



## Da Spinale Muskelatrophien selten sind, zählt jeder einzelne Patient!

BITTE DENKEN SIE DARAN, IHRE ANGABEN IM REGISTER REGELMÄßIG ZU AKTUALISIEREN!  
Das Patientenregister kann nur genutzt werden, wenn die über Sie enthaltenen Informationen vollständig und aktuell sind!

Herzlich Willkommen zum 6. Newsletter des  
Deutsch-Österreichischen SMA-Patienten-registers!

### Inhalt

- 1) SMA-Register-Statistik
- 2) Wie komme ich zu meinem „Genetischen Befund“?
- 3) Information über Ziele und Ablauf einer klinischen Studie
- 4) Aktuelle klinische Studien für SMA – was gibt es Neues zu
  - a. Olesoxime (Trophos)
  - b. der Moonfish-Studie (Roche)
  - c. der SMA-ISIS-Studie
  - d. unserer Studie zur Untersuchung der Belastung von Patienten und Familien durch die SMA

### 1) SMA-Register-Statistik

Liebe Patienten, liebe Eltern und liebe Interessierte,

Im Neuen Jahr 2015 möchten wir uns bei Ihnen für Ihr Engagement rund um das Patientenregister bedanken und Ihnen Aktuelles zu Diagnose und Forschung berichten!

Unser SMA-Patientenregister ist auf **608 Einträge** gewachsen!

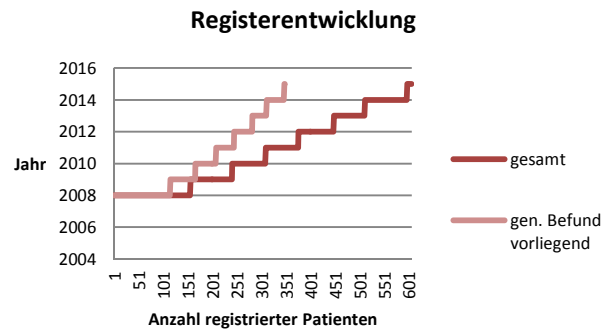


Abbildung 1  
Entwicklung der Registerzahlen von 2008 – heute

### Genetischer Befund:

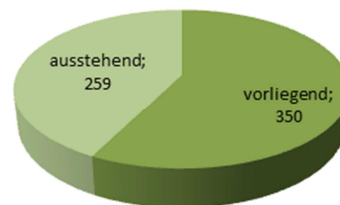


Abbildung 2  
Diagramm zum Vorhandensein des humangenetischen Befundes

Ziel des SMA-Registers ist es, einfacher Patienten für klinische Studien und Forschungsvorhaben zu finden. Deswegen ist es sehr wichtig, nicht nur die Beschwerden der Patienten zu kennen, sondern die spezifische ursächliche Mutation. Diese steht im genetischen Nachweis (auch molekulargenetischer Befund oder Genetikbefund genannt) oder in einem Bericht Ihres behandelnden Arztes. *Informationen zum „Genetischen Befund“ und wie Sie diesen erhalten, lesen Sie im nächsten Abschnitt.*

Nicht alle Diagnosen von eingetragenen Patienten sind genetisch nachgewiesen und deswegen ist es bisher nur sicher, dass 350 Patienten im Register definitiv

eine SMA haben. Von den anderen 259 Patienten fehlt dieser Nachweis! (S. Abbildungen 1 und 2.)

Dies zeigt uns, wie wichtig es für uns ist, eine Kopie Ihres genetischen Befundes zu erhalten, um Ihre Eignung für die Teilnahme an klinischen Studien oder Forschungsvorhaben einschätzen zu können.

**Bitte senden Sie uns eine Kopie Ihres Befundes, damit wir die Informationen in das Register aufnehmen können.**

Die beiden folgenden Abbildungen zeigen Ihnen noch die Altersstruktur registrierter Patienten sowie die Häufigkeit der SMA-Stubtypen I-III im Patientenregister. In diese Abbildungen sind nur die Patienten mit vorliegendem genetischen Befund eingegangen, da wir bei allen anderen bis zur Vorlage des Befundes keine Auswertungen treffen können.

