

Звіт про клінічне випробування

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ЕВРІСДІ (EVRYSDI®) |
| 2. Заявник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія |
| 3. Виробник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина (ДР). Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісного захворювання згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460. |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Протокол № NP39625. Засліплене для дослідника/досліджуваної особи, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження з вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки одноразових доз RO7034067 у здорових японців. Звіт № 1078093, червень 2018 року |
| 6. Фаза клінічного випробування | Клінічне дослідження I фази |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Включення першого пацієнта: 22 лютого 2017 року Останній візит останнього пацієнта: 02 жовтня 2017 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Collaborative Neuroscience Network, LLC 2600 Редондо авеню, Лонг Біч, Каліфорнія 90806 |
| 9. Кількість досліджуваних | Заплановано: 24 особи (18 отримувати RO7034067; 6 – плацебо) Включено: 24 особи (18 отримувати RO7034067; 6 – плацебо) |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <u>Первинні цілі</u> • Охарактеризувати фармакокінетику (ФК) одноразових пероральних доз RO7034067 у здорових японців. • Вивчити безпеку та переносимість одноразових пероральних доз RO7034067 у здорових японців. <u>Вторинні цілі</u> |

Тереза Віршич

Др. А. Мисюк М. В.

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> Вивчити фармакодинамічні (ФД) ефекти одноразових пероральних доз RO7034067 на модифікацію сплайсингу матричної РНК (мРНК) гену виживання мотонейронів 2 (SMN2). Дослідити зв'язок ФК/ФД одноразових зростаючих пероральних доз RO7034067. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Засліплене для дослідника/досліджуваної особи, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження з вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки одноразових доз RO7034067 у здорових японців. |
| 12. Основні критерії включення | Здорові чоловіки чи жінки (японці) віком від 18 до 60 років із ІМТ від 18 до 30 кг/м ² |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | 20 мг US PGB: серія GEX0061-01 120 мг US PGB: серія GEX0062-01 120 мг US PGB: серія GEX0117-01 Оральний питний розчин, що містить 2, 6 або 12 мг RO7034067, застосовувався натще як одноразова доза |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Плацебо для 20 мг US PGB: серія PGEX0077-01 Плацебо для 120 мг US PGB: серія GEX0078-01 Пероральний питний розчин плацебо |
| 15. Супутня терапія | Як загальне правило, супутня терапія не дозволялась, за винятком лікарських засобів для лікування небажаних явищ (НЯ), за винятком випадків, коли обґрунтування винятку було обговорено та чітко задокументовано між дослідником та клінічним фармакологом Рош. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p><u>Фармакокінетика:</u> Концентрації RO7034067 у плазмі крові та сечі визначались за допомогою специфічного та валідованого методу рідинної хроматографії-мас-спектрометрії (LC-MS/MS). Первинними ФК параметрами RO7034067 були C_{max} і AUC_{inf}. Усі інші ФК параметри вважались вторинними та включали: T_{max}, AUC_{last}, AUC_{0-24h}, AUC_{0-72h}, період напіввиведення, CL/F, CLr, Ae і Fe.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u> Кількісний метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу застосовувався для визначення <i>in vivo</i> та <i>ex vivo</i> модифікації сплайсингу мРНК SMN (SMN1, повнорозмірний SMN2 і SMNΔ7) у зразках цільної крові, взятих до та після дозування.</p> <p><u>Клінічне генотипування:</u></p> |

Терешко Віктор

Доктор мед. наук Т.В.

| | |
|-----------------------------|--|
| | <p>Генотипування SMN було виконане у зразках цільної крові, взятих в день 1 з метою визначення числа копій генів SMN1 і SMN2.</p> <p><u>Опитування щодо смаку:</u> Смак орального розчину лікарського засобу оцінювався пошуковим методом шляхом заповнення анкети щодо смаку через 1 хвилину після перорального прийому RO7034067/плацебо в день 1.</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Оцінка безпеки та переносимості складалася з моніторингу небажаних явищ (НЯ), медичного анамнезу; визначення лабораторних показників з безпеки та результатів електрокардіографії, визначення основних показників життєдіяльності організму, фізикального обстеження та офтальмологічного обстеження.</p> |
| 18. Статистичні методи | <p><u>Аналіз безпеки</u> Списки, зведені таблиці та графіки були створені для оцінки безпеки та переносимості, за необхідністю. Оцінка безпеки включала моніторинг і документування НЯ, серйозних НЯ (СНЯ), несерйозних небажаних явищ, що становлять особливий інтерес; визначення лабораторних показників; основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ, документування супутньої терапії, результатів офтальмологічного та фізикального обстеження.</p> <p><u>ФК аналіз</u> Формальне обчислення величини вибірки не проводилось.</p> <p>Окремі та середні концентрації в плазмі крові в кожен момент відбору зразків для RO7034067 були представлені у вигляді списків та описової зведеної статистики, включаючи середні значення, середні геометричні значення, діапазони, стандартні відхилення та коефіцієнти варіації. Були побудовані графіки залежності окремих та середніх концентрацій від часу на лінійній та напівлогарифмічній шкалах.</p> <p>Статистичний аналіз на основі ФК параметрів (AUC_{inf} і C_{max}) був виконаний для вивчення пропорційності дози. ФК вивчалась для встановлення будь-якої відмінності, зумовленої етнічною приналежністю.</p> <p>Окрім того, досліджувалось, чи варіабельність між окремими особами відрізняється у японців та осіб європеоїдної раси (дослідження BP29840).</p> <p><u>ФД аналіз</u></p> |

Сергій Віталійович

Доктор-медик А.В.

| | |
|--|--|
| | <p>Усі окремі ФД дані та параметри представлені у вигляді списків та описової зведеної статистики за групами дозування або когортами. ФД дані були представлені графічно у вигляді рівнів експресії/концентрації окремої мРНК порівняно з часовими профілями. Рівні експресії окремої мРНК/концентрації SMN1, SMN2 FL, SMNΔ7, SMNRG (референсного гену SMN) мРНК і білка SMN у кожен момент часу відбору зразків наведені в списках разом із зведеною статистикою даних залежно від лікування, включаючи середні дані, медіани, середні геометричні дані, діапазони, стандартні відхилення та коефіцієнти варіації.</p> |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>Чоловіки або жінки (японці) віком від 18 до 60 років та з ІМТ від 18 до 30 кг/м²</p> |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p><u>Фармакокінетичні результати</u> Після прийому одноразових доз RO7034067 японцями максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) і загальна плазмова експозиція (AUC_{inf}) зросли пропорційно дозі від 8,50 нг/мл (14,1 %) для дози 2 мг до 54,6 нг/мл (17,6 %) для дози 12 мг і від 332 год·нг/мл (12,8 %) для дози 2 мг до 2180 год·нг/мл (17,5 %) для дози 12 мг відповідно. Нормалізовані за дозою ФК параметри C_{max}, AUC_{inf} та $t_{1/2}$ загалом були подібними для різних доз і для японців та осіб європеїдної статі. Частка прийнятої дози (F_e) виведена з сечею у вигляді RO7034067 протягом 72 годин після дозування була низькою, при цьому середньгеометричне значення варіювало від 3,39 % до 5,10 % у діапазоні досліджуваних доз. Кумулятивний відсоток виведеної в незміненому вигляді прийнятої дози (F_e) і нирковий кліренс (CL_R) у японців загалом був подібним чином порівняльним з результатами, що спостерігались у осіб європеїдної раси в дослідженні BP29840, що свідчить про те, що раса не має значимого впливу на екскрецію RO7034067 з сечею.</p> <p><u>Фармакодинамічні результати</u> <u>мРНК SMN <i>in vivo</i></u> Прийом одноразових пероральних доз 2–12 мг RO7034067 не впливав на рівні мРНК SMN1. Рівні мРНК SMNΔ7 зменшувалися зі зростанням дози, із максимальним зниженням у середньому приблизно на 20 % при прийомі у дозі 2 мг, приблизно на 53 % при прийомі у дозі 6 мг і приблизно 64 % при прийомі</p> |

Горшков Віктор

Д.А. Тимошенко Т.В.

| | |
|------------------------|---|
| | <p>у дозі 12 мг, відповідно, при цьому рівні мРНК SMN2 FL зростали з максимальним зростанням у середньому приблизно на 24 % при прийомі у дозі 2 мг, на 28 % при прийомі у дозі 6 мг і на 70 % при прийомі у дозі 12 мг відповідно.</p> <p>ФД ефекти RO7034067 у японців відповідали результатам, що спостерігались у осіб європеоїдної раси, у тому числі співвідношення площі під кривою ефекту (AUE)_{0-24h} мРНК SMN2 FL/SMNΔ7 та зв'язок з AUC_{0-24h}.</p> <p><u>Білок SMN</u></p> <p>Не спостерігалися суттєві зміни концентрації білку SMN у крові порівняно з вихідним рівнем або між групами дозування після одноразового перорального дозування RO7034067 у японців та осіб європеоїдної статі.</p> <p><u>Результати опитування щодо смаку</u></p> <p>Незалежно від когорти дозування у осіб спостерігалась тенденція до помірного – інтенсивного смаку досліджуваного препарату, приємного смаку солодкого від помірного до сильного, однак не металічного чи кислого. Деякі особи вказували на інтенсивний (бали=4) гіркий смак у когортах доз RO7034067 6 мг і 12 мг. Гіркота була менш інтенсивною в когорті дози 2 мг. Жодна з осіб у когорті плацебо не зазначала про будь-який гіркий смак.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>Одноразові пероральні дози RO7034067 добре переносилися усіма когортами досліджуваних. Не було тяжких НЯ, випадків смертей, СНЯ або передчасного вибуття з дослідження через НЯ. Загалом 7 досліджуваних повідомили про 12 НЯ. Найбільш часто повідомленими НЯ були порушення з боку органів зору (10 явищ у 6 осіб), які включали зниження гостроти зору (5 осіб), катаракту (2 особи) і розмитість зору (1 особа) та спостерігались у осіб, які отримували активне лікування та плацебо. Усі НЯ були легкого ступеня тяжкості, за винятком помірного гастроентериту та катаракти обох очей (з яких катаракта правого ока була середнього ступеня тяжкості). Про НЯ, які становлять особливий інтерес, не повідомлялось. Загалом 6 НЯ у 5 осіб розцінювались дослідником як пов'язані з досліджуваним лікуванням і включали зниження гостроти зору (4 особи [2 особи у групі дозування 12 мг RO7034067 і 2 особи у групі плацебо]) і катаракта</p> |

Тереза Вірссет
Доктор-Маскал А.В.

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>(обох очей; 1 особа у групі дозування 6 мг RO7034067). Загалом явища з боку органів зору виникали у осіб у групах активного лікування та плацебо і результати оптичної когерентної томографії були в межах норми протягом дослідження в усіх осіб. Таким чином, явища з боку органів зору не свідчать про токсичність для сітківки, що раніше спостерігалось в доклінічному дослідженні у мавп або будь-якого пов'язаного з лікарським засобом підвищенням ризику порушень із боку органів зору. На підставі першого повідомленого випадку катаракти обох очей у 1 особи у групі дозування 6 мг, експертна рада медичного закладу погодилась із думкою дослідника не підвищувати дозу RO7034067 у когорті 3 вище дози 12 мг.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <ul style="list-style-type: none"> • Одноразові пероральні дози RO7034067 були безпечними та добре переносились. • ФК параметри у плазмі крові та у сечі були подібними між японцями та особами європеїдної раси. • ФД ефекти RO7034067 на мРНК SMN і білок SMN добре узгоджувались між японцями та особами європеїдної раси. |

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Лейла Лістер
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Підпис
Каталіна Рохас
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Тереза Вілсон

Дж. Франко С. В.

Clinical Trial Report

| | |
|---|---|
| 1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available) | EVRYSDI® |
| 2. Applicant | F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland |
| 3. Manufacturer | F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland |
| 4. Trials conducted: | <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate |
| 1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance (AS). Original (innovative) medicinal product (the molecule is not presented on the Ukrainian market) for treatment of rare disease according item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460. |
| 5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code | Assessment of the <i>in vivo</i> metabolism of [¹⁴ C]-RO7034067: Metabolism in man following single oral (18 mg) administration to six healthy volunteers. Report No. 1076764. 20 September, 2018. |
| 6. Clinical trial phase | Exploratory study |
| 7. Period of the clinical trial | From: No data available. Study completion date: 20th September 2018. |
| 8. Countries where the clinical trial was conducted | In life phase: The Netherlands. Metabolite patterns: United Kingdom. |
| 9. Number of study participants | 6 healthy volunteers. |
| 10. Goal and secondary objectives of the clinical trial | <u>Objectives</u> To study the major metabolic pathways of RO7034067 in humans after a single oral dose (18 mg of [¹² C/ ¹⁴ C]-RO7034067), by analysis of metabolite patterns in plasma, urine and feces. |
| 11. Design of the clinical trial | The <i>in vivo</i> metabolism in six healthy human volunteers was investigated in plasma, urine and feces after a single oral dose of 18 mg [¹² C/ ¹⁴ C]-RO7034067. Plasma samples were pooled across subjects, and metabolic profiles were acquired after 1, 4.5, 12, 24 and 48 hours. Feces and urine samples collected from each subject when available up to 168 hours. Recovery of radioactivity during sample workup was determined using LSC analysis |
| 12. Main inclusion criteria | Healthy male volunteers. |
| 13. The investigational medicinal product, method of administration, strength | Test substance [¹² C/ ¹⁴ C]-RO7034067. Dose po.: 18 mg; 20 µCi. |

| | |
|--|---|
| | Formulation [$^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$]- RO7034067 at 1 mg/mL as an oral drinking solution consisting of a solvent solution containing a citrate buffer, ascorbic acid and disodium edetate. |
| 14. Comparator, dose, method of administration, strength | Not applicable. |
| 15. Concomitant therapy | Not applicable. |
| 16. Efficacy evaluation criteria | Not applicable. |
| 17. Safety evaluation criteria | Not applicable. |
| 18. Statistical methods | |
| 19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.) | No data available. |
| 20. Efficacy results | <p>Following oral administration of [$^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$]-RO7034067 the majority of the radioactivity was recovered in the feces (mean recovery 53.2%), with approximately half the amount of the dose recovered in the urine (28.2%), the cumulative mean recovery of radioactivity following administration (0-840 hours) was 81.4%. The pattern of elimination of radioactivity was broadly similar between the subjects (15.6 to 33.7% of the dose in the urine and 44.7 to 62.1% of the dose in the feces).</p> <p>Parent drug (RO7034067) was the major drug-related component in plasma, accounting for 94, 87, 87, 80 and 80% of the radioactivity at 1, 4.5, 12, 24 and 48 hours after administration, respectively. The N-oxide metabolite M1 (RO7112063) was identified as the most abundant circulating metabolite and accounted for between 5 and 18% of the plasma radioactivity after administration (1-48 hours). RO7034067 and metabolite M1 accounted for 83 and 14% of the AUC_{0-48h} of the total drug-related material in plasma, respectively. Additionally a number of low abundance metabolites (M2, M7, M9 and M26; all resulting from biotransformation of the piperazine moiety) were identified in plasma, with no individual component accounting for more than 3.3% of the radioactivity in any single time-point.</p> <p>The major component of the drug-related material in feces was parent drug (RO7034067), accounting for 33% of the radioactivity and 14% of the dose (0-168 hours). The most abundant metabolites in feces were M5 and M7, both resulting from metabolism of the piperazine moiety; the metabolites accounted for 3.0 and 4.1% of the dose, respectively.</p> <p>The major component of the drug-related material in urine was parent drug (RO7034067), accounting for 34% of the radioactivity and 7.7% of the dose (0-168 hours). The most abundant metabolite in urine was M7 accounting for 1.8% of the dose.</p> |
| 21. Safety results | - |

22. Conclusion

The in vivo metabolism in six healthy human volunteers was investigated in plasma, urine and feces after a single oral dose of 18 mg [$^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$]-RO7034067.

Plasma:

- Parent drug was the major component found accounting for 83% of drug related material in circulation (percent of AUC_{0-48}). M1 (N-oxidation, RO7112063) was identified as the major circulating metabolite and represented 14% of AUC_{0-48} .

Four additional low level metabolites (M2, M7, M9 and M26), all resulting from biotransformation of the piperazine moiety were observed in plasma but relative to the AUC of total drug-related material in plasma no individual metabolite accounted for greater than 2.2%

Excreta:

- Excretion of total [^{14}C]-radioactivity was consistent across the subjects.

Approximately 53% of the dose was excreted into feces and about 28% into urine within 35 days. For metabolite identification feces and urine were pooled across subjects up to 168 hours.

- In feces, parent drug was the main drug-related component, accounting for 14% of the dose. M5, M7 (both resulting from biotransformation of the piperazine moiety) and M10 (carboxylic acid metabolite), were the most abundant metabolites accounting for 3.0, 4.1 and 2.2% of dose, respectively. A number of low level metabolites were observed in feces (mainly involving biotransformation of the piperazine moiety), but no single component accounted for more than 1.5% of the dose.

- In urine, parent drug was the main drug-related component, accounting for 7.7% of the dose. The most abundant metabolite was M7, accounting for 1.8% of the dose. Additional low level metabolites were observed in urine (mainly involving biotransformation of the piperazine moiety), but no single component accounted for more than 1.0% of the dose.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas

Звіт про клінічне випробування

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ЕВРІСДІ (EVRYSDI®) |
| 2. Заявник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія |
| 3. Виробник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина (ДР). Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісного захворювання згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460. |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Оцінка <i>in vivo</i> метаболізму [¹⁴ C]-RO7034067: Метаболізм у людини після прийому одноразової пероральної (18 мг) дози у шести добровольців. Звіт № 1076764. 20 вересня 2018 року. |
| 6. Фаза клінічного випробування | Пошукове дослідження |
| 7. Період проведення клінічного випробування | З: даних немає. Дата завершення дослідження: 20 вересня 2018 року. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | У фазі життя: Нідерланди. Особливості метаболізму: Велика Британія. |
| 9. Кількість досліджуваних | 6 здорових добровольців. |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <u>Цілі</u> Вивчити основні шляхи метаболізму RO7034067 у людини після прийому одноразової пероральної дози (18 мг [¹² C/ ¹⁴ C]-RO7034067), шляхом аналізу профілю метаболіту в плазмі крові, сечі та калі. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Метаболізм <i>in vivo</i> у шести здорових добровольців вивчався у плазмі крові, сечі та калі після одноразової пероральної дози 18 мг [¹² C/ ¹⁴ C]-RO7034067. Зразки плазми досліджуваних об'єднували та отримували метаболічні профілі через 1, 4,5, 12, 24 і 48 годин. Зразки калу та сечі отримували для кожного досліджуваного (за можливості) протягом до 168 годин. Відновлення радіоактивності під час обстеження зразків визначалось за допомогою LSC аналізу. |
| 12. Основні критерії включення | Здорові чоловіки-добровольці. |

Александр Вірський

Д.А. Мисюк Т.В.

| | |
|---|---|
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Випробовувана речовина [¹² C/ ¹⁴ C]-RO7034067. Доза для перорального прийому: 18 мг; 20 мкКі. Форма випуску [¹² C/ ¹⁴ C]- RO7034067 у дозі 1 мг/мл у вигляді орального питного розчину, до складу якого входить розчин розчинника, що містить цитратний буфер, аскорбінову кислоту та динатрію едетат. |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Не застосовно. |
| 15. Супутня терапія | Не застосовно. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Не застосовно. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Не застосовно. |
| 18. Статистичні методи | |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Дані відсутні. |
| 20. Результати ефективності | <p>Після перорального прийому [¹²C/¹⁴C]-RO7034067 більша частина радіоактивності виділялась із калом (середнє виведення 53,2 %), при цьому приблизно половина дози виводилась із сечею (28,2 %), кумулятивне середнє виведення радіоактивності після прийому (0–840 годин) становило 81,4 %. Характер виведення радіоактивності в цілому був подібний між особами (15,6–33,7 % дози в сечі та 44,7–62,1 % дози у калі).</p> <p>Вихідний лікарський засіб (RO7034067) був основним пов'язаним із лікарським засобом компонентом у плазмі крові, що складав 94, 87, 87, 80 та 80 % радіоактивності через 1, 4,5, 12, 24 та 48 годин після прийому відповідно. N-оксид метаболіт M1 (RO7112063) був ідентифікований як найбільш поширений циркулюючий метаболіт і становив від 5 до 18 % радіоактивності у плазмі крові після прийому (1–48 годин). RO7034067 і метаболіт M1 становили 83 і 14 % AUC_{0–48h} сумарного пов'язаного з лікарським засобом матеріалу в плазмі крові відповідно. Окрім того, у плазмі крові було ідентифіковано ряд метаболітів у невеликій кількості (M2, M7, M9 і M26; усі були результатом біотрансформації піперазинового фрагмента), при цьому окремих компонент становив не більше 3,3 % радіоактивності у будь-який окремих момент часу.</p> <p>Основним компонентом пов'язаного з лікарським засобом матеріалу в калі був вихідний лікарський засіб (RO7034067), що становив 33 % радіоактивності та 14 % дози (0–168 годин). Найбільш поширені метаболіти у калі (M5 і M7) були результатом метаболізму піперазинового фрагмента; метаболіти становили 3 і 4,1 % дози відповідно.</p> <p>Основним компонентом пов'язаного з лікарським засобом матеріалу в сечі був вихідний лікарський засіб (RO7034067), що</p> |

Терешар Віктор
Dr. V. Tereshar Ph.D.

| | |
|---------------------------|---|
| | становив 34 % радіоактивності та 7,7 % дози (0–168 годин). Найбільш поширений метаболіт у сечі M7 становив 1,8 % дози. |
| 21. Результати безпеки | - |
| 22. Висновок (заключення) | <p>Метаболізм <i>in vivo</i> у шести здорових добровольців вивчався в плазмі крові, сечі та калі після одноразової пероральної дози 18 мг [¹²C/¹⁴C]-RO7034067.</p> <p>Плазма:</p> <ul style="list-style-type: none"> Вихідний лікарський засіб був основним виявленим компонентом, що становив 83 % в кров'яному руслі (відсоток AUC₀₋₄₈). M1 (N-окислення, RO7112063) був ідентифікований основним метаболітом і становив 14 % AUC₀₋₄₈. <p>Чотири додаткові низькорівневі метаболіти (M2, M7, M9 і M26), які були результатом біотрансформації піперазинового фрагмента, спостерігались у плазмі крові, однак стосовно AUC сумарного пов'язаного з лікарським засобом матеріалу в плазмі крові жоден окремих метаболіт не становив більше 2,2 %.</p> <p>Екскрет:</p> <ul style="list-style-type: none"> Екскреція сумарної [¹⁴C]-радіоактивності була однорідною серед усіх досліджуваних осіб. <p>Приблизно 53 % дози виводилось із калом і близько 28 % – із сечею протягом 35 днів. Для ідентифікації метаболіту кал та сеча усіх досліджуваних осіб, зібрані протягом до 168 годин, були об'єднані.</p> <ul style="list-style-type: none"> У калі вихідний лікарський засіб був основним пов'язаним із лікарським засобом компонентом, становлячи 14 % дози. M5, M7 (обидва були результатом біотрансформації піперазинового фрагмента) і M10 (метаболіт карбонової кислоти) були найбільш поширеними метаболітами, що становили 3, 4,1 і 2,2% дози відповідно. У калі спостерігався ряд низькорівневих метаболітів (в основному як результат біотрансформації піперазинового фрагмента), однак жоден окремих компонент становив не більше 1,5 % дози. У сечі вихідний лікарський засіб був основним пов'язаним із лікарським засобом компонентом, становлячи 7,7 % дози. Найбільш поширений метаболіт M7 становив 1,8 % дози. Додатково у сечі були виявлені низькорівневі метаболіти (переважно як результат біотрансформації піперазинового фрагмента), однак жоден окремих компонент становив не більше 1 % дози. |

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Лейла Лістер
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Підпис
Каталіна Рохас
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Тереза Веріс
Анна-Марія А.В.

