

RAINBOWFISH: Datos de eficacia y seguridad tras 2 años con risdiplam en lactantes con atrofia muscular espinal (AME) presintomática

Laurent Servais,^{1,2*} Richard S Finkel,^{3*} Dmitry Vlodavets,⁴ Edmar Zanoteli,⁵ Mohammad Al-Muhaizea,⁶ Alexandra Prufer de Queiroz Campos Araújo,⁷ Leslie Nelson,⁸ Birgit Jaber,⁹ Ksenija Gorni,¹⁰ Heidemarie Kletzl,¹¹ Laura Palfreeman,¹² Eleni Gaki,¹² Michael Rabbia,¹³ Dave Summers,¹² Paulo Fontoura,¹⁰ Michelle A Farrar,^{14**} Enrico Bertini,^{15**} en nombre del grupo de estudio RAINBOWFISH

1. MDUK Oxford Neuromuscular Center, Departamento de Pediatría, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido; 2. División de Neurología Infantil, Centro de Referencia de Enfermedades Neuromusculares, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Lieja y Universidad de Lieja, Lieja, Bélgica; 3. Centro de Neuroterapia Experimental Neurotherapeutics, Hospital Infantil de Investigación St. Jude, Memphis, Tennessee, EE. UU.; 4. Centro Neuromuscular Infantil Ruso, Instituto Veltishev de Investigación Clínica Pediátrica y Cirugía Pediátrica de la Universidad Nacional Rusa de Investigación Médica Pirogov, Moscú, Rusia; 5. Departamento de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brasil; 6. Departamento de Neurociencias, Hospital de Especialidades y Centro de Investigación Rey Faisal Riyadh, Riyadh, Reino de Arabia Saudí; 7. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Federal de Río de Janeiro, Río de Janeiro, Brasil; 8. Departamento de Fisioterapia, Centro Médico del Suroeste de la Universidad de Texas, Dallas, Texas, EE. UU.; 9. Desarrollo Farmacéutico, Seguridad, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza; 10. Asuntos Médicos de Desarrollo de Producto, Neurociencia y Enfermedades Raras, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza; 11. Investigación Farmacéutica y Desarrollo Temprano de Roche, Centro de Innovación de Roche en Basilea, Basilea, Suiza; 12. Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, Reino Unido; 13. Genentech Inc., South San Francisco, California, EE. UU.; 14. Red del Hospital Infantil de Sydney y Universidad de Nueva Gales del Sur - Medicina, Universidad de Nueva Gales del Sur Sídney, Sídney, Australia; 15. Unidad de Investigación en Trastornos Neuromusculares y Neurodegenerativos, Hospital de Investigación Infantil Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italia.

*LS y RSF han contribuido por igual. **MAF y EB han contribuido por igual.

Presentador: Prof. Laurent Servais



Declaraciones de intereses

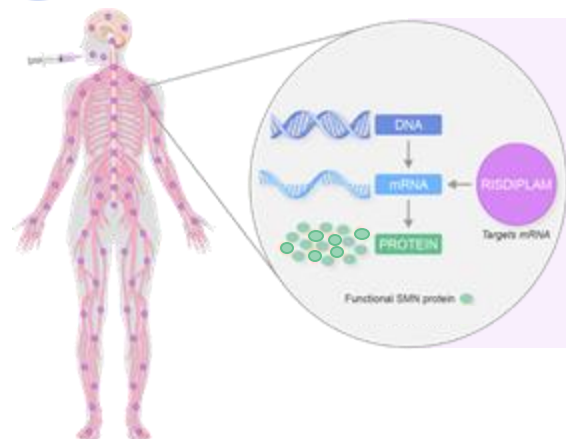
- LS es investigador principal de estudios sobre la AME de F. Hoffmann-La Roche Ltd, Biogen y AveXis; ha asistido a consejos de asesoría científicos de F. Hoffmann-La Roche Ltd, Biogen y AveXis y ha recibido honorarios de consultoría de Biogen; forma parte del consejo de Citocinética; es coinventor de la patente 20190029605 (método para estimar la actividad física del miembro superior) de la que no ha percibido ningún beneficio económico
- RSF ha participado como investigador en ensayos clínicos patrocinados por AveXis/Novartis Gene Therapies, Biogen, Catabasis, Capricor Therapeutics, Cytokinetics, Ionis Pharmaceuticals, Muscular Dystrophy Association, National Institutes of Health, Lilly, ReveraGen, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Sarepta Therapeutics, Scholar Rock y Summit. Ha recibido honorarios por participar en simposios y en consejos asesores para estas mismas empresas farmacéuticas. Colabora sin compensación como asesor de las fundaciones n-Lorem y EveryLife. Su institución recibe financiación de Biogen para la coordinación de un registro en EE. UU. para la AME, iSMAC. RSF no tiene intereses económicos en estas empresas
- MAF es investigadora principal en estudios sobre la AME para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Biogen y AveXis y ha recibido honorarios por su participación en consejos asesores científicos y actividades de formación para las mismas empresas farmacéuticas mencionadas anteriormente
- DV es investigador principal en estudios sobre la AME para F. Hoffmann-La Roche Ltd. También es investigador principal en estudios para PTC Therapeutics, Novartis, NS Pharma, Sarepta Therapeutics, Biogen, Pfizer y BIOCAD
- EZ es investigador principal en estudios sobre la AME para F. Hoffmann-La Roche Ltd. Ha participado en consejos asesores para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Biogen, Novartis, Sarepta Therapeutics y Sanofi y ha recibido honorarios como conferenciante y apoyo para viajes de F. Hoffmann-La Roche Ltd, Biogen, Novartis, Sarepta Therapeutics y Sanofi
- MA ha participado como investigador en estudios sobre la AME patrocinados por F. Hoffmann-La Roche Ltd y PTC Therapeutics. Ha recibido honorarios por participar en simposios y en consejos asesores para AveXis/Novartis Gene Therapies, Biogen, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Genpharm y PTC Therapeutics. No tiene intereses económicos en estas empresas
- AP es una investigadora principal en investigación clínica patrocinada por F. Hoffmann-La Roche Ltd, PTC Therapeutics y Sarepta Therapeutics. Ha recibido honorarios de consultoría de Biogen, AveXis/Novartis, F. Hoffmann-La Roche Ltd, PTC Therapeutics y Sarepta Therapeutics
- LN ha formado parte de consejos asesores y ha tenido funciones de consultoría para AveXis/Novartis, F. Hoffmann-La Roche Ltd/Genentech, Biogen y Scholar Rock
- BJ, KG, HK, LP, EG, MR, DS y PF son empleados y tienen acciones de F. Hoffmann-La Roche Ltd
- EB es asesor/consultor para AveXis, Biogen, Edison, Novartis y F. Hoffmann-La Roche Ltd.; ha recibido becas de Fondazione Telethon y del Ministerio de Salud de Italia

