

## Acadia Pharmaceuticals, Rett Sendromunda Trofinetide'nin Aşama 3, Leavender™ Denemesinden Olumlu Sonuçlar Aldığını Açıkladı

6 Aralık 2021

### **Önemli noktalar:**

- Trofinetide, Rett Sendromu Davranış Anketinde (RSBQ) ( $p=0.0175$ ) ve Klinik Global İyileşme İzleniminde (CGI-I) ( $p=0.0030$ ) plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösteren hedeflenen birincil etkinlik noktalarını karşıladı
- Trofinetide, CSBS-DP-IT–Social'da ( $p=0.0064$ ), bakıcının iletişim yeteneği ölçeğinde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme gösteren temel ikincil etkinlik noktasını karşıladı
- ABD’de piyasaya sürülecek ilaçları onaylayan FDA ile 2022’nin ilk çeyreği için Yeni İlaç Başvurusu Öncesi toplantısı planlamaktadır.

Acadia Pharmaceuticals Inc. (Nasdaq: ACAD) bugün, Rett sendromlu **5-20** yaşları arasındaki **187** çocuk ve genç kızda Trofinetide’in etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren Faz 3 Lavender™ çalışmasından elde edilen olumlu çok önemli sonuçları duyurdu.

12 haftalık plasebo kontrollü çalışma, her iki ortak birincil son nokta için plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme gösterdi. Rett Sendromu Davranış Anketinde (RSBQ), başlangıçtan 12. haftaya değişim -5.1'e karşı -1.7 idi ( $p=0.0175$ ; etki büyüklüğü=0.37).

12. haftada Klinik Global İzlenim-İyileştirme (CGI-I) skoru 3.5'e karşı 3.8'di ( $p=0.0030$ ; etki büyüklüğü=0.47).

Rett Sendromu Davranış Anketi (RSBQ), Rett sendromunun temel semptomlarının bir bakıcı gözüyle (ebeveyn ya da çocuğun bakımını üstlenen kişinin) değerlendirmesidir ve Klinik Global İzlenim-İyileştirme (CGI-I), Rett sendromunun kötüleşmesine veya iyileşmesine ilişkin küresel bir doktor değerlendirmesidir.

Ek olarak, Trofinetide, temel ikincil sonlanım noktasında, İletişim ve Sembolik Davranış Ölçekleri Gelişimsel Profil™ Bebek-Çocuk Kontrol Listesi–Sosyal bileşik puan (CSBS-DP-IT–Social) ölçeğinde başlangıçtan 12. haftaya kadar olan değişiklikte plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir ayrım göstermiştir: 0.1'e karşı -1.1 ( $p=0.0064$ ; etki büyüklüğü=0.43).

"Dr. Jeffrey L. Neul, Bunlar, Rett sendromu'ndan etkilenen hastalar ve aileler için cesaret verici sonuçlar. Hastalar, ebeveynleri tarafından sorulduğunda bir seçeneğe yanıt verebilme veya hayatlarının diğer alanlarında engeller yaratan tekrarlayan el hareketlerinden daha fazla özgürleşme gibi temel semptomlarda iyileşmeler bildirdiler" dedi. Dr. Annette Schaffer, Pediatri Profesörü, Nöroloji, Farmakoloji ve Özel Eğitim Bölümü, Vanderbilt Üniversitesi Tıp Merkezi ve Leavender™ araştırması

araştırmacısı. "Pozitif Leavender™ çalışması sonuçları, Rett sendromu için potansiyel bir tedaviyi destekliyor ve bu nadir ve ciddi nörolojik hastalığın ele alınmasında önemli bir adımı temsil ediyor."

Tedaviyle ortaya çıkan yan etkiler (TEAE'ler) ile ilgili çalışma sonucu tedavisini bırakma oranları, Trofinetide grubunda %17,2 iken plasebo grubunda %2,1 olmuştur. En yaygın yan etki ishaldir (Trofinetide ile %80.6 ve plasebo ile %19.1). Bu yan etki Trofinetide kullanan grubun %97.3'ünde hafif-orta şiddette gerçekleşmiştir.

İshal dışında en yaygın ikincil yan etki kusmadır (Trofinetide ile %26.9'a karşı plasebo ile %9.6) idi. Bu yan etki Trofinetide kullanan grubun %96'ünde hafif-orta şiddette olarak karakterize edilmiştir. Hem Trofinetide hem de plasebo gruplarında çalışma katılımcılarının %3,2'sinde ciddi yan etkiler gözlenmiştir. Leavender™ çalışmasını tamamlayan hastalar, açık etiketli Lilac ve Lilac-2 uzatma çalışmalarında Trofinetide almaya devam etme fırsatı buldular. Leavender™ çalışmasını tamamlayan katılımcıların %95'inden fazlası, Lilac açık etiketli uzatma çalışmasına geçmeyi seçti. Bu çalışmanın sonuçları, yaklaşan tıbbi toplantılarda sunulacaktır.