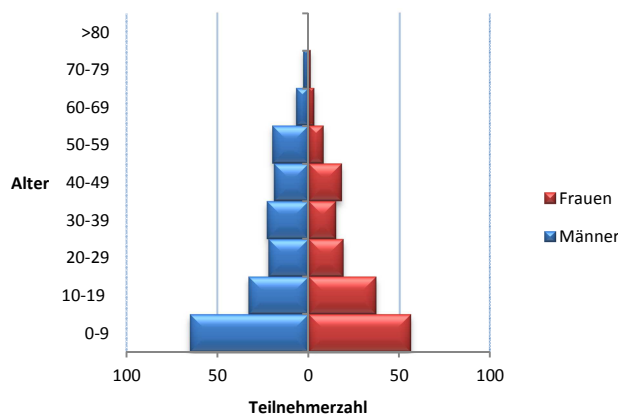


Abbildung 3  
Altersspanne der registrierten Patienten mit vorliegendem genetischen Befund

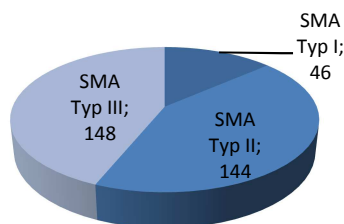


Abbildung 4  
Diagramm zur Verteilung der Diagnosen aller genetisch bestätigten Patienten

Nur mit Ihrer Hilfe kann das Patientenregister erfolgreich weiterarbeiten! **Wir freuen uns, wenn Sie das Register weiterempfehlen, damit wir weiterhin steigende Patientenzahlen verzeichnen können, und Sie Ihre Angaben vervollständigen.**

## 2) Wie komme ich zu meinem „Genetischen Befund“?

Ich möchte mich in das Patientenregister eintragen. Dazu brauche ich meinen genetischen Befund!  
*Was ist ein genetischer Befund überhaupt, wer hat ihn erstellt, was bedeutet er?*

Begriffe aus der Genetik dringen immer mehr in unseren Alltag ein. „Designerbaby“, „grüne Gentechnik“ sind nur zwei Beispiele, von denen jeder gehört hat.

Plötzlich betrifft „Genetik“ mich selbst oder mein Kind, da möchte man doch gerne etwas genauer bescheid wissen.

Unsere genetische Ausstattung bestimmt in großen Teilen, wer wir sind. Ob wir blonde Haare, braune Augen haben, ob wir eher groß oder klein sind und vielleicht die Anlagen zu einer bestimmten Krankheit haben, ist in unseren Erbinformationen (=Genen) festgelegt.

Die Gene liegen aufgereiht auf den Chromosomen, die dicht gepackt im Zellkern einer jeden Körperzelle liegen. Ein Gen besteht aus einer langen Reihe von hintereinander liegenden „Buchstaben“, von denen es nur 4 verschiedene gibt: A, C, G, und T. Gene sind der Bauplan für die Bestandteile jeder Zelle.

Jede Körperzelle des Menschen, auch die weißen Blutkörperchen, hat eine Ausstattung von 46 Chromosomen. Wenige Ausnahmen sind die Blutplättchen und die roten Blutkörperchen, die keinen Zellkern und keine Chromosomen haben.

22 Chromosomen kommen paarweise vor, man nummeriert sie einfach von 1 bis 22. Frauen haben darüber hinaus zwei X-Chromosomen, Männer ein X und ein Y. Das sind die so genannten Geschlechtschromosomen.

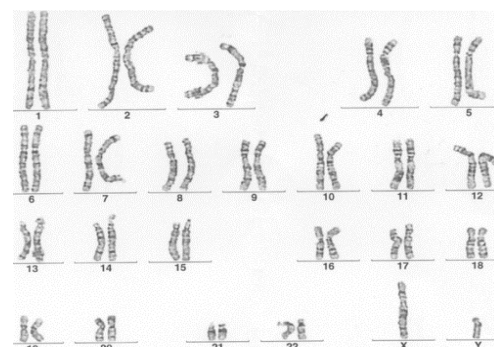


Abbildung 5: Bild der 22 paarigen Chromosomen und des X- und Y-Chromosoms

Bei der Bildung von Ei- und Samenzellen wird der Chromosomensatz halbiert, sonst würde er sich ja von Generation zu Generation verdoppeln. Bei der Verschmelzung einer Eizelle mit 23 Chromosomen mit einer Samenzelle mit 23 Chromosomen entsteht dann ein Kind mit wiederum 46 Chromosomen.

Man schätzt, dass der Mensch ungefähr 23 000 Gene auf den 23 verschiedenen Chromosomen hat. Entsprechend den Chromosomen kommen also auch die 23.000 Gene paarig vor: eine mütterliche Genkopie (mütterliches Allel) und eine väterliche Genkopie (väterliches Allel, Ausnahmen sind die Gene auf den Geschlechtschromosomen X und Y bei männlichen Individuen). Natürlich sind nicht alle Gene in allen Körperzellen aktiv. Zum Beispiel sind in einer Muskelzelle nur die Gene notwendig, die für Aufbau und Funktion einer Muskelzelle notwendig sind. In einer Nervzelle oder Leberzelle sind andere Gene aktiv.