Antecedentes

- En pacientes con AME, la degeneración de las neuronas motoras comienza antes de la aparición de los síntomas^{1,2}
- En estudios clínicos, se ha establecido que el inicio temprano del tratamiento en pacientes sintomáticos es predictivo de mejores resultados³



El momento del inicio del tratamiento es fundamental



Risdiplam* es un modificador del corte y empalme del *pre-ARNm* de SMN2, con distribución central y periférica, que aumenta y mantiene los niveles de proteína SMN funcional^{4,5}

- Risdiplam es un medicamento oral que atraviesa la barrera hematoencefálica
- Risdiplam se distribuye uniformemente en el SNC y en los tejidos periféricos para aumentar los niveles de proteína SMN funcional en todo el organismo

*Risdiplam ha sido autorizado por la FDA para el tratamiento de pacientes con AME de todas las edades y para pacientes con un diagnóstico clínico de AME de tipo 1, 2 o 3 SMA o con 1–4 copias de SMN2 por la CE⁶⁻⁸
AME: atrofia muscular espinal; CE: Comisión Europea; FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU.; SMN: proteína de supervivencia de la neurona motora; SNC: sistema nervioso central; TMD: tratamiento modificador de la enfermedad.

1. Kolb SJ, et al. Ann Neurol. 2017; 82:883-891; 2. Govoni A, et al. Mol Neurobiol. 2018; 55:6307-6318; 3. Baranello G, et al. Clin Pharmacol Ther. 2021; 110:1435-1454; 4. Ratni H, et al. J Med Chem. 2018; 61:6501-6517; 5. Poirier A, et al. Pharmacol Res Perspect. 2018; 6:e00447; 6. Genentech. Nota de prensa de octubre de 2023: <https://www.gene.com/media/press-releases/15002/2023-10-03/majority-of-newborn-babies-with-spinal-m> (consultado en septiembre de 2024); 7. Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. De la ficha técnica en EE. UU. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf (consultado en septiembre de 2024); 8. Comisión Europea. De la ficha técnica. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1531.htm> (consultado en septiembre de 2024).

RAINBOWFISH: Estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo, de risdiplam en lactantes con AME presintomática diagnosticada genéticamente



Criterios de inclusión:

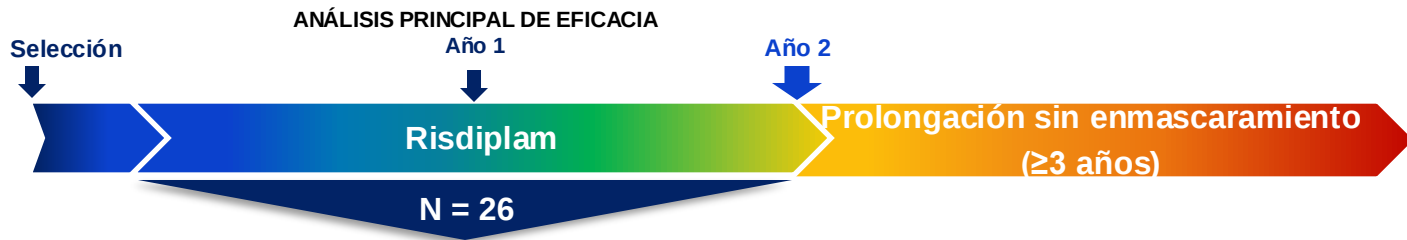
Diagnóstico genético de AME 5q-autosómica recesiva



Ausencia de signos o síntomas clínicos de AME en la selección o en el momento basal



Hasta 6 semanas (42 días) de edad en el momento de recibir la primera dosis



Criterio de valoración principal (n = 5):

- Proporción de la población del análisis principal de eficacia capaz de mantenerse sentarse sin apoyo durante ≥ 5 segundos en el año 1 (escala de motricidad gruesa BSID-III, ítem 22)

La población del análisis principal de eficacia tenía:

- 2 copias de *SMN2*
- Amplitudes de CMAP basales de $\geq 1,5$ mV

Seguridad (todos los lactantes; n = 26)

Criterios de valoración secundarios (todos los lactantes; n = 26):

- Desarrollo de la AME con manifestación clínica
- Supervivencia y ventilación permanente
- Logro de hitos motores según lo definido por la escala de motricidad gruesa BSID-III y HINE-2
- CHOP-INTEND
- Capacidad de deglución y alimentación por vía oral
- Hospitalizaciones

Criterios de valoración exploratorios (todos los lactantes; n = 26)

- Función cognitiva evaluada mediante la Escala cognitiva de BSID-III
- Desarrollo del habla evaluado durante la exploración neurológica