Acadia'nın Kıdemli Başkan Yardımcısı, Bilimsel Başkan Yardımcısı ve Nadir Hastalıklar Başkanı Doktor Kathie Bishop, " Leavender™ çalışmasında birincil ve temel ikincil uç noktalardaki tutarlı etkinlik, Trofinetide'in Rett sendromunu tedavi etme potansiyelini gösteriyor" dedi. "Hastalara, bakıcılarına, çalışma alanı personeline, doktorlara ve Leavender™ çalışmasına katılan herkese bu dönüm noktasını gerçeğe dönüştürmeye katkılarından dolayı teşekkür etmek istiyoruz. Bu önemli çalışmaya devam etmeyi ve bu nadir ve yıkıcı hastalık için potansiyel olarak FDA onaylı bir tedavi sunmayı dört gözle bekliyoruz" dedi.

Acadia, 2022'nin ilk çeyreğinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ile NDA (Yeni İlaç Başvurusu) öncesi bir toplantıya hazırlanıyor ve 2022 yılının ortalarında Yeni İlaç Başvurusu (NDA) sunmayı planlıyor.

2018'de Acadia, Neuren Pharmaceuticals Limited (ASX: NEU) ile Rett Sendromu için Trofinetide'in ve Kuzey Amerika'daki diğer endikasyonların geliştirilmesi ve ticarileştirilmesi için özel bir lisans anlaşması imzalamıştı.

### **Leavender™ Hakkında**

Leavender™ çalışması, etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için tasarlanmış, Rett sendromlu 5-20 yaş arası 187 çocuk ve genç kızda Trofinetide'in 12 haftalık, çift kör (kim plasebo kim ilaç kullanıyor bilinmeyen), randomize, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmasıydı.

Leavender™'in ortak birincil uç noktaları, hem bir bakıcı (Rett Sendromu Davranış Anketi [RSBQ]) hem de doktor (Klinik Küresel İzlenim-İyileştirme [CGI-I]) değerlendirmesini içeriyordu. Anahtar ikincil son nokta aynı zamanda iletişim becerilerini, İletişim ve Sembolik Davranış Ölçekleri

Gelişimsel Profil™ Bebek/Çocuk Kontrol Listesi – Sosyal Birleşik Puanı (CSBS-DP-IT–Social) değerlendirmek için tasarlanmış bir bakıcı değerlendirmesiydi.

### **Rett Sendromu Hakkında**

Rett Sendromu, yaşamın ilk altı ayı boyunca görünüşte normal bir gelişmeyi takiben esas olarak kız çocuklarında, nadir görülen, bir nörolojik bozukluktur. Rett sendromu sıklıkla otizm, serebral palsi veya spesifik olmayan gelişimsel gecikme olarak yanlış teşhis edilir. Rett Sendromuna MECP2 adı verilen bir gen üzerindeki X kromozomundaki mutasyonlar neden olur. MECP2 geninde, normal bir gen ürünü üretme kabiliyetine müdahale eden 200'den fazla farklı mutasyon bulunur.

Rett Sendromu dünya çapında yaklaşık her 10.000 ila 15.000 kız çocuk doğumundan birinde görülür. Rett Sendromu, bilişsel, duyuşsal, duygusal, motor ve otonomik işlevlerden sorumlu beyin işlevinde sorunlara neden olur. Tipik olarak, semptomların altı ila 18 aylık arasında ortaya çıkmasıyla hastalar, amaçlı el kullanımının (ince motor becerilerin) kaybı, el stereotiplerinin gelişmesi, hareketliliğin olmaması veya bozulması (kaba motor beceriler), iletişim kaybı ile hızlı bir düşüş dönemi yaşarlar. Beceriler (göz teması dahil) ve günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak yürütememe ortaya çıkar. Semptomlar ayrıca nöbetleri, düzensiz solunum modellerini, omurganın anormal olarak yana eğriliğini (skolyoz) ve uyku bozukluklarını içerir. Şu anda, Rett sendromunun tedavisi için onaylı bir ilaç bulunmamaktadır.

### **Trofinetide hakkında**

Trofinetide araştırma safhasında olan bir ilaçtır. Bu, potansiyel olarak nöroinflamasyonu azaltarak ve sinaptik işlevi destekleyerek **Rett Sendromunun temel semptomlarını tedavi etmek için tasarlanmış** IGF-1'in aminoterminal tripeptidinin yeni bir sentetik analogudur.

Trofinetide'in, sinaptik olgunlaşmayı uyardığı ve Rett Sendromu patofizyolojisinin özelliği olan sinaptik ve nöronal olgunlaşmamışlıkların üstesinden geldiği düşünülmektedir. Yani sinir hücreleri arasında normal şartlarda olması gereken ancak Rett Sendromu etkisi olarak yetrli gelişim göstermeyen iletişimi geliştirerek semptomları iyileştirmektedir. Merkezi sinir sisteminde, IGF-1 her iki ana beyin hücresi türü tarafından üretilir - nöronlar ve glia Beyindeki IGF-1, hem normal gelişim hem de yaralanma sonrasında iyileşme döneminde kritik öneme sahiptir. Trofinetide'in, inflamatuvar sitokinlerin üretimini engellediği, mikroglia ve astrositlerin aşırı aktivasyonunu engellediği ve IGF-1 reseptörlerine bağlanabilen mevcut IGF-1 miktarını arttırdığı gösterilmiştir.