

Media Release

Monza, 20.03.2023

Risdiplam: nuovi dati a quattro anni confermano il profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine in pazienti con forma grave di atrofia muscolare spinale (SMA) di Tipo 2 e 3

- *I dati dello studio registrativo SUNFISH hanno dimostrato, fino al quarto anno, un mantenimento dell'aumento della funzione motoria osservato durante il primo anno, e gli eventi avversi registrati riflettono la patologia sottostante;*
- *I dati confermano il profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine di risdiplam in un'ampia popolazione di pazienti con SMA di Tipo 2 e non deambulante di Tipo 3;*
- *Più di 8.500 pazienti, da neonati a ultrasessantenni, sono stati trattati con risdiplam, e il farmaco è attualmente approvato in più di 90 paesi nel mondo*

Monza, 20 marzo 2023 - Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) ha annunciato oggi nuovi dati a lungo termine per risdiplam, provenienti dallo studio registrativo SUNFISH, su un'ampia popolazione di pazienti di età compresa tra 2 e 25 anni con atrofia muscolare spinale (SMA). I dati hanno confermato un incremento sostenuto della funzione motoria a quattro anni, a conferma dell'efficacia e della sicurezza a lungo termine di risdiplam. Inoltre, i partecipanti allo studio hanno riferito un miglioramento costante o una stabilizzazione nell'esecuzione indipendente di attività della vita quotidiana come mangiare, bere, raccogliere e spostare oggetti. I dati sono stati presentati alla Conferenza clinica e scientifica della Muscular Dystrophy Association (MDA), in corso dal 19 al 22 marzo 2023.

"Preservare l'indipendenza a lungo termine e la capacità di svolgere mansioni quotidiane è una condizione importante per le persone che convivono con la SMA e per chi se ne prende cura. È incoraggiante vedere come risdiplam sia riuscito a influenzare in modo significativo questo aspetto della loro vita – ha dichiarato Laurent Servais, M.D., Ph.D., Professore di Malattie Neuromuscolari Pediatriche presso l'MDUK Oxford Neuromuscular Centre – Questo studio ha arruolato pazienti con SMA di tipo 2 e 3, anche in stato

avanzato. I dati ci dimostrano che il miglioramento osservato durante il primo anno di trattamento si mantiene per 4 anni, a differenza del declino che si osserverebbe in assenza di trattamento".

L'aumento della funzione motoria rispetto al basale, osservato durante il primo anno di studio, è stato mantenuto fino al quarto anno di trattamento con risdiplam, come misurato dalle variazioni della Motor Function Measure 32 (MFM-32) e del Revised Upper Limb Module (RULM). I dati relativi alla storia naturale della malattia mostrano come, in assenza di un trattamento, i pazienti con SMA di Tipo 2 o 3 abbiano tipicamente un declino della funzione motoria nel corso del tempo. Inoltre, nei quattro anni di trattamento, risdiplam è risultato essere ben tollerato. Gli eventi avversi (AE) e gli eventi avversi gravi (SAE) hanno rispecchiato la patologia di base. Gli AE più comunemente riportati includono cefalea, febbre (piressia) e infezione delle vie aeree superiori. In nessun caso gli AE correlati al trattamento hanno comportato il ritiro dei pazienti dallo studio.

"Questi nuovi dati dimostrano che, grazie al trattamento con risdiplam, le persone con SMA di Tipo 2 o 3 possono conservare nel corso di diversi anni i miglioramenti in termini di forza muscolare e mobilità – ha dichiarato Levi Garraway, M.D., Ph. D., Chief Medical Officer and Head of Global Product Development – I risultati a lungo termine di questo studio si aggiungono ai solidi risultati del nostro ampio programma di studi clinici che valutano il farmaco in diverse fasce di età, gravità della malattia e storie terapeutiche".