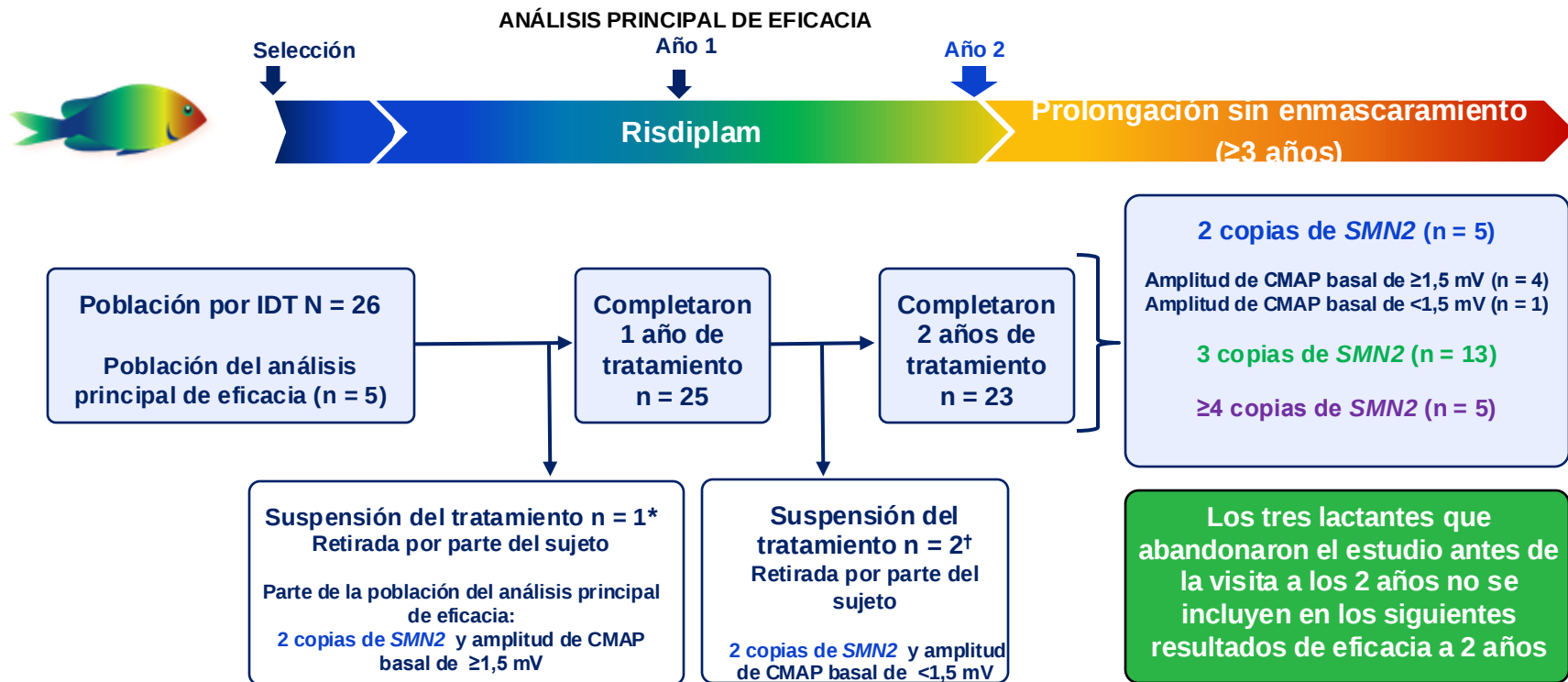
Los lactantes incluidos en el estudio RAINBOWFISH tenían de 2 a ≥4 copias de SMN2 y una gran variedad de amplitudes CMAP basales

Características basales	Población por intención de tratar (incluida la población del análisis principal de eficacia*) <i>Número de copias de SMN2</i>			Todos los lactantes (N = 26)
	2 (n = 8)	3 (n = 13)	≥4 (n = 5)	
Edad en el momento de recibir la primera dosis, días, mediana (intervalo)	23,5 (16-35)	28,0 (20-41)	32,0 (24-40)	25,0 (16-41)
Sexo, n (%)				
	Femenino Masculino	4 (50) 4 (50)	9 (69) 4 (31)	3 (60) 2 (40)
Método de identificación de la AME, n (%)				
	Cribado neonatal Antecedentes familiares	4 (50) 4 (50)	11 (85) 2 (15)	5 (100) 0
Puntuación total en CHOP-INTEND, mediana (intervalo)	46,5 (35,0-52,0)	55,0 (44,0-62,0)	50,0 (44,0-52,0)	51,5 (35,0-62,0)
Puntuación en HINE-2, mediana (intervalo)	2,0 (0,0-4,0)	3,0 (1,0-6,0)	1,0 (1,0-4,0)	2,5 (0,0-6,0)
Amplitud de CMAP, mV, mediana (intervalo)	2,0 (0,5-3,8)	4,6 (2,1-6,7)	3,7 (3,4-6,6)	3,6 (0,5-6,7)
	Valor <1,5 mV, n (%)	3 (38) 0	0 0	3 (12)
	Valor ≥1,5 mV, n (%)	5 (62)	13 (100)	23 (88)

* La población del análisis principal de eficacia incluye cinco lactantes con dos copias del gen SMN2 y una amplitud de CMAP basal ≥1,5 mV.
Fecha de corte para la inclusión de datos: 20 de febrero de 2023.
AME: atrofia muscular espinal; CHOP-INTEND: Prueba para lactantes de trastornos neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); CMAP: potencial de acción muscular compuesto; HINE-2: examen neurológico neonatal de Hammersmith, módulo 2; mV: milivoltio; SMN: proteína de supervivencia de la neurona motora.

© 2024 F. Hoffmann-La Roche Ltd. Reservados todos los derechos.

23 lactantes completaron 2 años de tratamiento con risdiplam durante el estudio RAINBOWFISH



*Se retiró del estudio el día 354 del estudio para cambiar a onasemnogen abeparvovec. Aunque este lactante se retiró del tratamiento antes de la visita del año 1, completó una visita de retirada temprana dentro del margen de tiempo para la visita programada del año 1 y se incluyó en el análisis principal. † Se retiraron los días 493 y 546 del estudio para cambiar a onasemnogen abeparvovec. CMAP, potencial de acción muscular compuesto; IDT, intención de tratar; mV, milivoltio; SMN, supervivencia de la neurona motora.

La mayoría de los lactantes evaluados tras dos años fueron capaces de sentarse y andar sin ayuda, según la evaluación de BSID-III*