Ein Allel (s.o.) kann dominant sein, das heißt es setzt sich gegenüber seinem „Schwesterallel“ durch, oder es ist rezessiv, das heißt dass die Ausprägung dieses Allels nicht in Erscheinung tritt.

Ein Beispiel, von dem Jeder gehört hat, sind die Blutgruppen A, B und O. Selbstverständlich hat jeder hier auch zwei Allele. Wenn bei einem Menschen die Blutgruppe A festgestellt wird, kann das bedeuten, dass beide Allele A tragen, der Mensch hat genetisch die Blutgruppe AA. Es kann aber auch bedeuten, dass ein Allel A und das andere die Blutgruppe O trägt. Das Allel O tritt bei der Bestimmung der Blutgruppe nicht in Erscheinung, es ist also rezessiv gegenüber dem dominanten A.

*Was hat es nun mit einem genetischen Befund auf sich?*

In unserem Fall geht es um die Spinale Muskelatrophie.

### **Spinale Muskelatrophie**

Die Spinale Muskelatrophie wird autosomal rezessiv vererbt. Was heißt das? Die Veränderung liegt in einem Gen auf dem Chromosom 5.

Die genetischen Veränderungen bei SMA wurden Anfang der 90-iger Jahre des vorigen Jahrhunderts entdeckt. Im Jahre 1995 gelang es Suzie Lefebvre das krankheitsauslösende Gen auf dem Chromosom 5 zu identifizieren. Im Laufe der Entwicklungsgeschichte

des Menschen hat sich ein bestimmter Abschnitt des Chromosoms verdoppelt und es sind zwei nahezu identische Gene entstanden, aber eben nur nahezu identisch. Während das SMN1-Gen das richtige, vollständige Protein herstellt, wird vom SMN2-Gen meistens nur ein verkürztes, unvollständiges Protein hergestellt.

Wenn beide Eltern jeweils ein fehlerhaftes SMN1-Gen auf einem Chromosom 5 haben, merken sie davon nichts, denn auf dem zweiten Chromosom 5 befindet sich ja ein intaktes SMN1-Gen. Wenn das Kind von beiden Eltern jeweils das Chromosom 5 ohne intakte SMN1-Kopie bekommt, wird es an SMA erkranken.

Bei nach 1995 geborenen Patienten existiert in der Regel ein genetischer Befund.

Warum sollten sich auch ältere Patienten die Diagnose molekulargenetisch bestätigen lassen?

Neben der dann „ordentlichen“ Eintragung ins Patientenregister hat das auch den persönlichen Vorteil, dass man eine Sicherheit der Diagnose und vielleicht eine bessere Abschätzung der Prognose haben kann. Jedenfalls hat sich bei der Revision des niederländischen, schon lange bestehenden SMA-Registers gezeigt, dass viele „Altfälle“ eine andere Muskelkrankheit als SMA haben. Es kann also durchaus von Nutzen sein, neben der Bedeutung für das Patientenregister, die Diagnose molekulargenetisch bestätigen zu lassen.

*Wie komme ich zum genetischen Befund, wenn meine Diagnose vielleicht schon länger zurückliegt?*

Ich wende mich an meinen Haus- oder Kinderarzt und frage, ob er den Befund in den Unterlagen hat. Wenn nicht, hat meist in der Vergangenheit eine Untersuchung an einer größeren Klinik stattgefunden. Der Hausarzt kann dort nachfragen, ob ein Befund existiert.

Wenn kein Befund existiert, kann der Haus- oder Kinderarzt die nötigen Formulare bei einem Humangenetischen Institut anfordern. Dann ist nur noch eine Blutentnahme

erforderlich! Die Kosten auch für eine nachträgliche Sicherung der Diagnose mittels SMN1-Gen test werden von den Krankenkassen bezahlt. Außerdem kann eine humangenetische Beratung sehr sinnvoll sein.

(Erstellt von Dr. Raoul Heller, Oberarzt am Humangenetischen Institut der Uniklinik Köln und Dr. Inge Schwesenz. Herzlichen Dank für diesen wertvollen Beitrag!)

### **3) Information über Ziele und Ablauf einer klinischen Studie**

Nachdem es schon einige klinische Studien bei seltenen Muskelkrankheiten wie zum Beispiel der Spinalen Muskelatrophie und Muskeldystrophie Duchenne gibt und sicherlich weitere folgen werden, ist es an der Zeit, sich mit klinischen Studien näher zu beschäftigen.

Eine klinische Studie wird mit gesunden Probanden und Patienten durchgeführt. Grundsätzlich sollen durch eine klinische Studie Medikamente, eine bestimmte Behandlungsform oder ein medizinischer Eingriff auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit überprüft werden. Das Ziel einer klinischen Studie ist also nicht die persönliche Behandlung eines Patienten sondern der Nachweis der Wirksamkeit (oder Unwirksamkeit) einer Substanz.

