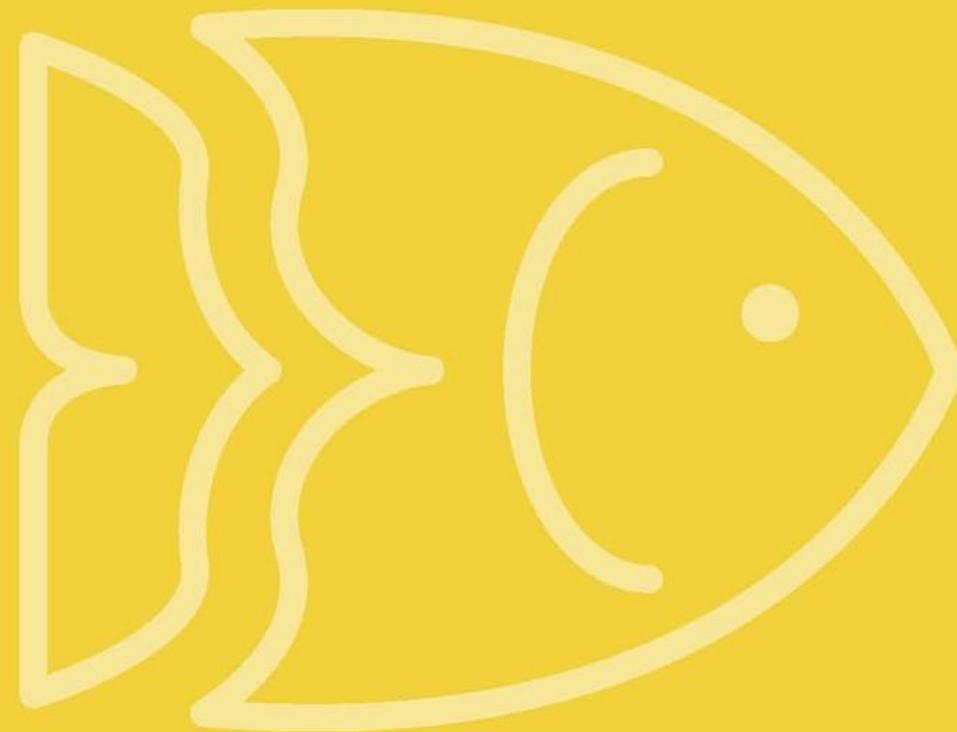


Résumé des résultats finaux
de l'étude SUNFISH, étude
clinique visant à établir
l'efficacité et la sécurité
d'emploi du risdiplam chez
les enfants, les adolescents
et les adultes atteints d'AS
de type 2 ou 3



Voir le titre complet de l'étude à la fin du document



À propos de ce résumé

Il s'agit d'un résumé des résultats d'une étude clinique (appelée « étude » dans ce document). Il a été rédigé à l'intention des membres du public et des sujets qui ont participé à l'étude.

L'étude SUNFISH a débuté en octobre 2016 et s'est terminée en octobre 2023, lorsque la dernière personne à avoir rejoint l'étude a terminé ses 5 ans d'étude. Le présent résumé a été rédigé après la fin de l'étude. Le médicament étudié dans cette étude était le risdiplam.

SUNFISH a atteint ses principaux objectifs (critères d'évaluation) en septembre 2019, lorsque le dernier participant à la Partie 2 de l'étude SUNFISH avait terminé 1 an de l'étude.

Ce résumé se concentre sur les données de sécurité à long terme (effets indésirables) après un traitement par risdiplam d'une durée maximale de 5 ans.

Ce résumé comprend les informations suivantes :

Informations générales sur l'étude

Qui a participé à cette étude ?

Que s'est-il passé pendant la Partie 1 de SUNFISH ?

Que s'est-il passé pendant la Partie 2 de SUNFISH ?

Quels ont été les effets indésirables ?

Dans quelle mesure cette étude a-t-elle aidé la recherche ?

Informations supplémentaires

Des documents antérieurs ont fourni un résumé des résultats de l'étude SUNFISH après que les patients ont terminé 1 et 2 ans de traitement.

Veillez cliquer [ici](#) pour consulter le résumé de l'année 1 et [ici](#) pour consulter le résumé de l'année 2.



Qu'est-ce que l'AS ?

L'amyotrophie spinale (AS) est une maladie neuromusculaire génétique rare qui détruit les cellules nerveuses contrôlant les muscles appelées motoneurones.



L'AS détruit les cellules nerveuses contrôlant les muscles dans la moelle épinière, appelées motoneurones.



La perte des motoneurones entraîne une faiblesse musculaire et une perte de mouvement due à la fonte musculaire (atrophie).

Les sujets atteints d'AS ont des difficultés à accomplir les fonctions de base de la vie, y compris respirer et avaler.

La sévérité de l'AS varie d'un sujet à l'autre et dépend d'une série de facteurs, notamment de l'âge auquel les symptômes apparaissent. Il existe cinq types d'AS, en fonction de l'âge auquel les symptômes commencent et de l'étape physique la plus importante franchie (comme la capacité à s'asseoir ou à marcher).

