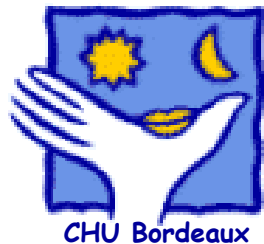


PROTALIX
Biotherapeutics



taliglucérase et maladie de Gaucher



Fabrice CAMOU

Médecine interne, Hôpital Haut-Lévêque
Réanimation médicale, Hôpital Saint André
CETG, Paris

Conflits d'intérêts

Membre *board* SHIRE HGT
Investigateur essai clinique GENZYME
Frais déplacement ACTELION

taliglucérase

- glucocérébrosidase d'origine végétale (*plant-derived glucocerebrosidase - prGDC*)
- production par PROTALIX, société de biotechnologie implantée à Carmiel en Israël (côtée en bourse (AMEX) à NY depuis 2007)
- droits commerciaux acquis par PFIZER pour le reste du monde en décembre 2009 (60 M\$)
- UE : 46 pts Monde > 125 pts

taliglucérase

UPLYSO™

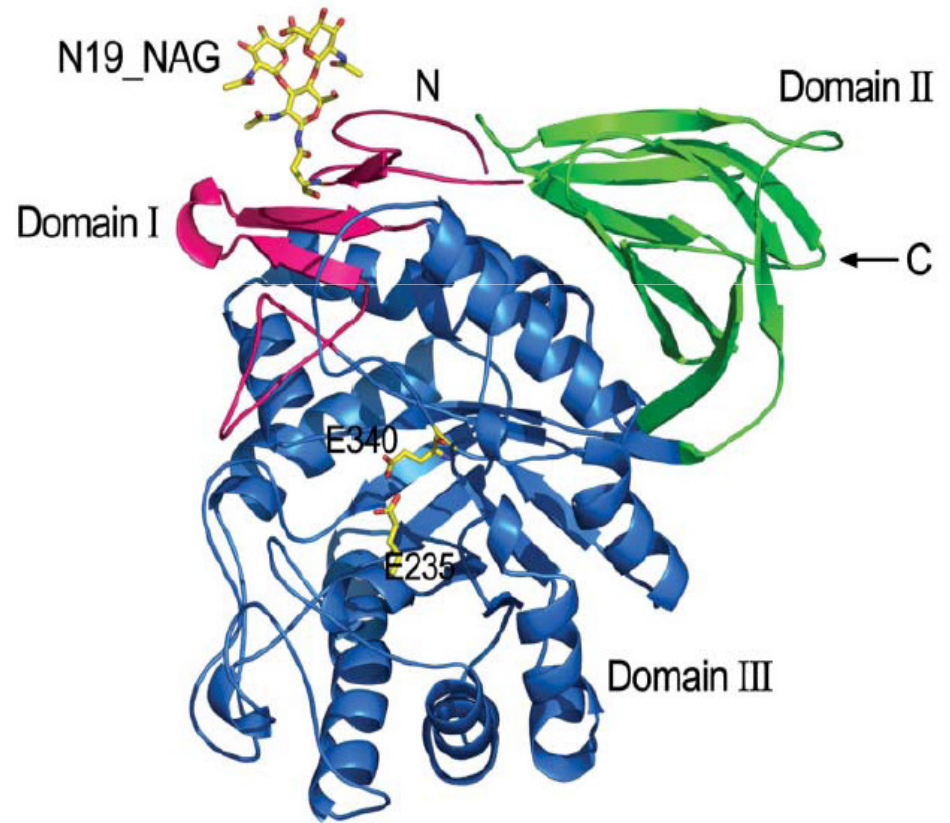
- flacons de 200 U (prochainement 600 U)
- statut
 - **ATU nominative** depuis le 7 juillet 2010
 - ATU de cohorte prévue fin novembre 2010
 - dépôt de dossier AMM aux Etats-Unis depuis août 2009 (AMM attendue pour février 2011)
 - **approuvé CETG** (mars 2010)
- prix
 - 1 flacon de 200 U = 745 € HT
(-10% CERZYME™/VPRIV™)

taliglucérase

- production par culture de cellules de carottes en milieu aqueux (procédé ProCellEx™)
- bioréacteurs en polyéthylène à usage unique sans contamination pathogène connue
- productivité élevée à coût très réduit

