



Feb. 27, 2013 15:56 UTC

Vertex annonce le démarrage d'un programme pivot de Phase 3 portant sur le VX-809 pris en combinaison avec l'ivacaftor pour le traitement des personnes souffrant de fibrose kystique porteuses de deux copies de la mutation F508del

-Des études mondiales visant à évaluer deux doses différentes de VX-809 pris en combinaison avec l'ivacaftor-

-Données relatives à l'innocuité et à l'efficacité à 24 semaines et soumission d'une demande de nouveau médicament attendue pour 2014-

CAMBRIDGE, Massachusetts--([BUSINESS WIRE](#))-- Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Nasdaq : VRTX) a annoncé aujourd'hui le démarrage d'un programme de développement pivot de Phase 3 mondial pour des polythérapies composées d'une dose fixe de VX-809 (lumacaftor) et d'ivacaftor sur des personnes atteintes de fibrose kystique (FK) porteuses de deux copies (homozygotes) de la mutation F508del dans le gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (*CFTR*). Vertex prévoit d'effectuer deux études de Phase 3 de 24 semaines pour appuyer l'autorisation de la polythérapie VX-809 + ivacaftor chez des personnes atteintes de FK âgées d'au moins 12 ans. Les études, dénommées TRAFFIC et TRANSPORT, comporteront chacune deux groupes de traitement qui évalueront le VX-809 (600 mg 1x/jour ou 400 mg toutes les 12 heures) pris en combinaison avec l'ivacaftor (250 mg toutes les 12 heures) par rapport à un groupe placebo. Vertex escompte obtenir les données d'innocuité et d'efficacité à 24 semaines de ces deux études puis soumettra une demande de nouveau médicament (NDA) auprès de l'Agence américaine des produits alimentaires et des médicaments (FDA) et une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'Agence européenne des médicaments (AEM), en fonction des résultats des études.

Vertex envisage également d'effectuer une étude pharmacocinétique et d'innocuité afin d'évaluer le VX-809 en combinaison avec l'ivacaftor chez les enfants atteints de FK âgés de 6 à 11 ans porteurs de deux copies de la mutation F508del. La société prévoit d'utiliser les résultats de cette étude pour l'inscription ultérieure pour les enfants de 6 à 11 ans aux États-Unis, et elle poursuit ses discussions avec les agences de réglementation européennes pour les patients dans cette tranche d'âge.

Vertex organise une conférence téléphonique pour les investisseurs et les médias, aujourd'hui 26 février 2013 à 17 h 15 (HNE), afin de parler du plan de développement de Phase 3 de la société.

« Ce programme de développement de Phase 3 représente une avancée importante dans le cadre de nos efforts visant à développer de nouveaux médicaments pour traiter la cause sous-jacente de la fibrose kystique chez les personnes souffrant du type le plus courant de la maladie », a déclaré Robert Kauffman, M.D., Ph.D., vice-président directeur et médecin en chef chez Vertex. « Il est important de noter que ces études évalueront deux doses de VX-809 pris en combinaison avec l'ivacaftor pendant 24 semaines et, en fonction des résultats, permettront d'effectuer les soumissions auprès des autorités de réglementation américaine et européenne. Les personnes atteintes de FK ont un besoin urgent de nouveaux traitements, et nous nous engageons à faire progresser cette polythérapie le plus rapidement possible vers le développement de Phase 3 ».

La fibrose kystique (FK) est une maladie génétique rare réduisant l'espérance de vie pour laquelle il n'existe pas de remède. Environ 70 000 personnes dans le monde sont touchées par la FK, dont 30 000 aux États-Unis et 35 000 en Europe. Globalement, près de la moitié des personnes atteintes de FK sont porteuses de deux copies de la mutation F508del.

À propos des études TRAFFIC et TRANSPORT de Phase 3

Vertex prévoit de faire deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, de 24 semaines, de Phase 3 portant sur la polythérapie VX-809 + ivacaftor. TRAFFIC et TRANSPORT recruteront chacune environ 500 personnes atteintes de FK âgées de 12 ans au moins et porteuses de deux copies de la mutation F508del dans le gène *CFTR*, pour un total de 1 000 patients. Les études sont conçues de la même façon et seront réalisées ensemble dans environ 200 sites d'essais cliniques en Amérique du Nord, en Europe et en Australie.

