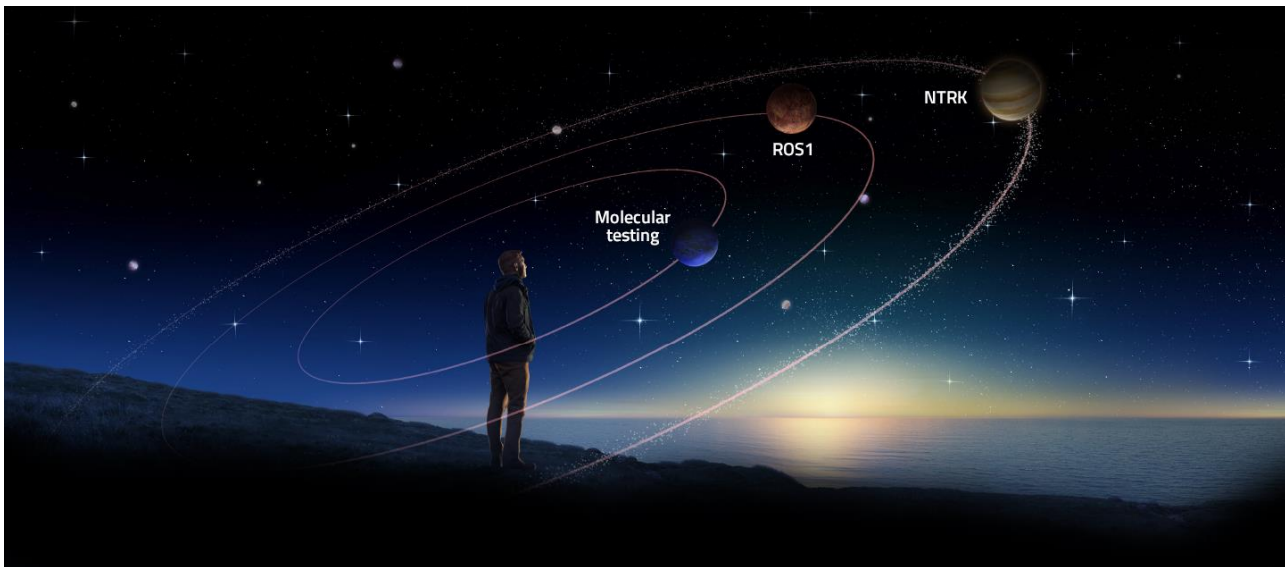


Соопштение

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, 27. август 2019 година

Entrectinib е одобрен од страна на Администрацијата за храна и лекови во САД кај лица со ROS1 позитивен метастатски не-ситно клеточен карцином на бели дробови и кај лица со солидни тумори кои се позитивни за фузија на NTRK генот

Entrectinib претставува:

- прв одобрен третман кој е дизајниран да ги таргетира ROS1 и NTRK и покажува активност кај карцином кој е проширен во мозокот
- прв тумор агностички лек на Рош одобрен од страна на FDA

На 16. август 2019 година, Администрацијата за храна и лекови во САД (анг. Food and Drug Administration, FDA) го одобри лекот entrectinib за третман на возрасни лица со ROS1 позитивен, метастатски не-ситно клеточен карцином на бели дробови

(НСБК). FDA исто така даде дозвола за забрзано одобрување на entrectinib во третман на возрасни и педијатриски пациенти над 12 годишна возраст, со солидни тумори кои имаат фузија на NTRK (рецептор на неутрофилна тирозин киназа) генот без стекната резистентна мутација. Во овој случај, entrectinib се дава кај тумори кои се метастазирани или кај кои постои ризик дека хируршката ресекција ќе доведе до зголемен морбидитет и кај пациенти кај кои дошло до прогресија после третман или пак кога нема задоволителна алтернативна терапија.¹

