



## Соопштение

РОШ Македонија ДООЕЛ СКОПЈЕ  
Деловен Центар Сити Плаза  
Ул. Св. Кирил и Методиј бр. 7, кат 2  
1000 Скопје Македонија  
Тел. 02 3103 500  
Факс 02 3 103 505

Скопје, 10. мај 2019 година

**Рош презентираше податоци од регистрационите студии FIREFISH и SUNFISH за risdiplam во третман на спинална мускулна атрофија на Годишниот состанок на AAN**

- Во првиот дел од студијата FIREFISH, доенчиња со тип 1 спинална мускулна атрофија преживеале и ги постигнале клучните пресвртници повеќе од очекуваните според природата на болеста
- Новите податоци од првиот дел од студијата SUNFISH го зајакнуваат статусот на risdiplam како ветувачки лек во третман на лица со тип 2 или 3 спинална мускулна атрофија
- Досега не се пријавени безбедносни наоди поврзани со третманот кои довеле до повлекување од студиите со risdiplam

„Рош“ неодамна објави нови податоци од првиот дел од регистрационата студија FIREFISH кои покажуваат дека доенчињата со тип 1 спинална мускулна атрофија (СМА) постигнале клучни моторни пресвртници после една година третман со испитувачкиот лек risdiplam.<sup>1</sup> Меѓу доенчињата кои ја примиле дозата селектирана за потврдниот втор дел од студијата (n=17), 7 (41,2%) можеле да седат без поддршка во време од најмалку 5 секунди, оценето според Gross Motor скалата од Bayley Scales of Infant and Toddler Development - трето издание (BSID-III). Дополнително, 11 (64,7%) доенчиња можеле да седат (со или без поддршка), додека 9 (52,9%) постигнале контрола на исправено држење на главата после 12 месечен третман, оценето според Hammersmith Infant Neurological Examination модул 2 (HINE-2). Финално, 1 доенче (5,9%) ја достигнало целта и после 12 месеци успеало да стои (со поддршка на тежината).

Овие податоци беа презентирани на 71. Годишен состанок на Американската академија за неврологија (анг. AAN, American Academy of Neurology), на 10. мај во Филаделфија, САД. „Рош“ го води клиничкиот развој на risdiplam, истражувачки,

орално администриран survival motor neuron-2 (SMN2) splicing modifier за третман на СМА, како дел од соработката со SMA Foundation и PTC Therapeutics.

„Континуираното подобрување во моторните пресвртници и функции видени во студијата FIREFISH, денес се значајни за типичната популација на пациенти со тип 1 СМА, каде што повеќето бебиња започнуваат со третман на скоро седум месечна возраст“ – изјави главниот истражувач во FIREFISH студијата, д-р Giovanni Baranello од Carlo Besta Neurological Research Institute Foundation, Developmental Neurology Unit, Милано, Италија.\* „Овие охрабрувачки податоци дополнително го потврдуваат овој третмански пристап кој врши зголемување на нивото на SMN (анг. survival motor neuron) протеинот во централниот нервен систем и во целото тело“.

Првиот дел од FIREFISH студијата исто така ја оценуваше моторната функција со тестот за невролошки нарушувања кај доенчиња развиен од детската болница во Филаделфија (анг. CHOP-INTEND, Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), скала која се користи за децата со тип 1 СМА.<sup>1</sup> Резултатите покажаа дека 10 од 17 доенчиња (58,8%) во групата која примала терапија, добиле оценка од 40 или повеќе поени според CHOP-INTEND скалата.<sup>1</sup> Средната промена од почетната вредност на 12-тиот месец според CHOP-INTEND скалата била 17,5 поени. Максималниот CHOP-INTEND скор бил 57 поени после 12 месечен третман, зголемен за максимални 49 поени после 8 месеци.<sup>1</sup>