Roche guida lo sviluppo clinico di risdiplam nell'ambito di una collaborazione con la SMA Foundation e PTC Therapeutics. Attualmente, nello studio di fase II/III Manatee Roche sta valutando l'utilizzo di risdiplam per il trattamento della SMA in combinazione con una molecola anti-miostatina, che agisce sulla crescita muscolare.

Risdiplam

Risdiplam interviene sullo splicing del gene SMN2 (survival motor neuron 2, fattore di sopravvivenza del motoneurone 2) per trattare la SMA causata da mutazioni del cromosoma 5q, che determina una carenza della proteina SMN. Risdiplam viene somministrato quotidianamente a domicilio in forma liquida per via orale o tramite sondino nasogastrico.

Risdiplam è impiegato per il trattamento della SMA grazie alla sua capacità di incrementare e sostenere la produzione della proteina SMN a livello del sistema nervoso

centrale (SNC) e nei tessuti periferici. Questa proteina si trova in tutto il corpo ed è fondamentale per il mantenimento della salute dei motoneuroni e delle capacità motorie.

Risdiplam ha ottenuto la designazione PRIME (PRiority MEdicines) dall'Agencia Europea per i Medicinali (EMA) nel 2018 e la Orphan Drug Designation (designazione di farmaco orfano) dalla Food and Drug Administration statunitense nel 2017. Nel 2021 sono stati conferiti a risdiplam il titolo di Drug Discovery of the Year dalla British Pharmacological Society e l'Award for Drug Discovery dalla Society for Medicines Research. Al momento risdiplam è approvato in più di 90 paesi e in valutazione presso gli enti regolatori di altri 16 paesi.

Risdiplam è attualmente oggetto di valutazione in cinque sperimentazioni multicentriche su soggetti affetti da SMA:

FIREFISH (NCT02913482) – una sperimentazione clinica registrativa in aperto su neonati con SMA di Tipo 1 e costituita da due parti. La Parte 1 consisteva in uno studio con incremento progressivo della dose su 21 neonati, avente l'obiettivo primario di valutare il profilo di sicurezza di risdiplam nei neonati e stabilire la dose per la Parte 2. La Parte 2 consiste in uno studio registrativo a braccio singolo condotto con risdiplam su 41 neonati con SMA di Tipo 1 trattati per 2 anni, seguito da un'estensione in aperto. L'arruolamento nella Parte 2 è stato completato a novembre 2018. L'obiettivo primario della Parte 2 è stato quello di valutare l'efficacia in base alla percentuale di neonati in grado di stare seduti senza supporto dopo 12 mesi di trattamento secondo la Gross Motor Scale della terza edizione delle Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID-III) (da intendersi come la capacità di stare seduti senza supporto per 5 secondi). Lo studio ha soddisfatto l'endpoint primario.

- SUNFISH (NCT02908685) – uno studio registrativo costituito da due parti, in doppio cieco e controllato con placebo, su soggetti di età compresa tra 2 e 25 anni con SMA di Tipo 2 o 3. La Parte 1 (n = 51) ha stabilito la dose per la Parte 2 di conferma. La Parte 2 (n = 180) ha valutato la funzione motoria in base al punteggio totale nella scala Motor Function Measure 32 (MFM-32) a 12 mesi. La scala MFM-32 è una scala validata usata per valutare la motricità fine e grossolana in soggetti con malattie neurologiche, compresa la SMA. Lo studio ha soddisfatto l'endpoint primario.
- JEWELFISH (NCT03032172) – una sperimentazione esplorativa in aperto volta a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica in soggetti con SMA

di età compresa tra 6 mesi e 60 anni trattati con altre terapie per la SMA sperimentali o approvate per almeno 90 giorni prima di ricevere risdiplam. Lo studio ha completato la fase di arruolamento (n = 174).