Im Rahmen der Entwicklung einer neuen Therapie stellen klinische Studien den letzten Schritt in einer langen Entwicklungsreihe zum fertigen Medikament dar. Die Grundlage für eine klinische Studie bilden im Vorfeld durchgeführte Laborexperimente und im Anschluss daran Experimente an Labortieren. Wenn eine bestimmte Substanz im Labortiermodell eine gewisse Wirksamkeit zeigt, ist damit jedoch noch längst nicht bewiesen, dass diese Substanz auch beim Menschen die gewünschte Wirksamkeit hat. Wenn dies so wäre, bräuchte man keine klinische Studie durchführen, sondern könnte das Medikament sofort bei allen Menschen mit dieser Erkrankung einsetzen. Im menschlichen Organismus herrschen oft andere Bedingungen als im Reagenzglas oder in einem Labortier!

Ein zu prüfender Wirkstoff hat, bevor er in klinischen Studien getestet wird, schon etwa ein Jahrzehnt präklinische Studien (Laborphase) durchlaufen. Nur ca. 8% aller an Menschen getesteten Wirkstoffe haben eine Chance, die Zulassung von den Behörden zu erlangen. Das trifft auch für Wirkstoffe bei seltenen Erkrankungen zu! Ursachen hierfür sind in den meisten Fällen mangelnde Wirksamkeit oder ungünstige Aufnahme, Verteilung und Abbau des Wirkstoffes im menschlichen Organismus (Pharmakokinetik). Seltener Gründe können unerwartete Nebenwirkungen sein.

Wenn eine Substanz in der präklinischen Phase gezeigt hat, dass sie eine gewisse Wirksamkeit zur Linderung der Symptome oder positive Veränderung im Verlauf einer bestimmten Erkrankung bei Labortieren zeigt und sicher genug in der Anwendung zu sein scheint, kann

der Wirkstoff am Menschen getestet werden. Um eine Zulassung des Wirkstoffes als Medikament zu bekommen, müssen klinische Studien mit festgelegten Phasen durchgeführt werden.

#### **Erläuterungen zum Ablauf klinischer Studien**

Im Vorfeld der Studie macht sich das Studienteam, bestehend aus Ärzten, Studienkoordinatoren und Statistikern Gedanken über den Studienablauf, den Nachweis der Wirksamkeit des zu prüfenden Wirkstoffes und über die Anzahl der benötigten Patienten.

Im nächsten Schritt wird ein Studienprotokoll erstellt, in dem die Bedingungen für eine Studien-teilnahme und die genaue Durchführung der Studie festgelegt werden. Im Studienprotokoll sind festgehalten: Anzahl der Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien wie zum Beispiel Alter und Geschlecht, Hinweise zum Studienmedikament, Dauer der Studie und die verschiedenen Untersuchungen zur Sicherheit und Effektivität des Medikamentes. Des Weiteren werden im Protokoll auch die Höhe der Medikamentendosis und die Häufigkeit der Visiten festgelegt.

Durch die Ein- und Ausschlusskriterien wird sichergestellt, dass eine homogene, vergleichbare Gruppe mit den gleichen Voraussetzungen entsteht. Alle Studienteilnehmer durchlaufen durch das Studienprotokoll standardisierte vorgegebene Untersuchungen zu definierten Zeitpunkten. Jeder Studienteilnehmer wird in regelmäßigen Abständen untersucht, um eventuelle Wirkungen und Nebenwirkungen festzustellen. Zu den Sicherheitsuntersuchungen gehören unter anderem Blutabnahmen, Urinkontrollen, EKG's und Blutdruckmessungen.

#### **Klinische Studien werden in verschiedene Phasen eingeteilt:**

##### **Phase I**

In dieser ersten Phase wird die bestimmte Substanz (Arzneistoff) zum ersten Mal an Menschen getestet. Es wird geprüft, ob sich die Vorhersagen aus den Tierversuchen über Aufnahme, Verteilung, Abbau und Ausscheidung des Wirkstoffes bestätigen lassen. Ferner wird registriert, wie gut der Wirkstoff vertragen wird und mit welcher Dosierung gearbeitet werden kann. Im Verlauf der Phase I wirken typischerweise 40 bis 80 Probanden (gesunde Freiwillige) an den Versuchen mit (in der Regel junge, gesunde, meist männliche Erwachsene).

Aus diesen Daten der Phase-I-Studien wird die Darreichungsform entwickelt, mit der aus dem Arzneistoff das eigentliche Medikament wird.

