

Liebe SMA-Familie,

Wie gewünscht, freuen wir uns, Ihnen ein Update des RG7916-Programms zu präsentieren, das eine Reihe von Meilensteinen erreicht hat.

Ein besonderer Dank gilt auch den Studienteilnehmern und ihren Familien für ihr unglaubliches Engagement, den Fortschritt der SMA-Forschung voranzutreiben. Wir bedanken uns für die enorme Unterstützung und Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen auf der ganzen Welt. Mit Ihrer Mithilfe können wir Risdiplam als potenzielle therapeutische Option für Menschen mit SMA weiterentwickeln.

RG7916 wird von nun an Risdiplam genannt und Sie werden den Namen Risdiplam beginnend mit diesem Update in allen unseren Mitteilungen sehen. Auf dem kürzlich abgehaltenen jährlichen Cure SMA Wissenschaftler - Kongresses in Dallas, Texas, veröffentlichten wir die Fortschritte des Risdiplam-Programms. Mehr darüber können Sie in den folgenden Abschnitten lesen.

Wir freuen uns auch, Ihnen unsere neueste Studie, RAINBOWFISH, vorstellen zu können. In dieser Studie wird Risdiplam bei präsymptomatischen Babys untersucht. Wir werden bald mehr Details zu dieser Studie liefern.

Risdiplam ist ein SMN2 Spleißmodifikator, der täglich oral oder per Sonde in flüssiger Form verabreicht wird und sich im Körper verteilt. Risdiplam wurde entwickelt, um dem SMN2-Gen zu helfen, mehr SMN-Protein zu produzieren, da Menschen mit SMA einen reduzierten Gehalt an SMN-Protein haben. Risdiplam ist ein investigatives Molekül, das in Zusammenarbeit mit PTC Therapeutics und der SMA Foundation entwickelt wurde.

## **FIREFISH – Update**

### ***Was ist Firefish?***

FIREFISH ist eine zweiteilige Studie bei Babys im Alter von 1 bis 7 Monaten mit SMA Typ 1. Es ist eine sogenannte Open-Label-Studie, was bedeutet, dass alle Babys Risdiplam erhalten und es keinen Placeboarm gibt. Ziel von Teil 1 der Studie war es, die Sicherheit und Konzentration von Risdiplam im Plasma bei verschiedenen Dosierungen zu bestimmen.

### ***Was hat FIREFISH gezeigt?***

Vorläufige Ergebnisse von Teil 1 von FIREFISH wurden auf der jährlichen CureSMA Wissenschaftler-Konferenz geteilt. Teil 1 von FIREFISH umfasste 21 Babys. Das Durchschnittsalter, in dem diese Babys ihre erste Dosis Risdiplam erhielten, betrug 6,7 Monate und einige Babys erhielten dann (*zum Zeitpunkt der Cure SMA Konferenz*) Risdiplam schon länger als ein Jahr. Risdiplam wurde in allen Dosisstufen gut vertragen, und keine Babys schieden aufgrund von Nebenwirkungen, die durch Risdiplam verursacht worden wären, aus der Studie aus. Allerdings verstarben zwei Babys aufgrund von SMA-bedingten Ursachen. Die

häufigsten Nebenwirkungen standen mit der zugrunde liegenden SMA in Verbindung und waren Fieber, Durchfall, Entzündungen im Brustkorb/Lunge und Erbrechen.

Die vorläufigen Ergebnisse von Teil 1 der FIREFISH Studie zeigten im Vergleich zum Studienbeginn einen Anstieg des SMN-Proteins und einen Anstieg der Entwicklung von motorischen Meilensteinen. Die Menge an SMN-Protein im Blut erhöhte sich im Durchschnitt um etwa das 3,2-fache gegenüber dem Niveau zu Beginn der Studie.

CHOP-INTEND wurde verwendet, um die motorische Meilensteinentwicklung bei Babys mit SMA Typ 1 zu messen. Eine Erhöhung des CHOP-INTEND-Wertes bedeutet eine Verbesserung der motorischen Funktion, die je nach Baby eine verbesserte Kopfkontrolle oder Bewegung der Arme oder Beine bedeuten kann. Die Ergebnisse von Teil 1 zeigten einen durchschnittlichen Anstieg von 5,5 Punkten (basierend auf 20 Babys) nach 8 Wochen Behandlung und 12,5 Punkte (basierend auf 16 Babys) nach 17 Wochen Behandlung. Ein Anstieg der Punktzahl von 4 oder mehr Punkten im Vergleich zum Beginn der Studie wurde bei 75% der Babys nach 8 Wochen (basierend auf 20 Babys) und 94% der Babys bei 17 Wochen (basierend auf 16 Babys) beobachtet. Kein Baby hat die Fähigkeit zu schlucken verloren oder eine Tracheotomie oder permanente Beatmung benötigt.

### ***Nächste Schritte für FIREFISH***

Teil 1 der Studie wurde abgeschlossen. Anhand von Informationen aus Teil 1 konnten wir die Risdiplam-Dosis für Teil 2 festlegen, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Risdiplam untersucht wird. Die Teilnehmer von Teil 1 erhalten Risdiplam weiter und nehmen weiterhin im Rahmen einer Open-Label-Verlängerungsphase an FIREFISH teil.

Teil 2 ist im Gange und wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Risdiplam untersuchen, weitere 40 Babys im Alter zwischen 1 und 7 Monaten werden in Teil 2 teilnehmen können. Die Hauptanalyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Risdiplam wird durchgeführt, nachdem alle Babys ein Jahr die Behandlung erhalten haben. Die Wirksamkeit wird durch die Anzahl der Babys bestimmt werden, die nach einem Jahr der Behandlung ohne Hilfe frei sitzen können.