Одобрувањето на entrectinib за овие индикации се базира на резултатите од интегрираната анализа на почетните клинички студии од фаза II STARTRK-2, фаза I STARTRK-1 и фаза I ALKA-372-001 и на податоците од фаза III/IV STARTRK-NG студијата. Во овие интегрирани анализи, entrectinib се проучува кај повеќе типови на солидни тумори, вклучувајќи карцином на дојка, холангиокарцином, колоректален, гинеколошки, неуроендокрин, не-ситно клеточен карцином на бели дробови, карцином на плункови жлезди, панкреас, сарком и карцином на тироидна жлезда. Кај ROS1 позитивен, метастатски НСБК, entrectinib го намалил туморот кај 78% од пациентите (анг. overall response rate, ORR); n=51). Времетраењето на одговорот (анг. duration of response, DoR) се движело од 1,8 до 36,8+ месеци (n=40 од 51)¹. Entrectinib исто така успеал да го намали туморот кај повеќе од половина од лицата чиј локално напреднат или метастатски солиден тумор бил позитивен за фузија на NTRK генот (ORR=57%; n=54). Објективен одговор е забележан кај 10 типови на тумори (DoR се движи од 2,8 кон 26,0+ месеци; n=31 од 54).¹ Објективен одговор кон entrectinib е забележан и кај лица кои имале метастази во централниот нервен систем (ЦНС) пред почеток на терапијата.¹

„Преку одобрувањето на entrectinib за третман на овие типови на карцином и преку комбинирање на таргетираната терапија и геномските тестирања, успеавме да постигнеме огромен напредок и да создадеме нова третманска опција за пациентите“ изјави главниот медицински директор и шеф на одделот за развој на производи во „Рош“. „Entrectinib е првиот лек одобрен од страна на FDA, кој ги таргетира и ROS1 и NTRK фузијата, но она што е уште поважно, првиот лек кој дава одговор кај овие ретки типови на карциноми кои се проширени во мозокот“.

Најчестите несакани реакции (≥ 20 проценти) кои се појавиле при третман со entrectinib се слабост, констипација, променет осет за вкус (дисгезија), оток (едем), омалаксаност, наузеа, нарушување на нервен систем (дизастезија), недостаток на воздух (диспнеа), болка во мускулите (мијалгија), когнитивно нарушување, зголемена тежина, кашлање, повраќање, пирексија, болки во зглобовите (артралгија) и нарушувања на видот.¹

Преку FDA програмата за забрзано одобрување на лековите, условно се одобруваат лекови кај болести за кои се уште постои незадоволена медицинска потреба.² Најчесто оваа програма се применува кај болести кои се многу сериозни и живото загрозувачки. Забрзаното одобрување на терапијата за солидни тумори кои имаат фузија на NTRK генот, се базира на одговорот на туморот и времетраењето (одржливоста) на одговорот. Регуларно одобрување на entrectinib ќе зависи од клиничкиот бенефит во студиите кои ќе служат за верификација на дејството на лекот.

Единствениот начин за да се идентификуваат пациентите кои се соодветни за третман со entrectinib е преку биомаркерско тестирање за ROS1 кај НСБК и за фузија на NTRK генот кај солидните тумори. „Рош“ заедно со Foundation Medicine, потпирајќи се на сопствената експертиза за развој на персонализирани лекови и напредни дијагностички тестови, успева ефективно да ги идентификува лицата со фузија на ROS1 и NTRK генот. Foundation Medicine наскоро ќе го поднесе за одобрување од страна на FDA FoundationONE®CDx дијагностичкиот тест за идентификување на пациентите кои се соодветни за третман со entrectinib.