taliglucérase

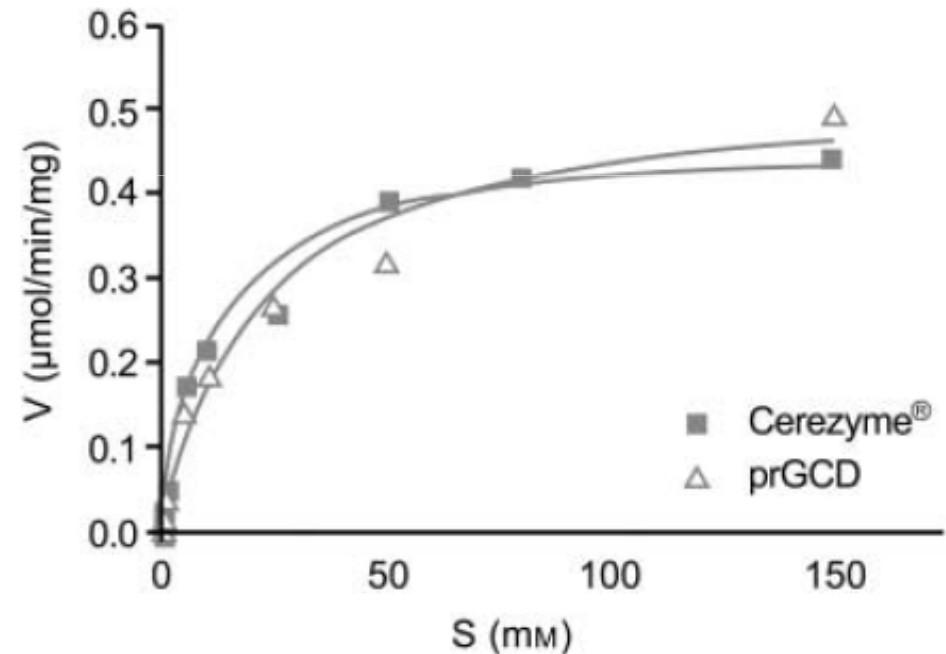
- production par culture de cellules de carottes en milieu aqueux (procédé ProCellEx™)
- bioréacteurs en polyéthylène à usage unique sans contamination pathogène connue
- productivité élevée à coût très réduit
- séquence de 497 AA avec une substitution Arg⁴⁹⁵His par rapport à la GCD endogène



*structure 3D superposable
à l'imiglucérase*

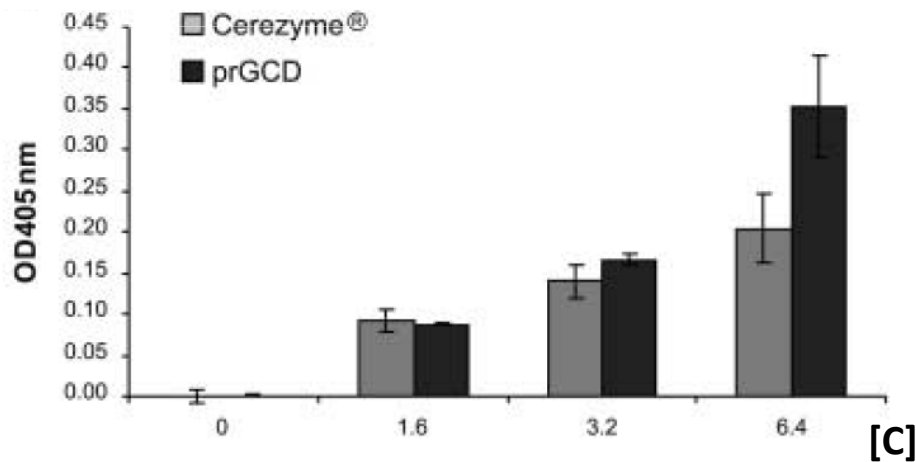
taliglucérase

- activité enzymatique superposable à l'imiglucérase *in vitro*
- expression naturelle de résidus mannose sans déglycosylation enzymatique