Clinical Trial Report

| | |
|--|--|
| 1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available) | EVRYSDI® |
| 2. Applicant | F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland |
| 3. Manufacturer | F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland |
| 4. Trials conducted: | <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate |
| 1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance (AS). Original (innovative) medicinal product (the molecule is not presented on the Ukrainian market) for treatment of rare disease according item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460. |
| 5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code | Exploratory Assessment of In Vitro Protein Binding of RO7034067 in Plasma Samples of Infants and Older Children. Report No. 1077760. 22 January, 2018. |
| 6. Clinical trial phase | Exploratory Assessment |
| 7. Period of the clinical trial | Study 1: from 1 July 2016 till 1 July 2017. Studies 2 and 3: BP39055: first patient enrolled in Part 1: 19 Oct 2016 BP39056: first patient enrolled in Part 1: 23 Dec 2016 Cut-off date: 9 November 2017 for both studies. |
| 8. Countries where the clinical trial was conducted | Switzerland |
| 9. Number of study participants | Study 1: plasma samples from 75 subjects were collected and screened. Study 2 and 3: According to the protocol, plasma samples were collected from SMA patients during the screening visit of studies BP39056 and BP39055. |
| 10. Goal and secondary objectives of the clinical trial | <u>Objectives</u> In vitro plasma protein binding of RO7034067 was measured in plasma samples from cord blood and plasma samples from non-SMA children from birth to the age of 12 years (study 1), and from SMA patients up to 25 years-old (studies 2 and 3). |
| 11. Design of the clinical trial | Plasma Protein Binding (PPB) of RO7034067 was assessed in vitro on plasma samples of children of various ages in three parallel studies: 1. Study 1: Non-SMA pediatric patients: A study entitled: "Plasma protein binding of SMN2 splicing modifiers – a cross-sectional study in plasma samples of infants and older children" was set up in collaboration with the Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB) to collect pediatric plasma samples in non-SMA patients including cord blood. |

| | |
|---|---|
| | <p>2. Study 2: Plasma protein binding was measured as part of the screening procedure in Type 1 SMA patients aged 1–7 months at screening (BP39056 (Firefish) – cut-off date 9th November 2017).</p> <p>3. Study 3: Plasma protein binding was measured as part of the screening procedure in Type 2 and Type 3 SMA patients aged 2–25 years (BP39055 (Sunfish) – cut-off date 9th November 2017).</p> <p>The extent of protein binding and recovery was calculated using the following equations:</p> $\text{Fraction unbound (\%)} = \frac{C_{\text{buffer compartment}}}{C_{\text{protein compartment}}} \times 100$ $\text{Recovery (\%)} = \frac{C_{\text{protein compartment}} + C_{\text{buffer compartment}}}{C_{\text{protein pre-dialysis}}} \times 100$ <p>where $C_{\text{buffer compartment}}$, $C_{\text{protein compartment}}$ and $C_{\text{protein pre-dialysis}}$ are concentrations of the analyte in the buffer, sample at the end of dialysis, and in the spiked sample before dialysis, respectively.</p> <p>For diluted plasma, a corrected free fraction was calculated using the following equation:</p> $fu = (\alpha \cdot fu') / (1 - [fu' \cdot (1 - \alpha)])$ <p>where fu is the corrected free fraction, fu' is the apparent free fraction, and α is the dilution factor.</p> <p>In addition, mean, standard deviation and coefficient of variation were calculated.</p> <p>The 75 clinical samples of study 1 were tested in nine distinct experiments, while clinical samples of study 2 or 3 were tested in smaller batches, usually one or two samples for experiment.</p> <p>In each experiment, as a control, together with clinical samples, RO7034067 and diazepam were spiked and dialyzed in human adult control plasma (diluted and undiluted) and in rat control plasma.</p> |
| 12. Main inclusion criteria | <p>Study 1. Infants and children between birth and the age of 12 years, of both genders and all ethnic backgrounds, undergoing blood sampling for diagnostic purposes.</p> <p>Study 2 and 3. According to Study protocols BP39055 and BP39056.</p> |
| 13. The investigational medicinal product, method of administration, strength | <p>RO7034067 was dissolved in DMSO to a concentration of 0.1 mg/mL and further diluted with DMSO to a final nominal concentration of 3330 ng/mL. The final concentration of RO7034067 after spiking in plasma diluted with Soerensen buffer (pH 7.4) with a dilution factor of three was 33.3 ng/mL taking into account that the amount of DMSO added was kept constant at 1% of the final sample volume (v/v) of plasma/protein solution.</p> |
| 14. Comparator, dose, method of administration, strength | <p>Diazepam (used to check the integrity of the dialysis experiment) was dissolved in DMSO to a concentration of 1 mg/mL and further diluted with DMSO to a final nominal concentration of 16700 ng/mL. The final concentration in plasma samples was 167 ng/mL.</p> |

| | |
|--|---|
| 15. Concomitant therapy | Not applicable. |
| 16. Efficacy evaluation criteria | <p>The equilibrium dialysis procedure was adapted to the low volume of samples available and applied to the three studies.</p> <p>Each dialysis study was conducted in triplicates using plasma or diluted plasma (1:3). Before use, the pH of the plasma was checked and, if necessary, adjusted to pH 7.4 with diluted phosphoric acid or diluted sodium hydroxide.</p> <p>The concentrations of RO7034067 and diazepam were quantified in each plasma and buffer compartment by LC-MS/MS. The lower limit of quantification was 0.250 ng/mL for RO7034067. The calibration range was from 0.250 ng/mL to 250 ng/mL for RO7034067.</p> <p>For these investigations, the following acceptance criteria were used as indicative information but were not considered as criteria to reject a run. The back-calculated concentrations should preferably not differ from the nominal concentrations by more than 15% for calibrators and quality control samples, and 20% for lower limit of quantitation (LLOQ) level.</p> |
| 17. Safety evaluation criteria | Not applicable |
| 18. Statistical methods | <p>Per protocol of study 1, a linear regression model</p> $y_i = \alpha + \beta_1 \times \text{age}_i + \varepsilon_i$ <p>was considered, where y_i denotes the logarithm of FU [%] (as measure for PPB) of patient i, and ε_i is the residual error which is assumed to be independent and normally distributed with mean 0 and variance σ^2.</p> <p>In order to enable an integrated assessment of all FU values across all studies, the data from study 1 was combined with the FU data obtained from studies BP39055 (study 3, 'Sunfish', age 2–25 years) and BP39056 (study 2, 'Firefish', children 1–7 months at screening).</p> <p>The linear model</p> $y_{k,i} = \alpha + \tau_k + \beta \cdot \text{age}_i + \gamma \cdot \tau_k \times \text{age}_i + \varepsilon_i$ <p>was applied to the combined data, where $y_{k,i}$ denotes the logarithm of <i>standardized</i> FU[%] of patient i in Study k, τ is a factor for 'Study' and $\tau \times \text{age}$ is the interaction term.</p> <p>Again, ε_i denotes the residual error which is assumed to be independent and normally distributed with mean 0 and variance σ^2.</p> |
| 19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.) | <p>In study 1, four cohorts were defined as per protocol in addition to the cord blood samples: cohort I (0–6 months), cohort II (6 month–1 year), cohort III (1–2 years) and cohort IV (2–12 years).</p> <p>In studies 2 and 3, Type I SMA patients 1–7 months of age at screening (study BP39056) and Type II and III SMA patients 2–25 years of age (BP39055).</p> |
| 20. Efficacy results | <p>In study 1, the overall fu% mean value was 9.7% (SD 2.8). In plasma collected from babies of cohort I (0–6 months), cohort II (6 month–1 year), cohort III (1–2 years) and cohort IV (2–12 years) mean fu% was 11.3 (SD 3.2), 11.4 (SD 1.2), 10.4 (SD 1.9), and 8.0 (SD 1.7)</p> |

| | |
|--------------------|--|
| | <p>respectively. In previous experiments a free fraction of 11% was measured in adult plasma (RDR1066030).</p> <p>Results of study 1 have been also analyzed together with data generated in study 2 and 3. There was no statistically significant age effect on FU [%] at the $\alpha = 0.05$ level for the pooled data set of studies 1, 2 and 3, based on all data available to date.</p> <p>Total protein and albumin concentrations were measured in 52 subjects of study 1, when a sufficient volume of sample was available. A strong association between fu of RO7034067 and albumin or total protein concentration was not observed.</p> <p>Diazepam protein binding was measured as additional control of the dialysis experiment. In diluted control plasma fu% of diazepam was considerably lower than in undiluted plasma, the same effect was not observed for RO7034067.</p> <p>An association between fu% of diazepam and fu% of RO7034067 was not observed. In subjects where a significantly higher fu% of diazepam was measured, fu% of RO7034067 did not follow the same trend.</p> |
| 21. Safety results | - |
| 22. Conclusion | <p>Based on protein binding measured in human plasma from cord blood, neonates and children (non-SMA and type I, II, and III SMA patients), there is no age dependency of RO7034067 plasma protein binding.</p> |

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas

Звіт про клінічне випробування

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ЕВРІСДІ (EVRYSDI®) |
| 2. Заявник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія |
| 3. Виробник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина (ДР). Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісного захворювання згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460. |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Пошукова оцінка <i>in vitro</i> зв'язування з білком RO7034067 у зразках плазми немовлят та інших дітей. Звіт № 1077760. 22 січня 2018 року. |
| 6. Фаза клінічного випробування | Пошукова оцінка |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Дослідження 1: з 1 липня 2016 року по 1 липня 2017 року. Дослідження 2 і 3: ВР39055: перший пацієнт, включений у частину 1: 19 жовтня 2016 року ВР39056: перший пацієнт, включений у частину 1: 23 грудня 2016 року Дата завершення збору даних: 9 листопада 2017 року для обох досліджень. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Швейцарія |
| 9. Кількість досліджуваних | Дослідження 1: зразки плазми крові 75 осіб були зібрані та перевірені. Дослідження 2 і 3: відповідно до протоколу зразки плазми крові були зібрані у пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією (СМА) під час скринінгового візиту досліджень ВР39056 і ВР39055. |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <u>Цілі</u> Зв'язування з білками плазми RO7034067 <i>in vitro</i> вимірювалось у зразках плазми крові з пуповинної крові та плазми крові дітей без СМА від народження до віку 12 років (дослідження 1) і дітей із СМА віком до 25 років (дослідження 2 і 3). |

Терешко В.Р.

Власенко Т.В.

11. Дизайн клінічного випробування

Зв'язування з білками плазми RO7034067 оцінювалось *in vitro* в зразках плазми крові осіб різного віку в трьох паралельних дослідженнях:

1. Дослідження 1: діти без СМА: дослідження за назвою: «Зв'язування з білками плазми модифікаторів сплайсингу SMN2 – одномоментне дослідження в зразках плазми крові немовлят та дітей старшого віку» проводилось при співпраці з Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB) з метою збору зразків плазми крові у дітей без СМА, у тому числі зразки пуповинної крові.

2. Дослідження 2: Зв'язування з білками плазми визначалось як частина процедури скринінгу у пацієнтів із СМА 1 типу віком 1–7 місяців на момент скринінгу (BP39056 (Firefish) – дата завершення збору даних 9 листопада 2017 року).

3. Дослідження 3: Зв'язування з білками плазми визначалось як частина процедури скринінгу у пацієнтів із СМА 2 та 3 типу віком 2–25 років (BP39055 (Sunfish) – дата завершення збору даних 9 листопада 2017 року).

Ступінь зв'язування з білками та виведення обчислювались за допомогою наступних рівнянь:

$$\text{Незв'язана фракція (\%)} = \frac{C_{\text{буферного компартменту}}}{C_{\text{білкового компартменту}}} \times 100$$

$$\text{Виведення (\%)} = \frac{C_{\text{білкового компартменту}} + C_{\text{буферного компартменту}}}{C_{\text{білка преіаліз}}} \times 100$$

де $C_{\text{буферного компартменту}}$, $C_{\text{білкового компартменту}}$ і $C_{\text{білка преіаліз}}$ є концентраціями аналіту в буфері, зразку в кінці діалізу і в зразку до діалізу з додаванням сполуки, що визначалася, відповідно.

Для розведеної плазми відкоригована вільна фракція була обчислена за допомогою наступного рівняння:

$$f_u = (\alpha \cdot f_u') / (1 - [f_u' \cdot (1 - \alpha)])$$

де f_u є відкоригованою вільною фракцією, f_u' є очевидною вільною фракцією і α є коефіцієнтом розведення.

Окрім того були обчислені середнє значення, стандартне відхилення та коефіцієнт варіації.

75 клінічних зразків дослідження 1 вивчалися в 9 окремих експериментах, при цьому клінічні зразки досліджень 2 або 3 вивчалися в менших серіях, зазвичай один або два зразки для експерименту.

У кожному експерименті, у якості контролю, разом із клінічними зразками, RO7034067 і діазепам були введені та діалізовані у контрольній плазмі дорослих осіб (розведені і нерозведені) та у контрольній плазмі шурів.

Александр Віршич
Дмитро Мисюк Т.В.

| | |
|---|--|
| 12. Основні критерії включення | <p>Дослідження 1. Немовлята та діти віком від народження до 12 років обох статей та усіх етнічних груп, яким проводився забір крові з діагностичною метою.</p> <p>Дослідження 2 і 3. Відповідно до протоколів досліджень ВР39055 і ВР39056.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>RO7034067 розводився в диметилсульфоксиді (DMSO) до концентрації 0,1 мг/мл і далі розводився за допомогою DMSO до заключної номінальної концентрації 3330 нг/мл. Заключна концентрація RO7034067 після введення в плазму, розведена за допомогою буфера Soerensen (pH 7,4) із коефіцієнтом розчинення, що дорівнював трьом, становила 33,3 нг/мл, враховуючи, що кількість доданого DMSO утримувалось на стабільному рівні 1% заключного об'єму зразку (співвідношення за об'ємом) розчину плазма/білок.</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p>Діазепам (використовувався для перевірки цілісності експерименту діалізу) був розведений у DMSO до концентрації 1 мг/мл і далі розводився DMSO до заключної номінальної концентрації 16700 нг/мл. Заключна концентрація у зразках плазми становила 167 нг/мл.</p> |
| 15. Супутня терапія | Не застосовно. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Процедура рівноважного діалізу була адаптована до низького об'єму наявних зразків і застосовна до трьох досліджень.</p> <p>Кожне дослідження діалізу проводилось у трьох повторах із застосуванням плазми або розведеної плазми (1:3). Перед застосуванням перевірялось рН плазми і за потреби рН 7,4 було відкориговано розведеною фосфорною кислотою або розведеним гідроксидом натрію.</p> <p>Концентрації RO7034067 і діазепаму визначалась кількісно в кожному компартменті плазми та буфера за допомогою методу рідинної хроматографії з мас-спектрометрією/мас-спектрометрії. Нижня межа кількісного визначення становила 0,250 нг/мл для RO7034067. Діапазон калібрування становив від 0,250 нг/мл до 250 нг/мл для RO7034067.</p> <p>Для цих досліджень застосовувалися наступні критерії прийнятності у якості орієнтовної інформації, однак не вважались критеріями для відхилення серії випробувань. Концентрації, розраховані за результатами вимірювань, переважно не повинні відрізнятися від номінальних концентрацій більше ніж на 15 % для калібраторів та зразків контролю якості, і 20 % для нижньої межі кількісного визначення.</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Не застосовно. |
| 18. Статистичні методи | <p>Згідно протоколу дослідження 1 використовувалась модель лінійної регресії</p> $y_i = \alpha + \beta_1 \times age_i + \varepsilon_i$ |

Тереза Віршич

Д-р А. Мисюк С.В.

| | |
|---|--|
| | <p>де u_i означає логарифм FU [%] (як міра для зв'язування з білками плазми) пацієнта i, і ε_i є залишковою помилкою, яка вважається незалежною і нормально розподіленою із середнім 0 та розбіжністю σ^2.</p> <p>З метою можливості інтегрованої оцінки усіх значень FU в усіх дослідженнях дані, отримані в дослідженні 1, були об'єднані з даними FU, отриманими в дослідженнях BP39055 (дослідження 3, «Sunfish», вік 2–25 років) і BP39056 (дослідження 2, «Firefish», діти віком 1–7 місяців при скринінгу).</p> <p>Лінійна модель</p> $u_{k,i} = \alpha + \tau_k + \beta \cdot \text{age}_i + \gamma \cdot \tau_k \times \text{age}_i + \varepsilon_i$ <p>була застосована для об'єднаних даних, де $u_{k,i}$ означає логарифм стандартизованого FU [%] пацієнта i в дослідженні k, τ є коефіцієнтом для «дослідження» і $\tau \times \text{вік}$ є ефектом взаємодії. І знову ε_i є залишковою помилкою, що вважається незалежною та нормально розподіленою із середнім 0 та розбіжністю σ^2.</p> |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | <p>У дослідженні 1 були визначені чотири когорти за протоколом додатково до зразків пуповинної крові: когорта I (0–6 місяців), когорта II (6 місяців–1 рік), когорта III (1–2 роки) і когорта IV (2–12 років).</p> <p>У дослідженнях 2 і 3 пацієнти із СМА I типу віком 1–7 місяців на момент скринінгу (дослідження BP39056) і пацієнти із СМА II і III типу віком 2–25 років (BP39055).</p> |
| 20. Результати ефективності | <p>У дослідженні 1 загальне fu% середнє значення становило 9,7 % (стандартне відхилення 2,8). У плазмі крові дітей когорти I (0–6 місяців), когорти II (6 місяців–1 рік), когорти III (1–2 роки) і когорти IV (2–12 роки) середнє fu% становило 11,3 (стандартне відхилення 3,2), 11,4 (стандартне відхилення 1,2), 10,4 (стандартне відхилення 1,9) і 8 (стандартне відхилення 1,7) відповідно. У попередніх експериментах вільна фракція 11 % вимірювалась у плазмі крові дорослих (RDR1066030).</p> <p>Результати дослідження 1 також аналізувались разом із даними, отриманими у дослідженнях 2 і 3. Не спостерігалось статистично значимого впливу віку на FU [%] при $\alpha = 0,05$ для об'єднаних даних, отриманих у дослідженнях 1, 2 і 3, на підставі усіх наявних на сьогодні даних.</p> <p>Концентрації загального білка та альбуміну визначались у 52 досліджуваних осіб у дослідженні 1, коли був наявний достатній об'єм зразку. Не спостерігався сильний зв'язок між fu RO7034067 і концентрацією альбуміну або загального білку.</p> <p>Зв'язування діазепаму білками визначалось як додатковий контроль експерименту з діалізом. У розведеному контролі плазми fu% діазепаму вважався меншим ніж у нерозведеній плазмі, аналогічний ефект не спостерігався для RO7034067.</p> |

Тетяна Вірська

Dr. Tetiana V. V.

| | |
|---------------------------|---|
| | Зв'язок між fu% діазепаму та fu% RO7034067 не спостерігався. У осіб, у яких fu% діазепаму був суттєво вищим, fu% RO7034067 не демонстрував аналогічної тенденції. |
| 21. Результати безпеки | - |
| 22. Висновок (заключення) | На підставі зв'язування з білком, визначеного в плазмі пуповинної крові людини, немовлят і дітей (без СМА та пацієнтів із СМА I, II і III типу) не спостерігалось залежності від віку для зв'язування RO7034067 з білками плазми. |

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Лейла Лістер
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Підпис
Каталіна Рохас
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Тереза Вірнік

Dr. A. Sussan J. B.