Од вкупно 21 доенче кои било вклучено во првиот дел од FIREFISH студијата, средно траење на третманот бил 14,8 месеци, 19 деца биле на третман подолго од 12 месеци.<sup>2</sup> Три доенчиња доживеале фатални компликации од болеста после 1, 8 и 13 месеци на третман. Ниедна од овие компликации, според истражувачите, не се поврзани со risdiplam. Ниедно дете не ја изгубило способноста за голтање за време на студијата и на ниедно дете не му било направена трахеостомија или имало потреба од континуирана вентилација.<sup>2</sup> Преживување без појава на несакан ефект се случило кај 18 од 21 доенче (85,7%) од сите и 15 од 17 (88,2%) од групата која примала терапија. Најчести несакани ефекти кои се појавиле биле температура (пирексија; 52,4%), инфекција на горните респираторни патишта (42,9%), дијареа (28,6%), повраќање (23,8%), кашлица (23,8%), пневмонија (19,0%) и констипација (19,0%).<sup>2</sup>

„Многу сме охрабрани од неодамнешните податоци за risdiplam, кои не носат еден чекор поблиску до потенцијален пристап на прв орален лек наменет за лицата со СМА“ - изјави д-р Сандра Хорнинг, Главен медицински директор и Шеф на одделот за развој на производи во „Рош“. „Иако во последните години забележан е важен напредок во СМА, остануваат незадоволени медицински потреби за лицата кои живеат со било кој тип на СМА, без разлика на возраста. Како стануваат достапни податоците од програмата за развој на risdiplam така истите ќе ги споделуваме со вас.“

„Рош“ исто така презентираше нови информации од првиот дел од регистрационата студија SUNFISH која вклучила лица на возраст од 2-25 години со тип 2 или тип 3

СМА. Првиот дел од студијата SUNFISH, кој имал за цел пронаоѓање на дозата, вклучил доста широк спектар на пациенти. Почетниот функционален статус се движел од индивидуи кои не можеле да седат до индивидуи кои можеле да се движат. Степенот на сколиоза се движел од оние кои немале сколиоза до високо развиена сколиоза. Како што беше претходно објавено, стабилно средно зголемување на нивото на SMN протеинот за повеќе од два пати, измерено во крвта, е видно после 12 месеци третман со risdiplam.

Најчестите пријавени несакани ефекти во првиот дел од студијата SUNFISH биле треска (пирексија; 41%), кашлица (33%), повраќање (29%), инфекција на горниот респираторен тракт (26%), подолготрајно црвено грло (орофарингеална болка; 22%) и настинка (назофарингитис; 20%).<sup>3</sup> Најчестиот сериозен несакан ефект кој се појавил кај двајца од 51 пациент изложени на risdiplam бил пневмонија. До денес, не се пријавени безбедносни наоди поврзани со третманот кои довеле до повлекување од студиите со risdiplam.<sup>2,3</sup>

Истражувачка анализа за ефикасност во првиот дел (n=51) од студијата SUNFISH, ја оценувал моторната функција користејќи ја Motor Function Measure-32 (MFM32) скалата. Оваа скала е дизајнирана да детектира промени во моторната функција кај широк спектар на пациенти, од слаби тип 2 до силни тип 3 СМА пациенти, затоа е посоодветна кај популацијата на пациенти вклучени во студијата SUNFISH. Еден пациент се откажал од студијата за време на отворениот продолжеток на студијата.<sup>3</sup> Меѓу пациентите проценети според MFM32 скалата во тек на сите посети до 12. месец (n=43), кај 58% забележани се подобрувања за минимум 3 поени на скалата од почетната вредност, вклучувајќи кај 71% од пациентите на возраст од 2-11 години и кај 42% на возраст од 12-25 години.<sup>3</sup> Првиот дел од студијата SUNFISH не бил дизајниран да ја оцени ефикасноста, но промената од почетните вредности во вкупната оценка на MFM32 е примарна крајна цел во вториот дел од студијата (n=180) која е во тек.

Вторите делови на студиите SUNFISH и FIREFISH кои ја потврдуваат дозата на risdiplam завршиле со регрутација на пациенти и се очекува примарните анализи за ефикасност да бидат достапни при крај на 2019 година и почеток на 2020 година.

„Рош“ планира да ги додаде овие ново презентирани информации во регулаторните досиеа поднесени до Администрацијата за храна и лекови во САД (анг. Food and Drug Administration) и Европската агенција за лекови (анг. European Medicines Agency), во тек на втората половина на 2019 година.