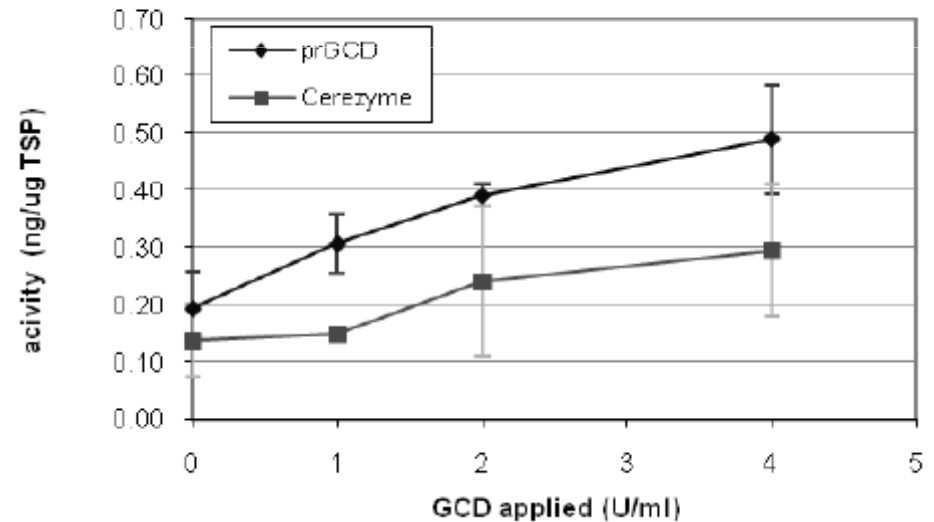


taliglucérase

- captation macrophagique et activité enzymatique intra-macrophagique supérieures à l'imiglucérase *in vitro*



macrophages péritonéaux de souris



macrophages humains issus de monocytes circulants

taliglucérase

- captation macrophagique et activité enzymatique intra-macrophagique supérieures à l'imiglucérase *in vitro*
- diffusion osseuse supérieure à l'imiglucérase *in vivo* (rongeurs)

quantité d'enzyme présente 1h après l'injection IV

Enzyme	taliglucérase	imiglucérase
m/unités/ml dans la vertèbre	0,605	0,275

taliglucérase

- études animales : 4 études « toxicité »
 - administration unique : 3 x 6 souris [60, 300 et 600 U/kg]
 - aucun ESI, aucun décès, aucune anomalie histologique
 - administration quotidienne : 2 x 8 macaques & 2 x 8 ouistitis [60 et 300 U/kg/j pdt 4 sem]
 - aucun ESI, aucun décès, aucune anomalie histologique
 - anticorps anti-taliglucérase non neutralisants : **75%** (6/8) uniquement pour les ouistitis faible dose
 - administration bi-mensuelle : 2 x 8 macaques [60 ou 300 U/kg/14 j pdt 39 sem]
 - aucun ESI, aucun décès, aucune anomalie histologique
 - anticorps anti-taliglucérase non neutralisants : **31%** (3/8 et 2/8)

taliglucérase

- études animales : 3 études « fertilité/térogénèse »
 - administrations répétées
 - aucune atteinte de fertilité (25 rats mâles exposés à 60 et 300 U/kg)
 - aucune anomalie embryonnaire ou foétale (50 rats femelles exposés à 60 et 300 U/kg et 23 lapins femelles exposés à 30 et 120 U/kg)
- pas d'étude de carcinogénèse

taliglucérase

- 1 étude de phase I monocentrique : 6 volontaires sains (3H/3F)
 - 3 doses successives : 15, 30 et 60 U/kg espacées de 7 jours

	imiglucérase	vélaglucérase	taliglucérase
$t_{1/2}$ (min)	3,6-10,4	10 [5-12]	13 [8-21]
clairance (ml/min/kg)	9,8-20,3	6,7-7,6	0,8-3,4
V_{ss} (ml/kg)	90-150	68-260	34-94