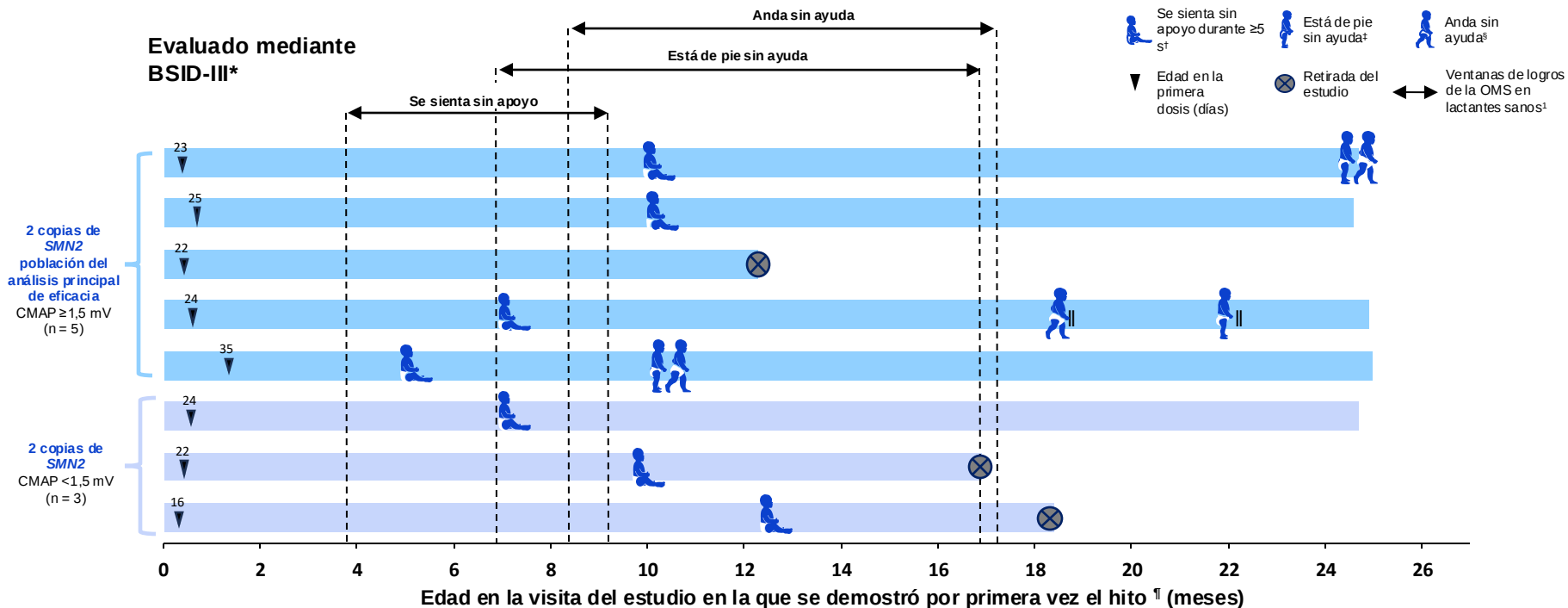
	Se sienta sin apoyo durante 5 s‡	Se sienta sin apoyo durante 30 s§	Estar de pie sin ayuda¶	Andar sin ayuda¶¶
2 copias de SMN2 n = 5†	 5/5 lactantes	 5/5 lactantes	 3/5 lactantes	 3/5 lactantes
3 copias de SMN2 n = 13	 13/13 lactantes	 12/13** lactantes	 13/13 lactantes	 13/13 lactantes
≥4 copias de SMN2 n=5	 5/5 lactantes	 4/5†† lactantes	 5/5 lactantes	 5/5 lactantes

*Datos notificados como evaluados por la Escala de motricidad gruesa BSID-III por dos centros lectores independientes. † Se excluyen los tres lactantes que retiraron el tratamiento antes de la evaluación del año 2 para cambiar a onasemnogen abeparvovec. ‡Evaluado con el ítem 22. §Evaluado con el ítem 26. ¶Evaluado con el ítem 40. ¶¶Evaluado con el ítem 42. **Los resultados del evaluador clínico del centro difirieron de los de los dos lectores centrales independientes. Los resultados del evaluador clínico del centro fueron que 13/13 de los lactantes fueron capaces de sentarse sin apoyo durante al menos 30 segundos. ††Los resultados del evaluador clínico del centro difirieron de los de los dos lectores centrales independientes. Los resultados del evaluador clínico del centro fueron que 5/5 de los lactantes fueron capaces de sentarse sin apoyo durante al menos 30 segundos.

Fecha de corte para la inclusión de datos: 27 de marzo de 2024.

BSID-III: Escalas Bayley de Desarrollo Infantil, tercera edición; SMN: proteína de supervivencia de la neurona motora.

Todos los lactantes con 2 copias de SMN2 que realizaron la evaluación del año 2 podían sentarse sin apoyo y la mayoría eran capaces de estar de pie y andar sin ayuda