Clinical Trial Report

| | |
|---|--|
| 1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available) | EVRYSDI® |
| 2. Applicant | F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland |
| 3. Manufacturer | F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland |
| 4. Trials conducted: | <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate |
| 1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance (AS). Original (innovative) medicinal product (the molecule is not presented on the Ukrainian market) for treatment of rare disease according item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460. |
| 5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code | Population Pharmacokinetics, and Pharmacokinetic-Pharmacodynamics Analyses of Risdiplam for Studies BP29840, BP39054, BP39055, BP39056 and BP41361 in Healthy Subjects or Patients with Spinal Muscular Atrophy. Report No. 1102770. June 2020. |
| 6. Clinical trial phase | - |
| 7. Period of the clinical trial | Version 0.1: 25 May 2020 Final: 12 June 2020 |
| 8. Countries where the clinical trial was conducted | F.Hoffmann-La Roche Ltd |
| 9. Number of study participants | A total of 10,222 plasma risdiplam concentrations collected from 525 subjects (61 healthy subjects and 464 SMA patients) participating in either of the five clinical studies BP29840, BP39054, BP39055, BP39056 or BP41361 were included in the population PK modelling. |
| 10. Goal and secondary objectives of the clinical trial | The objective of this work was to describe risdiplam PK and PKPD relationship in SMA patients who participated in Studies BP39054, BP39055 and BP39056 and specially to: <ul style="list-style-type: none"> - Develop a population PK model using risdiplam plasma concentration data (starting from the reference PPK model developed for the data set available as of 24th of April 2019). - Derive secondary PK parameters (AUC_{0-24h}, C_{max} and C_{av}) of individual patients for investigation of PKPD analysis and exposure-efficacy and -safety analyses. - Explore PKPD relationship between risdiplam PK and the pharmacodynamics markers SMN protein and SMN2 mRNA. |
| 11. Design of the clinical trial | Not applicable. |
| 12. Main inclusion criteria | Population PK Modelling |

| | |
|---|---|
| | <p>All patients with at least one observation with adequate dosing and sample collection information were included in the analysis.</p> <p><u>Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Analysis</u></p> <p>All patients with sufficient risdiplam dosing history and at least one adequately documented and quantifiable sample collection for SMN protein and SMN2 mRNA were included in the analyses.</p> |
| 13. The investigational medicinal product, method of administration, strength | <p>Risdiplam.</p> <p>Oral, once daily administration.</p> <p>Dosage according to Clinical Study Protocols BP29840, BP39054, BP39055, BP39056 and BP41361.</p> |
| 14. Comparator, dose, method of administration, strength | Not applicable. |
| 15. Concomitant therapy | Not applicable. |
| 16. Efficacy evaluation criteria | Not applicable. |
| 17. Safety evaluation criteria | Not applicable |
| 18. Statistical methods | <p>Statistical assumptions inherent in the employed methodology, NONMEM. NONMEM version 7.4 and FOCE-I estimation method were used throughout the analysis.</p> <p>The population PK model previously developed on a total of 3478 PK observations from venous and capillary blood from 151 SMA patients and healthy volunteers available as of 24th of April 2019 served as the reference population PK model. The reference model comprises a three transit compartment absorption model connected to a systemic linear two-compartmental PK model. Inter-individual variability (IIV) was estimated for the absorption transit rate (k_{tr}), the apparent clearance (CL/F) and the apparent central volume of distribution (V_c/F). Proportional residual errors were separately estimated for venous and capillary samples. Time-varying body weight (power model structure with estimated allometric exponents) and age (maturation function with sigmoid model structure) were included as covariates of the model. The reference model was applied to the new data set and the parameter estimates, precisions, shrinkage, goodness-of-fit plots (GOFs) and prediction-corrected visual predictive check (pc-VPC) were reviewed to examine adequacy of the model to the new data set. Covariate analysis was performed by 2 steps starting with bootstrap generalized additive modelling (GAM) followed by stepwise covariate analysis. Upon covariate analysis, the selected final PK model was used for estimation of secondary PK parameters for PKPD analysis for the pharmacodynamic (PD) marker SMN protein, exposure-efficacy and -safety analysis. The other PD marker SMN2mRNA (i.e.: SMN2FL mRNA and SMNΔ7 mRNA) were analyzed for relationships with time-matched plasma risdiplam concentrations. For SMN2 mRNA, a direct PKPD model was developed.</p> |

| | |
|--|---|
| 19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.) | The demographics of 527 subjects, consisting of 61 healthy subjects (BP29840 and BP41361) and 466 SMA patients (BP39054, BP39055 and BP39056) were included in the population PK analysis. |
| 20. Efficacy results | <p>A total of 10,222 plasma risdiplam concentrations collected from 525 subjects (61 healthy subjects and 464 SMA patients) participating in either of the five clinical studies BP29840, BP39054, BP39055, BP39056 or BP41361 were included in the population PK modelling. The reference model was considered adequate to this new data set, confirmed by good precision of parameter estimates, no obvious bias in GOFs and satisfactory pc-VPC. In addition to the body weight and the maturation effects already accounted for in the base model, the covariate analysis identified healthy subject on CL/F as the only additional statistically significant and clinically relevant covariate (52.4% higher CL/F than SMA patients) and this was included in the final PK model. The estimated AUC_{0-24h} using the post-hoc PK parameters of the final PK model was approximately 2000 ng•h/mL (range of mean values per study: 1740–2070 ng•h/mL) in SMA patients between 2m and 61y with body weight range from 4.1 to 109 kg across the therapeutic studies, BP39054, BP39055 and BP39056.</p> <p>Graphical PKPD analysis showed exposure-dependent increase in SMN protein of approximately 2-fold in average at the pivotal dose. No obvious differences in PK-SMN protein relationship was seen among types of SMA nor with versus without previous treatment. The SMN2FL mRNA and SMN2Δ7 mRNA were positively and negatively correlated with plasma risdiplam concentrations, respectively.</p> |
| 21. Safety results | - |
| 22. Conclusion | <p>The population PK modelling indicated that the selected dosing regimen with 0.2 mg/kg for patients <2 years, 0.25 mg/kg for patients \geq2 years with a body weight of <20 kg, and 5 mg for patients \geq2 years with a body weight \geq20 kg achieves the targeted mean exposure of an AUC_{0-24h} of approximately 2000 ng•h/mL.</p> <p>PKPD analyses show that risdiplam exposure is correlated with changes on SMN2 mRNA splicing and subsequent production of functional SMN protein.</p> |

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas

Звіт про клінічне випробування

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ЕВРІСДІ (EVRYSDI®) |
| 2. Заявник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія |
| 3. Виробник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина (ДР). Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісного захворювання згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460. |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Аналіз популяційної фармакокінетики та фармакодинаміки риздипламу для досліджень ВР29840, ВР39054, ВР39055, ВР39056 і ВР41361 у здорових осіб або пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією. Звіт № 1102770. Червень 2020 року. |
| 6. Фаза клінічного випробування | - |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Версія 0,1: 25 травня 2020 року Завершення: 12 червня 2020 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд |
| 9. Кількість досліджуваних | Загалом 10 222 концентрацій риздипламу в плазмі крові були зібрані від 525 осіб (61 здорових осіб і 464 пацієнтів зі СМА), які брали участь у п'яти клінічних дослідженнях ВР29840, ВР39054, ВР39055, ВР39056 або ВР41361 були включені в популяційне ФК моделювання. |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Метою цієї роботи було описати ФК риздипламу та зв'язок ФК-ФД у пацієнтів зі СМА, які брали участь у дослідженнях ВР39054, ВР39055 та ВР39056 і зокрема: - розробити популяційну ФК модель за допомогою даних концентрації риздипламу в плазмі крові (починаючи з референтної популяційної ФК моделі, розробленої для даних, наявних на 24 квітня 2019 року). |

Александр Вірніш

Дмитро Іванович І.В.

| | |
|---|--|
| | <p>- отримати вторинні ФК параметри (AUC_{0-24h}, C_{max} і C_{av}) для окремих пацієнтів для вивчення аналізу ФК і ФД та аналізу експозиції, ефективності та безпеки.</p> <p>- вивчити зв'язок ФК і ФД між ФК рисдипламу та фармакодинамічними маркерами білок SMN і мРНК SMN2.</p> |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Не застосовно. |
| 12. Основні критерії включення | <p><u>Популяційне ФК моделювання</u> В аналіз були включені усі пацієнти із щонайменше одним спостереженням з інформацією про належне дозування та збір зразків.</p> <p><u>Аналіз фармакокінетики та фармакодинаміки</u> В аналіз були включені усі пацієнти з достатньою історією дозування рисдипламу та щонайменше одним належним чином задокументованим і кількісно вимірювальним для білка SMN і мРНК SMN2.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Рисдиплам. Перорально один раз на добу. Дозування за протоколами клінічних досліджень BP29840, BP39054, BP39055, BP39056 та BP41361.</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Не застосовно. |
| 15. Супутня терапія | Не застосовно. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Не застосовно. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Не застосовно. |
| 18. Статистичні методи | <p>Статистичні припущення, властиві для застосованої методології, тобто NONMEM. В ході аналізу використовувались NONMEM версії 7.4 і метод оцінки FOCE-I.</p> <p>Популяційна ФК модель, раніше розроблена загалом на основі даних 3478 ФК спостережень з венозної та капілярної крові 151 пацієнта зі СМА і здорових добровольців, наявних на 24 квітня 2019 року, що слугували референтною популяційною ФК моделлю. Референтна модель складалась із трьохкомпаратментної транзитної моделі абсорбції, пов'язаної із системною лінійною двохкомпаратментною ФК моделлю. Міжіндивідуальна варіабельність (IIV) була розрахована для швидкості транзитної абсорбції (k_{tr}), очевидного кліренсу (CL/F) і очевидного центрального об'єму розподілу (V_c/F). Пропорційні залишкові помилки були розраховані окремо для зразків венозної та капілярної крові. Залежна від часу маса тіла (структура моделі потужності з розрахунковими алометричними показниками) і вік (функція дозрівання із сигмоїдальною структурою моделі) були включені як коваріати моделі. Референтна модель була застосована для нового набору даних і розрахованих параметрів,</p> |

Сергій Віталій
Др. мед. наук А.В.

| | |
|--|---|
| | <p>точності, усадки, графіки критерію адекватності (GOFs) і оцінка скоригованої за прогнозом прогностичної здатності моделі (pc-VPC) були проаналізовані на предмет адекватності моделі до нового набору даних. Аналіз коваріат був виконаний за допомогою 2 етапів, починаючи з побудови бутстреп генералізованої адитивної моделі (GAM) із наступним проведенням покрокового коваріаційного аналізу. Після коваріаційного аналізу вибрана заключна ФК модель використовувалася для обчислення вторинних ФК параметрів для аналізу ФК та ФД для фармакодинамічного (ФД) маркера білка SMN, аналізу експозиція–ефективність і аналізу безпеки. Інший маркер ФД мРНК SMN2 (тобто: мРНК SMN2FL і мРНК SMNΔ7) аналізувався на предмет зв'язку з узгодженими за часом концентраціями ридипламу в плазмі крові. Для мРНК SMN2 була розроблена безпосередня модель ФК і ФД.</p> |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>Демографічні дані для 527 осіб, що склалися із 61 здорових осіб (BP29840 і BP41361) та 466 пацієнтів зі СМА (BP39054, BP39055 і BP39056) були включені у популяційний ФК аналіз.</p> |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p>Загалом 10 222 концентрацій ридипламу в плазмі крові були зібрані у 525 осіб (61 здорова особа та 464 пацієнта зі СМА), які брали участь у п'яти клінічних дослідженнях BP29840, BP39054, BP39055, BP39056 та BP41361, були включені у популяційне ФК моделювання. Референтна модель вважалась адекватною для цього нового набору даних, що підтверджується хорошою точністю оцінки параметрів, відсутністю очевидних систематичних помилок у GOFs і задовільним pc-VPC. Окрім впливу маси тіла та ефекту дозрівання, які вже враховані в базовій моделі, коваріаційний аналіз ідентифікував здорову особу на CL/F як єдину додаткову статистично достовірну і клінічно значиму коваріату (на 52,4 % вищу CL/F ніж у пацієнтів зі СМА) і це було включено в заключну ФК модель. Розрахункова AUC_{0-24h} за допомогою апостеріорних ФК параметрів заключної ФК моделі становила 2000 нг•год/мл (діапазон середніх значень у дослідженні: 1740–2070 нг•год/мл) у пацієнтів зі СМА віком від 2 місяців до 61 року з діапазоном маси тіла від 4,1 до 109 кг в терапевтичних дослідженнях BP39054, BP39055 і BP39056.</p> <p>Графічний ФК і ФД аналіз показав залежне від експозиції збільшення білка SMN приблизно вдвічі в середньому при застосуванні основної дози. Не спостерігалось жодних очевидних відмінностей для зв'язку ФК-білок SMN при різних типах СМА, а також у порівнянні без попереднього лікування. мРНК SMN2FL і мРНК SMNΔ7 позитивно та негативно корелювали з концентраціями ридипламу в плазмі крові відповідно.</p> |
| <p>21. Результати безпеки</p> | <p>-</p> |

Александр Вірніков
Доктор медичн. наук Ю.В.

| | |
|---------------------------|--|
| 22. Висновок (заключення) | <p>Популяційне ФК моделювання свідчить про те, що обраний режим дозування 0,2 мг/кг для пацієнтів віком < 2 років, 0,25 мг/кг для пацієнтів віком ≥ 2 років із масою тіла < 20 кг, і 5 мг для пацієнтів віком ≥ 2 років із масою тіла ≥ 20 кг забезпечує цільову середню експозицію AUC_{0-24h} приблизно 2000 нг•год/мл.</p> <p>Аналіз ФК і ФД показав, що експозиція ризидипламу корелює зі змінами сплайсингу мРНК SMN2 і подальшим виробленням функціонального білка SMN.</p> |
|---------------------------|--|

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Лейла Лістер
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Підпис
Каталіна Рохас
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Андреас Бреннер
Dr. med. Dr. phil. h.c. Dr. med. h.c.

Clinical Trial Report

| | |
|---|---|
| 1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available) | EVRYSDI® |
| 2. Applicant | F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland |
| 3. Manufacturer | F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland |
| 4. Trials conducted: | <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate |
| 1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance (AS). Original (innovative) medicinal product (the molecule is not presented on the Ukrainian market) for treatment of rare disease according item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460. |
| 5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code | Protocol No. BP39055 (SUNFISH). A Two-Part Seamless, Multi-Center, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients. Primary CSR, Report No. 1099250. February, 2020 Update CSR, Report No. 1101749. June, 2020. |
| 6. Clinical trial phase | Phase II/III |
| 7. Period of the clinical trial | First Patient Enrolled in Part 1: 19 Oct 2016 Last Patient Enrolled in Part 1: 06 Jul 2017 First Patient Enrolled in Part 2: 09 Oct 2017 Last Patient Enrolled in Part 2: 04 Sep 2018 Clinical cut-off date (CCOD): 15 Jan 2020 |
| 8. Countries where the clinical trial was conducted | Part 1: 5 investigational sites across 4 countries (Italy [2], Germany [1], France [1], Belgium [1]). Part 2: 42 investigational sites across 14 countries (Japan [10], France [5], Italy [5], Spain [4], Belgium [3], Canada [3], Poland [3], China [2], US [2], Brazil [1], Croatia [1], Russia [1], Serbia [1], Turkey [1]). |
| 9. Number of study participants | Part 1 (2:1 active placebo): planned: minimum of 36 patients; actual: 51 patients (35 initially to risdiplam; 16 to placebo). Part 2 (2:1 active placebo): planned: 168 patients; actual: 180 patients (120 to risdiplam; 60 to placebo). |
| 10. Goal and secondary objectives of the clinical trial | Primary objectives of the study: <u>Part 1</u> |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>To evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of risdiplam in patients with Type 2 and Type 3 (ambulant or non-ambulant) SMA, and to select the dose for Part 2 of the study.</p> <p>Part 2 To evaluate the efficacy of risdiplam compared with placebo in terms of motor function in patients with Type 2 SMA and non-ambulant Type 3 SMA, as assessed by the change from baseline in the total score of the Motor Function Measure (MFM) at 12 months.</p> <p>Secondary objectives for Part 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To investigate the PK/PD relationship of risdiplam by PK/PD modeling (PD to include SMN2 mRNA and SMN protein). - To investigate the efficacy of 12-month treatment with risdiplam in terms of motor function as assessed by the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE), Revised Upper Limb Module (RULM), and responder analyses of the MFM. - To investigate the efficacy of 12-month treatment with risdiplam in terms of respiratory function as assessed by Sniff Nasal Inspiratory Pressure (SNIP) and, in patients aged 6 years and older, by maximal inspiratory pressure (MIP), maximal expiratory pressure (MEP), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1), and peak cough flow (PCF). - To investigate the proportion of patients who experience a pre-specified disease-related adverse event by Month 12. - To investigate the efficacy of 12-month treatment with risdiplam in terms of global health status as assessed by the Clinical Global Impression of Change (CGI-C). - To investigate the efficacy of 12-month treatment with risdiplam in terms of patient-reported and caregiver-reported independence, as measured by the SMA Independence Scale (SMAIS). - To investigate the safety and tolerability of risdiplam treatment. |
| 11. Design of the clinical trial | <p>Study BP39055 is a two-part, seamless, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability, PK, and PD of risdiplam in patients with Type 2 and Type 3 SMA.</p> <p>Part 1 is a double-blind, placebo-controlled, randomized (2:1 risdiplam : placebo), dose-finding study in patients with Type 2 and Type 3 (ambulant and non-ambulant) SMA.</p> <p>Part 2 was designed to investigate the efficacy and safety of risdiplam over a 24-month treatment period, in patients aged 2–25 years with Type 2 and non-ambulant Type 3 SMA.</p> |
| 12. Main inclusion criteria | <p>Confirmed diagnosis of 5q-autosomal recessive SMA. Patients with Type 2 and Type 3 SMA aged 2–25 years.</p> |

| | |
|---|---|
| | Ambulant and non-ambulant patients were included in Part 1. Part 2 includes non-ambulant, with ability to sit independently, patients only. |
| 13. The investigational medicinal product, method of administration, strength | <p>Risdiplam.</p> <p>Oral, once daily administration.</p> <p>Part 1 initial doses: 0.02, 0.05, 0.25 mg/kg (2–11 year old patients), and 3 and 5 mg (12–25 year old patients).</p> <p>Patients in Part 1 switched to the pivotal dose after the dose selection decision: 5 mg (BW \geq 20 kg) and 0.25 mg/kg (BW < 20 kg). The pivotal dose was used in Part 2.</p> |
| 14. Comparator, dose, method of administration, strength | <p>Matching placebo oral solution.</p> <p>Oral, once daily administration.</p> |
| 15. Concomitant therapy | <p>In Part 1, all 51 patients received concomitant medications. Thirty one patients (60.8%) received salbutamol, and 3 patients (5.9%) received magnesium. Apart from these typical medications given to Type 2 and 3 SMA patients, agents administered for the eye examination (e.g., tropicamide [51 patients], phenylephrine [3 patients]), homeopathic nos (4 patients), the majority of other concomitant medications were reported in 1–2 patients.</p> <p>In Part 2, 113 patients (94.2%) in the risdiplam arm and 57 patients (95.0%) in the placebo arm received concomitant medications. The most frequently reported concomitant medication was budesonide (RIS: 9.2%, PLB: 16.7%), followed by tropicamide (RIS: 15.0%; PLB: 6.7%) and cyclopentolate (RIS: 6.7%; PLB: 10.0%). Salbutamol was taken by 7.5% of patients in the risdiplam arm and 10.0% of patients in the placebo arm. Sixteen patients (13.3%) in the risdiplam arm and 13 patients (21.7%) patients in the placebo arm received sodium chloride supplementation for different reasons. Apart from amoxicillin antibiotics, paracetamol and ibuprofen, all other concomitant medications were reported in fewer than 10% of patients in both treatment arms.</p> |
| 16. Efficacy evaluation criteria | <p>Exploratory efficacy outcomes measures for Part 1 were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Motor Function <ul style="list-style-type: none"> - Motor Function Measure-32 item version (MFM32); - Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE); - Revised Upper Limb Module (RULM) • Respiratory Function <ul style="list-style-type: none"> - Forced vital capacity (FVC); - Forced expiratory volume in the first second (FEV1); - Peak cough flow (PCF); - Sniff nasal inspiratory pressure (SNIP); • Disease-related Adverse Events (AEs) • PedsQL 4.0 Generic Core scale; PedsQL 3.0 Neuromuscular module (up to 12 months, Week 52 visit only) <p>Efficacy outcome measures for Part 2 were:</p> |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Motor Function - MFM32; HFMSE; RULM • Respiratory Function - FVC; FEV1; PCF; SNIP; maximal inspiratory pressure (MIP); maximal expiratory pressure (MEP) • Disease-related Adverse Events (AEs) • Clinical Global Impression of Change (CGI-C) • SMA Independence Scale (SMAIS) • Taste assessment <p>PK and PD (mRNA and SMN protein in blood) analyses will be reported in a separate PK-PD report.</p> |
| 17. Safety evaluation criteria | <p>Safety assessments consisted of monitoring and recording AEs, including serious AEs (SAEs); laboratory assessments, electrocardiograms (ECGs), vital signs, ophthalmological, neurological and anthropometric examinations, Tanner staging, suicidal ideation behavior and attempts (C-SSRS) and nutrition.</p> |
| 18. Statistical methods | <p>For Part 1, exploratory efficacy analyses (except disease related AEs) are mainly based on the all exposure to risdiplam treatment period using an adjusted baseline (defined as the last measurement prior to the first dose of risdiplam treatment at any dose). Efficacy data are summarized descriptively by time point, for the overall population and by patient age group (2–11 and 12–25 years).</p> <p>For Part 2, the primary analysis was the Mixed Model Repeated Measure (MMRM) analysis performed on the change from baseline in the total MFM32 score using all data collected to 12 months. To adjust for multiple testing in the comparison of risdiplam versus placebo for the primary and the six key secondary efficacy endpoints a hierarchical testing was performed.</p> <p>All available safety data up to the CCOD are summarized.</p> |
| 19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.) | <p>The patient population of this study consisted of pediatric and adult patients (2–25 years) with SMA.</p> <p>In Part 1, 27 patients (53%) were female. At screening, the median age of all patients was 7.0 years (range: 2–24 years); 20 patients (39%) were 12 years or older. The majority of the population were White (48 patients [94.1%]), and of non-Hispanic or Latino ethnicity (50 patients [98.0%]).</p> <p>In Part 2, 91 patients (50.6%) were female. At screening, the median age of all patients was 9.0 years (range: 2–25 years); 68 patients (37.8%) were 12 years or older. The majority of the population were White (RIS: 66.7%; PLB: 68.3%), and of non-Hispanic or Latino ethnicity (95.0% in each arm).</p> |
| 20. Efficacy results | <p><u>Part 1</u></p> <p>Part 1 of the study clearly demonstrated that the clinically meaningful improvements in motor function with risdiplam treatment</p> |

observed at Month 12 were maintained or improved upon at Month 24, as assessed by two different measures of motor function, the MFM32 and the RULM. Improvements were observed independent of motor function baseline score, duration of disease, and age. Importantly, for patients with later onset SMA, benefit can be seen both as improvement of motor function, as well as stabilization. The data from Part 1 show improvement or stabilization in motor function from baseline to Month 24 with risdiplam treatment across this broad Type 2 and ambulant and non-ambulant Type 3 SMA population.

