

Risdiplam per il trattamento dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA): Roche presenta risultati promettenti emersi dagli studi registrativi FIREFISH e SUNFISH durante il convegno annuale AAN 2019

- **Nello studio FIREFISH (parte 1) di determinazione della dose, i bambini con SMA di tipo 1 sopravvivono e raggiungono le tappe fondamentali dello sviluppo motorio al di là di quanto ci si possa attendere nella storia naturale della patologia**
- **Nello studio SUNFISH (parte 1) i nuovi dati emersi di determinazione della dose confermano e sottolineano che risdiplam è un approccio terapeutico promettente per le persone con SMA di tipo 2 o 3**
- **Nei trial con risdiplam a oggi non ci sono elementi di sicurezza correlati al trattamento che ne implicino l'interruzione**

Monza – 7 maggio 2019 - Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) annuncia oggi i nuovi dati dello studio FIREFISH, i quali dimostrano che, dopo un anno di trattamento con risdiplam, i bambini con atrofia muscolare spinale (SMA) di tipo 1 raggiungono le tappe fondamentali dello sviluppo motorio.^[1] Nella Parte 2 di determinazione della dose dello studio registrativo (n=17) 7 bambini (41,2%) erano in grado di stare seduti senza supporto per almeno 5 secondi, come dalla Gross Motor Scale della Bayley Scales of Infant and Toddler Development, terza edizione (BSID-III). Inoltre, 11 (64,7%) bambini erano in grado di stare seduti (con o senza supporto), mentre 9 (52,9%) hanno acquisito il controllo verticale della testa dopo 12 mesi di trattamento, come valutato nell'HammerSmith Infant Neurological Examination-Module 2 (HINE-2). Infine, 1 bambino (5,9 %) ha raggiunto la capacità di stare in piedi (con il supporto) in questa valutazione a 12 mesi.

I dati sono stati presentati al 71° convegno annuale dell'American Academy of Neurology (AAN) in corso in questi giorni a Philadelphia, in Pennsylvania. Roche guida lo sviluppo clinico di risdiplam, farmaco sperimentale che interviene sullo splicing del gene SMN2 (*survival motor neuron 2*, fattore di sopravvivenza del motoneurone 2) somministrato per via orale per il trattamento della SMA, nell'ambito di una collaborazione con la SMA Foundation e con PTC Therapeutics.

*“L’Italia ha contribuito significativamente al programma clinico di risdiplam”, commenta il **Professor Eugenio Mercuri, Direttore dell’U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli I.R.C.C.S. di Roma**, “I dati presentati in questo importante appuntamento scientifico, seppure preliminari, confermano la positività dei risultati di risdiplam precedentemente evidenziati nei bambini con SMA di tipo 1 e aumentano le aspettative nei confronti dei risultati finali degli studi in corso”.*

*“I costanti miglioramenti osservati finora nello studio FIREFISH in termini di tappe dello sviluppo motorio e motricità sono significativi per questa specifica popolazione con SMA di tipo 1, nella quale la maggior parte dei bambini ha iniziato il trattamento a quasi sette mesi di vita”, dichiara il Principal Investigator dello studio FIREFISH dott. **Giovanni Baranello, U.O. Neurologia dello Sviluppo, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano**. “Questi risultati incoraggianti avvalorano ulteriormente un approccio terapeutico che incrementi i livelli di proteina SMN sia nel sistema nervoso centrale sia nell’intero organismo”.*

La Parte 1 dello studio FIREFISH ha inoltre valutato la funzione motoria con il Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND), una scala usata per i bambini con SMA di tipo 1.^[1] Dai risultati è emerso che 10 bambini su 17 (58.8%) hanno ottenuto un punteggio CHOP-INTEND totale uguale o superiore a 40 punti.^[1]

Il cambio mediano dalla linea di base al mese 12 in CHOP-INTEND era di 17,5 punti. Il punteggio CHOP-INTEND massimo si è attestato a 57 punti^[1] dopo 12 mesi di trattamento, in aumento da un punteggio massimo di 49 dopo 8 mesi.