Mögliche Darreichungsformen sind unter anderem Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Injektionslösungen, Cremes, Aerosole oder Wirkstoffpflaster. Die Darreichungsform trägt maßgeblich dazu bei, wie schnell und zu verlässlich ein Wirkstoff die Stellen des Körpers erreicht, wo er wirken soll.

## Phase II

Wenn eine Substanz gezeigt hat, dass sie sicher in der Anwendung zu sein scheint, muss sie nun auf ihre Wirksamkeit getestet werden. Bei den meisten Phase-II-Studien werden nach dem Zufallsprinzip zwei Gruppen gebildet. Die eine Gruppe erhält das zu testende Medikament, die andere Gruppe ein Scheinmedikament, ein so genanntes Placebo. Idealerweise sollte es so sein, dass weder der Arzt noch der Patient wissen, wer das Studienmedikament und wer das Placebo bekommt. Diese Art von Studie wird „Doppelblind-Studie“ genannt. In dieser Phase wird der Wirkstoffkandidat (möglicher Arzneistoff) erstmalig an Patienten eingesetzt, die an der Zielerkrankung leiden.

Wenn sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt, ist eine Wirksamkeit nachgewiesen. Diese Phase kann mehrere Monate bis zu mehreren Jahren dauern.

Im Rahmen der Phase-II-Studien kooperieren Hersteller mit Kliniken und anderen medizinischen Einrichtungen. Typischerweise nehmen 100 bis 500 freiwillige Patienten als Studienteilnehmer an den Untersuchungen teil. In dieser Phase wird geprüft,

- ob sich der gewünschte therapeutische Effekt zeigt (Wirksamkeit)
- welche Nebenwirkungen auftreten (Verträglichkeit)
- welche Dosierung am Besten ist (Dosisfindung)

Phase-II-Studien kann man weiter unterteilen in:

- Phase-IIa-Studien: Sie dienen der Überprüfung des Therapiekonzepts ("Proof of Concept")
- Phase-IIb-Studien: Sie dienen der Festlegung der geeigneten Therapiedosis ("Dose Finding")

## Phase III

Phase-III-Studien sind klinische Studien, bei denen das Arzneimittel an einem größeren Patientenkollektiv erprobt wird, um zu sehen, ob sich die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit auch bei vielen unterschiedlichen Patienten bestätigen lässt ("Proof of Concept of Clinical Efficacy and Safety"). Bei Phase-III-

Studien liegt das Hauptaugenmerk auf dem signifikanten Wirkungsnachweis und den Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Um die Signifikanz nachweisen zu können, sind größere Patientenzahlen erforderlich. In Phase-III-Studien können daher - abhängig von der geprüften Indikation - mehrere Tausend Patienten einbezogen sein.

Nach positivem Abschluss der Phase III erlangt das Arzneimittel nach Antragstellung die Zulassung durch die zuständige Arzneimittelbehörde.

## **Nötige Abweichungen von herkömmlichen Studienphasen:**

In einigen klinischen Studien mit seltenen Muskelkrankheiten wie zum Beispiel der Spinalen Muskelatrophie und Muskeldystrophie Duchenne sind Abweichungen von den üblichen vorgesehenen klinischen Phasen erforderlich.

Zum einen geht es hier um Studien an Patienten mit seltenen Erkrankungen. Dies bedeutet, dass es im Verhältnis zu normalen Studiengrößen eine viel kleinere Anzahl an möglichen Studienteilnehmern gibt und trotzdem muss die Wirksamkeit des Prüfmedikamentes nachgewiesen werden. Aus diesem Grund bedarf es einer guten statistischen Planung. Zum Erreichen der benötigten Fallzahlen werden daher meist internationale Studien durchgeführt. Auch gelten für die Zulassung besondere Bedingungen auf Grund der kleinen Fallzahlen.

Eine weitere Besonderheit besteht darin, dass das Studienmedikament schon in Phase I direkt am Patienten getestet wird. Hier bekommt jeder Studienteilnehmer das Prüfmedikament. Dies gilt für die neu entwickelten Ansätze zur Behandlung von Duchenne mit Exon Skipping und Antisense-Nukleotiden bei SMA. Aus ethischen Gründen können diese Prüfmedikamente nicht an gesunden Freiwilligen getestet werden, da kein Wirkungsnachweis in gewünschter Weise erbracht werden kann. Ebenso sind aus ethischen Gründen Prüfungen von Studienmedikamenten an gesunden Kindern generell ausgeschlossen.

Die Art der Studiendurchführung für Phase II bleibt gleich, auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen gibt es zwei Studienarme, in die der Studienteilnehmer zufällig eingeteilt (randomisiert) wird. Eine Gruppe bekommt das Prüfmedikament und die andere Gruppe bekommt ein Scheinmedikament (Placebo). Durch diesen Sachverhalt wird klar, wenn man Studienteilnehmer ist, bedeutet das nicht

automatisch, dass man eine gezielte Therapie seiner Erkrankung bekommt.