For Part 1 of this study, all efficacy endpoints are exploratory. Key efficacy findings from Part 1 of Study BP39055 (SUNFISH) at Month 12 are described in the previous interim CSR (Report No. 1088216, July 2019); efficacy findings from Month 24 are summarized below.

- The mean (SD) change from baseline in MFM32 total score (n=43, excludes patients who performed the MFM20 at any time point) following 24 months on treatment was 2.74 (4.88). Overall, 58.1% of patients achieved an improvement of ≥ 3 on the MFM32 and 81.4% of patients achieved a change from baseline in MFM32 total score of ≥ 0 after 24 months on treatment with risdiplam, indicating clinically meaningful improvement or stabilization in motor function in the majority of patients. Improvement from baseline was observed in patients of all ages and regardless of SMA type or ambulatory status.

- Consistent with the MFM32 results, data from the RULM showed stabilization or improvement in upper-limb function after 24 months of treatment with risdiplam. At Month 24, the mean (SD) change from baseline in RULM total score was 2.48 (3.38). Overall, 58.0% achieved an improvement in RULM total score ≥ 2 and 82.0% of patients achieved a change from baseline ≥ 0 .

- The mean (SD) change from baseline in HFMSE at Month 24 was 0.60 (4.34); better outcomes were observed in younger patients aged 2–11 years, while minimal change was observed in patients aged 12–25 years.

- While there was a small decline in the FVC by best percentage predicted value, stable spirometry results (FVC, FEV1 and PCF) were observed when assessing absolute values (L) which overcomes the confounding factor associated with the accuracy of patients' height measurement by using the ulna length as a surrogate.

Part 2

The primary and the following key secondary endpoints were met, indicating improvement or stabilization in this broad SMA population:

- Primary endpoint: Improvement in the MMRM analysis of the change from baseline in the MFM32 total score at Month 12 with risdiplam compared to placebo was both clinically meaningful and statistically significant (treatment difference: 1.55; $p=0.0156$).

- Secondary endpoint: A greater proportion of patients in the risdiplam arm (38.3%) than in the placebo arm (23.7%) had a clinically meaningful and statistically significant improvement in MFM32 total score ≥ 3 points (odds ratio [95% CI]: 2.35 [1.01, 5.44]; unadjusted $p=0.0469$; adjusted $p=0.0469$).

- Secondary endpoint: Improvement in the MMRM analysis of the change from baseline in the RULM total score at Month 12 with risdiplam compared to placebo was both clinically meaningful and statistically significant (treatment difference: 1.59; unadjusted $p=0.0028$; adjusted $p=0.0469$).

The next two endpoints in the hierarchy (HFMSE scale and FVC) did not achieve statistical significance, therefore, these and other subsequent secondary endpoints in the hierarchy (SMAIS and CGI-C) are considered exploratory.

Improvement in the MMRM analysis of the change from baseline in the HFMSE total score at Month 12 was numerically greater with risdiplam compared to placebo (treatment difference: 0.58; unadjusted $p=0.3015$; adjusted $p=0.3902$), despite low median HFMSE scores at baseline in this patient population.

Likewise, a numerically greater improvement in the MMRM analysis of the change from baseline in both caregiver-reported SMAIS (treatment difference: 2.55; unadjusted $p=0.0022$; adjusted $p=0.3902$) and patient-reported SMAIS (treatment difference: 1.45; $p=0.1778$) at Month 12 was observed with risdiplam compared to placebo.

A small numerical decline from baseline in best percentage predicted FVC at Month 12 was observed in patients in both the risdiplam and placebo arms, however, this was not clinically relevant (treatment difference: -2.05%; unadjusted $p=0.3804$; adjusted $p=0.3902$).

The proportion of patients whose global health improved from baseline, as assessed by the CGI-C, was 47.5% in the risdiplam arm and 40.0% in the placebo arm at Month 12 (treatment difference: 1.38; unadjusted $p=0.3544$, adjusted $p=0.3902$).

A greater proportion of patients in the risdiplam arm (69.6%) than in the placebo arm (54.2%) had an improvement in the exploratory secondary endpoint of change from baseline in MFM32 total score ≥ 0 points, demonstrating improvement or stabilization of disease with risdiplam treatment.

Subgroup analysis showed that the greatest response in the MFM32 with risdiplam compared to placebo was observed in the youngest patients (aged 2–5 years). Importantly, improvements in RULM and disease stabilization by the MFM32 were also achieved in the oldest patients (aged 18–25 years), an important goal of treatment in older SMA patients with more advanced disease.

These results confirm the effect of risdiplam treatment on motor function, which is clinically meaningful to confer benefit for patients' daily function.

21. Safety results

Part 1

In Part 1 of the study, up to the CCOD of 15 January 2020, risdiplam was well tolerated. In the All Exposure to Risdiplam Treatment period, the median duration of exposure to risdiplam was 970 days (min-max: 287-1183 days) for all patients. Median exposure to the pivotal dose was 799 days (min-max: 287-1050 days). The overall exposure in Part 1 was 136.1 PY.

- During the All Exposure to Risdiplam Treatment period, 737 AEs were reported in 49 patients (96.1%).

- The most commonly reported AEs ($\geq 20\%$ of patients) occurred in the SOCs Infections and infestations, General disorders and administration site conditions, Gastrointestinal disorders, and Respiratory, thoracic and mediastinal disorders.

- The most commonly reported AEs that occurred in $\geq 15\%$ of all patients by preferred term (PT) were pyrexia (54.9%), cough (35.3%), vomiting (33.3%), upper respiratory tract infection (31.4%), nasopharyngitis (23.5%), oropharyngeal pain (21.6%), gastroenteritis (17.6%), and headache (17.6%) AEs had resolved for the majority of patients. Fourteen patients had 29 unresolved AEs.

- Analysis of the SOCs which include AEs representing possible effects on epithelial tissues showed that there was no pattern suggestive of epithelial effects of risdiplam.

- Eight AEs in the SOC Eye disorder were reported in 7 patients. These AEs were single cases of blepharitis, corneal infiltrates, dry eye, eczema eyelids, eye allergy, and vision blurred, and 2 cases of ocular hyperaemia. These events were not suggestive of risdiplam-induced effects and all resolved without change of treatment with risdiplam.

- Twelve patients (23.5%) reported 22 AEs related to study treatment.

- The majority of AEs were Grade 1-2 in severity. Fourteen Grade 3-4 AEs were reported in 9 patients. Each of these AEs resolved with the exception of the 1 case of decreased appetite. All of these were reported as SAEs except for the 1 case of hypoglycemia. No Grade 5 AEs were reported.

- No deaths were reported.

- Fifteen patients (29.4%) reported a total of 23 SAEs. The SAEs pneumonia and femur fracture were reported in 3 patients and 2 patients, respectively. All other SAEs were reported by 1 patient.

- No AEs led to withdrawal from treatment. Overall, 11 AEs that led to modification (interruption) of study treatment were reported in 7 patients during the All exposure to risdiplam treatment period. These events all resolved and did not recur after re-initiation of risdiplam.

- Review of all available laboratory results, vital signs, ECGs, and ophthalmological assessments did not show any clinically significant adverse findings compared with baseline.

Part 2

In Part 2 of the study up to the CCOD of 15 January 2020, the median duration of exposure to risdiplam was 540 days (min-max: 100-807 days).

- The incidence of AEs was comparable to that observed in Part 1 of the study.

- Analysis of the SOCs which include AEs representing possible effects on epithelial tissues showed that there was no pattern suggestive of epithelial effects of risdiplam.

- Fourteen AEs in the SOC Eye disorder were reported in 12 patients (6.7%). The AEs were each single cases of conjunctivitis allergic, eye discharge, eye pruritus, eyelid disorder, lacrimation increased, macular cyst, vision blurred and visual impairment; and two AEs each of dry eye, eye pain, and ocular hyperaemia. The AEs coding to the primary SOC of Eye disorder were not suggestive of risdiplam-induced effects given ophthalmological assessments did not reveal any significant findings.

- Twenty-one patients (11.7%) reported 28 AEs which were considered related to study treatment. All but 2 resolved without change to study medication.

- The majority of AEs were Grade 1-2 in severity. Thirty-three patients (18.4%) had a Grade 3-4 AE. The Grade 3-4 AEs reported included pneumonia (Grade 3, n=8; Grade 4, n=2), gastroenteritis (Grade 3, n=2), presyncope (Grade 3, n=2), and upper respiratory tract infection (Grade 3, n=2).

- No deaths were reported.

- At the time of the CCOD, 37 patients (20.7%) had reported 67 SAEs. All SAEs were reported as unrelated to study treatment and all SAEs resolved despite ongoing treatment, except for 1 case of partial seizures.

- No AE led to withdrawals from treatment. Overall, 13 patients reported 17 AEs that led to modification of study treatment. Each of the reported AEs resolved and did not recur following re-initiation of study treatment.

- Review of all available laboratory results, vital signs, ECGs, and ophthalmological assessments did not show any clinically significant adverse findings compared with baseline.

22. Conclusion

As of the CCOD of 15 January 2020, the clinically meaningful improvements in motor function with risdiplam treatment already observed at Month 12 were further maintained or improved upon by Month 24, illustrating consistent longer-term efficacy of risdiplam therapy.

Improvements were achieved across a broad and heterogeneous population of later-onset SMA patients (Types 2 and 3).

Based on review of all available safety data, risdiplam was well tolerated without any adverse findings associated with risdiplam

treatment. None of the nonclinical safety findings were observed in these patients with later-onset SMA.

Overall, in the absence of any identified risks and with evidence of clinically meaningful benefits maintained across 24 months of treatment, the benefit-risk profile of risdiplam remains favorable.

These longer-term efficacy and safety data provide important evidence of the benefit of risdiplam in the continued management of this chronic and debilitating disease.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas

Звіт про клінічне випробування

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ЕВРІСДІ (EVRYSDI®) |
| 2. Заявник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія |
| 3. Виробник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина (ДР). Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісного захворювання згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460. |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Протокол № ВР39055 (SUNFISH). Безперервне, багатоцентрове, рандомізоване, плацебоконтрольоване, подвійно-сліпе дослідження з двох частин з метою вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики, фармакодинаміки та ефективності ризидипламу у пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією 2 і 3 типу. Первинний ЗКД, звіт № 1099250. Лютий 2020 року. Оновлений ЗКД, звіт № 1101749. Червень 2020 року. |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза II/III |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Перший пацієнт, включений у частину 1: 19 жовтня 2016 року Останній пацієнт, включений у частину 1: 06 липня 2017 року Перший пацієнт, включений у частину 2: 09 жовтня 2017 року Останній пацієнт, включений у частину 2: 04 вересня 2018 року Дата завершення збору клінічних даних (CCOD): 15 січня 2020 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Частина 1: 5 дослідницьких центрів у 4 країнах (Італія [2], Німеччина [1], Франція [1], Бельгія [1]). Частина 2: 42 дослідницькі центри в 14 країнах (Японія [10], Франція [5], Італія [5], Іспанія [4], Бельгія [3], Канада [3], Польща [3], Китай [2], США [2], Бразилія [1], Хорватія [1], Росія [1], Сербія [1], Туреччина [1]). |

Директор

Доктор Массон Г.В.

| | |
|---|---|
| 9. Кількість досліджуваних | <p>Частина 1 (2:1 активне плацебо): заплановано: мінімум 36 пацієнтів; фактична кількість: 51 пацієнт (35 початково отримували лікування ризидипламом; 16 – плацебо).</p> <p>Частина 2 (2:1 активне плацебо): заплановано: 168 пацієнтів; фактична кількість: 180 пацієнтів (120 отримували лікування ризидипламом; 60 – плацебо).</p> |
| 10. Мета та вторинні клінічного випробування цілі | <p>Первинні цілі дослідження:</p> <p><u>Частина 1</u></p> <p>Оцінити безпеку, переносимість, фармакокінетику та фармакодинаміку ризидипламу у пацієнтів зі СМА 2 і 3 типу (амбулаторні або неамбулаторні) та обрати дозу для частини 2 дослідження.</p> <p><u>Частина 2</u></p> <p>Оцінити ефективність ризидипламу порівняно з плацебо стосовно рухової функції у пацієнтів зі СМА 2 типу та неамбулаторних пацієнтів зі СМА 3 типу, що оцінювалось за зміною загальної оцінки вимірювання рухової функції від вихідного рівня через 12 місяців.</p> <p>Вторинні цілі для частини 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Вивчити зв'язок ФК/ФД ризидипламу шляхом ФК/ФД моделювання (ФД включає мРНК SMN2 і білок SMN). - Дослідити ефективність 12-місячного лікування ризидипламом стосовно рухової функції за оцінкою за допомогою розширеної шкали оцінки рухової функції Хаммерсмита (HFMSE), переглянутого модулю верхньої кінцівки (RULM) і аналізу респондентами вимірювання рухової функції. - Дослідити ефективність 12-місячного лікування ризидипламом стосовно дихальної функції за оцінкою тиску при вдиху носом (SNIP) і у пацієнтів віком від 6 років, за допомогою максимального тиску вдиху (MIP), максимального тиску видиху (MEP), форсованої життєвої ємності легень (FVC), об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV1) і максимальної швидкості видиху при кашлі (PCF). - Дослідити частку пацієнтів, у яких розвинулося попередньо визначене пов'язане із захворюванням небажане явище до місяця 12. - Вивчити ефективність 12-місячного лікування ризидипламом щодо статусу загального здоров'я на основі загальної оцінки лікарем зміни стану (CGI-C). - Дослідити ефективність 12-місячного лікування ризидипламом щодо самостійності, повідомленої пацієнтом та особою, що доглядає за пацієнтом, за шкалою самостійності при СМА (SMAIS). |

Державна лікарня

Д-р Ірина Д. В.

| | |
|---|---|
| | - Вивчити безпеку та переносимість лікування ридипламом. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | <p>Дослідження ВР39055 – безперервне, багатоцентрове, рандомізоване, плацебоконтрольоване, подвійно-сліпе дослідження з двох частин з метою вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики, фармакодинаміки та ефективності ридипламу у пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією 2 і 3 типу.</p> <p>Частина 1 – подвійно-сліпе, плацебоконтрольоване, рандомізоване (2:1 ридиплам : плацебо) дослідження з пошуку дози у пацієнтів зі СМА 2 і 3 типу (амбулаторних та неамбулаторних).</p> <p>Частина 2 була розроблена для вивчення ефективності та безпеки ридипламу протягом 24-місячного періоду лікування у пацієнтів віком 2–25 років зі СМА 2 типу та у неамбулаторних пацієнтів зі СМА 3 типу.</p> |
| 12. Основні критерії включення | <p>Підтверджений діагноз 5q-аутосомно-рецесивної СМА.</p> <p>Пацієнти зі СМА 2 і 3 типу віком 2–25 років.</p> <p>Амбулаторні та неамбулаторні пацієнти були включені у частину 1. У частину 2 були включені лише неамбулаторні пацієнти, які могли сидіти самостійно.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Ридиплам.</p> <p>Для перорального прийому один раз на добу.</p> <p>Частина 1, початкові дози: 0,02, 0,05, 0,25 мг/кг (пацієнти віком 2–11 років), і 3 та 5 мг (пацієнти віком 12–25 років).</p> <p>Пацієнти у частині 1 були переведені на основну дозу після рішення про вибір дози: 5 мг (маса тіла \geq 20 кг) і 0,25 мг/кг (маса тіла < 20 кг). У частині 2 застосовувалась основна доза.</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p>Відповідний пероральний розчин плацебо.</p> <p>Для перорального прийому один раз на добу.</p> |
| 15. Супутня терапія | <p>У частині 1 усі 51 пацієнт отримували супутню терапію. 31 пацієнт (60,8 %) отримували сальбутамол і 3 пацієнти (5,9 %) отримували магnezію. Окрім цих типових лікарських засобів, які застосовувались пацієнтами зі СМА 2 і 3 типу, також застосовувались препарати для огляду очей (зокрема тропікамід [51 пацієнт], фенілефрин [3 пацієнти]), неуточнений гомеопатичний лікарський засіб (4 пацієнти), про супутнє застосування інших лікарських засобів повідомлялось у 1–2 пацієнтів.</p> <p>У частині 2: 113 пацієнтів (94,2 %) у групі ридипламу та 57 пацієнтів (95 %) у групі плацебо отримували супутню терапію. Найчастіше застосовуваним супутнім лікарським засобом був будесонід (ридиплам: 9,2 %, плацебо: 16,7 %), тропікамід (ридиплам: 15 %; плацебо: 6,7 %) і циклофентолат (ридиплам: 6,7 %; плацебо: 10 %). Сальбутамол отримували 7,5 % пацієнтів у групі ридипламу та 10 % пацієнтів у групі плацебо. 16 пацієнтів</p> |

Віра Шендер

Д-р мед. наук С. В.

| | |
|----------------------------------|---|
| | (13,3 %) у групі риздипламу та 13 пацієнтів (21,7 %) у групі плацебо отримували натрію хлорид із різних причин. Окрім антибіотику амоксициліну, парацетамолу та ібупрофену, про супутній прийом усіх інших препаратів повідомлялось менше ніж у 10 % пацієнтів у обох групах лікування. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Пошуковими критеріями оцінки ефективності у частині 1 були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рухова функція - Визначення рухової функції – версія на основі 32 показників (MFM32); - Розширена шкала оцінки рухової функції Хаммерсмита (HFMSE); - Переглянутий модуль верхньої кінцівки (RULM) <ul style="list-style-type: none"> • Дихальна функція - Форсована життєва ємність легень (FVC); - Об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV1); - Максимальна швидкість видиху при кашлі (PCF); - Дихальна функція за оцінкою тиску при вдиху носом (SNIP); <ul style="list-style-type: none"> • Пов'язані із захворюванням небажані явища (НЯ) • Генерична основна шкала PedsQL 4.0; PedsQL 3.0 нейром'язовий модуль (до 12 місяців, лише візит на тижні 52) <p>Критеріями оцінки ефективності у частині 2 були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рухова функція - MFM32; HFMSE; RULM <ul style="list-style-type: none"> • Дихальна функція - FVC; FEV1; PCF; SNIP; максимальний тиск вдиху (MIP); максимальний тиск видиху (MEP) <ul style="list-style-type: none"> • Пов'язані із захворюванням небажані явища (НЯ) • Загальна оцінка лікарем зміни стану (CGI-C) • Шкала самостійності СМА (SMAIS) • Оцінка смаку <p>Аналіз даних з ФК та ФД (мРНК і білок SMN у крові) буде повідомлений в окремому звіті про ФК-ФД.</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Оцінка безпеки включала документування небажаних явищ (НЯ), включаючи серйозні НЯ (СНЯ); лабораторні обстеження, електрокардіограму (ЕКГ), основні показники життєдіяльності організму, офтальмологічне обстеження, неврологічні та антропометричні обстеження, оцінку за шкалою Таннера, суїцидальну направленість мислення, спроби суїциду (C-SSRS) та статус харчування.</p> |
| 18. Статистичні методи | <p>У частині 1 пошуковий аналіз ефективності (за винятком пов'язаних із захворюванням НЯ) в основному ґрунтується на усьому періоді експозиції лікування риздипламом із застосуванням відкоригованого початкового рівня (визначеного</p> |