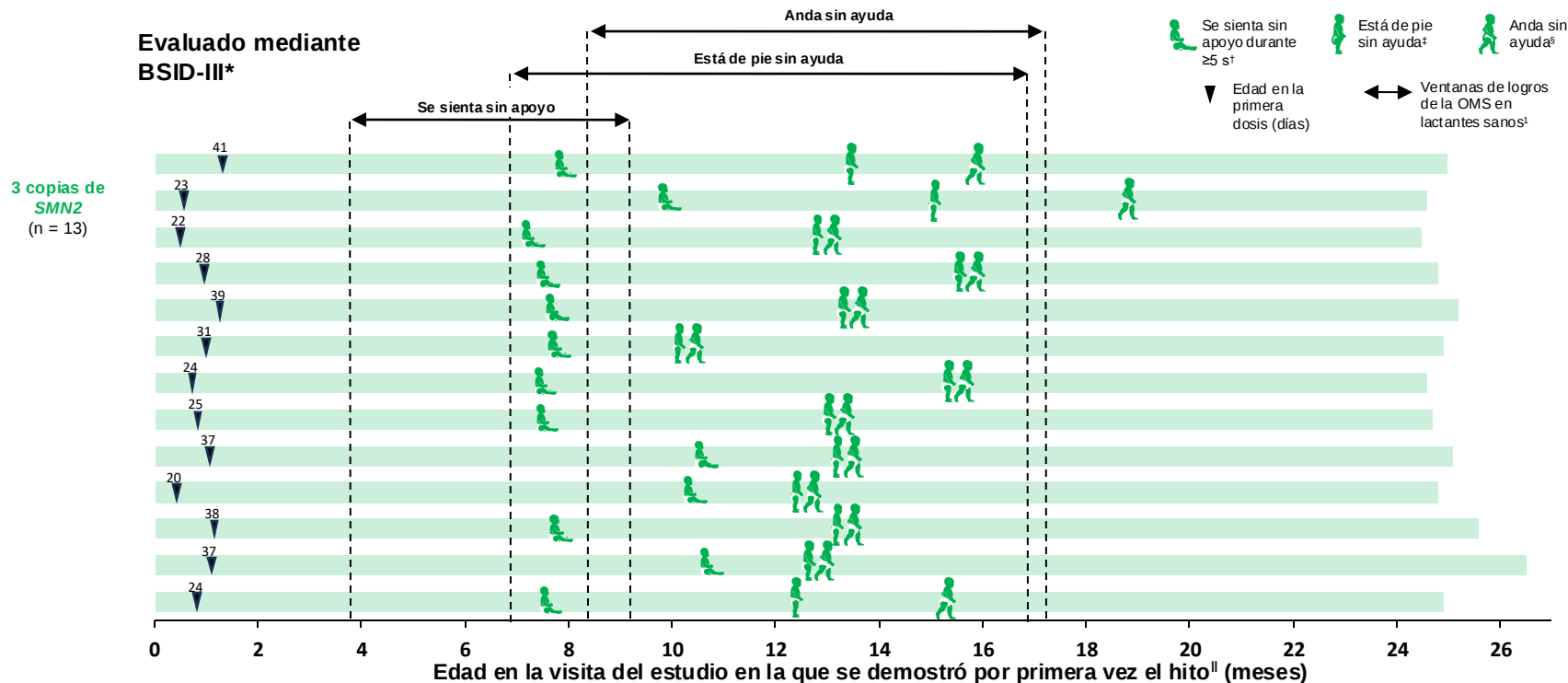


*Datos notificados según la evaluación de la Escala de motricidad gruesa BSID-III por dos lectores centrales independientes. †Evaluado con el ítem 22. ‡Evaluado con el ítem 22. §Evaluado con el ítem 42. ¶ En este lactante, hubo un desacuerdo entre los lectores centrales independientes y el evaluador clínico del centro en la visita de la semana 78 para está de pie sin ayuda, pero anda sin ayuda se confirmó. Está de pie sin ayuda no se confirmó hasta la visita de la semana 92. ¶ Los iconos representan la edad (meses) del paciente en la visita en la que pudo demostrar por primera vez el hito motor correspondiente. Los lactantes pueden haber alcanzado el hito entre las visitas del estudio. Algunas visitas del estudio se retrasaron por la pandemia de COVID-19. Fecha de corte para la inclusión de datos: 27 de marzo de 2024.

BSID-III, Escalas Bayley de Desarrollo Infantil, tercera edición (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition); CMAP, potencial de acción muscular compuesto; COVID-19, enfermedad por coronavirus de 2019; mV, milivoltio; OMS, Organización Mundial de la Salud; SMN, supervivencia de la neurona motora.

1. WHO MGRS. Acta Paediatr Suppl. 2006; 450:86–95.

La mayoría de los lactantes con 3 copias de *SMN2* consiguieron hitos motores adecuados para su edad dentro de las ventanas de la OMS de desarrollo normal

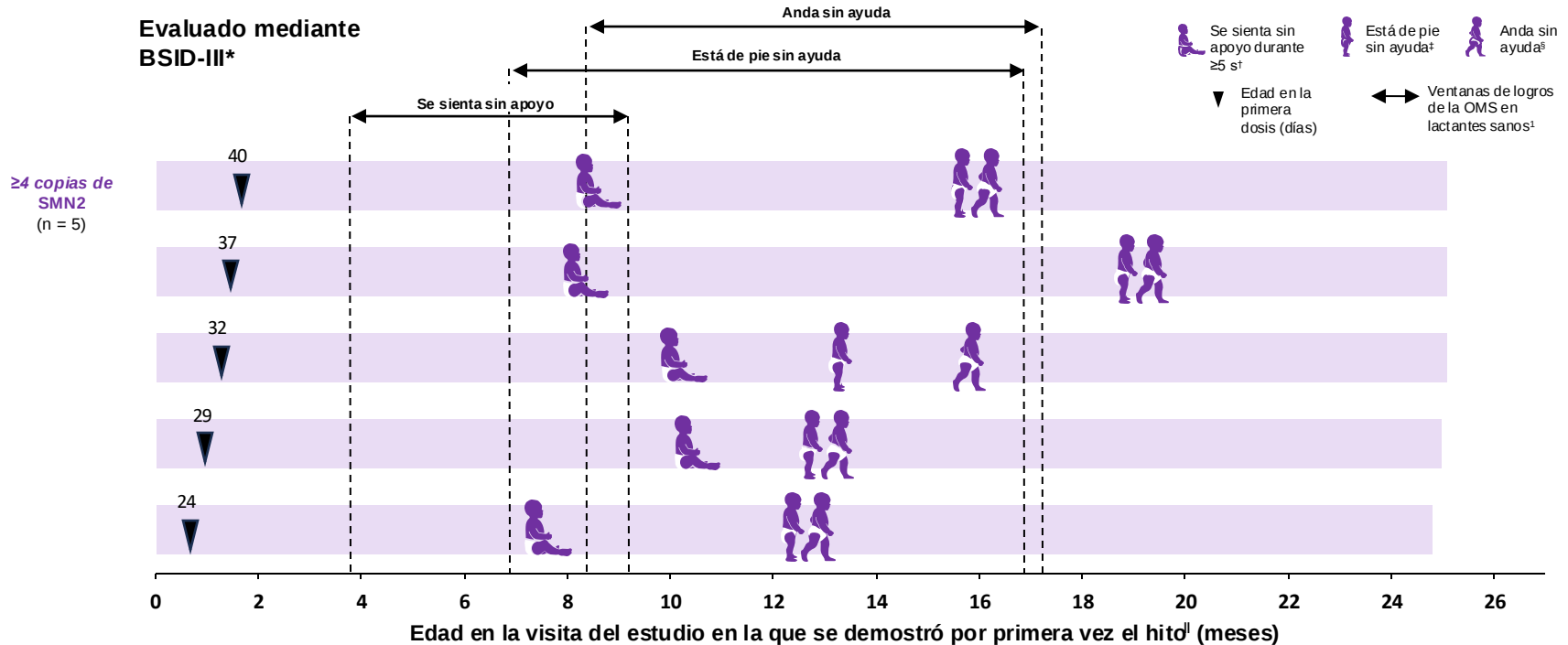


*Datos notificados según la evaluación de la Escala de motricidad gruesa BSID-III por dos lectores centrales independientes. [†]Evaluado con el ítem 22. [‡]Evaluado con el ítem 40. [§]Evaluado con el ítem 42. [¶]Los iconos representan la edad (meses) del paciente en la visita en la que pudo demostrar por primera vez el hito motor correspondiente. Los lactantes pueden haber alcanzado el hito entre las visitas del estudio. Algunas visitas del estudio se retrasaron por la pandemia de COVID-19. Fecha de corte para la inclusión de datos: 27 de marzo de 2024.

BSID-III, Escalas Bayley de Desarrollo del Lactante y el Niño Pequeño, tercera edición; COVID-19, enfermedad por coronavirus de 2019; OMS, Organización Mundial de la Salud; SMN, proteína de supervivencia de la neurona motora.