Weitere Gesichtspunkte, die bedacht werden sollten, sind - neben einer möglichen Behandlung der Erkrankung - familiäre Belastung (Fahrten zum Prüfzentrum, ein Elternteil benötigt evtl. Urlaub für die Studientage, die Versorgung der Familie muss organisiert werden, usw.) und mögliche weitere Kosten.

Abschließend ist klar hervorzuheben, dass eine Studienteilnahme freiwillig ist. Es gibt innerhalb der Studie keine Garantie für eine erfolgreiche Behandlung einer bestimmten Erkrankung. Aber zu betonen ist auch die Chance, die sich den Patienten bietet, evtl. eine wirksame möglichst frühe Behandlung für ihre Erkrankung zu erhalten.

**Sie sind frei zu entscheiden, was für Sie und ihr Kind und ihre Familie das Beste ist.**

(Erstellt von Dr. Meike Will, Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik II Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen. Herzlichen Dank für diesen wertvollen Beitrag!)

#### **4) Aktuelle klinische Studien für SMA**

##### **a) Olesoxime (Trophos-Studie)**

Informationen zu den Ergebnissen der europäischen Multicenterstudie mit Olesoxime (TRO19622) bei nicht mehr gehfähigen Patienten von 3-25 Jahren mit Spinaler Muskelatrophie Typ II und III stellten wir Ihnen im vorangegangenen Newsletter im April 2014 zur Verfügung (abrufbar unter: <https://www.treatnmd.de/register/newsletters/>).

Die Ergebnisse zeigten einen positiven Effekt auf den Erhalt der Muskelfunktion bei den untersuchten nicht-gehfähigen Patienten. In der Gruppe der behandelten Patienten konnte der Verlust von motorischen Funktionen verlangsamt werden, ebenso traten in dieser Gruppe weniger krankheitsspezifische Komplikationen auf.

##### **Was ist Olesoxime und wie wirkt es?**

Olesoxime (Medikamentencode: TRO19622, entwickelt und hergestellt von Firma Trophos, Frankreich) ist ein Prüfmedikament zum Schutz und zur Erhaltung der motorischen Nervenzellen. Es handelt sich nicht um eine genetische Therapie, die den ursächlichen Fehler bei SMA korrigiert, sondern um ein Medikament, das direkt auf die Motoneurone im Rückenmark wirkt und diese vor dem Kaputtgehen schützen soll. Genau diese

Zellen (die Motoneurone) sind bei der SMA verringert und werden zerstört. Aufgrund des Wirkmechanismus wäre diese Therapie prinzipiell für alle SMA-Patienten durchführbar (unabhängig von der zugrunde liegenden ursächlichen Mutation), doch wird sich erst noch herausstellen müssen, ob es ggf. nur bei bestimmten Patientengruppen eine Wirkung zeigt (z.B. gehfähige vs. nicht-gehfähige Patienten).

Am 16. Januar 2015 veröffentlichte der Pharmakonzern Roche eine Pressemitteilung und gab darin eine Vereinbarung zur Übernahme des Biotechnologieunternehmens Trophos bekannt. Gemäss der Vereinbarung werden die Gesellschafter der Firma Trophos finanzielle Mittel zur weiteren Analyse der Studienergebnisse und der weiteren Entwicklung des Medikaments Olesoxime zu Verfügung stellen.

**Was bedeutet dies nun für Patienten?** Zunächst ist diese Übernahme positiv, denn das heißt, dass die Erforschung des Medikaments Olesoxime weitergeht. Inwiefern und wann Anträge zu einer Zulassung gestellt werden können, inwiefern die Studienergebnisse dazu ausreichen oder weitere Studien nötig sind, müssen wir abwarten. Wir werden Sie sicher auf dem Laufenden halten, sobald es bedeutende Neuigkeiten gibt!

Hier der Originaltext der Pressemitteilung von Roche: [Roche Olexosime Jan 2015.pdf](#)

##### **b) Moonfish-Studie (der Firma F. Hoffmann-La Roche AG)**

##### **Start einer Phase 1-Studie mit erwachsenen SMA Typ III-Patienten (auch geplant für SMA bei Kindern)**

Spinale Muskelatrophie kann durch homozygote Deletionen/Mutationen des *survival motor neuron* *Gens* (SMN1) verursacht werden. Der Verlust des SMN1-Genproduktes führt zur Zerstörung von Nervenzellen im Rückenmark (Motoneurone), die die Muskulatur des Körpers versorgen, wodurch es zu Muskelschwäche und Atrophie besonders der rumpfnahen Arm- und Beinmuskulatur und später der gesamten Rumpfmuskulatur kommt. Eine zweite, zum SMN1-Gen fast identische Kopie, das SMN2-Gen, unterscheidet sich davon durch lediglich einen Grundbaustein. Interessanterweise kommt beim Menschen häufig eine unterschiedliche Anzahl von SMN2-Genkopien vor (1 - 6 Kopien). Da von jeder SMN2-Kopie rund 10 % funktionales Protein gebildet

werden, zeigen Patienten mit einer hohen Anzahl SMN2-Kopien in der Regel einen milderen Krankheitsverlauf.