Le critère d'évaluation primaire de chaque étude est l'amélioration relative de la fonction pulmonaire (variation du pourcentage prédit du VEMS₁) durant les 24 semaines du traitement, par rapport au placebo. L'innocuité et la tolérabilité seront également évaluées tout au long des 24 semaines. Les critères d'évaluation secondaires tout au long des 24 semaines incluent l'amélioration absolue du VEMS₁, l'évolution de l'indice de masse corporelle ou la prise de poids, le nombre d'exacerbations et d'améliorations de la fonction pulmonaire dans les résultats déclarés par les patients tel que mesuré, entre autres, par le questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R).

Chaque étude comportera deux groupes prenant une polythérapie et un groupe sous placebo. Les groupes de traitement évalueront deux posologies de VX-809 (600 mg 1x/jour ou 400 mg toutes les 12 heures) en combinaison avec l'ivacaftor (250 mg toutes les 12 heures). Des comprimés contenant une dose fixe à la fois de VX-809 et d'ivacaftor, ou bien un placebo, seront utilisés pour les deux études. Vertex prévoit, après la période de traitement initiale de 24 semaines, d'effectuer une étude d'extension séparée en double aveugle reconduite dans le cadre de laquelle l'ensemble des patients éligibles, y compris ceux ayant reçu un placebo, recevront l'un des traitements combinés pendant une durée supplémentaire pouvant atteindre 96 semaines. Les études ont été conçues de la manière suivante :

Groupe de traitement	Schéma posologique de 24 semaines
Groupe 1 (n=167)	VX-809 (600 mg 1x/jour) + ivacaftor (250 mg toutes les 12 heures)
Groupe 2 (n=167)	VX-809 (400 mg toutes les 12 heures) + ivacaftor (250 mg toutes les 12 heures)
Groupe 3 (n=167)	Placebo + Placebo

À propos de l'étude effectuée sur des patients de 6 à 11 ans

Vertex envisage également d'effectuer une étude du VX-809 en combinaison avec l'ivacaftor chez des enfants atteints de FK âgés de 6 à 11 ans et porteurs de deux copies de la mutation F508del. L'étude évaluera la pharmacocinétique et l'innocuité de la polythérapie pendant une période pouvant atteindre 24 semaines. Vertex prévoit d'utiliser les résultats de cette étude, ainsi que ceux des études TRAFFIC et TRANSPORT, pour l'enregistrement de la polythérapie aux États-Unis pour les enfants de 6 à 11 ans, suite à l'enregistrement pour les patients âgés de 12 ans au moins. En Europe, la société est en pourparlers avec les agences de réglementation à propos des patients dans cette tranche d'âge.

Données de Phase 2 soutenant la conception de l'essai de Phase 3

Les études de Phase 3 annoncées aujourd'hui sont soutenues par les données d'une étude de Phase 2 portant sur la polythérapie VX-809 + ivacaftor. Les deux posologies des polythérapies choisies pour une évaluation dans la Phase 3 ont été évaluées dans les cohortes 2 et 3 de l'étude de Phase 2.

Cohorte 2 : Comme annoncé précédemment, la dose de 600 mg (1x/jour) de VX-809 pris en combinaison avec l'ivacaftor (250 mg toutes les 12 heures) a été évaluée chez 21 patients dans la deuxième partie (Cohorte 2) de l'étude de Phase 2 et a abouti à des améliorations statistiquement significatives de la fonction pulmonaire (dans le groupe et par rapport au groupe sous placebo) durant la période de dosage combiné, comme indiqué ci-dessous :

Cohorte 2

Évolutions absolue et relative moyennes en pourcentage prédit du VEMS ₁	Jours 0 – 28 ; VX-809 seul	Jours 28 – 56 ; VX- 809 + ivacaftor	Jours 0 – 56	
	<i>Au sein du groupe</i>			
VX-809 (600 mg 1x/jour) + ivacaftor (250 mg toutes les 12 heures)	Absolue	-2,9 (p=0,07)	+6,1 (p<0,001)	+3,4 (p=0,03)
	Relative	-3,5 (p=0,13)	+9,7 (p<0,001)	+5,3 (p=0,02)
	<i>Par rapport au placebo</i>			
	Absolue	-2,0 (p=0,36)	+8,6 (p<0,001)	+6,7 (p=0,002)
	Relative	-3,9 (p=0,21)	+12,8 (p<0,001)	+9,2 (p=0,004)