- aucun ESI notable
- aucune immunogénicité

taliglucérase

- études phase III
 - PB-06-001 : méthode
 - multicentrique, randomisée, en double aveugle
 - inclusion : **naïfs** (arrêt ERT/SRT > 12 mois), adultes, avec SMG (rate > 8N) et thrombopénie
 - 2 bras : 30 *versus* 60 U/kg/14 jours
 - objectif principal : diminution du volume splénique
 - objectifs secondaires : diminution du volume hépatique et des biomarqueurs (chitotriosidase et/ou PARC/CCL18) et augmentation des taux d'hémoglobine et de plaquettes

taliglucérase

- études phase III
 - PB-06-001 : résultats
 - **33 patients randomisés**
(36 ans [19-74], *sex ratio* = 1, 42% HOZ N370S)
 - 1 sortie d'étude avant la 1^{ère} administration (population ITT=32)
 - 2 arrêts pour hypersensibilité grade 1 et 2 (S_{1^*} et S_{22}), 1 dans chaque bras
 - 1 arrêt pour grossesse (S_{18})
- ➡ 29 patients évaluable en PP, 31 en ITT à M₉**

taliglucérase

- études phase III
 - PB-06-001 : résultats
 - paramètres à l'inclusion

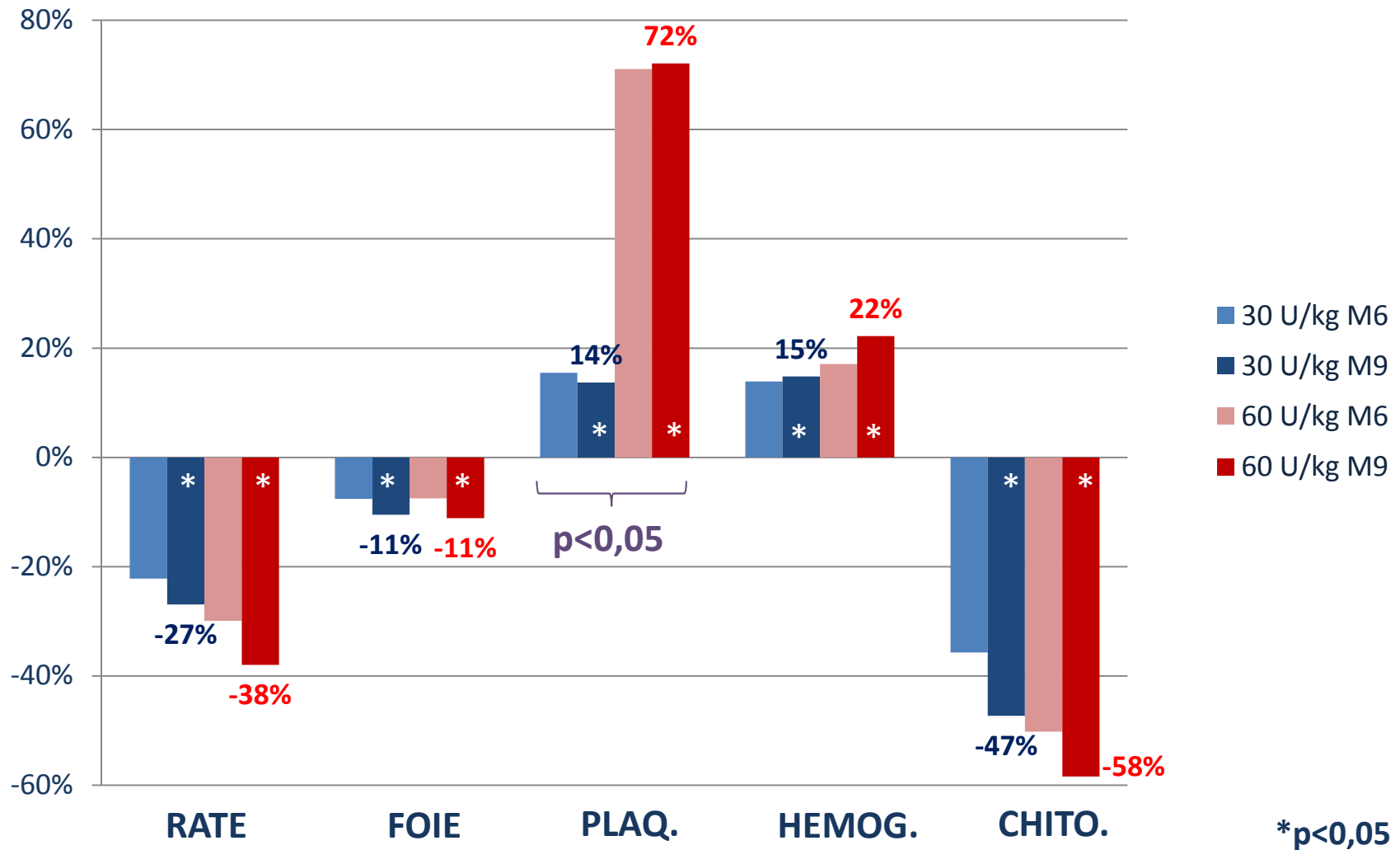
	n	RATE	FOIE ¹	PLAQUETTES	HEMOGLOBINE ²
30 U/kg	15	2131 ml 15,4N	2864 ml	83 408 G/l	10,8 g/dl
60 U/kg	16	2117 16,6N	2465 ml	57 551 G/l	9,9 g/dl