Der Schweregrad der Erkrankung verhält sich umgekehrt zur Anzahl der SMN2-Kopien: SMA Typ I-Patienten (schwerer Krankheitsverlauf) besitzen meist nur 1-2 SMN2-Kopien, SMA Typ II-Patienten (intermediäre Form) 2 oder 3 SMN2-Kopien und SMA Typ III-Patienten (milder Krankheitsverlauf) 3-4 oder mehr SMN2-Kopien. Höhere SMN2-Kopienzahlen sind meist mit einem sehr milden Krankheitsverlauf verbunden.

Die Therapiestrategie des in der Moonfish-Studie eingesetzten Medikaments mit dem Namen „RO6885247“ zielt auf die Hochregulation der Aktivität des SMN2-Gens, um die Gesamtmenge an funktionalem SMN-Protein zu erhöhen.

Durch die Forschung der Firma PTC Therapeutics, einem biopharmazeutischen Unternehmen, wurden, mit finanzieller Unterstützung der SMA-Foundation, drei Wirkstoffe gefunden, die die Gesamtmenge an SMN-Protein erhöhen. PTC Therapeutics gewährte der Firma F. Hoffmann-La Roche AG in einem Vertrag die exklusiven weltweiten Rechte an diesem Programm.

Die Wirkstoffe konnten, oral verabreicht, erfolgreich die Blut-Hirn-Schranke passieren und waren in der Lage, die Gesamtmenge an SMN-Protein im Rückenmark zu erhöhen.

Nachdem einer der Wirkstoffe an gesunden Patienten auf seine Sicherheit untersucht worden ist, wurde nun eine **Phase I-Studie** zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit initiiert. Patienten bekommen über einen Zeitraum von 12 Wochen täglich einmal den Wirkstoff oder ein Placebo.

Weltweit – Studienzentren sind in USA (Boston, New York), Italien (Rom), Niederlande (Utrecht), Großbritannien (London, Newcastle upon Tyne), Schweiz (Basel) sind 36 Patienten eingeschlossen. Für Basel sind in allen Altersklassen bereits sehr viele Patienten auf der Warteliste, so dass dort aktuell leider keine weiteren Patienten aufgenommen werden können.

Sollten hier zukünftig noch Patienten gesucht werden oder zu einem späteren Zeitpunkt auch deutsche Studienzentren teilnehmen, werden wir Sie informieren.

### **c) ISIS-Studie (der Firma Isis Pharmaceuticals)**

Das Medikament „ISIS-SMN Rx“ (mit der Medikamentennummer: ISIS396443) der Firma ISIS Pharmaceuticals dient der Steigerung der Produktion von voll funktionsfähigem SMN-Protein (durch Heraufregulation der Proteinproduktion des SMN2-Gens). ISIS-SMN Rx basiert auf einem "antisense" Molekül (Oligonukleotid). Antisense-basierte Therapien ändern die Art und Weise, wie eine Zelle ein Protein/Eiweiß herstellt. Eiweiße wiederum (wie das SMN-Protein) sind essentiell für die Funktion der jeweiligen Zellen. Die Zellen, die das Medikament zu erreichen versucht, befinden sich bei der SMA im Rückenmark.

In bereits durchgeführten Phase I- sowie Phase II-Studien wurde von allen Kindern bei allen getesteten Dosierungsstufen das Präparat „ISIS-SMN Rx“ gut toleriert und es gab keine bedenklichen Nebenwirkungen, auch die Art der intrathekalen Injektion (in den Rückenmarkskanal hinein) wurde von den Kindern gut toleriert. Mittels „Hammersmith Functional Motor Scale for SMA“ (HFMS), einer standardisierten Messmethode der Muskelfunktion, konnte eine klinische Verbesserung der Muskelfunktion bei den Kindern festgestellt werden.