Сергій Вершин
Доктор мед. наук Ю. В.

| | |
|--|---|
| | <p>як останнє вимірювання перед отриманням першої дози лікування ризидипламом у будь-якій дозі). Дані щодо ефективності резюмовані описово за моментом часу для сумарної популяції та за віковою групою пацієнтів (2–11 і 12–25 років).</p> <p>У частині 2 первинним аналізом була змішана модель повторного вимірювання (MMRM), що застосовувалась щодо зміни загальної оцінки MFM32 від вихідного рівня з використанням усіх даних, отриманих за 12 місяців. Для корекції на багатократне тестування при порівнянні ризидипламу з плацебо для первинних та шести ключових вторинних кінцевих точок ефективності було виконане ієрархічне тестування.</p> <p>Наведене резюме усіх наявних даних з безпеки до CCOD.</p> |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>До складу популяції пацієнтів цього дослідження увійшли діти та дорослі (вік 2–25 років) зі СМА.</p> <p>У частині 1: 27 пацієнтів (53 %) були жінками. На момент скринінгу середній вік усіх пацієнтів становив 7 років (діапазон: 2–24 роки); 20 пацієнтів (39 %) були віком від 12 років. Більшість досліджуваної популяції були європеїдної раси (48 пацієнтів [94,1 %]) і не іспанського або латиноамериканського походження (50 пацієнтів [98,0%]).</p> <p>У частині 2: 91 пацієнт (50,6 %) були жінками. На момент скринінгу середній вік усіх пацієнтів становив 9 років (діапазон: 2–25 років); 68 пацієнтів (37,8 %) були віком від 12 років. Більшість досліджуваної популяції були європеїдної раси (ризидиплам: 66,7 %; плацебо: 68,3 %), і не іспанського або латиноамериканського походження (95,0 % у кожній групі).</p> |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p><u>Частина 1</u></p> <p>Частина 1 дослідження чітко продемонструвала, що клінічно значиме покращення рухової функції у результаті лікування ризидипламом, що спостерігалось через 12 місяців, зберігалось або далі покращувалось до 24 місяця, за оцінкою двох різних методів визначення рухової функції (MFM32 і RULM). Покращення спостерігались незалежно від вихідного показника рухової функції, тривалості захворювання та віку. Важливо відзначити, у пацієнтів із більш пізнім початком СМА користь може спостерігатись у вигляді покращення рухової функції, а також стабілізації. Дані, отримані в частині 1, показують покращення або стабілізацію рухової функції від вихідного рівня до 24 місяця при лікуванні ризидипламом даної широкої популяції пацієнтів зі СМА 2 типу та амбулаторних і неамбулаторних пацієнтів зі СМА 3 типу.</p> <p>У частині 1 цього дослідження усі кінцеві точки ефективності є пошуковими. Основні результати з ефективності, отримані в частині 1 дослідження BP39055 (SUNFISH) через 12 місяців, описані в попередньому проміжному звіті для клінічного</p> |

Тереза Віршич

Дмитро Миколайович Д.В.

дослідження (звіт № 1088216, липень 2019 року); резюме результатів щодо ефективності через 24 місяці наведено нижче.

- Середня (стандартне відхилення) зміна загальної оцінки MFM32 від вихідного рівня (n=43, за винятком пацієнтів, яким проводилось MFM20 в будь-який момент часу) після 24 місяців лікування становило 2,74 (4,88). Загалом у 58,1 % пацієнтів було досягнута покращення MFM32 на ≥ 3 і у 81,4 % пацієнтів була досягнута зміна загальної оцінки MFM32 ≥ 0 від вихідного рівня після 24 місяців лікування ризидипламом, що свідчить про клінічно значиме покращення або стабілізацію рухової функції у більшості пацієнтів. Покращення від вихідного рівня спостерігалось у пацієнтів усіх вікових груп і незалежно від типу СМА або амбулаторного статусу.

- Що узгоджується з результатами MFM32, дані RULM продемонстрували стабілізацію або покращення функції верхніх кінцівок після 24 місяців лікування ризидипламом. Через 24 місяці середня (стандартне відхилення) зміна загальної оцінки RULM від вихідного рівня становила 2,48 (3,38). Загалом у 58,0 % пацієнтів було досягнута покращення загальної оцінки RULM на ≥ 2 і у 82,0 % пацієнтів спостерігалась зміна від вихідного рівня ≥ 0 .

- Середня (стандартне відхилення) зміна HF MSE від вихідного рівня через 24 місяці становила 0,60 (4,34); кращі результати спостерігались у пацієнтів молодшого віку (2–11 років), при цьому мінімальні зміни спостерігались у пацієнтів віком 12–25 років.

- Незважаючи на незначне зниження FVC за найкращим відсотком очікуваного значення, при оцінці абсолютних значень (L) спостерігались стабільні результати спірометрії (FVC, FEV1 і PFCF), що долає спотворюючий фактор, пов'язаний із точністю вимірювання росту пацієнта за допомогою довжини ліктьової кістки як сурогату.

Частина 2

Первинна та наступні ключові вторинні кінцеві точки були досягнуті, що свідчить про покращення або стабілізацію в цій широкій популяції пацієнтів зі СМА:

- Первинна кінцева точка: покращення результатів аналізу MMRM для зміни від вихідного загальної оцінки MFM32 через 12 місяців лікування ризидипламом порівняно з плацебо було клінічно значущим і статистично достовірним (різниця в лікуванні: 1,55; $p=0,0156$).

- Вторинна кінцева точка: у більшій частці пацієнтів у групі ризидипламу (38,3 %) ніж у групі плацебо (23,7 %) спостерігалось клінічно значуще та статистично достовірне покращення загальної оцінки MFM32 ≥ 3 балів (відношення шансів [95% ДІ]: 2,35 [1,01, 5,44]; нескориговане $p=0,0469$; скориговане $p=0,0469$).

Тереза Вірссі

Dr. Teresa Virssi

- Вторинна кінцева точка: покращення результатів аналізу MMRM зміни загальної оцінки RULM від вихідного показника через 12 місяців лікування ризидипламом порівняно з плацебо було клінічно значущим і статистично достовірним (різниця лікування: 1,59; нескориговане $p=0,0028$; скориговане $p=0,0469$).

Наступні дві кінцеві точки в ієрархії (за шкалою HFMSE і FVC) не досягли статистичної значущості, тому ці та інші наступні вторинні кінцеві точки в ієрархії (SMAIS і CGI-C) вважаються пошуковими.

Покращення результатів аналізу MMRM зміни загальної оцінки HFMSE від вихідного показника через 12 місяців було чисельно більшим при застосуванні ризидипламу порівняно з плацебо (різниця лікування: 0,58; нескориговане $p=0,3015$; скориговане $p=0,3902$), незважаючи на низькі середні вихідні оцінки HFMSE у цій популяції пацієнтів.

Також спостерігалось чисельно більше покращення результатів аналізу MMRM зміни від вихідного рівня значень SMAIS за повідомленнями осіб, які доглядають за пацієнтами, (різниця лікування: 2,55; нескориговане $p=0,0022$; скориговане $p=0,3902$) і SMAIS за повідомленнями пацієнтів (різниця лікування: 1,45; $p=0,1778$) через 12 місяців при застосуванні ризидипламу порівняно з плацебо.

Невелике чисельне зниження найкращого прогнозованого відсотка FVC від вихідного рівня через 12 місяців спостерігалось у пацієнтів у групах ризидипламу та плацебо, однак це не було клінічно значущим (різниця лікування: -2,05 %; нескориговане $p=0,3804$; скориговане $p=0,3902$).

Частка пацієнтів, у яких загальний стан здоров'я покращився порівняно з вихідним станом, за оцінкою CGI-C становила 47,5 % у групі ризидипламу та 40,0 % у групі плацебо через 12 місяців (різниця лікування: 1,38; нескориговане $p=0,3544$, скориговане $p=0,3902$).

У більшій частці пацієнтів у групі ризидипламу (69,6 %) порівняно з групою плацебо (54,2 %) спостерігалось покращення за пошуковою кінцевою точкою зміна загальної оцінки MFM32 на ≥ 0 балів від вихідного показника, що демонструє покращення або стабілізацію захворювання на фоні лікування ризидипламом.

Аналіз підгруп показав, що найбільша відповідь з боку MFM32 при застосуванні ризидипламу порівняно з плацебо спостерігалась у наймолодших пацієнтів (віком 2–5 років). Важливо відзначити, що покращення RULM і стабілізація захворювання на підставі MFM32 також були досягнуті у найстарших пацієнтів (віком 18–25 років), важлива мета лікування у старших пацієнтів зі СМА з більш поширеним захворюванням.

Александр Вірнєв

Др. мед. наук - Мисаков С. В.

| | |
|------------------------|--|
| | Ці результати підтверджують вплив ризидипламу на рухову функцію, що є клінічно значимим для надання користі для щоденної життєдіяльності пацієнтів. |
| 21. Результати безпеки | <p><u>Частина 1</u></p> <p>У частині 1 дослідження до ССОД 15 січня 2020 року ризидиплам добре переносився. У період усієї експозиції лікування ризидипламом середня тривалість експозиції ризидипламом становила 970 днів (мінімальна–максимальна: 287–1183 днів) для усіх пацієнтів. Середня експозиція основною дозою становила 799 днів (мінімальна–максимальна: 287–1050 днів). Сумарна експозиція в частині 1 становила 136,1 пацієнто-року.</p> <ul style="list-style-type: none"> - під час періоду усієї експозиції лікування ризидипламом було повідомлено 737 НЯ у 49 пацієнтів (96,1 %). - найбільш часто повідомлені НЯ (≥ 20 % пацієнтів) були з класів систем органів (КСО) інфекції та інвазії, системні порушення та стан місця введення, порушення з боку травної системи і порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння. - найбільш часто повідомленими НЯ, які виникли у ≥ 15 % усіх пацієнтів за терміном переважного використання, були підвищення температури (54,9 %), кашель (35,3 %), блювання (33,3 %), інфекція верхніх дихальних шляхів (31,4 %), назофарингіт (23,5 %), біль у ротоглотці (21,6 %), гастроентерит (17,6 %) і головний біль (17,6 %). НЯ розрішились у більшості пацієнтів. 14 пацієнтів мали 29 НЯ, що не розрішились. - Аналіз КСО, який включав НЯ, що представляють можливий вплив на епітеліальні тканини, показав відсутність характерного впливу ризидипламу на епітеліальні тканини. - Вісім НЯ у КСО Порушення з боку органів зору були повідомлені у 7 пацієнтів. Ці НЯ були одиничними випадками блефариту, інфільтратів рогики, сухості очей, екземи повік, алергії очей і розмитості зору та 2 випадки гіперемії очей. Ці явища не свідчили про індуковані ризидипламом ефекти та усі явища розрішились без зміни лікування ризидипламом. - 12 пацієнтів (23,5 %) повідомили про 22 НЯ, пов'язані з досліджуваним лікуванням. - більшість НЯ були 1–2 ступеня тяжкості. Про 14 НЯ 3–4 ступеня тяжкості повідомлялось у 9 пацієнтів. Кожне з цих НЯ розрішилось за винятком 1 випадку зниження апетиту. Про усі з них повідомлялось як про СНЯ за винятком 1 випадку гіпоглікемії. Про НЯ 5 ступеня тяжкості не повідомлялось. - Про випадки смерті не повідомлялось. - 15 пацієнтів (29,4 %) повідомили загалом про 23 СНЯ. СНЯ пневмонія та перелом стегна повідомлялись у 3 та 2 пацієнтів відповідно. Усі інші СНЯ були повідомлені 1 пацієнтом. |

Александр Вершин

Дж. П. Масон Д. В.

- Жодне НЯ не призвело до передчасної відміни лікування. Загалом 11 НЯ привели до модифікації (переривання) досліджуваного лікування у 7 пацієнтів під час періоду усєї експозиції лікування ризидипламом. Усі ці явища розрішились і знову не виникли після відновлення лікування ризидипламом.

- Аналіз усіх наявних результатів лабораторних досліджень, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ та офтальмологічного обстеження не показав яких-небудь клінічно значущих небажаних явищу порівняно з початковим рівнем.

Частина 2

У частині 2 дослідження до ССОД 15 січня 2020 року середня тривалість експозиції ризидипламом становила 540 днів (мінімальна–максимальна: 100–807 днів).

- Частота НЯ була порівняльна з такою, що спостерігалась у частині 1 дослідження.

- Аналіз КСО, які включали НЯ, що представляють можливий вплив на епітеліальні тканини, показав відсутність характерного впливу ризидипламу на епітеліальні тканини.

- 14 НЯ у КСО Порушення з боку органів зору були повідомлені у 12 пацієнтів (6,7%). Ці НЯ були одиничними випадками алергічного кон'юнктивіту, виділення з очей, свербіжу в очах, розладу з боку повік, посиленої сльозотечі, макулярної кісти, розмитості зору та порушення зору; і два випадки кожного з НЯ сухість в очах, біль в очах і гіперемія очей. НЯ, закодовані в основний КСО Порушення з боку органів зору, не свідчили про індуковані ризидипламом ефекти із врахуванням того, що офтальмологічна оцінка не виявила яких-небудь суттєвих змін.

- 21 пацієнт (11,7%) повідомив про 28 НЯ, які вважались пов'язаними з досліджуваним лікуванням. Усі, окрім 2 НЯ, розрішились без зміни досліджуваного лікування.

- Більшість НЯ були 1–2 ступеня тяжкості. 33 пацієнти (18,4%) мали НЯ 3–4 ступеня тяжкості. Повідомлені НЯ 3–4 ступеня тяжкості включали пневмонію (3 ступеня тяжкості, n=8; 4 ступеня тяжкості, n=2), гастроентерит (3 ступеня тяжкості, n=2), пресинкопе (3 ступеня тяжкості, n=2) та інфекцію верхніх дихальних шляхів (3 ступеня тяжкості, n=2).

- Про випадки смерті не повідомлялось.

- На момент ССОД 37 пацієнтів (20,7%) повідомили про 67 СНЯ. Усі СНЯ були повідомлені як непов'язані з досліджуваним лікуванням і всі СНЯ розрішились незважаючи на лікування, що тривало, за винятком 1 випадку парціального припадку.

- Жодне НЯ не призвело до передчасної відміни лікування. Загалом 13 пацієнтів повідомили про 17 НЯ, які призвели до модифікації досліджуваного лікування. Кожне повідомлене НЯ

Терешко В.В.

Д.В. - Мисюк М.В.

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>розрішилось і не виникло знову після відновлення досліджуваного лікування.</p> <p>- Аналіз усіх наявних результатів лабораторних досліджень, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ та офтальмологічного обстеження не показав яких-небудь клінічно значимих небажаних явищу порівняно з початковим рівнем.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>На момент ССОД 15 січня 2020 року клінічно значуще покращення рухової функції на фоні лікування ридипламом спостерігалось уже на 12 місяці та зберігались чи покращились до 24 місяця, що демонструє однорідну довгострокову ефективність терапії ридипламом.</p> <p>Покращення були досягнуті в широкій і гетерогенній популяції пацієнтів із пізнім початком СМА (2 і 3 типу).</p> <p>На підставі усіх наявних даних із безпеки ридиплам добре переносився без яких-небудь несприятливих знахідок, асоційованих із лікуванням ридипламом. Жодна з доклінічних знахідок із безпеки не спостерігалась у цих пацієнтів із пізнім початком СМА.</p> <p>Загалом, за відсутності яких-небудь ідентифікованих ризиків та за наявності клінічно значущої користі, що зберігалась протягом 24 місяців лікування, профіль користь-ризик ридипламу залишається сприятливим.</p> <p>Ці довгострокові дані з ефективності та безпеки надають важливі докази користі ридипламу при подальшому лікуванні цього хронічного та виснажливого захворювання.</p> |

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Лейла Лістер
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Підпис
Каталіна Рохас
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Тереза Віршич
Др. А. Мухомов Д. В.

Clinical Trial Report

| | |
|---|--|
| 1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available) | EVRYSDI® |
| 2. Applicant | F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland |
| 3. Manufacturer | F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland |
| 4. Trials conducted: | <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate |
| 1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance (AS). Original (innovative) medicinal product (the molecule is not presented on the Ukrainian market) for treatment of rare disease according item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460. |
| 5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code | Protocol No. BP39054 (JEWELFISH). An Open-label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Risdiplam in Adult and Pediatric Patients with Spinal Muscular Atrophy. Interim CSR, Report No. 1100549. June, 2020. |
| 6. Clinical trial phase | Phase II |
| 7. Period of the clinical trial | First Patient Enrolled: 3 Mar 2017 Clinical cut-off date (CCOD): 31 Jan 2020 |
| 8. Countries where the clinical trial was conducted | 9 countries (24 investigational sites): Belgium (2 sites), France (5 sites), Germany (2 sites), Italy (5 sites), the Netherlands (1 site), Poland (1 site), Switzerland (1 site), the United Kingdom (3 sites), US (4 sites). |
| 9. Number of study participants | A total of 180 patients were planned per Protocol version 3 in effect at the CCOD. Enrolment was completed with a total of 174 patients on study. Of these, - 13 patients previously treated with RO6885247 in Roche study BP29420 (MOONFISH). - 76 patients previously treated with nusinersen (SPINRAZA®). - 71 patients previously treated with olesoxime in Roche study BN29854 (OLEOS). - 14 patients previously treated with AVXS-101 (ZOLGENSMA®). |
| 10. Goal and secondary objectives of the clinical trial | The primary objectives of this study are to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of risdiplam in adult and pediatric patients with spinal muscular atrophy (SMA). |

| | |
|---|---|
| | Data on the PK and PD objectives are not presented in this interim Clinical Study Report (CSR) and will be reported in a separate PK-PD report. |
| 11. Design of the clinical trial | Multi-center, exploratory, non-comparative, and open-label study to investigate the safety, tolerability, PK, and PK/PD relationship of risdiplam in adults, children and infants with SMA previously enrolled in Study BP29420 (Moonfish) with the splicing modifier RO6885247 or previously treated with nusinersen, AVXS-101, or olesoxime. |
| 12. Main inclusion criteria | Males and females aged 6 months to 60 years inclusive (at screening). Confirmed diagnosis of 5q-autosomal recessive SMA. Previous enrollment in Study BP29420 (MOONFISH) with the splicing modifier RO6885247 or previous treatment with any of the following: nusinersen, olesoxime, AVXS-101. |
| 13. The investigational medicinal product, method of administration, strength | Risdiplam is given orally, once daily. At the start of Study BP39054 (per Protocol version 1), the dose of risdiplam for all patients (12-60 years) was 3 mg. Following the completion of the dose-finding Part 1 of study BP39055 and confirmation by the independent Data Monitoring Committee (iDMC) of the use of a higher dose in Study BP39054, the dose for patients 2 to 60 years was changed to 5 mg for patients with a BW \geq 20 kg and to 0.25 mg/kg for patients with a BW <20 kg. For patients aged 6 months to <2 years (infants), the dose is 0.2 mg/kg. |
| 14. Comparator, dose, method of administration, strength | Not applicable. |
| 15. Concomitant therapy | Examples of allowed medications include the following, except those that are OCT-2 or MATE substrates: <ul style="list-style-type: none"> - Chronic treatment with oral salbutamol or another β_2-adrenergic agonist taken orally is allowed as long as treatment has been introduced for at least 6 weeks before enrollment and the patient has shown good tolerance. - Use of inhaled β_2-adrenergic agonists (e.g., for the treatment of asthma) is also allowed. - Inhaled corticosteroids. - Other inhaled drugs for obstructive airways diseases (e.g., anticholinergics and anti-allergic agents). - Other systemic drugs for obstructive airways diseases (e.g., leukotriene receptor antagonists). - Laxatives and other drugs for functional gastrointestinal disorders. - Occasional use of analgesics, including opioids (e.g., hydromorphone or codeine). - Any antibiotics. - Antihistamines. - Proton pump inhibitors. |


| | |
|--|---|
| | <p>- Concomitant medications which are CYP3A4 substrates are in general permitted if required; however, as per usual clinical practice, potential toxicities should be monitored carefully, in particular for medications with a narrow therapeutic window.</p> |
| 16. Efficacy evaluation criteria | <p>Exploratory efficacy measures are not presented in this interim CSR. PK and PD analyses will be reported in a separate PK-PD report.</p> |
| 17. Safety evaluation criteria | <p>Safety and tolerability endpoints included the following: incidence of adverse events (AEs) (overall, by severity and by relationship to study medication); incidence of serious adverse events (SAEs); incidence of death; incidence of treatment discontinuations due to AEs; incidence of laboratory abnormalities; incidence of electrocardiogram (ECG) abnormalities; incidence of vital sign abnormalities; incidence of clinically significant findings on ophthalmological examination; incidence of clinically significant findings on neurological examination; incidence of suicidal ideation or behavior (C-SSRS); anthropometric examination including weight, height, head and chest circumference; results of nutrition check; results of Tanner staging.</p> |
| 18. Statistical methods | <p>The sample size was determined by practical considerations and not based on statistical power calculations.</p> <p>The target sample size was up to 180 patients with SMA. With 180 patients exposed to risdiplam, there would be a 92% chance to detect an AE in at least 1 patient, if the true underlying AE rate is 1.4%.</p> <p>All patients who received at least one dose of risdiplam, whether prematurely withdrawn from the study or not, were included in the safety population.</p> <p>All safety analyses were based on the safety analysis population. All available safety data for each endpoint were summarized descriptively.</p> <p>Safety data were summarized by previous treatment (RO6885247, olesoxime, nusinersen, and AVXS-101) and the overall population (all patients).</p> |
| 19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.) | <p>Overall, 54.6% of the patients were male; the majority of the patients were white (82.2%); and the majority of the patients were of non-Hispanic or Latino ethnicity (87.9%). Forty-eight (27.6%) of the patients were 2–12 years of age, 58 (33.3%) were 12–17 years of age, 35 (20.1%) were 18–25 years of age, 19 (10.9%) were 26–44 years of age, and 9 (5.2%) were 45–60 years of age.</p> |
| 20. Efficacy results | <p>Exploratory efficacy measures specified in the study protocol are not presented in this interim CSR. This is because a significant number of patients were recruited in the last few months of enrolment and only 14 out of 173 patients (8.1%) in the safety-evaluable population had been treated for more than one year at the CCOD. Efficacy data will be analyzed once all patients have completed at least 12 months of risdiplam treatment.</p> |

