astenia, estreñimiento y náuseas.

Haga clic aquí para obtener la información completa sobre la prescripción (<http://kanuma.com/docs/full-prescribing-information.pdf>).

Acerca de Alexion

Alexion es una compañía biofarmacéutica global enfocada en desarrollar y entregar terapias que transforman la vida para pacientes con trastornos devastadores y raros. Alexion es el líder mundial en la inhibición del complemento y ha desarrollado y comercializa el primer y único inhibidor del complemento aprobado para tratar a los pacientes con hemoglobinuria nocturna paroxística (PNH) y síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), dos trastornos ultra raros que amenazan la vida. Además, la franquicia metabólica de Alexion incluye dos terapias de reemplazo enzimático altamente innovadoras para pacientes con trastornos potencialmente mortales y ultra-raros, hipofosfatasa (HPP) y Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal (LAL-D). Alexion está avanzando en el mundo de enfermedades raras más robusto en la industria biotecnológica con productos altamente innovadores candidatos en múltiples áreas terapéuticas. Este comunicado de prensa y más información sobre Alexion se puede encontrar en: www.alexion.com.

[ALXN-G]

Declaraciones a futuro

Este comunicado de prensa contiene declaraciones prospectivas, incluyendo declaraciones relacionadas con beneficios médicos potenciales de Kanuma® (sebelipase alfa) para el Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal (LAL-D). Las declaraciones prospectivas están sujetas a factores que pueden hacer que los resultados y planes de Alexion difieran de los esperados, incluyendo, por ejemplo, las decisiones de las autoridades reguladoras con respecto a la aprobación de comercialización o limitaciones materiales en la comercialización de Kanuma para LAL-D. La posibilidad de que los resultados de los ensayos clínicos no sean predictivos de los resultados de seguridad y eficacia de Kanuma en poblaciones de pacientes más amplios o diferentes, el riesgo de que terceros pagadores (incluyendo agencias gubernamentales) no reembolsen el uso de Kanuma a tasas aceptables o en absoluto, el riesgo de que las estimaciones con respecto al número de pacientes con Kanuma y las observaciones con respecto a la historia natural de los pacientes con Kanuma sean inexactas y una variedad de otros riesgos establecidos de vez en cuando en Las presentaciones de Alexion ante la Securities and Exchange Commission, incluyendo pero no limitado a los riesgos discutidos en el Informe Trimestral de Alexion en el Formulario 10-Q para el período finalizado el 30 de junio de 2016 y en otras presentaciones de Alexion ante la SEC. Alexion no tiene la intención de actualizar ninguna de estas declaraciones prospectivas para reflejar eventos o circunstancias después de la fecha de este documento, excepto cuando surja un deber bajo la ley.

Referencias

1. Goodman Z, Burton B, Alaparhi L, et al. Change in Liver Fibrosis in Children and Adults with Lysosomal Acid Lipase Deficiency After 52 Weeks of Sebelipase alfa (ARISE Trial). Poster presented at the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting, Boston, November 11. Abstract 561.
2. Furuya KN, Marulkar S, Friedman M, et al. Long-Term Benefit of Sebelipase Alfa over 76 Weeks in Children and Adults with Lysosomal Acid Lipase Deficiency (ARISE Trial). Poster

presented at the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting, Boston, November 11. Abstract 564.

3. Bernstein DL, et al. Chloesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58:1230-43. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.014.

4. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN>.

5. Reiner Z, et al. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014;235:21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.

6. Jones SA, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med.* 27 August 2015. doi:10.1038/gim.2015.108.

7. Data on file, Alexion.

8. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;619-25. doi: 10.1097/MPG.0000000000000935.

9. Hamilton J, et al. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta.* 2012;413:1207-10. doi:10.1016/j.cca.2012.03.019.

Contact:

Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Media

Stephanie Fagan, 475-230-3777

Senior Vice President, Corporate Communications

or

Amanda Fahey, 475-230-3778

Associate Director, Corporate Communications

or

Investors

Elena Ridloff, CFA, 475-230-3601

Vice President, Investor Relations