Tra i 21 bambini arruolati nella Parte 1 dello studio FIREFISH, la durata mediana del trattamento è di 14,8 mesi, con 19 bambini trattati per più di 12 mesi.^[2] Tre bambini hanno avuto complicazioni gravi della malattia dopo circa 1, 8, e 13 mesi di trattamento. Nessuna complicazione è stata attribuita a risdiplam secondo gli investigatori. Durante lo studio nessun bambino ha perso la capacità di deglutire e nessuno ha avuto necessità di tracheotomia o ventilazione permanente. La sopravvivenza libera da eventi è stata di 18 su 21 (85,7%) nel complesso e 15 su 17 (88,2%) nel gruppo con dose terapeutica. Gli eventi avversi più comuni sono stati febbre (piressia; 52,4%), infezioni delle alte vie respiratorie (42,9%), diarrea (28,6%), vomito (23,8%), tosse (23,8%) polmonite (19%) e costipazione (19%).

*“Con grande gioia seguiamo il susseguirsi delle novità che riguardano la ricerca sull’atrofia muscolare spinale”, dichiara **Daniela Lauro, presidente Famiglie SMA**. “Il panorama delle possibili terapie in pochi anni si è rivoluzionato e siamo in trepidante attesa della conclusione dei trial ancora in corso, per dare una maggiore risposta terapeutica ai nostri pazienti e forse poter includere anche chi, fin ora, è stato impossibilitato ad accedere per le personali condizioni cliniche”.*

“I risultati relativi a risdiplam sono estremamente incoraggianti e ci avvicinano alla possibilità di mettere a disposizione della comunità SMA la prima opzione terapeutica orale”, afferma Anna Maria Porrini, Direttore Medico Roche SpA. “Nonostante negli ultimi anni siano stati compiuti progressi importanti nel trattamento della SMA, continua ad esserci un elevato bisogno medico per le persone di varie fasce d’età che convivono con questa patologia. Il nostro programma di sviluppo di risdiplam è ampio e siamo impazienti di condividere altri dati e risultati man mano che emergeranno”.

Roche ha anche presentato nuovi dati tratti dalla Parte 1 del suo studio registrativo SUNFISH su soggetti di età compresa tra 2 e 25 anni con SMA di tipo 2 o 3. La Parte 1 di determinazione della dose dello studio SUNFISH include una popolazione di pazienti particolarmente vasta. Lo stato funzionale basale spaziava da soggetti non in grado di stare seduti a persone in grado di camminare. La scoliosi era da assente a severa. Come indicato in precedenza, dopo 12 mesi di trattamento con risdiplam è stato osservato un aumento mediano prolungato dei livelli ematici di proteina SMN superiore a due volte rispetto al basale.

Gli eventi avversi più comuni registrati nella Parte 1 dello studio SUNFISH sono stati febbre (piressia; 41%), tosse (33%), vomito (29%), infezioni delle alte vie respiratorie (26%), mal di gola persistente (dolore orofaringeo; 22%) e raffreddore (rinofaringite; 20%).^[3] L’evento avverso grave più comune manifestatosi in due dei 51 pazienti esposti a risdiplam è stata la polmonite^[3]. Ad oggi non sono stati osservati risultati di sicurezza correlati al farmaco che hanno comportato il ritiro dagli studi.^{[2],[3]}

Un’analisi esplorativa di efficacia della Parte 1 (n = 51) dello studio SUNFISH ha valutato la funzione motoria mediante la scala Motor Function Measure-32 (MFM-32). Questa scala è stata concepita per identificare le variazioni della funzione motoria in un’ampia gamma di pazienti, da quelli con SMA di tipo 2 a minor gravità a quelli con SMA di tipo 3 più grave, ed è pertanto più appropriata per la popolazione dello studio SUNFISH. Un paziente si è ritirato dalla sperimentazione durante l’estensione in aperto.^[3] Tra i pazienti sottoposti a valutazione con la scala MFM32 a tutte le visite fino al mese 12 (n = 43), il 58% ha registrato un miglioramento di almeno 3 punti rispetto al basale, tra cui il 71% dei pazienti di età compresa tra 2 e 11 anni e il 42% di quelli di età compresa tra 12 e 25 anni.^[3] Se da un lato il disegno e la potenza della Parte 1 dello studio SUNFISH non erano pensati per stabilire l’efficacia, dall’altro la variazione del punteggio MFM32 totale rispetto al basale rappresenta l’endpoint primario di efficacia della Parte 2 (n = 180) della sperimentazione, tuttora in corso.

Le Parti 2 di conferma degli studi SUNFISH e FIREFISH hanno concluso l’arruolamento. Le relative analisi primarie di efficacia verranno condotte rispettivamente nel quarto trimestre del 2019 e nel primo trimestre del 2020.