Cohorte 3 : Vertex a également évalué un schéma posologique de 400 mg 2x/jour (toutes les 12 heures) de VX-809 en combinaison avec l'ivacaftor dans le cadre d'une troisième cohorte de patients dans l'étude de Phase 2. La cohorte 3 a évalué 11 patients ayant reçu du VX-809 (400 mg toutes les 12 heures) pendant 28 jours puis du VX-809 (400 mg toutes les 12 heures) en combinaison avec l'ivacaftor (250 mg toutes les 12 heures) pendant 28 jours. Cette cohorte a été conçue pour évaluer l'innocuité et la pharmacocinétique d'une dose de 400 mg de VX-809 toutes les 12 heures pour soutenir l'inclusion de cette dose dans le programme de Phase 3. La cohorte 3 incluait également la randomisation de quatre patients pour le

placebo afin de réaliser une évaluation en aveugle de l'innocuité. Trois patients ont terminé le traitement dans le groupe placebo. Un modèle pharmacocinétique a laissé penser qu'une dose de 400 mg de VX-809 toutes les 12 heures procurait une exposition totale supérieure (surface sous la courbe) par rapport à une dose de 600 mg 1x/jour, et les données de la cohorte 3 étaient cohérentes avec ce modèle.

Les résultats en matière d'innocuité pour le groupe ayant reçu une dose de 400 mg (toutes les 12 heures) ont été similaires à ceux du groupe ayant reçu une dose de 600mg (1x/jour). Dans les deux groupes de dosage, le VX-809 a été généralement bien toléré pris seul ou en combinaison avec l'ivacaftor. Les effets indésirables les plus courants dans les deux groupes ont été de nature respiratoire. Dans la cohorte 3, un patient du groupe de traitement a interrompu le traitement à cause d'un effet indésirable de nature pulmonaire.

Ensemble, ces données relatives à la pharmacocinétique et à l'innocuité soutiennent l'inclusion d'une dose de 400 mg de VX-809 (toutes les 12 heures) pris en combinaison avec une dose de 250 mg d'ivacaftor (toutes les 12 heures) dans le programme de Phase 3 visant à évaluer l'effet qu'ont des expositions plus élevées au VX-809 sur l'efficacité et l'innocuité.

Le modèle de réponse de la fonction pulmonaire observé dans la cohorte 3 était similaire à celui observé dans le groupe de dosage à 600 mg (1x/jour) dans la cohorte 2, avec une baisse du VEMS₁ durant la période de dosage avec la monothérapie de VX-809 suivie d'une augmentation statistiquement significative du VEMS₁ durant la période de dosage avec la polythérapie VX-809 + ivacaftor. L'amélioration absolue moyenne du VEMS₁ observée au sein du groupe durant la période de dosage avec la polythérapie dans la cohorte 3 a été de 6,6 points de pourcentage, contre 6,1 points de pourcentage pour le groupe de dosage à 600 mg (1x/jour) dans la cohorte 2.

Des résultats supplémentaires concernant la fonction pulmonaire pour la cohorte 3 sont fournis ci-dessous :

Cohorte 3

Évolutions absolue et relative moyennes en pourcentage prédit du VEMS ₁		Jours 0 – 28 ;	Jours 28 – 56 ; VX-	Jours 0 –
		VX-809 seul	809 + ivacaftor	56
	<i>Au sein du</i>			
	<i>groupe</i>			
VX-809 (400 mg toutes les 12 heures) + ivacaftor (250 mg toutes les 12 heures)	Absolue	-4,3 (p=0,04)	+6,6 (p=0,01)	+1,9 (p=0,57)
	Relative	-6,3 (p=0,08)	+8,8 (p=0,01)	+2,5 (p=0,67)

Étude sur des personnes porteuses d'une copie de la mutation F508del

En plus des études de Phase 3 sur des personnes porteuses de deux copies de la mutation F508del, Vertex prévoit d'effectuer une étude exploratoire de Phase 2 de 8 semaines portant sur la prise de VX-809 en combinaison avec l'ivacaftor chez des personnes âgées d'au moins 12 ans et porteuses d'une copie (hétérozygotes) de la mutation F508del sur un allèle et d'une deuxième mutation qui ne devrait répondre ni à l'ivacaftor ni au VX-809 pris seuls. Cette étude est conçue pour fournir des données supplémentaires concernant l'innocuité et la fonction pulmonaire de la polythérapie chez des patients hétérozygotes, et évaluera la prise biquotidienne (toutes les 12 heures) d'une polythérapie avec le VX-809 (400 mg) et l'ivacaftor (250 mg).

Le VX-809 et l'ivacaftor ont été découverts dans le cadre d'une collaboration avec Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics, Inc., la société affiliée de découverte et de développement de médicaments à but non lucratif de la Fondation de la fibrose kystique.