За интегрираната анализа

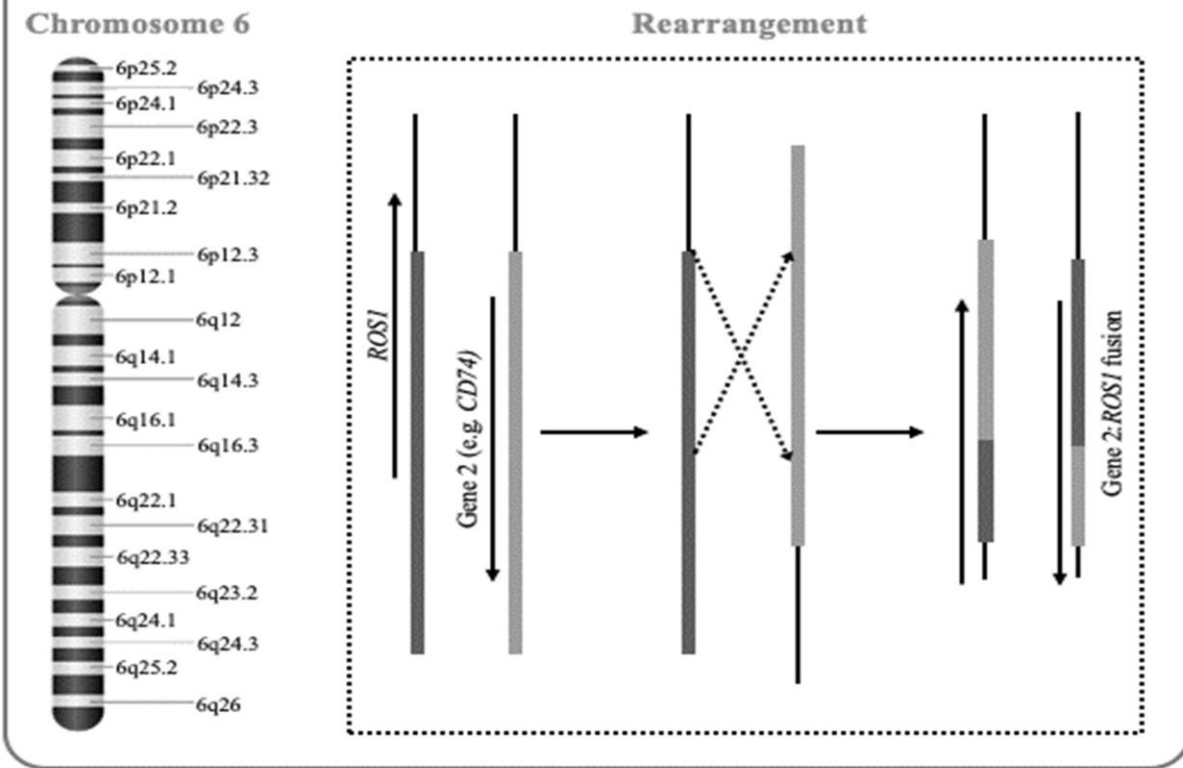
Одобрувањето на овој лек е базирано на интегрираната анализа во која биле вклучени информации од 51 лице кои биле ROS1 позитивни кај НСБК и 54 лица кои имале локално напреднат или метастатски солиден тумор со фузија на NTRK генот (10 типови на тумор, >19 хистопатологии). Овие интегрирани анализи биле од фаза II STARTRK-2, фаза I STARTRK-1 и фаза I ALKA-372-001 клиничките студии, како и од фаза II/I STARTRK-NG клиничката студија која се одвивала кај педијатриски пациенти. Студијата вклучувала 15 различни држави и повеќе од 150 центри кои биле вклучени во клиничките студии. Безбедноста била оценета преку интегрирана анализа на 355 лица во склоп на четирите студии.

За ROS1 позитивен не-ситно клеточен карцином на бели дробови

ROS1 е тирозин киназа која игра значајна улога во контролата на раст и пролиферација на клетките. Кога ќе дојде до фузија на ROS1 генот, туморските клетки неконтролирано растат и пролиферираат. Блокирањето на овој абнормален сигнал, може да предизвика смалување или смрт на туморските клетки.³

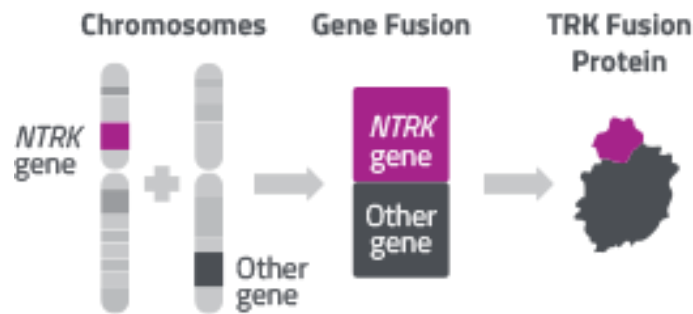
ROS1 генската фузија е присутна кај 1 до 2% од пациентите со НСБК.³ Белодробниот карцином е водечка причина за смртност предизвикана од карцином во светски рамки.⁴ Секоја година, повеќе од 1.500.000 лица на светско ниво, умираат како резултат на оваа болест, што значи дека дневно има повеќе од 4.000 смртни случаи.⁴ НСБК е најчест тип на карцином на белите дробови и претставува 85% од сите карциноми на белите дробови.⁵ Иако фузијата на ROS1 генот може да се пронајде кај сите пациенти со НСБК, младите не-пушачи имаат највисока инциденца на ваков тип на фузија.³