- RAINBOWFISH (NCT03779334) – uno studio in aperto, a braccio singolo e multicentrico volto a esaminare l'efficacia, la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica di risdiplam in neonati (~n = 25) tra zero e sei settimane di vita (alla prima dose) ai quali è stata geneticamente diagnosticata la SMA, ma che ancora non presentano sintomi. Lo studio ha completato la fase di arruolamento.
- MANATEE (NCT05115110) – uno studio clinico internazionale di fase II/III volto a valutare la sicurezza e l'efficacia di GYM329 (RO7204239), una molecola anti-miostatina che agisce sulla crescita muscolare, in associazione a risdiplam per il trattamento della SMA in pazienti di età compresa tra 2 e 10 anni. L'Office of Orphan Products Development della FDA ha accordato a GYM329 la Orphan Drug Designation (designazione di farmaco orfano) per il trattamento di pazienti con SMA a dicembre 2021. Lo studio è attualmente in fase di arruolamento.

La SMA

La SMA è una malattia neuromuscolare progressiva severa che può essere fatale. Colpisce circa un bambino ogni 10.000 ed è la causa genetica più comune di mortalità infantile. La SMA è causata da una mutazione del gene SMN1 (*survival motor neuron 1*, fattore di sopravvivenza del motoneurone 1) che determina una carenza della proteina SMN. Questa proteina si trova in tutto il corpo ed è fondamentale per il funzionamento dei nervi che controllano i muscoli e il movimento. Senza di essa, le cellule nervose non sono in grado di funzionare correttamente, il che comporta, con il passare del tempo, debolezza muscolare. A seconda del tipo di SMA, la forza fisica e la capacità di camminare, mangiare o respirare possono risultare significativamente ridotte o andare perdute.

Roche nelle neuroscienze

Le neuroscienze rappresentano un importante ambito di ricerca e sviluppo per Roche. Il nostro obiettivo è perseguire l'innovazione nella ricerca scientifica per sviluppare nuovi trattamenti che contribuiscano a migliorare l'esistenza delle persone affette da malattie croniche e potenzialmente devastanti.

Roche sta studiando più di una dozzina di farmaci per il trattamento delle malattie neurologiche, tra cui 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 e la distrofia muscolare di Duchenne. Insieme ai nostri partner ci impegniamo a ridefinire i confini del sapere scientifico per vincere alcune delle sfide attualmente più ardue nel campo delle neuroscienze.

Roche

Fondata nel 1896 a Basilea, in Svizzera, come uno dei primi produttori industriali di farmaci di marca, Roche è cresciuta fino a diventare la più grande azienda biotecnologica del mondo e il leader globale nella diagnostica in vitro. L'azienda persegue l'eccellenza scientifica per scoprire e sviluppare farmaci e strumenti diagnostici per migliorare e salvare la vita delle persone in tutto il mondo. Siamo pionieri dell'assistenza sanitaria personalizzata e vogliamo trasformare ulteriormente il modo in cui viene erogata l'assistenza sanitaria per avere un impatto ancora maggiore. Per fornire la migliore assistenza a ogni persona, collaboriamo con molte parti interessate e combiniamo i nostri punti di forza nella diagnostica e nella farmaceutica con i dati provenienti dalla pratica clinica.

A riconoscimento del nostro impegno nel perseguire una prospettiva a lungo termine in tutto ciò che facciamo, Roche è stata nominata per il tredicesimo anno consecutivo una delle aziende più sostenibili del settore farmaceutico dal Dow Jones Sustainability Index. Questo riconoscimento riflette anche i nostri sforzi per migliorare l'accesso all'assistenza sanitaria insieme ai partner locali in ogni Paese in cui operiamo.

Genentech, negli Stati Uniti, è una società interamente controllata dal Gruppo Roche. Roche è l'azionista di maggioranza di Chugai Pharmaceutical, in Giappone.

Per maggiori informazioni, visitare il sito internet www.roche.com.

References:

1. Oskoui, M et al. SUNFISH Parts 1 and 2: 4-year efficacy and safety of risdiplam in Types 2 and 3 spinal muscular atrophy (SMA). Poster presentation at the 2023 MDA Clinical & Scientific Conference