Roche prevede attualmente di inserire i nuovi dati presentati al convegno annuale AAN nella documentazione da sottoporre alla Food and Drug Administration statunitense e all’Agenzia Europea del Farmaco durante la seconda metà del 2019.

La SMA

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una patologia neuromuscolare progressiva, ereditaria e severa che provoca atrofia muscolare e complicanze correlate debilitanti.^[4] Rappresenta la causa genetica più comune di mortalità infantile, nonché una delle malattie rare più frequenti: colpisce infatti circa un bambino ogni 11.000.^[5] La SMA comporta la perdita progressiva di cellule nervose motorie del midollo spinale che controllano il movimento muscolare.^[6] A seconda del tipo di SMA, la forza fisica e la capacità di camminare, mangiare o respirare dei soggetti possono risultare significativamente ridotte o andare perdute.^[7]

La SMA è imputabile a una mutazione del gene *survival motor neuron 1* (fattore di sopravvivenza dei motoneuroni 1; SMN) che determina una carenza della proteina SMA,^[6] presente in tutto l'organismo. Si fa sempre più evidente la convinzione che la SMA sia un disturbo multisistemico e che la perdita della proteina SMN possa influire su molti tessuti e cellule, impedendo il corretto funzionamento dell'organismo.^[8]

Risdiplam

Risdiplam è un farmaco sperimentale somministrato per via orale in fase di studio in un'ampio gruppo di pazienti con SMA di età compresa tra 1 mese e 60 anni. Questo medicinale è stato concepito per garantire un aumento prolungato dei livelli di proteina SMN a livello centrale e periferico attraverso la somministrazione giornaliera. Al momento si sta valutando se possa essere in grado di aiutare il gene SMN2 a produrre una maggiore quantità di proteina SMN funzionale nell'intero organismo.^[9]

Risdiplam ha la designazione di farmaco orfano di EMA che nel public summary^[10] dichiara che il farmaco potrebbe avere beneficio significativo per i pazienti con SMA. I primi dati indicano che il farmaco potrebbe migliorare la sopravvivenza e la forza muscolare dei pazienti rispetto ai risultati osservati con il trattamento autorizzato. Inoltre, dal momento che il farmaco è somministrato per via orale, potrebbe essere usato in una popolazione più ampia.

Roche guida lo sviluppo clinico di risdiplam nell'ambito di una collaborazione con la SMA Foundation e con PTC Therapeutics. Risdiplam è attualmente oggetto di valutazione in quattro sperimentazioni multicentriche su soggetti affetti da SMA:

- FIREFISH (NCT02913482) – una sperimentazione clinica registrativa in aperto e costituita da due parti senza soluzione di continuità su bambini con SMA di tipo 1. La Parte 1 consisteva in uno studio con incremento progressivo della dose su 21 bambini. L'obiettivo primario della Parte 1 era valutare il profilo di sicurezza di risdiplam e stabilire la dose per la Parte 2. Secondo protocollo, era richiesto che 4 bambini arruolati nella coorte A rimanessero in trattamento con la dose bassa per 12 mesi al fine di valutare la sicurezza a lungo termine di dosi ripetute. Era consentito dal protocollo che gli altri pazienti (coorte B, N=17) aumentassero la dose più velocemente alla dose

terapeutica selezionata per la parte 2.

La Parte 2 consiste in uno studio registrativo a braccio singolo condotto con risdiplam su 41 bambini con SMA di tipo 1 della durata di 24 mesi, seguito da un'estensione in aperto. L'arruolamento nella Parte 2 è stato completato a novembre 2018. L'obiettivo primario della Parte 2 è valutare l'efficacia in base alla percentuale di bambini in grado di stare seduti senza supporto dopo 12 mesi di trattamento secondo il Gross Motor Scale of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, terza edizione (BSID-III) (da intendersi come la capacità di stare seduti senza supporto per 5 secondi). La Parte 2 è attualmente in corso.