1. WHO MGRS. Acta Paediatr Suppl. 2006; 450:86–95.

La mayoría de los lactantes con ≥ 4 copias de SMN2 consiguieron hitos motores adecuados para su edad dentro de las ventanas de de la OMS de desarrollo normal



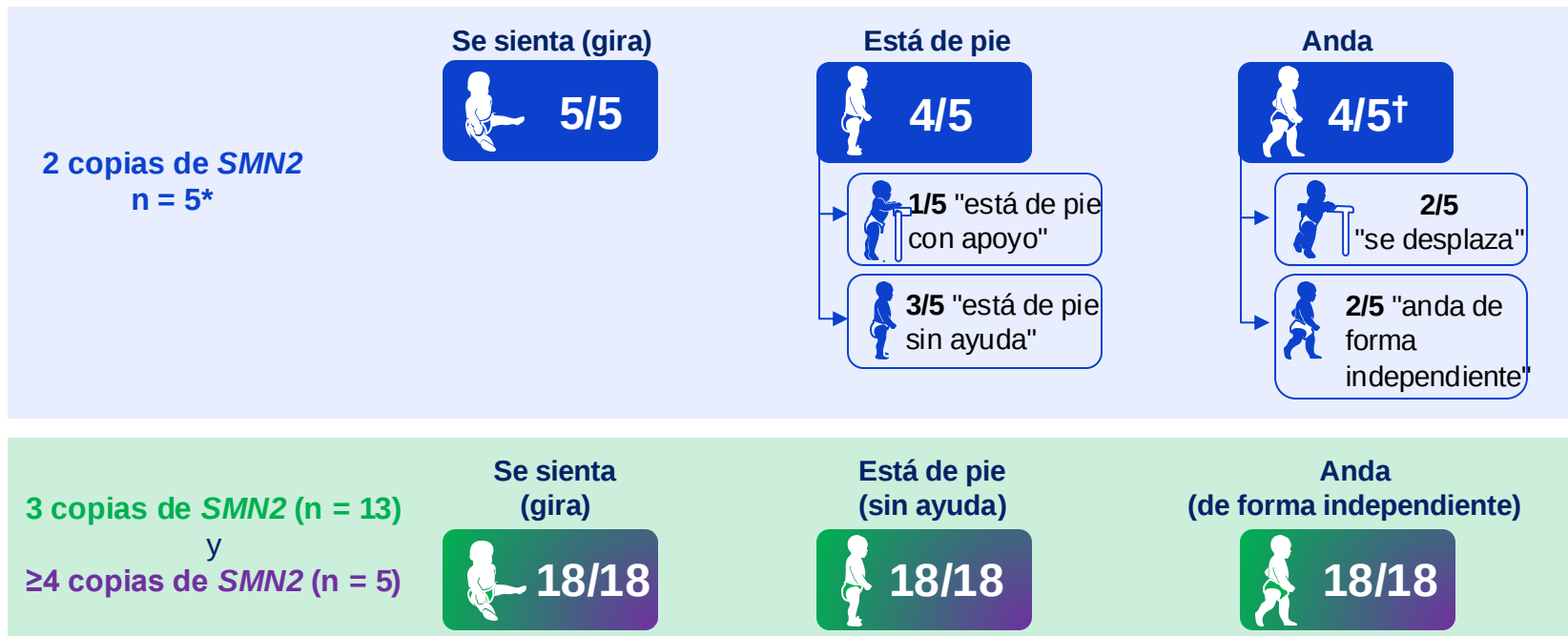
*Datos notificados según la evaluación de la Escala de motricidad gruesa BSID-III por dos lectores centrales independientes. [†]Evaluado con el ítem 22. [‡]Evaluado con el ítem 40. [§]Evaluado con el ítem 42. [¶]Los iconos representan la edad (meses) del paciente en la visita en la que pudo demostrar por primera vez el hito motor correspondiente. Los lactantes pueden haber alcanzado el hito entre las visitas del estudio. Algunas visitas del estudio se retrasaron por la pandemia de COVID-19.

Fecha de corte para la inclusión de datos: 27 de marzo de 2024.

BSID-III, Escalas Bayley de Desarrollo del Lactante y el Niño Pequeño, tercera edición; COVID-19, enfermedad por coronavirus de 2019; OMS, Organización Mundial de la Salud; SMN, proteína de supervivencia de la neurona motora.

1. WHO MGRS. Acta Paediatr Suppl. 2006; 450:86–95.

La mayoría de los lactantes que realizaron la evaluación del año 2 fueron capaces de sentarse, estar de pie y andar, según la evaluación del HINE-2



*Se excluyen los tres lactantes que se retiraron antes de la evaluación del año 2 para cambiar a onasemnogen abeparvovec. † No se pudo analizar a un niño en el año 2.

Fecha de corte para la inclusión de datos: 27 de marzo de 2024.

HINE-2, examen neurológico neonatal de Hammersmith, módulo 2, módulo 2; SMN, proteína de supervivencia de la neurona motora.

La mayoría de los lactantes no presentaron manifestación clínica de AME tras 2 años de tratamiento con risdiplam



**6/26 lactantes cumplieron los
criterios de manifestación clínica
de AME**
(todos tenían 2 copias de *SMN2*)

No consigue andar en el año 2 (n = 3)
▪ Evaluado mediante BSID-III y HINE-2

Se retira para cambiar a otro tratamiento
(n = 3)*
▪ Todos cambiaron a onasemnogen
abeparvovec

Se consideró que los lactantes presentaron manifestación clínica de AME en el año 2 si se cumplía A o B:

A: No consigue andar según una puntuación en HINE-2 < 3 y una puntuación en el ítem 42 de la escala BSID-III de 0

B: Peso ajustado según la edad $\leq$ percentil 3 o disminución de ≥ 2 líneas percentiles principales en comparación con el valor basal en combinación con:

- Fasciculación de la lengua
- Anomalías en la alimentación o al tragar
- Colocación de sonda gástrica