## **SUNFISH Update**

### ***Was ist SUNFISH?***

SUNFISH ist eine zweiteilige Studie, die Risdiplam bei Menschen mit SMA Typ 2 und 3 im Alter zwischen 2 und 25 Jahren untersucht. Ziel von Teil 1 der Studie war es, das Sicherheitsprofil und die Konzentration von Risdiplam bei verschiedenen Dosierungen sowie den Gehalt an SMN-Protein in Blut in bei den Studienteilnehmern zu untersuchen. Die Teilnehmer wurden randomisiert, so dass 2 von 3 Personen Risdiplam und einer ein Placebo erhielt.

### ***Was hat SUNFISH gezeigt?***

Teil 1 wurde abgeschlossen und 51 Teilnehmer wurden in die Studie eingeschlossen. Die Teilnehmer aus Teil 1 von SUNFISH erhalten weiterhin Risdiplam und sind weiterhin im Rahmen einer Open-Label-Verlängerungsphase in SUNFISH eingeschrieben.

Einige Teilnehmer erhalten seit über einem Jahr Risdiplam und bis heute wurde Risdiplam in allen Dosierungen gut vertragen. Die Nebenwirkungen waren meist mild, sie haben sich trotz fortlaufender Behandlung aufgehört und spiegelten die zugrunde liegende SMA wieder. Die häufigste Nebenwirkung war Fieber. Niemand hat die Studie aufgrund von Nebenwirkungen, die durch Risdiplam verursacht wurden, verlassen.

Die im Blut gemessene Menge an SMN-Protein verdoppelte sich im Durchschnitt im Vergleich zu den Werten zu Beginn der Studie.

### ***Nächste Schritte für SUNFISH***

Anhand der gewonnenen Informationen aus Teil 1 der Studie konnten wir die in Teil 2 anzuwendende Risdiplam-Dosis festlegen. In Teil 2 wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Risdiplam untersucht. Die Registrierung für Teil 2 von SUNFISH ist fast abgeschlossen, ungefähr 168 Teilnehmer werden eingeschlossen werden. Die Hauptanalyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Risdiplam findet statt, wenn alle Teilnehmer ein Jahr lang die Behandlung erhalten haben.

## **JEWELFISH - Update**

### ***Was ist JEWELFISH?***

JEWELFISH ist eine explorative Studie, die die Sicherheit von Risdiplam bei Menschen untersucht, die SMA Typ 2 oder 3 haben, zwischen 12 und 60 Jahre alt sind und die zuvor an einer klinischen Studie mit einer anderen auf das SMN2 Gen-zielenden-Therapie teilgenommen haben.

### ***Was hat JEWELFISH gezeigt?***

Informationen von den ersten 10 teilnehmenden Patienten sind verfügbar und zeigen, dass Risdiplam gut vertragen wurde. Nebenwirkungen waren mild, am häufigsten kamen Erkältung, Fieber und Kopfschmerzen vor. Niemand hat die Studie aufgrund von durch Risdiplam verursachten Nebenwirkungen verlassen. Die SMN-Proteinspiegel verdoppelten sich im Durchschnitt nach der Einnahme von Risdiplam verglichen mit dem Spiegel vor Beginn der Behandlung. Die Beobachtungen zur Sicherheit und zum Anstieg des SMN-Proteinspiegels in der JEWELFISH-Studie sind bisher mit denen der Sunfish-Studie vergleichbar.

### ***Nächste Schritte für JEWELFISH***

Die JEWELFISH-Studie läuft derzeit bei Patienten im Alter von 12 bis 60 Jahren, die zuvor eine andere auf das SMN2 Gen abzielende Therapie im Rahmen einer klinischen Studie erhalten haben. Wir werden die Einschlusskriterien erweitern und die Anzahl der Teilnehmer an JEWELFISH erhöhen um Patienten einzuschließen, die

- Nusinersen/Spinraza im Rahmen ihrer regulären medizinischen Versorgung erhielten

- SMA Typ I haben

Und

- 6 Monate oder älter sind.

Weitere Pläne für JEWELFISH beinhalten die Teilnahmeberechtigung für Personen, die noch aktiv an der OLEOS-Studie teilnehmen (Olesoxime Langzeit-Sicherheit und Effizienzstudie).

Diese künftigen Erweiterungen von JEWELFISH werden vorbehaltlich der Genehmigung durch die zuständigen Gesundheitsbehörden und Ethikkommissionen erfolgen.

Mehr über all diese Studien können sie auf [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.clinicaltrials.register.eu](http://www.clinicaltrials.register.eu) und [www.roche-sma-clinicaltrials.com](http://www.roche-sma-clinicaltrials.com) lesen.

Unsere Reise zur Entwicklung einer sicheren und effektiven Behandlung für Menschen mit SMA wird weiterhin von Ihnen inspiriert. Wir arbeiten mit Dringlichkeit, Sorgfalt und in Partnerschaft mit der SMA-Community, um unsere klinischen Studien voranzutreiben.

Wir freuen uns darauf, Sie mit weiteren Updates zum Risdiplam-Programm zu versorgen.

Mit freundlichen Grüßen

Sangeeta Jethwa, MD, im Auftrag des SMA-Teams von Roche  
Leiter, Patientenpartnerschaft, Seltene Krankheiten

Roche Pharma Research & Frühe Entwicklung / Roche Innovation Center Basel,  
Schweiz