- SUNFISH (NCT02908685) – una sperimentazione registrativa costituita da due parti, in doppio cieco e controllata con placebo su bambini e giovani adulti (2–25 anni) con SMA di tipo 2 e 3. La Parte 1 ha stabilito la dose per la Parte 2 di conferma. L'arruolamento nella Parte 2 è stato completato a settembre 2018 con 180 pazienti randomizzati. L'obiettivo primario della Parte 2 è valutare la funzione motoria in base al punteggio totale sulla scala Motor Function Measure-32 (MFM-32) a 12 mesi. L'arruolamento nella Parte 2 è stato completato a settembre 2018 e lo studio è in corso.
- JEWELFISH (NCT03032172) – una sperimentazione esplorativa in aperto su soggetti con SMA di qualsiasi tipo e di età compresa tra 6 mesi e 60 anni precedentemente trattati con terapia mirata all'SMN od olesoxime. Lo studio è attualmente in fase di arruolamento.
- RAINBOWFISH (NCT03779334) – una nuova sperimentazione sulla SMA pre-sintomatica avviata a marzo di quest'anno.

Roche nelle neuroscienze

Le neuroscienze rappresentano un importante ambito di ricerca e sviluppo per Roche. L'obiettivo dell'azienda è sviluppare opzioni terapeutiche basate sulla biologia del sistema nervoso che possano contribuire a migliorare la vita delle persone affette da malattie croniche e potenzialmente debilitanti. Roche ha attualmente in corso di sviluppo clinico più di una dozzina di farmaci sperimentali per il trattamento di malattie quali la sclerosi multipla, l'atrofia muscolare spinale, il disturbo dello spettro della neuromielite ottica, la malattia di Alzheimer, la malattia di Huntington, la malattia di Parkinson, la distrofia muscolare di Duchenne e autismo.

Il Gruppo Roche

Roche è pioniera a livello internazionale nell'ambito farmaceutico e diagnostico incentrato sui progressi della scienza finalizzati al miglioramento della vita delle persone. L'unione degli elementi di forza della farmaceutica e della diagnostica all'interno della stessa organizzazione ha portato Roche a essere leader nella medicina

personalizzata, una strategia che mira a fornire il trattamento più appropriato per lo specifico paziente nel miglior modo possibile.

Roche è la maggiore azienda biotech al mondo e produce farmaci altamente differenziati nelle seguenti aree: oncologia, immunologia, malattie infettive, oftalmologia e malattie del sistema nervoso centrale. Roche è anche leader internazionale nella diagnostica in vitro e nella diagnostica oncologica su base tissutale, ed è all'avanguardia nella gestione del diabete.

Fondata nel 1896, Roche è alla ricerca continua di nuovi mezzi per prevenire, diagnosticare e trattare diverse malattie, garantendo un contributo sostenibile alla società. L'azienda mira inoltre a migliorare l'accesso dei pazienti a innovazioni di natura medica attraverso la collaborazione con tutti gli stakeholder interessati. Trenta medicinali sviluppati da Roche rientrano nel WHO Model List of Essential Medicines, tra cui antibiotici salvavita, farmaci antimalarici e agenti antitumorali. Inoltre, per il decimo anno consecutivo, Roche è stata riconosciuta come l'azienda più sostenibile nel settore farmaceutico dai Dow Jones Sustainability Indices (DJSI).

Il Gruppo Roche, con sede a Basilea, in Svizzera, è presente in oltre 100 Paesi e nel 2018 contava circa 94.000 dipendenti in tutto il mondo. Nello stesso anno, Roche ha investito 11 miliardi di CHF in ricerca e sviluppo e ha realizzato un fatturato di 56,8 miliardi di CHF. Genentech, negli Stati Uniti, è controllata al 100% dal Gruppo Roche. Roche è l'azionista di maggioranza di Chugai Pharmaceutical, Giappone. Per maggiori informazioni, visitare il sito internet www.roche.com.

Tutti i marchi usati o citati nel presente comunicato sono tutelati dalla legge.

References

1. Baranello G et al. FIREFISH Part 1: 1-Year Results on Motor Function in Babies with Type 1 SMA. S25.003. Presented at 71st 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 71st 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 71st 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. Available from: <http://www.curesma.org/sma/about-sma/>. Accessed March 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? Available from: <http://www.smasupportuk.org.uk/what-is-spinal-muscular-atrophy>. Accessed March 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.
10. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/eu/3/19/2145-public-summary-opinion-orphan-designation-risdiplam-treatment-spinal-muscular-atrophy_en.pdf

CONTATTI

Comunicazione Roche S.p.A.

Benedetta Nicastro benedetta.nicastro@roche.com 334 6407175

Donatella Armienti donatella.armienti@roche.com 348 8818031