Im August 2014 hatte ISIS Pharmaceuticals den Beginn einer Phase III-Zulassungsstudie bei Säuglingen mit SMA Typ I bekannt gegeben. Ziel ist es, eine Zulassung für die Behandlung von SMA zu erreichen. In dieser Phase III Studie wissen weder Patienten noch Ärzte, welche Kinder das Medikament bekommen und welche zur Kontrollgruppe gehören (doppelblind, randomisiert (zufällig)). Normalerweise wird den Patienten der Kontrollgruppe eine Placebo gegeben, da aber in diesem Fall das Medikament direkt in den Rückenmarkskanal injiziert wird, wird in der Kontrollgruppe auf den Durchstich verzichtet und es wird der Kontrollgruppe nur ein kleiner Stich in der Rücken gegeben, so dass diese Patienten sich äußerlich nicht von der Medikamentengruppe unterscheiden. Dieser Vorgang nennt sich "sham-procedure".

Die Studie soll etwa 13 Monate dauern und ungefähr 110 Babies mit SMA (7 Monate oder jünger, 2 SMN2-Kopien) umfassen. Sie erhalten eine Dosis von 12mg ISIS-SMN Rx. Neben der Effektivität und Sicherheit werden verschiedene Endpunkte der beiden Gruppen (Medikamenten- vs. Kontrollgruppe) untersucht. Diese sind u.a. Überleben und dauerhafte Beatmung.

Kinder, die an dieser Studie teilnehmen können, sollen zum Screening-Termin 7 Monate (210 Tage) alt oder

jünger sein, mit genetisch gesicherter Diagnose einer Spinale Muskelatrophie mit 2 Kopien des SMN2-Gens. Die Teilnahme an der Studie ist kostenfrei, Reisekosten und Spesen im Zusammenhang mit Studienterminen werden erstattet. Die Studie wird weltweit durchgeführt.

Weiterhin startet die Firma ISIS Pharmaceuticals auch für 117 Kinder mit SMA Typ II im Alter von 2 bis 12 Jahren eine Wirksamkeitsstudie (Phase III) mit der Substanz ISIS-SMN Rx. Dabei soll getestet werden, ob das Medikament zu einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten führt. Die teilnehmenden Kinder müssen sitzen können, aber nie selbständig gegangen sein und beim HFMS (Hammersmith Functional Motor Scale for SMA) eine Punktzahl zwischen 10 und 54 erreichen.

Studienzentren in Deutschland sind für beide Studien an den Universitätskliniken Essen und Freiburg. Für die erstgenannte Studie bei Säuglingen startet die Rekrutierung voraussichtlich ab März 2015, für die Studie mit Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren gibt es noch keinen definierten Zeitraum, Sie werden informiert, sobald Genaueres bekannt ist!

Ansprechpartner sind:

Frau Nicole Weyandt (Studienzentrum Essen)

E-Mail: [nicole.weyandt@uk-essen.de](mailto:nicole.weyandt@uk-essen.de)

Frau Sabine Wider (Studienzentrum Freiburg)

E-Mail: [sabine.wider@uniklinik-freiburg.de](mailto:sabine.wider@uniklinik-freiburg.de)

### **d) Studie zur Untersuchung der Belastung von Patienten und Familien durch die SMA**

In 2013 haben wir alle im Register eingetragenen Patienten gebeten, einen Fragebogen zur Lebenssituation von Patienten und Angehörigen mit SMA zu beantworten.

Erfreulicherweise haben so Viele von Ihnen teilgenommen, dass wir viele Daten gewinnen konnten und noch einiges an Arbeit zu erledigen ist!

Die Auswertungen zu diesem Kooperationsprojekt mit dem Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften der Universität Bayreuth laufen derzeit noch - über die Ergebnisse werden wir Sie in einem separaten Newsletter informieren. Vielen Dank an Alle, die sich beteiligt haben!

Gerne stehen wir Ihnen unter [register@treat-nmd.de](mailto:register@treat-nmd.de) bei Fragen zur Verfügung!

**BITTE DENKEN SIE DARAN,  
IHRE ANGABEN IM REGISTER REGELMÄßIG ZU AKTUALISIEREN!**

Das Register kann nur genutzt werden, wenn die über Sie enthaltenen Informationen vollständig und aktuell sind.

#### **Nützliche Links:**

[www.sma-register.de](http://www.sma-register.de)

[www.dgm.org](http://www.dgm.org)

[www.initiative-sma.de](http://www.initiative-sma.de)

[www.muskeltiftung.de](http://www.muskeltiftung.de) oder [www.sma-deutschland.de](http://www.sma-deutschland.de)

[www.smafoundation.org](http://www.smafoundation.org)

[www.curesma.org](http://www.curesma.org)

[www.sma-schweiz.ch](http://www.sma-schweiz.ch)

[www.handshake4life.org](http://www.handshake4life.org)

[www.sma-europe.eu](http://www.sma-europe.eu)