¹hépatomégalie = 16/31 (52%)

²anémie = 10/31 (32%)

taliglucérase

résultats PB-001 à M₆ et M₉



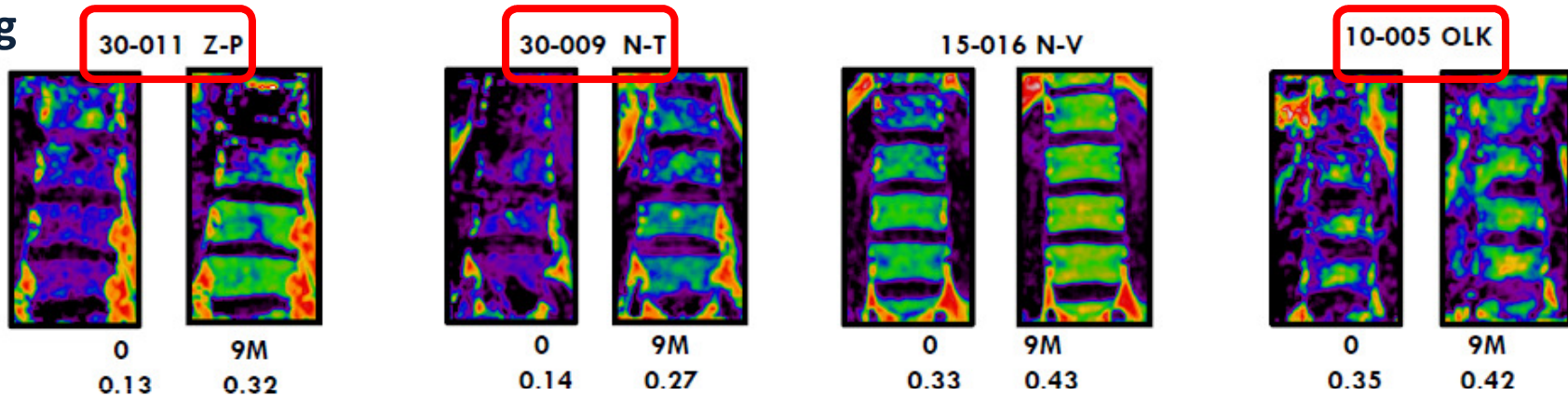
taliglucérase

- études phase III
 - PB-06-001 : résultats
 - réduction significative du volume splénique dès M₆ dans les 2 groupes
 - tous les patients ont une réduction du volume splénique $\geq 10\%$
 - si hépatomégalie : volume -14% à M₉
 - si anémie : Hb +3,2 g/dl (36%) à M₉
 - amélioration confirmée des paramètres à M₁₂
 - données osseuses limitées à la fraction graisseuse en QCSI pour 8 patients à M₉ (4/4) et 4 à M₂₄ (1/3) : DMO ?