### **За спинална мускулна атрофија**

Спинална мускулна атрофија (СМА) е тешка, вродена, прогресивна невромускулна болест која предизвикува тешки мускулни атрофии и компликации поврзани со болеста.<sup>4</sup> Таа е најчестата генетска причина за смртност кај доенчиња и една од најчестите ретки болести која се јавува кај приближно едно бебе на 11.000.<sup>5</sup> СМА води кон прогресивен губиток на нервните клетки во 'рбетниот мозок кои го контролираат движењето на мускулите.<sup>6</sup> Во зависност од типот на СМА, физичката

сила на поединецот и нивната способност за движење, јадење или дишење може значително да се намалат или изгубат.<sup>7</sup>

СМА е предизвикана од мутација во генот за преживување на моторните неврони 1 (анг. survival motor neuron 1, SMN1) кое резултира со недостаток на SMN протеинот.<sup>6</sup> SMN протеинот се наоѓа насекаде во телото и голем број докази покажуваат дека губењето на SMN протеинот може да влијае на многу ткива и клетки, кое може да предизвика телото да престане да функционира нормално.<sup>8</sup>

### 3a risdiplam

Risdiplam е орален лек во фаза на истражување кај пациенти со СМА од 1 месечна до 60 годишна возраст. Дизајниран е да обезбеди континуирано зголемување на нивото на SMN протеинот централно и периферно преку еднаш дневно дозирање. Моментално се проценува и неговата потенцијална способност да му помогне на SMN2 генот да произведе пофункционален SMN протеин кој ќе се дистрибуира низ телото.<sup>9</sup>

Рош“ го води клиничкиот развој на risdiplam како дел од соработката со SMA Foundation и PTC Therapeutics. Risdiplam во моментов се испитува во четири мултицентрични студии кај лица со СМА:

- FIREFISH (NCT02913482) - отворена студија, во два дела, регистрациона клиничка студија кај доенчиња со тип 1 СМА. Првиот дел беше студија за ескалација на дозата во кој беа вклучени вкупно 21 доенче. Примарна цел на првиот дел беше да се процени безбедносниот профил на risdiplam кај доенчиња и да се одреди дозата за вториот дел. Според протоколот, четири деца вклучени во „Кохорта А“ требаше да останат на ниска доза во тек на 12 месеци, со цел да се процени долгорочната безбедност во повеќе дозни режими. На останатите пациенти во „Кохорта Б“; n=17 им беше дозволено според протоколот брзо да преминат на очекуваната терапевтска доза избрана во вториот дел. Вториот дел е регистрациона студија во една гранка каде се евалуира risdiplam кај 41 доенче со СМА тип 1 во траење од 24 месеци, проследено со отворен продолжеток на студијата. Регрутацијата во вториот дел беше завршена во ноември 2018 година. Примарна цел на вториот дел е да се процени ефикасноста мерена според пропорцијата на новороденчиња кои седат без поддршка 12 месеци по започнување на третманот, проценето според Gross Motor Scale of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III) (дефинирано како седење без поддршка во тек на 5 секунди). Вториот дел е во тек.
- SUNFISH (NCT02908685) - во два дела, двојно слепа, плацебо-контролирана регистрациона клиничка студија кај деца и млади лица (од 2-25 години) со тип 2 и 3 СМА. Првиот дел од студијата имаше за цел да ја одреди дозата која беше потврдена во вториот дел. Примарната цел на вториот дел е да ја процени моторната функција користејќи го вкупниот скор на Motor Function Measure 32 (MFM-32) после 12 месеци. Во септември 2018 година заврши

регрутацијата на 180 рандомизирани пациенти во вториот дел и студијата е во тек.

- JEWELFISH (NCT03032172) - отворена студија кај лица со сите типови на СМА на возраст од 6 месеци до 60 години кои претходно биле лекувани со SMN таргет лекови или со olesoxime. Оваа студија сеуште регрутира пациенти.
- RAINBOWFISH (NCT03779334) - е нова студија кај деца со пре-симптоматска СМА која е започната на почетокот на оваа година.