| | |
|--------------------|--|
| 21. Safety results | <p>Up to the CCOD, risdiplam has been well tolerated. Treatment duration ranged from 0 to 32.8 months with 43 of 173 patients (24.9%) being exposed for at least 6 months. The majority of patients had no missed doses, and no partial doses. One patient had an overdose for a single day and there were no dose adjustments for safety reasons. There were no deaths.</p> <p>Overall, 125 out of 173 (72.3%) patients reported at least 1 AE. A total of 468 AEs occurred up to the CCOD. The majority of AEs were mild to moderate in intensity, resolved without change to study treatment, and were reflective of the underlying disease.</p> <p>Twenty-five serious AEs (SAEs) were reported in 14 patients (8.1%), all of which had resolved at CCOD with the exception of 1 SAE of Kyphoscoliosis. The majority of AEs were of Grade 1-2 highest severity. With respect to the highest intensity Grade experienced, overall, 13 patients experienced 27 Grade 3 AEs; and 1 patient experienced 1 Grade 4 AE; 19 of the Grade 3 events were serious. No Grade 3 and 4 events were related to study drug treatment, and all resolved at CCOD.</p> <p>There were isolated shifts from baseline in laboratory parameters, ECG and vital signs, but no trends over time were observed.</p> <p>There have been no safety findings in patients reflective of potential risks previously identified from nonclinical toxicology studies (effects on epithelial tissues, retinal toxicity or hematological effects).</p> |
| 22. Conclusion | <p>The safety profile of risdiplam is reflective of the underlying disease and age of patients and consistent with the known safety profile thus far in treatment naïve patients in studies BP39056 (FIREFISH) and BP39055 (SUNFISH). Risdiplam was well tolerated in a wide range of patients who had received previous treatment with either nusinersen, or AVXS-101, or Roche's previous Investigational Medicinal Products RO6885247, or olesoxime. No risks were identified following the review of the type and frequency of adverse events as well as vital signs, physical examinations, ECG and safety laboratory data.</p> <p>Efficacy will be fully assessed once all patients have completed at least 12 months of risdiplam treatment.</p> <p>The current results from this study provide additional key safety data, which fully support the overall benefit-risk profile for risdiplam for the treatment of SMA.</p> |

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas

Звіт про клінічне випробування

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ЕВРІСДІ (EVRYSDI®) |
| 2. Заявник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія |
| 3. Виробник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина (ДР). Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісного захворювання згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460. |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Протокол № ВР39054 (JEWELFISH). Відкрите дослідження з вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики/фармакодинаміки ризидипламу у дорослих та дітей зі спінальною м'язовою атрофією. Проміжний звіт про клінічне дослідження, звіт № 1100549. Червень 2020 року. |
| 6. Фаза клінічного випробування | II фаза |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Перший пацієнт включений: 3 березня 2017 року Дата завершення збору клінічних даних (CCOD): 31 січня 2020 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | 9 країн (24 дослідницькі центри): Бельгія (2 центри), Франція (5 центрів), Німеччина (2 центри), Італія (5 центрів), Нідерланди (1 центр), Польща (1 центр), Швейцарія (1 центр), Велика Британія (3 центри), США (4 центри). |
| 9. Кількість досліджуваних | Загалом планувалось 180 пацієнтів за протоколом версії 3, яка була чинною на дату завершення збору клінічних даних. Набір був завершений і загалом 174 пацієнти було включено в дослідження. З них, - 13 пацієнтів раніше отримували лікування RO6885247 у дослідженні компанії Рош ВР29420 (MOONFISH). - 76 пацієнтів, які раніше отримували лікування нусінерсеном (SPINRAZA®). |

Державний лікар
Д.А. Москаленко Д.В.

| | |
|---|---|
| | <p>- 71 пацієнт, які раніше отримували лікування олесоксімом у дослідженні компанії Рош BN29854 (OLEOS).</p> <p>- 14 пацієнтів, які раніше отримували лікування AVXS-101 (ZOLGENSMA®).</p> |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p>Первинні цілі цього дослідження – оцінити безпеку, переносимість, фармакокінетику (ФК) і фармакодинаміку (ФД) ридипламу у дорослих та дітей зі спінальною м'язовою атрофією (СМА).</p> <p>Дані щодо ФК та ФД цілей не представлені в цьому проміжному звіті про клінічне дослідження та будуть повідомлені в окремому ФК-ФД звіті.</p> |
| 11. Дизайн клінічного випробування | <p>Багатоцентрове, пошукове, непорівняльне та відкрите дослідження з вивчення безпеки, переносимості, ФК і зв'язку ФК/ФД для ридипламу у дорослих, дітей та немовлят зі СМА, раніше включених до дослідження BP29420 (Moonfish) із модифікатором сплайсингу RO6885247 або раніше лікованих нусінерсеном, AVXS-101 або олесоксімом.</p> |
| 12. Основні критерії включення | <p>Чоловіки та жінки віком від 6 місяців до 60 років включно (на момент скринінгу).</p> <p>Підтверджений діагноз 5q-аутосомної рецесивної СМА.</p> <p>Попередній набір до дослідження BP29420 (MOONFISH) із модифікатором сплайсингу RO6885247 або попереднє лікування будь-яким із наступних препаратів: нусінерсен, олесоксім, AVXS-101.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Ридиплам застосовувався перорально один раз на добу.</p> <p>На початку дослідження BP39054 (за протоколом версії 1) доза ридипламу для всіх пацієнтів (12-60 років) становила 3 мг.</p> <p>Після завершення частини 1 дослідження BP39055 з пошуку дози і підтвердження незалежним комітетом із моніторингу даних (iDMC) застосування вищої дози в дослідженні BP39054, доза для пацієнтів від 2 до 60 років була змінена на 5 мг для пацієнтів із масою тіла ≥ 20 кг і до 0,25 мг/кг для пацієнтів із масою тіла < 20 кг.</p> <p>Для пацієнтів віком від 6 місяців до < 2 років (немовлята) доза становила 0,2 мг/кг.</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p>Не застосовно.</p> |
| 15. Супутня терапія | <p>Приклади дозволених лікарських засобів включають наступне, за винятком тих, які є субстратами OCT-2 або MATE:</p> <p>- Тривале лікування пероральним сальбутамолом або іншим β_2-адренергічним агоністом для перорального прийому дозволялось, якщо лікування було розпочате протягом щонайменше 6 тижнів до набору та пацієнт продемонстрував добру переносимість.</p> |

Директор лікарні
В.В. - Миско І.В.

| | |
|----------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Також дозволялось застосування інгаляційних β_2-адренергічних агоністів (зокрема для лікування астми). - Інгаляційні кортикостероїди. - Інші інгаляційні лікарські засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів (зокрема, антихолінергічні та протиалергічні препарати). - Інші системні лікарські засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів (зокрема, антагоністи рецепторів лейкотрієну). - Проносні лікарські засоби та інші засоби від функціональних шлунково-кишкових розладів. - Епізодичне застосування анальгетиків, у тому числі опіоїдів (тобто гідроморфон або кодеїн). - Будь-які антибіотики. - Антигістамінні засоби. - Інгібітори протонного насосу. - Супутня терапія субстратами СYP3A4 загалом дозволялась за потреби; однак відповідно до звичайної клінічної практики необхідно здійснювати моніторинг потенційної токсичної дії, зокрема для препаратів із вузьким терапевтичним діапазоном. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Пошукову критерії оцінки ефективності не представлені в цьому проміжному звіті про клінічне дослідження.</p> <p>ФК і ФД аналізи будуть повідомлені в окремому звіті з ФК-ФД.</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Кінцеві точки з безпеки та переносимості включали наступне: частота небажаних явищ (НЯ) (загалом, за тяжкістю та зв'язком із досліджуваним лікуванням); частота серйозних небажаних явищ (СНЯ); частота смертей; частота передчасного припинення лікування через НЯ; частота відхилень лабораторних показників; частота порушень на електрокардіограмі (ЕКГ); частота відхилень основних показників життєдіяльності організму; частота клінічно значущих знахідок при офтальмологічному обстеженні; частота клінічно значущих знахідок при неврологічному обстеженні; частота випадків суїцидального мислення та суїцидальної поведінки (C-SSRS); антропометричне обстеження, включаючи масу тіла, росту, окружності голови та грудної клітки; результати перевірки статусу харчування; результати оцінки по шкалі Таннера.</p> |
| 18. Статистичні методи | <p>Розмір вибірки був визначений на основі практичних міркувань і не базувався на обчисленні статистичної потужності.</p> <p>Цільовий розмір вибірки становив до 180 пацієнтів зі СМА. При експозиції ризиком 180 пацієнтів буде мати місце 92 % шанс виявити НЯ щонайменше у 1 пацієнта, якщо істинна фонові частота НЯ становить 1,4 %.</p> |

Терешар Віктор
ВМУ - Інститут Т.В.

| | |
|--|--|
| | <p>Усі пацієнти, які отримали щонайменше одну дозу риздипламу, незалежно від передчасного вибуття з дослідження, були включені в популяцію з безпеки.</p> <p>Усі аналізи з безпеки гуртувались на популяції аналізу з безпеки. Усі наявні дані з безпеки для кожної кінцевої точки були резюмовані описовим методом.</p> <p>Дані з безпеки були резюмовані за попереднім лікуванням (RO6885247, олесоксім, нусінерсен і AVXS-101) та загальною популяцією (усі пацієнти).</p> |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>Загалом 54,6 % пацієнтів були чоловіками; більшість пацієнтів були європеїдної раси (82,2 %); і більшість пацієнтів були не іспанського або латиноамериканського походження (87,9 %). 48 (27,6 %) пацієнтів були віком 2–12 років, 58 (33,3 %) були віком 12–17 років, 35 (20,1 %) були віком 18–25 років, 19 (10,9 %) були віком 26–44 років і 9 (5,2 %) були віком 45–60 років.</p> |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p>Пошукові результати ефективності, зазначені в протоколі дослідження, не наведені в цьому проміжному звіті про клінічне дослідження. Це зумовлене тим, що значне число пацієнтів було включене в останні кілька місяців набору і лише 14 із 173 пацієнтів (8,1 %) в популяції, що підлягала оцінці з безпеки, отримували лікування протягом більше одного року на момент завершення збору клінічних даних. Дані з ефективності будуть аналізуватися, коли усі пацієнти закінчать щонайменше 12 місяців лікування риздипламом.</p> |
| <p>21. Результати безпеки</p> | <p>На дату завершення збору клінічних даних риздиплам добре переносився. Тривалість лікування варіювала від 0 до 32,8 місяців, при цьому 43 із 173 пацієнтів (24,9 %) отримували лікування протягом щонайменше 6 місяців. Більшість пацієнтів не мали пропущених доз і не мали часткових доз. Один пацієнт мав передозування протягом одного дня, корекція дози з причин безпеки не проводилась. Випадків смертей не було.</p> <p>Загалом 125 із 173 (72,3 %) пацієнтів повідомили про щонайменше 1 НЯ. У цілому 468 НЯ відбулися на дату завершення збору клінічних даних. Більшість НЯ були легкого чи помірною ступеня тяжкості, розрішились без зміни досліджуваного лікування та відображали основне захворювання.</p> <p>25 серйозних НЯ (СНЯ) повідомлялись у 14 пацієнтів (8,1 %), усі з них розрішились на дату завершення збору клінічних даних за винятком 1 СНЯ кіфосколіоз. Більшість НЯ мали найвищу тяжкість 1–2 ступеня. Стосовно найвищого ступеня тяжкості, загалом у 13 пацієнтів виникло 27 НЯ 3 ступеня тяжкості та у 1 пацієнта – НЯ 4 ступеня тяжкості; 19 з них були серйозними НЯ 3 ступеня тяжкості. Жодне НЯ 3 і 4 ступеня тяжкості не було пов'язане з досліджуваним лікуванням, усі з них розрішились на дату завершення збору клінічних даних.</p> |

Тереза Віршич

Dr. - Тимоти Д. В.

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>Спостерігались окремі зміни від вихідного показника щодо лабораторних показників, ЕКГ і основних показників життєдіяльності організму, однак з часом тенденцій не спостерігалось.</p> <p>Не було виявлено знахідок з безпеки у пацієнтів, які б відображали потенційні ризики, раніше ідентифіковані в доклінічних токсикологічних дослідженнях (вплив на епітеліальні тканини, токсичність для сітківки або гематологічні ефекти).</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>Профіль безпеки ризидипламу відображає вихідне захворювання і вік пацієнтів та узгоджується з відомим на сьогоднішній день профілем безпеки у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, у дослідженнях ВР39056 (FIREFISH) і ВР39055 (SUNFISH). Ризидиплам добре переносився у широкому діапазоні пацієнтів, які отримували попереднє лікування або нусінерсеном, або AVXS-101, або попереднім досліджуваним лікуванням компанії Рош RO6885247, або олесоксімом. Ризики не були ідентифіковані після аналізу типу та частоти небажаних явищ, а також основних показників життєдіяльності організму, даних фізикального обстеження, ЕКГ і лабораторних даних з безпеки. Ефективність буде повністю оцінюватись тоді, коли усі пацієнти завершать щонайменше 12 місяців лікування ризидипломом. Поточні результати цього дослідження надають додаткові ключові дані з безпеки, які повністю підтверджують загальний профіль користь-ризик ризидипламу при лікуванні СМА.</p> |

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Лейла Лістер
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Підпис
Каталіна Рохас
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Тереза Верма
Дж. Масон А.Р.

Clinical Trial Report

| | |
|--|---|
| 1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available) | EVRYSDI® |
| 2. Applicant | F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland |
| 3. Manufacturer | F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland |
| 4. Trials conducted: | <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate |
| 1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned | Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance (AS). Original (innovative) medicinal product (the molecule is not presented on the Ukrainian market) for treatment of rare disease according item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460. |
| 5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code | Protocol No. BP39056 (FIREFISH). A Two-Part Seamless, Open-Label, Multi-Center Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy. Interim CSR, Report No. 1087161. July 2019. Primary CSR, Report No. 1100385. April 2020. |
| 6. Clinical trial phase | Phase II/III |
| 7. Period of the clinical trial | First Patient Enrolled in Part 1: 23 Dec 2016 Last Patient Enrolled in Part 1: 21 Feb 2018 First Patient Enrolled in Part 2: 13 Mar 2018 Last Patient Enrolled in Part 2: 19 Nov 2018 Clinical cut-off date (CCOD): 14 Nov 2019 |
| 8. Countries where the clinical trial was conducted | <u>Part 1:</u> 7 investigational sites across 5 countries (Belgium [1], France [1], Italy [2], Switzerland [1], and the United States [2]). <u>Part 2:</u> 14 investigational sites across 10 countries (Croatia [1], France [1], Italy [4], Poland [1], Russia [1], Brazil [1], China [2], Japan [1], Turkey [1], and the United States [1]). |
| 9. Number of study participants | <u>Part 1:</u> planned: 8–24 (minimum and maximum); actual: 21 patients. <u>Part 2:</u> planned: 40; actual: 41 patients. |
| 10. Goal and secondary objectives of the clinical trial | The primary objectives for the study are as follows: <u>Part 1:</u> To evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of risdiplam in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA), and to select the dose for Part 2. <u>Part 2:</u> To assess the efficacy of risdiplam measured as the proportion of infants sitting without support after 12 months of treatment, as assessed in the gross motor scale of the Bayley Scales of Infant and |

Toddler Development – Third Edition (BSID-III) (defined as sitting without support for 5 seconds).

The secondary objectives for Part 2 of the study are as follows:

- To assess the safety and tolerability of oral treatment with risdiplam.
- To assess the pharmacokinetics of risdiplam.
- To assess the pharmacodynamic effects of risdiplam (survival of motor neuron-2 [SMN2] mRNA, SMN protein).
- To evaluate at 12 months of treatment with risdiplam the effect on motor development milestones, such as head control and rolling, as measured in the BSID-III gross motor scale.
- To evaluate at 24 months of treatment with risdiplam the effect on sitting without support for 5 seconds and further motor development milestones, such as sitting without support for 30 seconds, crawling, standing alone, and walking, as measured in the BSID-III gross motor scale.
- To assess the achievement of motor milestones at 12 and 24 months of treatment with risdiplam, as measured by the Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2 (HINE-2).
- To evaluate the proportion of infants who achieve a score of 40 or higher in the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) at 12 months of treatment.
- To evaluate the proportion of infants who achieve an increase of at least 4 points on their CHOP-INTEND score from baseline at 8 and 12 months of treatment.
- To evaluate the proportion of infants who achieve head control at 8, 12, and 24 months of treatment (defined as a score of 3 or higher for item 12 of the CHOP-INTEND).
- To assess the change from baseline in the total raw score of the BSID-III gross motor scale at 12 and 24 months of treatment.
- To assess the proportion of infants who achieve a reduction of at least 30 degrees in phase angle at 12 months of treatment measured by respiratory plethysmography (RP).
- To evaluate the proportion of infants who do not require invasive or non-invasive respiratory support at 12 and 24 months of treatment.
- To assess at 12 and 24 months of treatment the proportion of infants who are alive without permanent ventilation, as defined by ≥ 16 hours of non-invasive ventilation per day or intubation for >21 consecutive days in the absence of, or following the resolution of, an acute reversible event or tracheostomy.
- To assess the impact of treatment with risdiplam on time to event (death, permanent ventilation).
- To evaluate the proportion of infants with the ability to feed orally at 12 and 24 months of treatment.