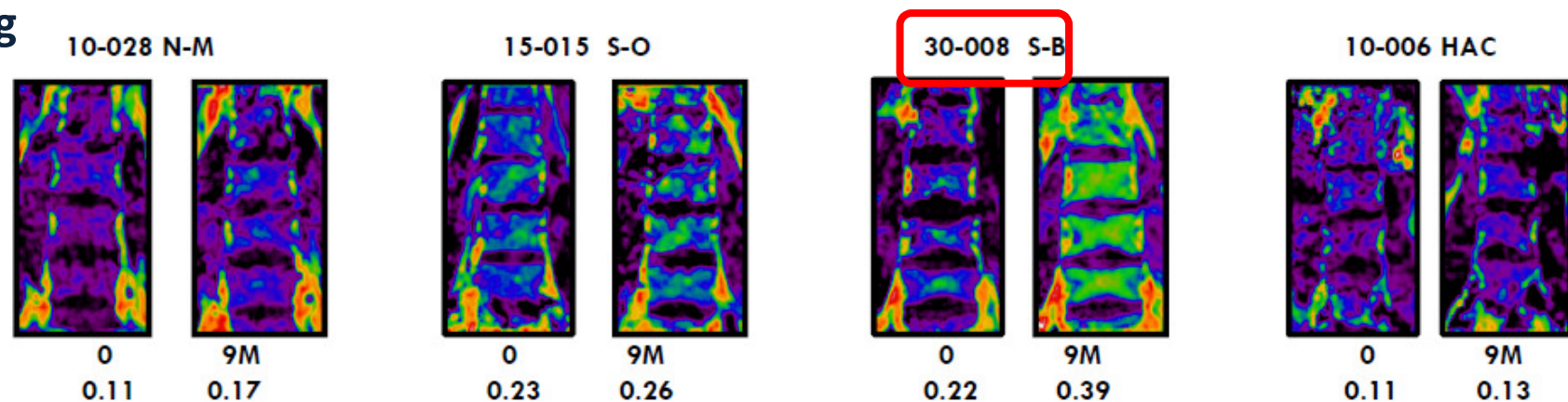
taliglucérase

M₉

60 U/kg



30 U/kg



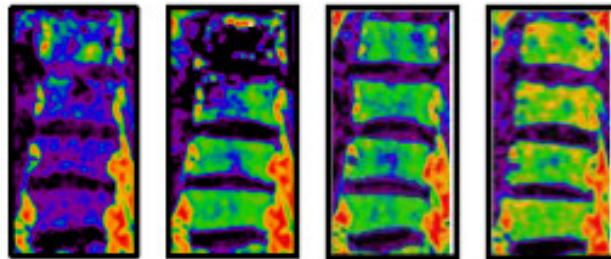
évaluation QCSI : 75% des 8 patients examinés ont une fraction de graisse > 0,23 à M₉ contre 25% à l'inclusion

$M_9 \rightarrow M_{24}$

taliglucérase

60 U/kg

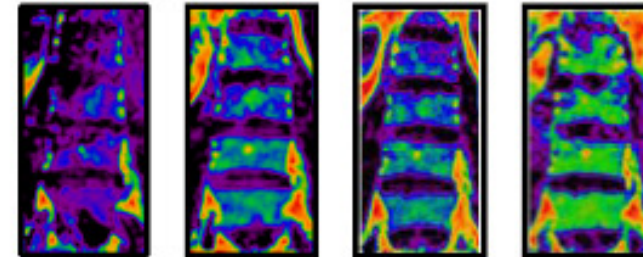
30-011 Z-P



0 0.13
9M 0.32
12M 0.32
24M 0.41

60 U/kg

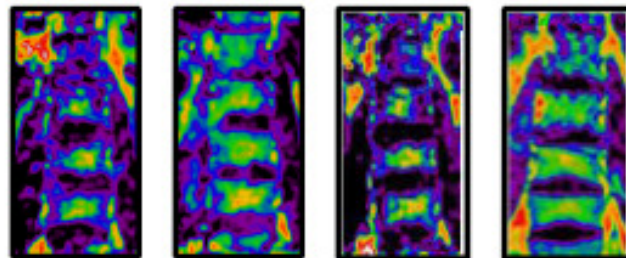
30-009 N-T



0 0.14
9M 0.27
12M 0.28
24M 0.37

60 U/kg

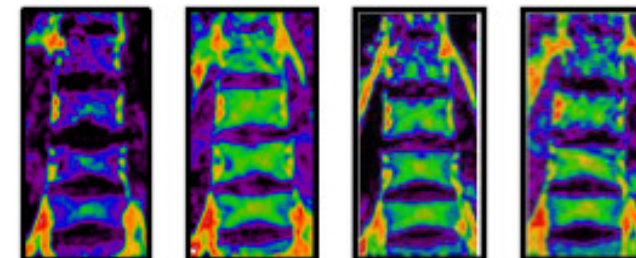
10-005 OLK



0 0.35
9M 0.42
12M* 0.38
24M 0.38

30 U/kg

30-008 S-B



0 0.22
9M 0.39
12M 0.38
24M 0.39

évaluation QCSI : 100% des 4 patients examinés ont une fraction de graisse $> 0,23$ ($\approx 0,4$) à M_{24} contre 25% à l'inclusion

taliglucérase

- études phase III en cours

- PB-06-002 : méthode

objectif : 24 pts (dont 5 < 18 ans)

inclus : 17 pts (dont 2 < 18 ans)