À propos de la fibrose kystique et de la polythérapie VX-809 + ivacaftor

La fibrose kystique est une maladie génétique rare réduisant l'espérance de vie qui affecte environ 70 000 personnes dans le monde, dont 30 000 aux États-Unis et 35 000 en Europe. L'âge médian prévisible de survie d'une personne atteinte de fibrose kystique née aujourd'hui est compris entre 34 et 47 ans, mais l'âge médian de décès reste vers 25 ans. La cause de décès la plus courante parmi les personnes atteintes de FK est la maladie pulmonaire, qui résulte d'infections récurrentes et d'une inflammation chronique des poumons.

La FK est provoquée par une protéine CFTR défectueuse ou manquante résultant de mutations dans le gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (*CFTR*). Les enfants doivent hériter de deux gènes *CFTR* défectueux — un de chaque parent — pour contracter la FK. Il existe plus de 1 800 mutations connues du gène *CFTR*. Certaines de ces mutations, qui peuvent être déterminées par un test génétique ou une analyse génotypique, conduisent à la fibrose kystique

en créant des protéines CFTR non fonctionnelles ou trop peu nombreuses à la surface de la cellule. L'absence de protéines CFTR fonctionnelles résulte dans un faible flux de sel et d'eau en entrée et en sortie de la cellule dans un certain nombre d'organes, dont les poumons.

Chez les personnes atteintes de la mutation la plus courante du gène *CFTR*, la mutation F508del, un faible nombre ou aucune protéine CFTR n'atteint la surface de la cellule. Par conséquent, un mucus épais et collant s'accumule et bloque les passages dans de nombreux organes, conduisant à tout un éventail de symptômes. En particulier, le mucus s'accumule et obstrue les voies respiratoires dans les poumons, provoquant des infections pulmonaires chroniques et des dommages progressifs aux poumons. Le VX-809, qui est connu comme un correcteur de CFTR, semblerait aider les protéines CFTR à atteindre la surface de la cellule. L'ivacaftor, qui est connu comme un potentiateur de CFTR, maintient les voies des protéines CFTR à la surface de la cellule ouvertes plus longtemps afin d'augmenter le flux de sel et d'eau entrant et sortant de la cellule. Globalement, près de la moitié des personnes souffrant de FK sont porteuses de deux copies de la mutation F508del et un tiers supplémentaire sont porteuses d'une copie de la mutation F508del.

Comme annoncé en janvier 2013, la FDA a octroyé la désignation de traitement révolutionnaire à la polythérapie VX-809 + ivacaftor pour le traitement de la fibrose kystique.

Historique de la collaboration avec Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics, Inc. (CFFT)

Vertex a démarré son programme de recherche sur la FK en 1998 dans le cadre d'une collaboration avec CFFT, la société affiliée à but non lucratif se consacrant à la découverte et au développement de médicaments de la Fondation de la fibrose kystique aux États-Unis. Cette collaboration a été étendue afin de soutenir la découverte et le développement accélérés des modulateurs de la protéine CFTR de Vertex.

Vertex en bref

Vertex crée de nouvelles possibilités dans le domaine de la médecine. Nos équipes découvrent, développent et commercialisent des thérapies innovantes pour que les personnes atteintes de maladies graves puissent vivre mieux.

Les scientifiques de Vertex et nos collaborateurs travaillent sur de nouveaux médicaments pour guérir ou faire avancer considérablement le traitement contre l'hépatite C, la fibrose kystique, l'arthrite rhumatoïde et d'autres maladies potentiellement mortelles.

Après avoir démarré il y a plus de 20 ans à Cambridge dans l'État du Massachusetts, nous disposons maintenant de programmes et sites internationaux de recherches en cours aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Canada. Aujourd'hui, Vertex compte plus de 2 000 employés dans le monde et, pour la troisième année consécutive, le magazine *Science* a nommé Vertex parmi ses meilleurs employeurs dans les sciences de la vie.