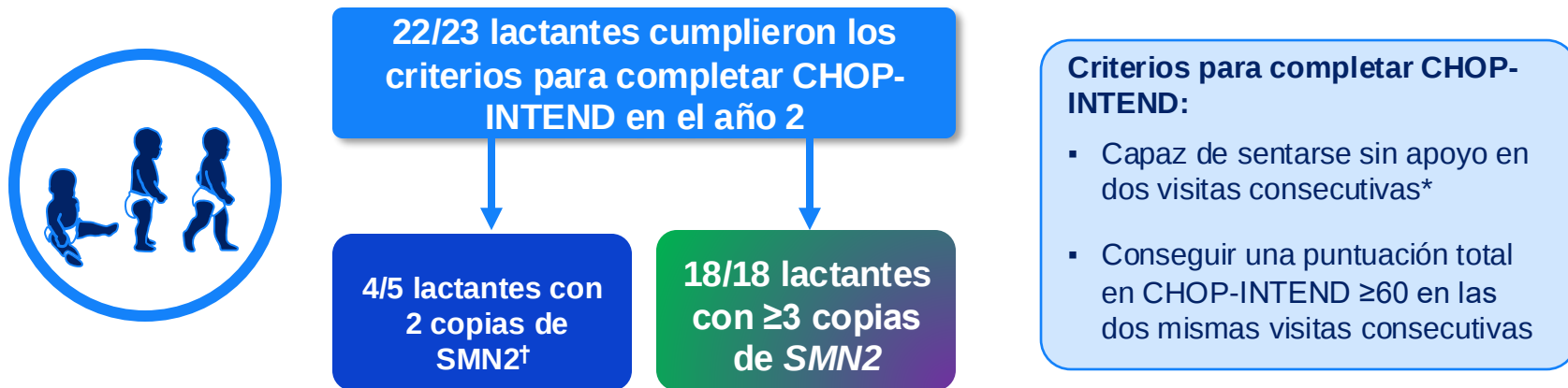
Los lactantes que se retiraron del tratamiento para comenzar un tratamiento alternativo para la AME se clasificaron como lactantes que habían desarrollado manifestación clínica de AME.

*Uno de los lactantes que se retiraron tampoco consiguió sentarse sin apoyo en el año 1, lo que era un criterio para manifestación clínica de AME en el año 1.

Fecha de corte para la inclusión de datos: 27 de marzo de 2024.

AME, atrofia muscular espinal; BSID-III, Escalas Bayley de Desarrollo Infantil, tercera edición; HINE-2, examen neurológico neonatal de Hammersmith, módulo 2; SMN, proteína de supervivencia de la neurona motora.

La mayoría de los lactantes que realizaron la evaluación en el año 2 consiguieron unas puntuaciones en CHOP-INTEND cercanas al valor máximo



*Basado en el ítem 22 de la escala de la motricidad gruesa BSID-III, evaluada por el evaluador clínico del centro durante la serie se sienta, está de pie y anda o la evaluación de la escala de motricidad gruesa BSID-III completa. †Se excluyen los tres lactantes que se retiraron antes de la evaluación del año 2 para cambiar a onasemnogen abeparvovec. El paciente que no cumplió los criterios para completar formaba parte de la población del análisis principal de eficacia con una amplitud de CMAP basal $\geq 1,5$ mV.

Fecha de corte para la inclusión de datos: 27 de marzo de 2024.

BSID-III: Escalas Bayley de Desarrollo Infantil, tercera edición (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition); CMAP: potencial de acción muscular compuesto; CHOP-INTEND: Prueba para lactantes de trastornos neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); SMN, proteína de supervivencia de la neurona motora.

Todos los lactantes que completaron 2 años de tratamiento con risdiplam mantuvieron la función bulbar y ninguno necesitó ventilación permanente



Habla

**Sin hallazgos
anormales en el
desarrollo del
habla***



**Deglución y
alimentación**

**Todos fueron
capaces de
tragar y
alimentarse
exclusivamente
por vía oral†**



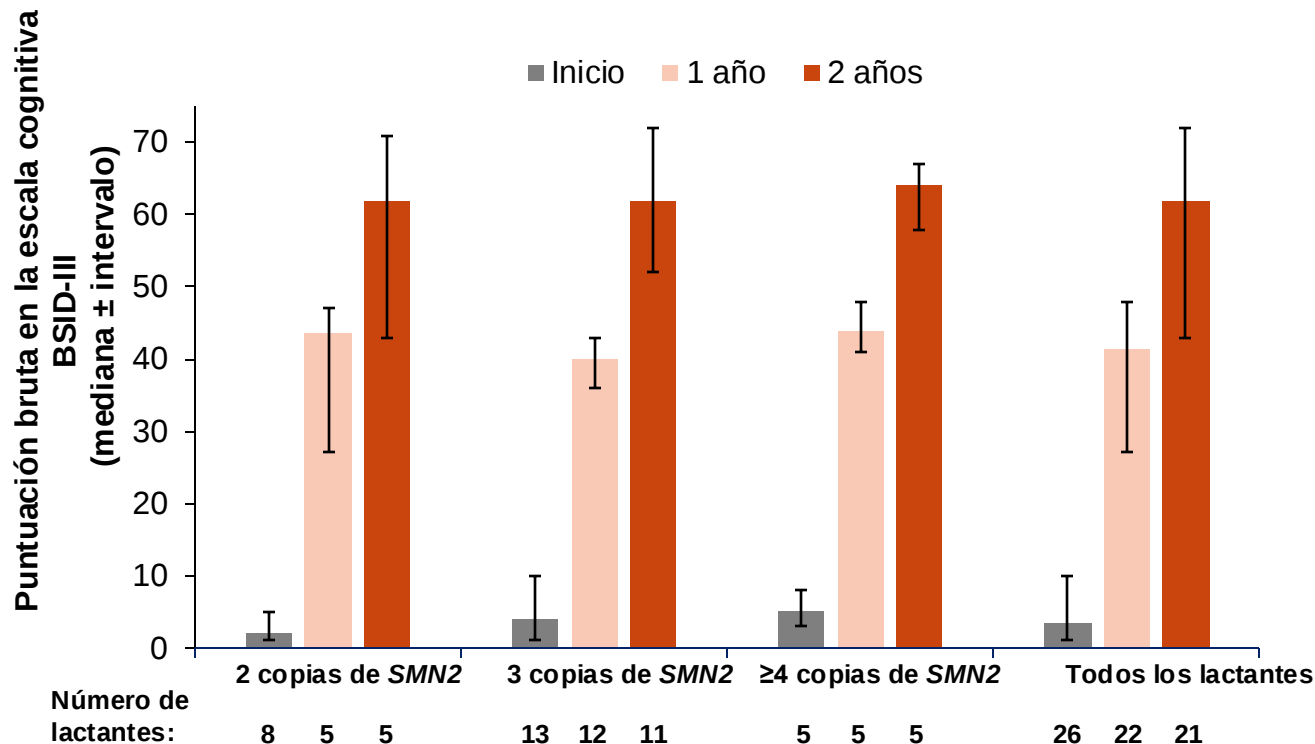
**Soporte
respiratorio**

**Ningún lactante
necesitó
ventilación
permanente‡**

*A partir de la exploración neurológica en el año 2. † Los tres lactantes que se retiraron fueron capaces de tragar y alimentarse por vía oral en sus últimas evaluaciones (retirada temprana). ‡ La ventilación permanente se define como ≥ 16 horas de ventilación no invasiva al día o intubación durante > 21 días consecutivos en ausencia de, o después de la resolución de, un acontecimiento reversible agudo o una traqueostomía.