- multicentrique, ouverte
- inclusion : **pré traités** (imiglucérase), adultes et enfants (> 2 ans) stables
- dose imiglucérase = dose taliglucérase
- objectif : tolérance et stabilité des paramètres à M₉ (résultats préliminaires conformes pour n=15)

- PB-06-003 : méthode

objectif : 24 pts (dont 5 < 18 ans)

inclus : 17 pts (dont 2 < 18 ans)

- multicentrique ouverte
- inclusion : **pré traités** (taliglucérase ≥ 9 mois), adultes et enfants issus des études 001 et 002, suivi ≥ 6 mois supplémentaires

taliglucérase

- études phase III en cours
 - PB-06-004 : méthode
 - multicentrique, ouverte
 - suivi d'une cohorte composite de patients **naïfs et pré traités** par imiglucérase interrompue avec la pénurie
 - PB-06-005 : méthode
 - multicentrique, randomisée, en double aveugle
 - inclusion : **naïfs** (arrêt ERT/SRT > 12 mois), enfants (2 à 17 ans)
 - évaluation à M₁₂

objectif : 10 pts
inclus : 1 pt, 5 en attente

taliglucérase

- études phase III : tolérance
 - ESI durant la perfusion (< grade 3) : 27% (22/82 pts issus de 001, 002 et 003)
 - céphalées (< 10%), prurit, sensation de chaleur au site de perfusion
 - réactions d'hypersensibilité : 5% (4/82)
 - Ig G anti-taliglucérase : 6% (2/32 pts issus de 001 à M₉ + 2/2 pts issus de 003 à S₄₄ et S₆₂)
 - anticorps isolés non neutralisants
 - pas de lien entre HS et Ig G sauf pour 1 patient après 9 mois

Résultats globaux

	PLAQUETTES			HEMOGLOBINE		
	BL	M ₆	M ₉	BL	M ₆	M ₉
imiglucérase n=15 38 ans [14-59]	72,1 G/l [28,5;133,5]	+21,5 G/l +29,8%	+43,5 G/l* +60,3%	10,7 g/dl [8,7;12,8]	+1,8 g/dl* +16,8%	+2,5 g/dl* +23,4%
vélaglucérase n=12 37 ans [18-69]	52,7 G/l [37;80]	+21,4 G/l* +40,6%	+37,2 G/l* +70,6%	10,7 g/dl [10-13,5]	+1,7 g/dl* +15,9%	+2 g/dl* 18,7%
taliglucérase n=16 36 ans [19-74]	57,5 G/l [27;163]	+40,9 G/l* +71%	+41,5 G/l* +72,1%	9,9 g/dl [ND]	+1,7 g/dl* +17%	+2,2 g/dl* +22%

Résultats globaux

	VOLUME FOIE			VOLUME RATE		
	BL	M ₆	M ₉	BL	M ₆	M ₉
imiglucérase n=15 38 ans [14-59]	1,65 N [0,89;2,69]	-13,4%	-21,4%*	19,3 N [4,4;42,3]	-37,3%	-47,1%*
vélaglucérase n=12 37 ans [18-69]	1,5 N [1;2,3]	-17%	-19%*	17,8 N [13;32,5]	-42%	-49%*
taliglucérase n=16 36 ans [19-74]	ND [ND]	-7,5%	-11%*	16,6 N [8;54]	-30%*	-38%*

taliglucérase

cohorte française



28 patients (12% ERT), tous pré-traités

- 1^{ère} perfusion : juillet 2010
- médiane DG : 22 ans [1-39]
- splénectomie : 21% (5/24)
- médiane ERT (n=24/24) : 7 ans [1-17]
- médiane SRT (n=7/24) : 9 mois [1-26]
- 1 cas d'HS (bronchospasme)