Note spéciale concernant les déclarations prospectives

Le présent communiqué de presse contient des déclarations prospectives au sens de la loi de réforme américaine de 1995 sur les litiges portant sur les valeurs mobilières privées, y compris et sans aucune limitation, les déclarations du Dr Kauffman exposées dans le quatrième paragraphe de ce communiqué ainsi que les déclarations concernant (i) les études cliniques que la société prévoit de réaliser afin d'évaluer le VX-809 pris en combinaison avec l'ivacaftor, (ii) la conception de ces études, dont les critères d'évaluation primaires et secondaires, et le nombre anticipé de patients à recruter, (iii) les attentes de la société concernant la date à laquelle les résultats de ces essais cliniques seront disponibles, (iv) la soumission potentielle de la NDA et de l'AMM pour la polythérapie et (v) l'espérance que les résultats de l'étude auprès des enfants âgés de 6 à 11 ans seront utilisés pour l'enregistrement subséquent aux États-Unis et le projet de poursuivre les discussions avec les agences de réglementation européennes pour cette tranche d'âge. Bien que la société considère que les déclarations prospectives formulées dans le présent communiqué de presse sont exactes, ces déclarations sont assujetties à des risques et incertitudes qui pourraient faire en sorte que les résultats réels diffèrent sensiblement de ceux exprimés dans les déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes incluent, entre autres, les risques que les efforts pour développer le VX-809 en combinaison avec l'ivacaftor puissent ne pas être fructueux car les résultats des essais cliniques décrits dans le présent communiqué de presse pourraient ne pas soutenir l'enregistrement ou pour des raisons techniques, scientifiques ou d'autres raisons, que les essais cliniques ne puissent se poursuivre comme prévu à cause de l'approvisionnement en médicaments, du recrutement des patients ou d'autres problèmes, et qu'un profil d'événement défavorable pour le VX-809 pris en combinaison avec l'ivacaftor pourrait être révélé dans des études cliniques ou non cliniques ultérieures, ainsi que les autres risques exposés dans la rubrique Risk Factors (Facteurs de risque) du rapport annuel et des rapports trimestriels déposés par Vertex auprès de la Commission américaine des opérations de Bourse (SEC) et disponibles sur le site Internet

de la société à l'adresse www.vrtx.com. Vertex rejette toute obligation de mettre à jour les renseignements contenus dans le présent communiqué de presse si de nouvelles informations venaient à être disponibles.

Informations sur la conférence téléphonique

Vertex organise une conférence téléphonique et une diffusion sur le Web aujourd'hui 26 février 2013 à 17 h 15 (HNE) pour passer en revue le démarrage du programme pivot de Phase 3 étudiant la polythérapie VX-809 + ivacaftor pour les patients homozygotes porteurs de la mutation F508del. La conférence téléphonique fera l'objet d'une diffusion en direct sur le Web, et il est possible d'accéder à un lien vers celle-ci depuis la page Vertex Events (Événements de Vertex) du site Internet de Vertex à l'adresse www.vrtx.com.

Pour écouter la téléconférence en direct par téléphone, veuillez composer le 1-866-501-1537 (États-Unis et Canada) ou le 1-720-545-0001 (International). Afin d'assurer d'être connecté à temps, il est recommandé aux utilisateurs de s'inscrire au moins 15 minutes avant l'heure prévue de la diffusion sur le Web.

Le numéro d'identifiant, pour la conférence en direct et pour la rediffusion, est le 15208263.

La téléconférence sera disponible en réécoute par téléphone à partir de 20 h 00 (HNE) le 26 février 2013 et jusqu'au 5 mars 2013 à 17 h 00 (HNE). Le numéro à composer pour la rediffusion aux États-Unis et au Canada est le 1-855-859-2056. Le numéro international pour la rediffusion est le 1-404-537-3406.

Suite à la diffusion en direct sur le Web, une version archivée sera disponible sur le site Web de Vertex jusqu'au 5 mars 2013 à 17 h 00 (HNE). Vertex propose également un fichier de podcast en MP3 qu'il est possible de télécharger sur son site Web à l'adresse www.vrtx.com.

(VRTX – GEN)

Le texte du communiqué issu d'une traduction ne doit d'aucune manière être considéré comme officiel. La seule version du communiqué qui fasse foi est celle du communiqué dans sa langue d'origine. La traduction devra toujours être confrontée au texte source, qui fera jurisprudence.

Contacts

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Médias :

Megan Goulart, 617-341-6992

mediainfo@vrtx.com

ou

Investisseurs :

Michael Partridge, 617-341-6108

ou

Kelly Lewis, 617-961-7530

ou

Informations pour les patients et les fournisseurs de soins de santé :

Amérique du Nord :

1-877-634-VRTX (8789)

medicalinfo@vrtx.com

ou

Hors Amérique du Nord :

44 (0) 1923 437 672

EUmedicalinfo@vrtx.com

Source: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

View this news release online at:

<http://www.businesswire.com/news/home/20130227000000/fr>