| | |
|---|---|
| 11. Design of the clinical trial | <p>Study BP39056 is an open-label, single arm, multicenter clinical study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of risdiplam in patients with Type 1 SMA. The study is conducted in two parts.</p> <p>Part 1 is an open-label, dose-escalation study in infants with Type 1 SMA aged 1 to 7 months (at the time of enrollment).</p> <p>Part 2 is an on-going open-label, single-arm study in patients with Type 1 SMA aged 1 to 7 months (at time of enrollment) to assess the efficacy of risdiplam, at the dose selected based on the results from Part 1, over a 24-month treatment period, with the primary endpoint analyzed at 12 months of treatment.</p> |
| 12. Main inclusion criteria | <p>This study includes infants with Type 1 SMA aged ≥ 1 month and ≤ 7 months at the time of enrollment. For the first 3 patients enrolled in Part 1, age was between 5 and 7 months inclusive, and a minimum body weight of 7 kg was required for the first patient only.</p> |
| 13. The investigational medicinal product, method of administration, strength | <p>Risdiplam is given orally, once daily.</p> <p><u>Part 1 Dose Escalation:</u></p> <p>PK monitoring was planned per protocol in this dose-finding part of the study, and the dose was adjusted throughout Part 1 based on the emerging data.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Starting dose (for the first enrolled patient only): single dose at 0.00106 mg/kg. - Dose Level 1: target exposure of mean area under the curve from time 0 to 24 hours at steady state ($AUC_{0-24h,ss}$) of 700 ng•h/mL. - Dose Level 2: target exposure of $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 ng•h/mL (mean). <p>Data from Part 1 of the study were used to determine the starting dose levels for Part 2.</p> <p><u>Part 2 Starting Dose Levels:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infants >1 month old and <3 months old at enrollment: 0.04 mg/kg. - Infants ≥ 3 months old and <5 months old at enrollment: 0.08 mg/kg. - Infants ≥ 5 months old at enrollment: 0.2 mg/kg. <p>Upon review of the individual PK data for each infant enrolled in Part 1 and Part 2, the dose was adjusted to 0.2 mg/kg for all patients, in order to reach the target exposure defined in the protocol as a mean AUC of ≤ 2000 ng•h/mL.</p> <p>As of the CCOD of the CSR for primary analysis (14 November 2019), all patients in Part 1 are ≥ 2 years of age and receive a dose of 0.25 mg/kg.</p> |
| 14. Comparator, dose, method of administration, strength | Not applicable |
| 15. Concomitant therapy | <p><u>Part 1</u></p> <p>A total of 21 patients (100%) received prior and ongoing medications (i.e., that were started prior to onset of risdiplam treatment and that were ongoing at the date of first dose). The most common medications, by medication class, were antispasmodics and anticholinergics</p> |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>(16 patients, 76.2%); adrenergics/sympathomimetics (14 patients, 66.7%); and herbal, homeopathic, and dietary supplements (6 patients, 28.6%).</p> <p>Twenty patients (95.2%) received concomitant medications for AEs on or after the date of the first dose of risdiplam.</p> <p>Eleven patients (52.4%) received concomitant medications for prophylaxis (defined as those within the medication classes of Vitamins and Minerals or Vaccines, Toxoids, and Serologic Agents).</p> <p>Twelve patients (57.1%) received other concomitant medications (i.e., medications not taken for AEs or prophylaxis) on or after the date of the first dose of risdiplam. The most common medications, by medication class, were antispasmodics and anticholinergics (6 patients, 28.6%) and herbal, homeopathic, and dietary supplements (5 patients, 23.8%).</p> <p><u>Part 2</u></p> <p>Twenty-seven patients (65.9%) received prior and ongoing medications. The most common medications, by medication class, were antispasmodics and anticholinergics (17 patients, 41.5%), vitamins and minerals (11 patients, 26.8%), and adrenergics/sympathomimetics (10 patients, 24.4%).</p> <p>Thirty-eight patients (92.7%) received concomitant medications for AEs on or after the date of the first dose of risdiplam.</p> <p>Twenty-two patients (53.7%) received concomitant medications for prophylaxis (defined as those within the medication classes of Vitamins and Minerals or Vaccines, Toxoids, and Serologic Agents).</p> <p>Twenty-one patients (51.2%) received other concomitant medications (i.e., medications not taken for AEs or prophylaxis) on or after the date of the first dose of risdiplam. The most common of these other medications, by medication class, were antispasmodics and anticholinergics (15 patients, 36.6%).</p> |
| 16. Efficacy evaluation criteria | <p>Efficacy outcome measures were as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Motor milestones achieved as assessed by the gross motor scale of the BSID-III - Motor milestones achieved as assessed by HINE-2 - CHOP-INTEND - Respiratory inductive plethysmography (RP) - Disease-related AEs - CMAP - Level of respiratory support - Ventilation-free survival - Ability to swallow and to feed orally - Change in height and weight - Healthcare utilization - Clinician-reported global impression of change (CGI-C) in respiratory function and ability to swallow. |

| | |
|--------------------------------|--|
| | <p>The parent/caregiver-reported outcome measure for this study is as follows: Parent/caregiver-rated infant health status and impact on the parent/caregiver, as measured by the ITQOL.</p> <p>PK and PD (SMN2 mRNA, SMN protein) analyses will be reported in a separate PK-PD report.</p> |
| 17. Safety evaluation criteria | <p>Safety assessments included AEs, laboratory assessments, ECGs, ophthalmological examinations, anthropometric examination, and vital signs.</p> |
| 18. Statistical methods | <p>No formal hypothesis testing was planned for Part 1 of the study. All analyses are descriptive in nature. Efficacy data from Part 1 are summarized descriptively at each timepoint by cohort and overall using the ITT population.</p> <p>The ITT population was the primary analysis population for all efficacy analyses, with the exception of weight-for-age and length/height-for-age percentiles, which were analyzed based on the safety population. All safety analyses were based on the safety population.</p> <p>Efficacy results from Part 2 were compared to, and put into context with, data describing the natural history of untreated infants with Type 1 SMA. These natural history data were used to define objective performance criteria, against which the efficacy of treatment was assessed.</p> <p>The primary endpoint for the confirmatory Part 2 of the study was the proportion of infants who were sitting without support after 12 months of treatment, as assessed by Item 22 of the BSID-III Gross Motor Scale.</p> <p>The pre-defined performance criterion for the primary endpoint was 5%. An exact binomial test was performed to test the hypothesis that the proportion of infants who sit on treatment (p) is:</p> <p>$H_0: p \leq 5\%$ (null) versus $H_a: p > 5\%$ (alternative).</p> <p>If the one-sided p-value was $\leq 5\%$ (Type 1 error rate), then the null hypothesis was rejected. If the lower limit of the two-sided 90% confidence interval was above the 5% threshold, then the primary objective of the study was considered achieved.</p> <p>All secondary endpoints (except for time-to-event) were summarized by timepoint for the ITT population using descriptive statistics. Time-to-event endpoints are presented graphically using Kaplan-Meier curves.</p> <p>When a pre-defined performance criterion could be determined for a secondary endpoint, hypothesis testing was performed. To control for multiplicity across the different endpoints, a hierarchical testing approach was implemented including the primary endpoint and four key secondary endpoints.</p> <p>All available safety data up to the CCOD are summarized for the safety evaluable populations for Part 1 and Part 2 separately.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p> | <p>Of the 21 patients enrolled in Part 1, 15 were female (71.4%). The majority of patients were White (17/21; 81.0%) and 4 (19.0%) were Asian; none were of Hispanic or Latino ethnicity. Overall, patients in Part 1 were on the older end of the permitted age range, with a median age of 6.7 months (range: 3.3–6.9 months) at enrollment. The mean age of patients was higher in Cohort 1 (6.8 months) than Cohort 2 (5.6 months), which reflects the staggered approach to enrollment during the dose-selection period and the inclusion criterion that the first 3 patients enrolled in Part 1 had to be at least 5 months old.</p> <p>Of the 41 patients enrolled in Part 2, 22 were female (53.7%). The majority of patients were White (22/41, 53.7%) or Asian (14/41, 34.1%); race was reported as unknown for 5 patients (12.2%). Five patients (12.2%) were of Hispanic or Latino ethnicity. Patients in Part 2 had a median age of 5.3 months (range: 2.2–6.9 months) at enrollment.</p> |
| <p>20. Efficacy results</p> | <p>Part 1 (exploratory)</p> <p>An overview of efficacy findings has shown that risdiplam treatment was associated with clinically meaningful changes in patients with Type 1 SMA.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clinical efficacy data from at least 12 months of risdiplam treatment for patients in Part 1 of the study indicate that 33.3% (7/21) of patients achieved sitting without support for 5 seconds or more, as assessed by Item 22 of the BSID-III gross motor scale. All of the patients who reached this milestone at 12 months were in Cohort 2 (7/17, 41.2% in Cohort 2) and received risdiplam at the target exposure of mean $AUC_{0-24h,ss} \leq 2000$ ng•h/mL (the pivotal dose). This is a significant deviation from the well-established expected natural history for patients with Type 1 SMA, who will never sit without support. - Motor milestone development was also further confirmed by the HINE-2, as a second independent assessment; at Month 12, 66.7% of patients (14/21) were classified as motor milestone responders (defined as having more milestones that showed improvement than showed worsening) as assessed by the HINE-2. - Treatment was also associated with an improvement in motor function. At Month 12, 52.4% of patients achieved a CHOP-INTEND total score of 40 or higher, and 85.7% of patients (including all patients who were alive at Month 12 except for 1 patient who was uncooperative at that visit) achieved an increase of at least 4 points in their CHOP-INTEND score from baseline. These results are markedly different compared to natural history. <p>In general, patients in Cohort 2, who received the selected pivotal dose (at a higher target exposure than Cohort 1) of risdiplam within the first 12 months of treatment, had better efficacy outcomes compared with patients in Cohort 1.</p> <p>As of the CCOD, 3 patients (14.3%) in Part 1 had died and the remaining 18 patients (85.7%) were alive without permanent</p> |

ventilation. Of the 3 deaths, two occurred before Month 12 and one occurred after this visit (on Days 21, 236, and 387, respectively). Therefore, the proportion of patients alive without permanent ventilation at Month 12 was 90.5% (19 patients).

At Month 12, 18 patients (85.7%) had the ability to feed orally, and no patient had lost the ability to swallow at the time of analysis as determined by parent interview and clinical evaluation.

Improvements in muscle electrophysiology were observed, with 61.9% of patients achieving an increase of at least 0.3 mV from baseline in their CMAP negative peak amplitude after 12 months of treatment. All of the patients who achieved this increase at 12 months were in Cohort 2 (13/17, 76.5% in Cohort 2).

Part 2

The primary efficacy endpoint for this study was met. After 12 months of treatment with risdiplam, 29.3% of patients in Part 2 were sitting without support, as assessed by Item 22 of the BSID-III gross motor scale. This proportion is significantly higher than the pre-defined performance criterion of 5% based on natural history data ($p < 0.0001$).

The results of the secondary and exploratory efficacy endpoints supported the primary endpoint, showing that risdiplam treatment was associated with clinically meaningful improvements in patients with Type 1 SMA.

- At Month 12, 56.1% of patients achieved a CHOP-INTEND total score of 40 or higher, and 90.2% of patients achieved an increase of at least 4 points in their CHOP-INTEND score from baseline. These results are significantly higher than the pre-defined performance criteria of 17% based on natural history data ($p < 0.0001$ for each of these endpoints).

- Motor milestone development was further confirmed by the HINE-2, as a second independent assessment; at Month 12, 78.0% of patients were classified as motor milestone responders (defined as having more milestones that showed improvement from baseline than showed worsening) as assessed by the HINE-2. This proportion was significantly higher than the pre-defined performance criterion of 12% based on natural history data ($p < 0.0001$).

- At Month 12, 85.4% of patients were alive without permanent ventilation. This proportion is significantly higher than the pre-defined performance criterion of 42% based on natural history data ($p < 0.0001$).

- At Month 12, 92.7% of patients were alive. This proportion is significantly higher than the pre-defined performance criterion of 60% based on natural history data ($p = 0.0005$).

- At Month 12, 82.9% of patients had the ability to feed orally.

| | |
|--------------------|---|
| | <p>- At Month 12, a total of 9 patients (22.0%) could either stand with support (2 patients) or support weight (7 patients) when assessing the standing item, and 1 patient (2.4%) could bounce when assessing the walking item according to the HINE-2.</p> |
| 21. Safety results | <p><u>Part 1</u></p> <p>In Part 1 of the study up to the CCOD of 14 November 2019, risdiplam has been well tolerated. An overview of safety results is as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Twenty patients (95.2%) reported at least one AE which were mostly of mild or moderate intensity and resolved without change to study treatment. - AEs occurring in $\geq 10\%$ of patients were pyrexia (66.7%); upper respiratory tract infection (47.6%); cough, diarrhea, and vomiting (each 28.6%); nasopharyngitis, respiratory tract infection, and teething (each 23.8%); constipation, ear infection, and pneumonia (each 19.0%); and eczema, erythema, nasal congestion, rhinitis, upper respiratory tract inflammation, and viral infection (each 14.3%). - All AEs were reported as unrelated to study medication with the exception of 3 AEs in 2 patients (macule and neutropenia in one patient and diarrhea in another patient) which all resolved despite ongoing treatment with risdiplam. - Four patients (19.0%) died due to SMA-related respiratory complications; of these, two died before Month 12, one died between Months 12 and 24, and one died during the safety follow-up period (approximately 3.5 months after stopping treatment due to withdrawal by subject). - Thirteen patients experienced a total of 31 SAEs. SAEs that occurred in more than 1 patient were pneumonia (19.0%) and respiratory tract infection, respiratory tract infection viral, acute respiratory failure, and respiratory distress (each 9.5%). - One patient (who subsequently died) had study treatment discontinued because of a Grade 5 respiratory tract infection viral, and 1 patient had study treatment interrupted for 1 day due to an SAE of Grade 4 hypoxia. Both events were considered unrelated to study treatment by the investigator. <p>A review of all available safety laboratory results, vital signs, ECGs, and ophthalmological assessments did not show any clinically significant adverse findings as compared with baseline.</p> <p>No individual or cohort stopping rules, as defined in the protocol, have been met.</p> <p><u>Part 2</u></p> <p>In Part 2 of the study up to the CCOD of 14 November 2019, risdiplam has been well tolerated, and the current safety profile is in keeping with that observed previously. An overview of safety results is as follows:</p> |

| | |
|----------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - All of the patients in Part 2 reported at least one AE, which were mostly of mild or moderate intensity and resolved without change to study treatment. - AEs occurring in $\geq 10\%$ of patients were upper respiratory tract infection (46.3%), pneumonia and pyrexia (39.0% each), constipation (19.5%) and nasopharyngitis and rhinitis (12.2% each). - All AEs were reported as unrelated to study medication with the exception of 12 AEs in 7 patients who were enrolled at study sites in China. The most common AEs that were considered by the investigator as related to study medication were maculo-papular rash, skin discoloration, and constipation (in 2 patients each [4.9%]). - Three patients (7.3%) died due to SMA-related respiratory complications within the first 3 months of treatment (2 patients with Grade 5 pneumonia and 1 patient with Grade 5 acute respiratory failure). - Twenty-four patients (58.5%) experienced a total of 48 serious AEs (SAEs). SAEs that occurred in more than 1 patient were pneumonia (31.7%) and bronchiolitis, respiratory failure, and hypotonia (4.9% each). - No AEs led to discontinuation of study treatment. Two patients had study treatment interrupted due to AEs (interruptions of 1 day for 1 patient with an SAE of Grade 4 pneumonia and 9 days for 1 patient with non-serious Grade 1 pyrexia). The investigator considered the events to be unrelated to risdiplam. <p>A review of all available safety laboratory results, vital signs, ECGs, and ophthalmological assessments did not show any clinically significant adverse findings as compared with baseline.</p> <p>No individual or cohort stopping rules have been met.</p> |
| 22. Conclusion | <p>The clinical outcome data for patients treated with risdiplam in the FIREFISH study provide convincing evidence of the benefit of risdiplam oral solution in infantile-onset SMA.</p> <p>Both in Part 1 and Part 2 of the study, risdiplam treatment was associated with a clear gain of clinically important motor milestones including the Part 2 primary endpoint of sitting without support, which are milestones that would never be achieved in patients with Type 1 SMA without treatment. Patients who received risdiplam also had important improvements in motor function and maintenance of their bulbar function (particularly swallowing), clearly diverging from the natural history of untreated Type 1 SMA patients. Additionally, the high proportion of risdiplam treated patients who achieved ventilation-free survival at Month 12 of treatment represents a significant deviation from the expected natural history trajectory of survival in infantile-onset SMA (Type 1) consistently described across a number of natural history studies.</p> <p>Risdiplam was well tolerated in patients with infantile-onset SMA (Type 1) in both Part 1 and Part 2 of the study. No risks were identified</p> |

000201

| | |
|--|---|
| | <p>following the review of the type and frequency of AEs as well as vital signs, physical examinations, ECG, ophthalmological assessments, and safety laboratory data. None of the nonclinical safety findings (effects on epithelial tissues, hematological effects, and retinal toxicity) were observed in these patients with infantile-onset SMA.</p> <p>The totality of data presented, together with the available PK and PD data reported separately, thereby support an overall positive benefit/risk evaluation for the use of risdiplam at a dose of 0.2 mg/kg as an orally administered disease-modifying therapy for infants between 2 months to 2 years of age with infantile-onset SMA.</p> |
|--|---|

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas

Звіт про клінічне випробування

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ЕВРІСДІ (EVRYSDI®) |
| 2. Заявник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія |
| 3. Виробник | Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина (ДР). Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісного захворювання згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460. |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Протокол № ВР39056 (FIREFISH). Безперервне, відкрите, багатоцентрове дослідження з двох частин з метою вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики, фармакодинаміки та ефективності ридипламу у немовлят зі спінальною м'язовою атрофією I типу. Проміжний звіт про клінічне дослідження, звіт № 1087161. Липень 2019 року. Первинний звіт про клінічне дослідження, звіт № 1100385. Квітень 2020 року. |
| 6. Фаза клінічного випробування | II/III фаза |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Перший пацієнт, включений у частину 1: 23 грудня 2016 року Останній пацієнт, включений у частину 1: 21 лютого 2018 року Перший пацієнт, включений у частину 2: 13 березня 2018 року Останній пацієнт, включений у частину 2: 19 листопада 2018 року Дата завершення збору клінічних даних (CCOD): 14 листопада 2019 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Частина 1: 7 дослідницьких центрів у 5 країнах (Бельгія [1], Франція [1], Італія [2], Швейцарія [1] і США [2]). Частина 2: 14 дослідницьких центрів у 10 країнах (Хорватія [1], Франція [1], Італія [4], Польща [1], Росія [1], Бразилія [1], Китай [2], Японія [1], Туреччина [1] і США [1]). |

Директор Вірніс
Д-р Івонна Ту.В.

| | |
|---|--|
| 9. Кількість досліджуваних | <p>Частина 1: заплановано: 8–24 (мінімум і максимум); фактично: 21 пацієнт.</p> <p>Частина 2: заплановано: 40; фактично: 41 пацієнт.</p> |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p>Первинні цілі дослідження були наступними:</p> <p><u>Частина 1:</u> Оцінити безпеку, переносимість, фармакокінетику та фармакодинаміку ридипламу у немовлят зі спінальною м'язовою атрофією 1 типу (СМА) та обрати дозу для частини 2.</p> <p><u>Частина 2:</u> Оцінити ефективність ридипламу, що вимірювалась як частка немовлят, які сиділи без підтримки після 12 місяців лікування, за шкалою розвитку немовлят Бейлі – третє видання (BSID-III) (визначено як сидіння без підтримки протягом 5 секунд).</p> <p>Вторинні цілі частини 2 дослідження були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити безпеку та переносимість перорального лікування ридипламом. - Оцінити фармакокінетику ридипламу. - Оцінити фармакодинамічні ефекти ридипламу (виживаність мРНК мотонейронів-2 [SMN2], білок SMN). - Вивчити вплив лікування ридипламом впродовж 12 місяців на розвиток рухової функції, зокрема утримування та обертання голови, оціненою за допомогою шкали крупної моторики BSID-III. - Вивчити вплив лікування ридипламом впродовж 24 місяців на сидіння без підтримки протягом 5 секунд та подальший розвиток рухової функції, зокрема сидіння без підтримки протягом 30 секунд, повзання, самостійне стояння та хода, оцінені за допомогою шкали крупної моторики BSID-III. - Оцінити досягнення в руховій функції після 12 і 24 місяці лікування ридипламом за допомогою неврологічного обстеження немовлят за Хаммерсмітом, Модуль 2 (HINE-2). - Оцінити частку немовлят, у яких досягнуто 40 або більше балів у тесті дитячої лікарні Філадельфії для оцінки рухових функцій при нейром'язових захворюваннях у новонароджених (CHOP-INTEND) після 12 місяців лікування. - Оцінити частку немовлят, у яких досягнуто збільшення щонайменше на 4 бали за шкалою CHOP-INTEND після 8 і 12 місяців лікування порівняно з вихідним показником. - Оцінити частку немовлят, у яких досягнуто утримування голови після 8, 12 і 24 місяців лікування (визначено як кількість балів = 3 або більше для пункту 12 шкали CHOP-INTEND). - Оцінити зміни від вихідного рівня в сумарній вихідній оцінці за шкалою крупної моторики BSID-III після 12 і 24 місяців лікування. |

Тереза Вірнік
Друг-матері Т.В.

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити частку немовлят, у яких після 12 місяців лікування досягнуто зменшення щонайменше на 30 градусів у фазовому куті при респіраторній плетизмографії. - Оцінити частку немовлят, яким не була потрібна інвазивна або неінвазивна підтримка дихання після 12 і 24 місяців лікування. - Оцінити після 12 і 24 місяці лікування частку немовлят, які живуть без постійної вентиляції легень, що визначалось як неінвазивна вентиляція легень протягом ≥ 16 годин за добу або інтубація протягом > 21 днів поспіль за відсутності або після розриву гострого оборотного явища або трахеостомії. - Оцінити вплив лікування ризидипламом на час до виникнення події (смерть, постійна вентиляція легень). - Оцінити частку немовлят, які можуть отримувати пероральне годування після 12 і 24 місяці лікування. |
| <p>11. Дизайн клінічного випробування</p> | <p>Дослідження ВР39056 це відкрите, неконтрольоване, багатоцентрове клінічне дослідження з метою вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики, фармакодинаміки та ефективності ризидипламу у пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією 1 типу. Дослідження складалось із двох частин.</p> <p>Частина 1 – відкрите дослідження збільшення дози у немовлят віком від 1 до 7 місяців зі СМА 1 типу (на момент включення в дослідження).</p> <p>Частина 2 – відкрите неконтрольоване дослідження, що триває, у пацієнтів зі СМА 1 типу віком від 1 до 7 місяців (на момент включення в дослідження) з метою оцінки ефективності ризидипламу у дозі, обраній на підставі результатів частини 1, протягом 24-місячного періоду лікування з аналізом первинної кінцевої точки після 12 місяців лікування.</p> |
| <p>12. Основні критерії включення</p> | <p>Це дослідження включало немовлят зі СМА 1 типу віком ≥ 1 місяця і ≤ 7 місяців на момент включення в дослідження. Для перших 3 пацієнтів, включених у частину 1, вік від 5 до 7 місяців включно та мінімальна маса тіла 7 кг вимагались лише для першого пацієнта.</p> |
| <p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p> | <p>Ризидиплам застосовується перорально один раз на добу.</p> <p><u>Частина 1 «Підвищення дози»:</u></p> <p>Моніторинг ФК планувався за протоколом у цій частині дослідження з підвищення дози і дозу було скориговано протягом частини 1 на підставі нових даних.</p> <ul style="list-style-type: none"> - початкова доза (лише для першого включеного в дослідження пацієнта): одноразова доза 0,00106 мг/кг. - рівень дозування 1: цільова експозиція середньої площі під кривою залежності концентрації від часу від 0 до 24 годин у рівноважному стані ($AUC_{0-24h,ss}$) 700 нг•год/мл. - рівень дозування 2: цільова експозиція $AUC_{0-24h,ss}$ 2000 нг•год/мл (середня). |

Александр В. В. В.
Директор

| | |
|--|---|
| | <p>Дані, отримані в частині 1 дослідження, використовувались для визначення початкової дози частини 2.</p> <p><u>Частина 2 «Рівні початкової дози»:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - немовлята віком > 1 місяця і < 3 місяців на момент включення в дослідження: 0,04 мг/кг. - Немовлята віком ≥ 3 місяців і < 5 місяців на момент включення в дослідження: 0,08 мг/кг. - Немовлята віком ≥ 5 місяців на момент включення в дослідження: 0,2 мг/кг. <p>Після аналізу індивідуальних ФК даних для кожного немовляти, включеного в частини 1 і 2, дозу було скориговано до 0,2 мг/кг для усіх пацієнтів, з метою досягнення цільової експозиції, визначеної в протоколі як середня AUC ≤ 2000 нг•год/мл.</p> <p>На ССОД звіту про клінічне дослідження для первинного аналізу (14 листопада 2019 року) усі пацієнти в частині 1 були віком ≥ 2 років і отримували дозу 0,25 мг/кг.</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Не застосовно. |
| 15. Супутня терапія | <p><u>Частина 1</u></p> <p>Загалом 21 пацієнт (100 %) отримували попереднє та поточне лікування (тобто розпочате до початку лікування ризидипламом і те, що тривало на дату отримання першої дози). Найбільш поширеними лікарськими засобами (за класом лікарського засобу) були антиспазматичні та антихолінергічні засоби (16 пацієнтів, 76,2 %); адренергічні засоби/симпатоміметики (14 пацієнтів, 66,7 %); та фітопрепарати, гомеопатичні лікарські засоби та харчові добавки (6 пацієнтів, 28,6 %).</p> <p>12 пацієнтів (95,2 %) отримували супутню терапію з приводу НЯ в день або після дня отримання першої дози ризидипламу.</p> <p>11 пацієнтів (52,4 %) отримували супутню терапію з метою профілактики (визначені як такі класи лікарських засобів як вітаміни та мікроелементи або вакцини, анатоксини або серологічні засоби).</p> <p>12 пацієнтів (57,1 %) отримували іншу супутню терапію (тобто препарати, які не приймалися через НЯ або з метою профілактики) у день або після дня отримання першої дози ризидипламу. Найбільш поширеними лікарськими засобами (за класом лікарського засобу) були антиспазматичні та антихолінергічні засоби (6 пацієнтів, 28,6 %), фітопрепарати, гомеопатичні лікарські засоби та харчові добавки (5 пацієнтів, 23,8 %).</p> <p><u>Частина 2</u></p> <p>27 пацієнтів (65,9 %) отримували попереднє та поточне лікування. Найбільш поширеними лікарськими засобами (за класом лікарського засобу) були антиспазматичні та антихолінергічні засоби (17 пацієнтів, 41,5 %), вітаміни та</p> |

Терешко Віктор
Дітячківський М.В.