Fecha de corte para la inclusión de datos: 27 de marzo de 2024.

Los lactantes que recibieron risdiplam mostraron habilidades cognitivas típicas del desarrollo infantil normal, según la evaluación mediante la escala cognitiva BSID-III*



Las puntuaciones brutas y escaladas fueron similares en los tres grupos con diferentes números de copias de SMN2

La mediana de las puntuaciones escaladas en los años 1 y 2 estuvo dentro de 1 DE de la media normativa en los tres grupos

Esta es la primera evaluación de la función cognitiva notificada a partir de un ensayo clínico en AME

*Incluye medidas de desarrollo sensorial motor, exploración y manipulación, relación con los objetos, formación de conceptos y otros aspectos del procesamiento cognitivo.

Fecha de corte para la inclusión de datos: 27 de marzo de 2024.

AME, atrofia muscular espinal; BSID-III, Escalas Bayley de Desarrollo Infantil, tercera edición (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition); DE, desviación estándar; SMN, proteína de supervivencia de la neurona motora.

© 2024 F. Hoffmann-La Roche Ltd. Reservados todos los derechos.

No se produjeron AA relacionados con el tratamiento que provocasen la retirada o la suspensión del tratamiento hasta el año 2*

		Todos los lactantes (N = 26)
Número total de AA		281
Número de lactantes con al menos un, n (%)	AA	25 (96)
	AA que provocaron la retirada del tratamiento	0
	AA que provocaron la modificación/interrupción de la dosis†	5 (19)
	AAG‡	4 (15)
	AA relacionados con el tratamiento	7 (27)
	AA relacionados con el tratamiento que provocaron la retirada del tratamiento	0
	AA relacionados con el tratamiento que provocaron la modificación/interrupción de la dosis	0
	AAG relacionados con el tratamiento	0
	AA de grado 3-5§	5 (19)
Número total de muertes, n (%)		0



No se produjeron muertes ni AAG relacionados con el tratamiento y todos los AAG se resolvieron sin retirada ni suspensión del tratamiento

*Las apariciones repetidas del mismo AA en un individuo se cuentan solo una vez, excepto en la fila "Número total de AA", en la que las apariciones repetidas del mismo AA se cuentan por separado. Incluye los AA con inicio desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta la fecha de corte para la inclusión de datos del 27 de marzo de 2024. †Fueron sobredosis/sobredosis accidental (tres lactantes), gastroenteritis (dos lactantes) e infecciones de las vías respiratorias bajas (un lactante), que motivaron una interrupción de la administración de 1 día. ‡Se notificaron once AAG en cuatro lactantes, entre ellos estreñimiento, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias bajas, neumonitis, infección urinaria, fractura de fémur, lesión de partes blandas e ictericia neonatal. §No hubo AA de grado 4 o 5.
AA: acontecimiento adverso; AAG: AA grave.

La mayoría de los AA no se consideraron relacionados con el tratamiento y se resolvieron con el tiempo

Todos los lactantes (N = 26)	
AA más frecuentes, n (%)* (notificados en ≥5 lactantes)	Dentición11 (42,3)
	Gastroenteritis10 (38,5)
	COVID-199 (34,6)
	Diarrea9 (34,6)
	Eccema8 (30,8)
	Pirexia8 (30,8)
	Estreñimiento6 (23,1)
	Infección de las vías respiratorias altas6 (23,1)
	Vómitos6 (23,1)
	Congestión nasal5 (19,2)
	Nasofaringitis5 (19,2)
	Infección viral de las vías respiratorias5 (19,2)
	Rinitis5 (19,2)
	Infección viral5 (19,2)



El 92 % (24/26) de los lactantes no necesitaron hospitalización[†] durante los 2 años de tratamiento con risdiplam

*Las apariciones repetidas del mismo AA en un individuo se cuentan solo una vez. Incluye los AA con inicio desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta la fecha de corte para la inclusión de datos del 27 de marzo de 2024.

[†]Dos lactantes necesitaron pasar la noche hospitalizados, un paciente por ictericia y otro paciente por gastroenteritis e infección urinaria; ninguno de estos casos estuvo relacionado con risdiplam.

AA: acontecimiento adverso; AME: atrofia muscular espinal; COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019.

Conclusiones

La mayoría de los lactantes tratados de forma presintomática con risdiplam durante 2 años alcanzaron los hitos motores de sentarse sin apoyo, estar de pie y andar



Todos los lactantes con 2 copias de *SMN2* que llegaron al año 2 pudieron sentarse sin apoyo y la mayoría pudieron estar de pie y andar



La mayoría de los lactantes con ≥ 3 copias de *SMN2* alcanzaron los hitos de estar de pie y andar dentro de las ventanas de la OMS de desarrollo normal



Todos los lactantes fueron capaces de alimentarse por vía oral y tragar*



Los lactantes mostraron habilidades cognitivas típicas del desarrollo infantil normal



No se produjeron muertes y ningún AA produjo la retirada o la suspensión del tratamiento

*Los tres lactantes que se retiraron fueron capaces de tragar y alimentarse por vía oral en sus últimas evaluaciones (retirada temprana).
AA, acontecimiento adverso; OMS, Organización Mundial de la Salud; SMN2, proteína de supervivencia de la neurona motora.

Damos las gracias a las personas con AME,
a sus familias y a los investigadores y personal
del ensayo implicado en el estudio RAINBOWFISH.

También queremos dar las gracias a nuestros
colaboradores PTC Therapeutics y SMA Foundation.

*Thank
you.*



Escanee con una aplicación de lector QR para acceder a los gráficos
y datos de esta presentación.

Como alternativa, puede consultarse en: <https://ter.li/ylqsk9>.

Nota: Puede haber costes asociados a la descarga de datos. Estos
costes pueden ser elevados si utiliza su teléfono móvil en el
extranjero. Consulte su tarifa de datos móviles o póngase en contacto
con su proveedor de servicios para obtener más detalles.