### За „Рош“ во невронауката

Невронауката е еден од главните фокуси на истражувањата и развојот во „Рош“. Целта на компанијата е да се развијат третмански опции кои се базираат на биологијата на нервниот систем со цел да им се помогне на лицата со хронични и потенцијално онеспособувачки болести, да го подобрат нивниот живот. „Рош“ во своето портфолио има неколку лекови кои се во фаза на истражување и клинички развој за невролошки болести вклучувајќи: мултипла склероза, спинална мускулна атрофија, неуромиелитис оптика спектар на нарушувања, Алцхајмерова болест, Хантингтонова болест, Паркинсонова болест, Душен мускулна атрофија и аутизам.

### За „Рош“

„Рош“ е глобален пионер на полето на фармацијата и дијагностиката насочен кон унапредување на науката заради подобрување на животот на луѓето. Обединетите сили на фармацијата и дијагностиката под еден покрив го направија „Рош“ лидер во персонализираната медицина - стратегија чија цел е лекувањето да се приспособи кон секој пациент на најдобар можен начин.

„Рош“ е најголемата биотехнолошка компанија во светот, со вистински диференцирани производи во областа на онкологијата, имунологијата, заразните болести, офталмологијата и болестите на централниот нервен систем. Исто така, „Рош“ е светски лидер за ин-витро дијагностика, ткивна канцер-дијагностика и предводник во контролата на дијабетесот.

Основан во 1896 година, „Рош“ и натаму бара подобри начини за спречување, дијагностицирање и лекување на болестите, и дава одржлив придонес кон општеството. Компанијата е насочена и кон подобрување на пристапот на пациентите до медицински иновации, преку соработка со сите релевантни чинители. Триесет лекови развиени од „Рош“ се вклучени во модел-листите со основни (есенцијални) лекови на Светската здравствена организација, меѓу кои и антибиотици за спасување на животот, антималярици и лекови против рак. Десет години по ред, во Индексите за одржливост на Dow Jones (DJSI), „Рош“ е потврден како лидер на групацијата во смисла на одржливост, во рамките на индустријата за лекови, биотехнологија и природните науки.

Групацијата „Рош“ со седиште во Базел, Швајцарија, е активна во повеќе од 100 земји. Во 2018 година бројот на вработените беше повеќе од 94.000 луѓе широм светот. Во 2018 година, „Рош“ инвестираше околу 11 милијарди швајцарски франци во истражување и развој и прикажа продажба од 56,8 милијарди швајцарски франци. Genentech, во Соединетите Американски Држави, е членка во целосна сопственост

на групацијата „Рош“. „Рош“ е мнозински акционер на Chugai Pharmaceuticals, Јапонија.

За повеќе информации, Ве молиме посетете ја страницата [www.roche.mk](http://www.roche.mk).

\*Моментална локација на истражувачот: Dubowitz Neuromuscular Centre, UCL, Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital, London, UK

Сите заштитени имиња употребени или споменати во ова соопштение се заштитени со закон.

### Референци:

1. Baranello G *et al.* FIREFISH Part 1: 1-Year Results on Motor Function in Babies with Type 1 SMA. S25.003. Presented at 71<sup>st</sup> American Academy of Neurology Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 4-10 May 2019.
2. Servais L *et al.* FIREFISH Part 1: Survival, Ventilation and Swallowing Ability in Babies with Type 1 SMA Receiving Risdiplam (RG7916). S25.008. Presented at 71<sup>st</sup> American Academy of Neurology Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 4-10 May 2019.
3. Mercuri E. Update from SUNFISH Part 1: Safety, Tolerability and PK/PD from the Dose-Finding Study, Including Exploratory Efficacy Data in Patients with Type 2 or 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Risdiplam (RG7916). S25.007. Presented at 71<sup>st</sup> American Academy of Neurology Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 4-10 May 2019.
4. Farrar MA and Kiernan MC. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics*. 2015;12:290- 302.
5. Cure SMA. About SMA. 2018. Достапно на: <http://www.curesma.org/sma/about-sma/>. пристапено: март 2019.
6. Kolb SJ and Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33:831-46
7. Spinal Muscular Atrophy UK. What is spinal muscular atrophy? Достапно на: <http://www.smasupportuk.org.uk/what-is-spinal-muscular-atrophy>. пристапено: март 2019.
8. Hamilton G and Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med*. 2013;19:40-50.
9. Ratni H *et al.* Discovery of risdiplam, a selective survival motor neuron-2 (SMN2) gene splicing modifier for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). *J Med Chem*. 2018;61:6501-17.