Хромозомален реаранжман



За канцер позитивен за фузија на NTRK генот

Фузијата на NTRK генот се случува кога NTRK1/2/3 генот ќе се поврзе со други гени, што доведува до промена на протеините на тирозин киназата (TRKA, TRKB, TRKC). Протеините на тирозин киназата активираат сигнални патишта кои се вклучени во пролиферација на одреден тип на карциноми. Фузиите на NTRK гените може да се појават кај било кој тип на тумор, независно од локализацијата. Овие фузии се идентификуваат кај голем број на солидни тумори, вклучувајќи карцином на дојка, карцином на плункови жлезди, карцином на панкреас, сарком и карцином на тироидна жлезда.⁶



За entrectinib

Entrectinib е орален лек кој се користи за третман на возрасни лица со ROS1 позитивен метастатски не-ситно клеточен карцином на бели дробови, како и за третман на возрасни и педијатриски пациенти на 12 годишна возраст и постари, со солидни тумори кои имаат фузија на NTRK генот без стекната резистента мутација. Кога има фузија на NTRK генот, entrectinib се дава кај тумори кои се метастазирани или кај кои постои веројатност дека хируршката ресекција може да доведе до зголемен морбидитет и как пациенти кај кои дошло до прогресија после третман или пак кога нема алтернативна терапија.¹

Entrectinib претставува селективен тирозин киназа инхибитор, кој делува така што ја блокира киназната активност кај TRK A/B/C и ROS1 протеините чии активирачки фузии ја поттикнуваат пролиферацијата кај одреден тип на карциноми.^{7,8} Entrectinib ја блокира киназната активност кај ROS1 и NTRK, при што доведува до смрт на туморските клетки кои имаат фузија на ROS1 и NTRK гените.^{7,8}

Entrectinib за првпат е одобрен од страна на Јапонското министерство за здравство и труд (Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW) на 18. јуни, за третман на возрасни и педијатриски пациенти со фузија на NTRK генот, кај солидни тумори кои се во напреднат стадиум и повторно се појавуваат. Претходно му е доделена Sakigake ознака за забрзана проценка од страна на MHLW. Од страна на Европската агенција за лекови (анг. European Medicines Agency, EMA), entrectinib има исто така добиено Priority medicine (PRIME) ознака.¹

За Рош во третман на карцином на бели дробови

За „Рош“ белодробниот карцином е едно од клучните области на која сме фокусирани и во која инвестираме. Посветени сме во пронаоѓање на нови начини, лекови и тестови со цел да им помогнеме на пациентите кои се соочени со оваа смртоносна болест. Нашата цел е да откриеме ефикасни третмански опции кои се соодветни за секоја личност дијагностицирана со карцином на бели дробови. Досега, имаме пет одобрени лекови за третман на одредени видови на карцином на бели дробови, а истовремено развиваме повеќе од десет лекови наменети за таргетирање на најчестите генетски мутации кај карцином на бели дробови или лекови кои преку засилување на имуниот систем ќе се борат против болеста.

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 околу 94.000 луѓе ширум светот. Во 2018 година, „Рош“ инвестираше 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.

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

Референци:

1. F. Hoffman La Roche Ltd. Data on file.
2. US Food and Drug Administration. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review. [Internet; cited 23 July 2019]. Достапно на: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>.
3. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, *et al.* ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012; 30(8):863-70.
4. GLOBOCAN. Lung Cancer. [Internet; cited 2018 September 05]. Достапно на: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
5. American Cancer Society. What Is Non-Small Cell Lung Cancer? [Internet; cited 2018 September 05]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>.
6. Demetri GD *et al.* Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients with NTRK Fusion-Positive (NTRK-fp) Tumors: Pooled Analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and

ALKA-372-001. Presented at ESMO 2018; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract LBA17

7. Ahn M-J, Cho BC, Siena S, *et al.* Entrectinib in patients with locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: IASLC 18th World Conference on Lung Cancer; October 15-18, 2017; Yokohama, Japan. Abstract 8564.
8. Rolfo, *et al.* Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(11):1493-500.