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>мікроелементи (11 пацієнтів, 26,8 %) та адренергічні засоби/симпатоміметики (10 пацієнтів, 24,4 %).</p> <p>38 пацієнтів (92,7 %) отримували супутню терапію через НЯ в день або після дня отримання першої дози ридипламу.</p> <p>22 пацієнти (53,7 %) отримували супутню терапію з метою профілактики (визначені як такі класи лікарських засобів як вітаміни та мікроелементи або вакцини, анатоксини або серологічні засоби).</p> <p>21 пацієнт (51,2 %) отримував іншу супутню терапію (тобто лікарські засоби, які не застосовувалися через НЯ або з метою профілактики) в день або після дня отримання першої дози ридипламу. Найбільш поширеними серед цих інших лікарських засобів (за класом лікарського засобу) були антиспазматичні та антихолінергічні засоби (15 пацієнтів, 36,6 %).</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Критерії оцінки ефективності були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Покращення рухової функції за оцінкою крупної моторики за шкалою BSID-III - Покращення рухової функції за оцінкою HINE-2 - CHOP-INTEND - Респіраторна індуктивна плетизмографія (RP) - Пов'язані із захворюванням НЯ - СМАР - Рівень підтримки дихання - Вживаність без штучної вентиляції - Здатність ковтати та приймати їжу перорально - Зміна росту та маси тіла - Використання ресурсів охорони здоров'я - Загальна оцінка лікарем зміни стану (CGI-C) у респіраторній функції та здатність ковтати. <p>Критерії ефективності за оцінкою батьків/опікунів у цьому дослідженні були наступними: стан здоров'я немовляти за оцінкою батьків/опікунів і вплив на батьків/опікунів за оцінкою ITQOL.</p> <p>Аналіз даних ФК та ФД (мРНК і білок SMN) буде повідомлений в окремому звіті про ФК-ФД.</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Оцінка безпеки включала небажані явища (НЯ), оцінку лабораторних показників, ЕКГ, офтальмологічне обстеження, антропометричне обстеження та основні показники життєдіяльності організму.</p> |
| 18. Статистичні методи | <p>Жодна формальна гіпотеза не планувалась для частини I дослідження. Усі аналізи були описовими. Дані з ефективності з частини I резюмовані описово в кожен момент часу за когортою та загалом за допомогою популяції ІТТ.</p> <p>Популяція ІТТ була популяцією первинного аналізу для усіх аналізів ефективності, за винятком процентилів відношення маси</p> |

Терешко Віктор

В.В. Терешко

| | |
|--|---|
| | <p>тіла до віку та відношення довжини/росту до віку, які аналізувались на підставі популяції з безпеки. Усі аналізи з безпеки гуртувались на популяції з безпеки.</p> <p>Результати з ефективності з частини 2 порівнювались з і в контексті з даними, що описують природній перебіг нелікованих немовлят зі СМА 1 типу. Ці дані щодо природнього перебігу використовувались для встановлення критеріїв ефективності, з якими оцінювалось ефективність лікування.</p> <p>Первинною кінцевою точкою для підтверджуючої частини 2 дослідження була частка немовлят, які сиділи без підтримки після 12 місяців лікування за оцінкою за пунктом 22 шкали оцінки крупної моторики BSID-III.</p> <p>Попередньо визначений критерій ефективності для первинної кінцевої точки становив 5 %. Точний біноміальний критерій застосовувався для випробування гіпотези, що полягала в тому, що частка немовлят, хто сидить під час лікування (p), становить:</p> <p>$H_0: p \leq 5\%$ (нульова) проти $H_a: p > 5\%$ (альтернативна).</p> <p>Якщо одностороннє р-значення становило $\leq 5\%$ (частота помилки 1 типу), тоді нульова гіпотеза була відхилена. Якщо нижня межа двостороннього 90 % довірчого інтервалу була вище межі 5 %, тоді вважалось, що первинна мета дослідження була досягнута.</p> <p>Усі вторинні кінцеві точки (за винятком часу до виникнення події) були резюмовані за кінцевою точкою для популяції ІТТ за допомогою описової статистики. Кінцеві точки час до виникнення події представлені графічно за допомогою кривих Каплана-Мейєра.</p> <p>Коли можливо було визначити попередньо заданий критерій ефективності для вторинної кінцевої точки, проводилось тестування гіпотези. Для контролю множинності для різних кінцевих точок був імплементований підхід ієрархічного тестування, включаючи первинну кінцеву точку та чотири ключові вторинні кінцеві точки.</p> <p>Усі наявні дані з безпеки до CCOD резюмовані для популяції, оцінюваної на предмет безпеки, для частин 1 і 2 відповідно.</p> |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>Із 21 пацієнта, включеного в частину 1, 15 були жінками (71,4 %). Більшість пацієнтів були європеїдної раси (17/21; 81,0 %) і 4 (19,0 %) були азіатами; пацієнтів іспанського або латиноамериканського походження не було. Загалом пацієнти в частині 1 були в кінці дозволеного діапазону віку, із середнім віком 6,7 місяця (діапазон: 3,3–6,9 місяця) на момент включення. Середній вік пацієнтів був більшим у когорті 1 (6,8 місяця), ніж у когорті 2 (5,6 місяця), що відображає ступінчатий підхід до набору в дослідження під час періоду вибору дози та критерію включення, що вік перших 3 пацієнтів, включених у частину 1, повинен бути щонайменше 5 місяців.</p> |

Александр Вірний

Доктор Ткаченко Т.В.

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p>Із 41 пацієнта, включеного в частину 2, 22 були жінками (53,7%). Більшість пацієнтів були європеїдної раси (22/41, 53,7%) або азіатами (14/41, 34,1%); раса була повідомлена як невідома у 5 пацієнтів (12,2%). 5 пацієнтів (12,2%) були іспанського або латиноамериканського походження. Пацієнти в частині 2 мали середній вік 5,3 місяця (діапазон: 2,2–6,9 місяця) на момент включення в дослідження.</p> |
| 20. Результати ефективності | <p><u>Частина 1 (пошукова)</u></p> <p>Огляд даних з ефективності показав, що лікування ридипламом асоціювалось із клінічно значущими змінами у пацієнтів зі СМА 1 типу.</p> <p>- Дані з клінічної ефективності за щонайменше 12 місяців лікування ридипламом пацієнтів у частині 1 дослідження свідчать, що 33,3% (7/21) пацієнтів досягли можливості сидіти без підтримки протягом 5 секунд або довше, за оцінкою за пунктом 22 шкали крупної моторики BSID-III. Усі пацієнти, у яких спостерігалось це досягнення після 12 місяців, були в когорті 2 (7/17, 41,2% в когорті 2) і отримували ридиплам в цільовій експозиції середня $AUC_{0-24h,ss} \leq 2000$ нг•год/мл (основна доза). Це суттєве відхилення від описаного очікуваного природнього перебігу у пацієнтів зі СМА 1 типу, які ніколи не будуть сидіти без підтримки.</p> <p>- Досягнення в розвитку рухової функції також були підтверджені за допомогою HINE-2, як другого незалежного оцінювання; після 12 місяці, 66,7% пацієнтів (14/21) були класифіковані як пацієнти, у яких було досягнуте покращення рухової функції (визначено як більше контрольних точок із покращенням, ніж із погіршенням) за оцінкою HINE-2.</p> <p>- Лікування також асоціювалось з покращенням рухової функції. Після 12 місяців у 52,4% пацієнтів була загальна оцінка за CHOP-INTEND на рівні 40 або вища та 85,7% пацієнтів (включаючи усіх пацієнтів, які були живі після 12 місяців за винятком 1 пацієнта, який відмовився від співпраці під час цього візиту) спостерігалось підвищення оцінки за шкалою CHOP-INTEND від вихідного рівня на 4 бали. Ці результати суттєво відрізняються від природнього перебігу захворювання.</p> <p>Загалом у пацієнтів у когорті 2, які отримували обрану основну дозу (при вищій цільовій експозиції, ніж у когорті 1) ридипламу протягом перших 12 місяців лікування, спостерігалися кращі результати ефективності порівняно з пацієнтами в когорті 1.</p> <p>На CCOD 3 пацієнти (14,3%) у частині 1 померли, а інші 18 пацієнтів (85,7%) були живі без постійної вентиляції легень. Із 3 смертей дві відбулися до 12 місяця та одна смерть – після цього візиту (у дні 21, 236 і 387 відповідно). Тому частка живих пацієнтів без постійної вентиляції легень після 12 місяців становила 90,5% (19 пацієнтів).</p> |

Терешук Віктор
Д-р Тимочко Ю.В.

Після 12 місяців 18 пацієнтів (85,7 %) мали можливість перорального прийому їжі та жоден пацієнт не втратив здатність ковтати на час аналізу, що було визначено під час опитування батьків та при клінічному огляді.

Спостерігалось покращення електрофізіології м'язів, при цьому у 61,9 % пацієнтів було досягнуте підвищення щонайменше на 0,3 мВ від вихідного рівня в амплітуді негативного піку СМАР після 12 місяців лікування. Усі пацієнти, у яких було досягнуте це підвищення після 12 місяців, були в когорті 2 (13/17, 76,5 % у когорті 2).

Частина 2

Первинна кінцева точка ефективності цього дослідження була досягнута. Після 12 місяців лікування ризидипломом 29,3 % пацієнтів у частині 2 сиділи без підтримки за оцінкою за пунктом 22 шкали крупної моторики BSID-III. Ця частка є суттєво вищою ніж попередньо визначений критерій ефективності 5 % на підставі даних із природнього перебігу захворювання ($p < 0,0001$).

Результати вторинних та пошукових кінцевих точок ефективності, що підтримують первинну кінцеву точку, демонструють, що лікування ризидипломом асоціювалось із клінічно значущим покращенням у пацієнтів зі СМА 1 типу.

- Після 12 місяців у 56,1 % пацієнтів була досягнута загальна оцінка за СНОР-INTEND на рівні 40 або вища та у 90,2 % пацієнтів було досягнуте підвищення оцінки за шкалою СНОР-INTEND щонайменше на 4 бали порівняно з вихідним рівнем. Ці результати є суттєво вищими ніж попередньо визначені критерії ефективності 17 % на основі даних природнього перебігу ($p < 0,0001$ для кожної з цих кінцевих точок).

- Покращення рухової функції додатково було підтверджене за допомогою HINE-2, як другої незалежної оцінки; після 12 місяців 78 % пацієнтів були класифіковані як пацієнти, у яких було досягнуте покращення рухової функції (визначено як більше контрольних точок із покращенням, ніж із погіршенням) за оцінкою HINE-2. Ця частка була значно більшою ніж попередньо встановлений критерій ефективності 12 % на основі даних про природній перебіг ($p < 0,0001$).

- Після 12 місяців 85,4 % пацієнтів були живі без постійної вентиляції легень. Ця частка є суттєво більшою ніж попередньо встановлений критерій ефективності 42 % на підставі даних природнього перебігу ($p < 0,0001$).

- Після 12 місяців 92,7 % пацієнтів були живі. Ця частка була значно більшою ніж попередньо встановлений критерій ефективності 60 % на основі даних про природній перебіг ($p = 0,0005$).

Державний експерт
Др. А. - Мисюк Т. В.

| | |
|------------------------|--|
| | <p>- Після 12 місяців 82,9 % пацієнтів мали змогу отримувати їжу перорально.</p> <p>- Після 12 місяців загалом 9 пацієнтів (22 %) могли стояти з підтримкою (2 пацієнти) або утримувати вагу (7 пацієнтів) при оцінці за пунктом стояння та 1 пацієнт (2,4 %) зміг стрибати при оцінці за пунктом хода відповідно до HINE-2.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p><u>Частина 1</u></p> <p>В частині 1 дослідження до SCOD 14 листопада 2019 року ризидиплам добре переносився. Огляд результатів з безпеки є наступним:</p> <p>- 20 пацієнтів (95,2 %) повідомили про щонайменше одне НЯ, яке загалом було легкого чи середнього ступеня тяжкості та розрішилося без зміни досліджуваного лікування.</p> <p>- НЯ, які виникли у ≥ 10 % пацієнтів, були підвищення температури тіла (66,7 %); інфекція верхніх дихальних шляхів (47,6 %); кашель, діарея та блювання (кожне по 28,6 %); назофарингіт, інфекція дихальних шляхів і прорізування зубів (кожне по 23,8 %); закреп, інфекція вух і пневмонія (кожне по 19 %); та екзема, еритема, закладеність носу, риніт, запалення верхніх дихальних шляхів і вірусна інфекція (кожне по 14,3 %).</p> <p>- Усі НЯ були повідомлені як непов'язані з досліджуваним лікуванням за винятком 3 НЯ у 2 пацієнтів (макула та нейтропенія у одного пацієнта та діарея в іншого пацієнта), які розрішились незважаючи на лікування ризидипламом, що тривало.</p> <p>- 4 пацієнти (19,0 %) померли через пов'язані зі СМА ускладнення з боку дихальної системи; з них двоє померли до 12 місяця, один помер у період між 12 і 24 місяцями та один помер у період спостереження з безпеки (приблизно через 3,5 місяця після припинення лікування через передчасне вибуття з дослідження за рішенням пацієнта).</p> <p>- У 13 пацієнтів загалом виникло 31 СНЯ. СНЯ, які виникли більше ніж 1 у пацієнта, були пневмонія (19 %) та інфекція дихальних шляхів, вірусна інфекція дихальних шляхів, гостра дихальна недостатність і респіраторний дистрес-синдром (кожне по 9,5 %).</p> <p>- У одного пацієнта (який у подальшому помер) досліджуване лікування було передчасно відмінено через вірусну інфекцію дихальних шляхів 5 ступеня та у 1 пацієнта досліджуване лікування було перерване на 1 день через СНЯ гіпоксії 4 ступеня тяжкості. Обидва явища вважались дослідником не пов'язаними з досліджуваним лікуванням.</p> <p>Аналіз усіх наявних результатів лабораторних досліджень із безпеки, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ та офтальмологічного обстеження не продемонстрував яких-небудь клінічно значущих небажаних знахідок порівняно з вихідним рівнем.</p> |

Тереза Віршич

Др. мед. Ірина А. В.

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>Жодні правила припинення участі в дослідженні для окремих пацієнтів або когорти, як визначено в протоколі, не були виконані.</p> <p><u>Частина 2</u></p> <p>В частині 2 дослідження до CСOD 14 листопада 2019 року ризидиплам добре переносився та поточний профіль безпеки співпадає зі спостережуваним раніше. Огляд результатів з безпеки є наступним:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Усі пацієнти в частині 2 повідомили щонайменше про одне НЯ, які загалом були легкого чи помірного ступеня тяжкості та розрішилися без зміни досліджуваного лікування. - НЯ, які виникли у $\geq 10\%$ пацієнтів, були інфекція верхніх дихальних шляхів (46,3%), пневмонія та підвищення температури тіла (39% кожне), закреп (19,5%) та назофарингіт і риніт (12,2% кожне). - Усі НЯ повідомлялись як непов'язані з досліджуваним лікуванням за винятком 12 НЯ у 7 пацієнтів, які були включені в центри дослідження в Китаї. Найбільш поширеними НЯ, які вважались дослідником як пов'язані з досліджуваним лікуванням, були макуло-папульозне висипання, знебарвлення шкіри та закреп (кожне у 2 пацієнтів [4,9%]). - 3 пацієнти (7,3%) померли через пов'язані зі СМА ускладнення з боку дихальної системи протягом перших 3 місяців лікування (2 пацієнти з пневмонією 5 ступеня тяжкості та 1 пацієнт із гострою дихальною недостатністю 5 ступеня тяжкості). - У 24 пацієнтів (58,5%) виникло загалом 48 серйозних НЯ (СНЯ). СНЯ, які виникали більше ніж у одного пацієнта, були пневмонія (31,7%) та бронхіт, дихальна недостатність і гіпотонія (4,9% кожне). - Жодне НЯ не призвело до передчасної відміни досліджуваного лікування. У двох пацієнтів досліджуване лікування було перерване через НЯ (переривання на 1 день для 1 пацієнта із СНЯ пневмонія 4 ступеня тяжкості та 9 днів у 1 пацієнта з несерйозним підвищенням температури тіла 1 ступеня). Дослідник розцінив ці явища як непов'язані з ризидипламом. Аналіз усіх наявних результатів лабораторних досліджень із безпеки, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ та офтальмологічного обстеження не продемонстрував яких-небудь клінічно значущих небажаних знахідок порівняно з вихідним рівнем. <p>Жодні правила припинення участі в дослідженні для окремих пацієнтів або когорти, як визначено в протоколі, не були виконані.</p> |
| 22. Висновок (заключення) | <p>Клінічні результати для пацієнтів, які отримували лікування ризидипламом в дослідженні FIREFISH, надають переконливі докази користі застосування ризидипламу у вигляді орального розчину при СМА з інфантильним початком.</p> |

Джером Бірнелл
Д-р Джеймс М.В.

В обох частинах 1 і 2 дослідження лікування ридипламом асоціювалось із чітким досягненням клінічно значущого покращення рухової функції, включаючи первинну кінцеву точку частини 2, сидіння без підтримки, чого ніколи неможливо досягнути у пацієнтів зі СМА 1 типу без лікування. Пацієнти, які отримували ридиплам, також мали важливі покращення рухової функції та підтримання бульбарної функції (зокрема ковтання), що чітко відрізняється від природнього перебігу нелікованих пацієнтів зі СМА 1 типу. Окрім того, більша частка пацієнтів, які отримували лікування ридипламом та у яких була досягнута виживаність без вентиляції легень після 12 місяців лікування, представляє суттєве відхилення від очікуваної динаміки виживаності при природньому перебігу СМА із інфантильним початком (1 тип), що однорідно описується в ряді досліджень природнього перебігу.

Ридиплам добре переносився пацієнтами зі СМА з інфантильним початком (1 тип) у 1 та 2 частинах дослідження. Жодні ризики не були ідентифіковані після аналізу типу та частоти НЯ, а також основних показників життєдіяльності організму, даних фізикального обстеження, ЕКГ, офтальмологічного обстеження та лабораторних даних з безпеки. Жодна з доклінічних знахідок з безпеки (вплив на епітеліальні тканини, гематологічні ефекти та токсичність для сітківки) не спостерігались у цих пацієнтів зі СМА з інфантильним початком.

Сукупність наведених даних разом із наявними повідомленими окремо ФК та ФД даними підтверджують загальну позитивну оцінку користь/ризик щодо застосування ридипламу в дозі 0,2 мг/кг у вигляді пероральної модифікуючої перебіг захворювання терапії немовлятам віком від 2 місяців до 2 років зі СМА з інфантильним початком.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Лейла Лістер
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Підпис
Каталіна Рохас
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Каталіна Рохас
Лейла Лістер