Type d'AS	Âge auquel les symptômes commencent	Analyse
0	Avant la naissance	Les nourrissons ont une réduction des mouvements dans l'utérus et naissent avec une faiblesse musculaire sévère
1	Naissance à 6 mois	Les enfants atteints de cette forme d'AS ne resteront jamais seuls
2	6 à 18 mois	Les enfants sont généralement capables de s'asseoir, et certains peuvent se tenir debout avec de l'aide, mais ils ne peuvent pas marcher
3	18 mois et plus	Les enfants peuvent marcher, mais peuvent perdre cette capacité avec le temps
4	18 ans et plus	Cette forme d'AS se développe à l'âge adulte. Il s'agit du type d'AS le moins sévère



Pourquoi cette étude a-t-elle été menée ?

Au début de cette étude, il n'existait aucun traitement pour les sujets atteints d'AS.

L'objectif des nouveaux traitements est de traiter la cause sous-jacente de l'AS, d'aider les sujets atteints d'AS à vivre plus longtemps, de réduire les symptômes généraux, de maintenir la capacité d'une personne à se déplacer (fonction motrice) et d'améliorer la qualité de vie.

L'étude SUNFISH a été réalisée afin de déterminer la sécurité d'emploi et l'efficacité (efficacité d'un traitement) de risdiplam chez des sujets atteints d'AS de type 2 ou 3, âgés de 2 à 25 ans au moment de leur inclusion dans l'étude.

D'autres études menées en même temps ont examiné la manière dont risdiplam fonctionnait chez des sujets d'âges différents et présentant différents types d'AS.

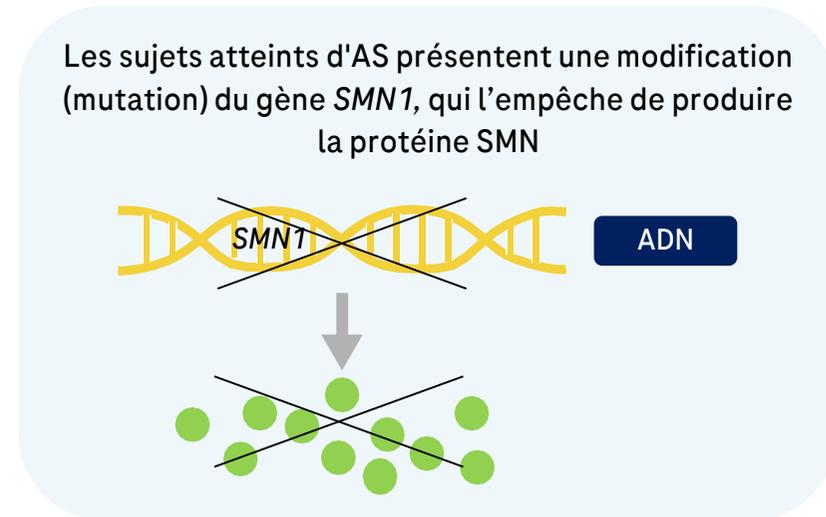
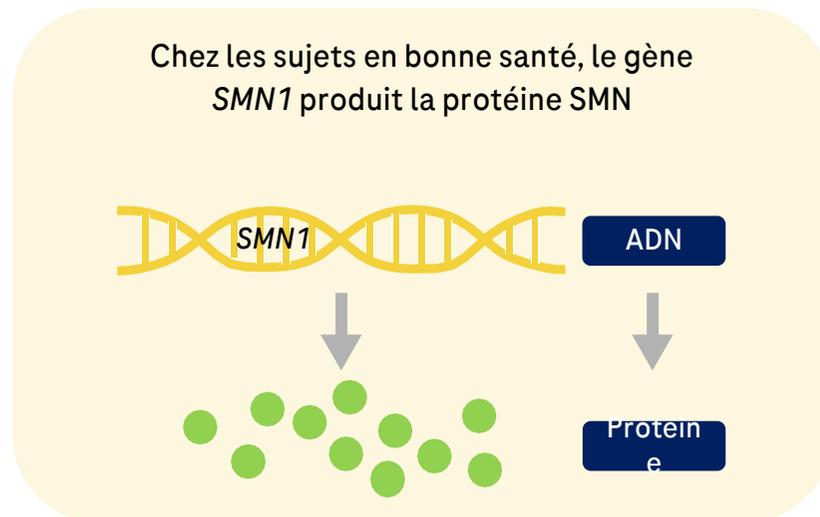


Quelles sont les causes de l'AS ? (1/2)

L'AS est causée par de faibles taux d'une protéine appelée « survie des motoneurones » (également appelée protéine SMN).

La protéine SMN est essentielle à la fonction des nerfs qui contrôlent les muscles. En l'absence de taux suffisamment élevés de protéine SMN, ces nerfs cessent de fonctionner correctement (dégénèrent) et finissent par mourir, entraînant une faiblesse et une atrophie musculaires.

La protéine SMN est principalement produite par un gène appelé « survival of motor neuron 1 » (également connu sous le nom de *SMN1*).



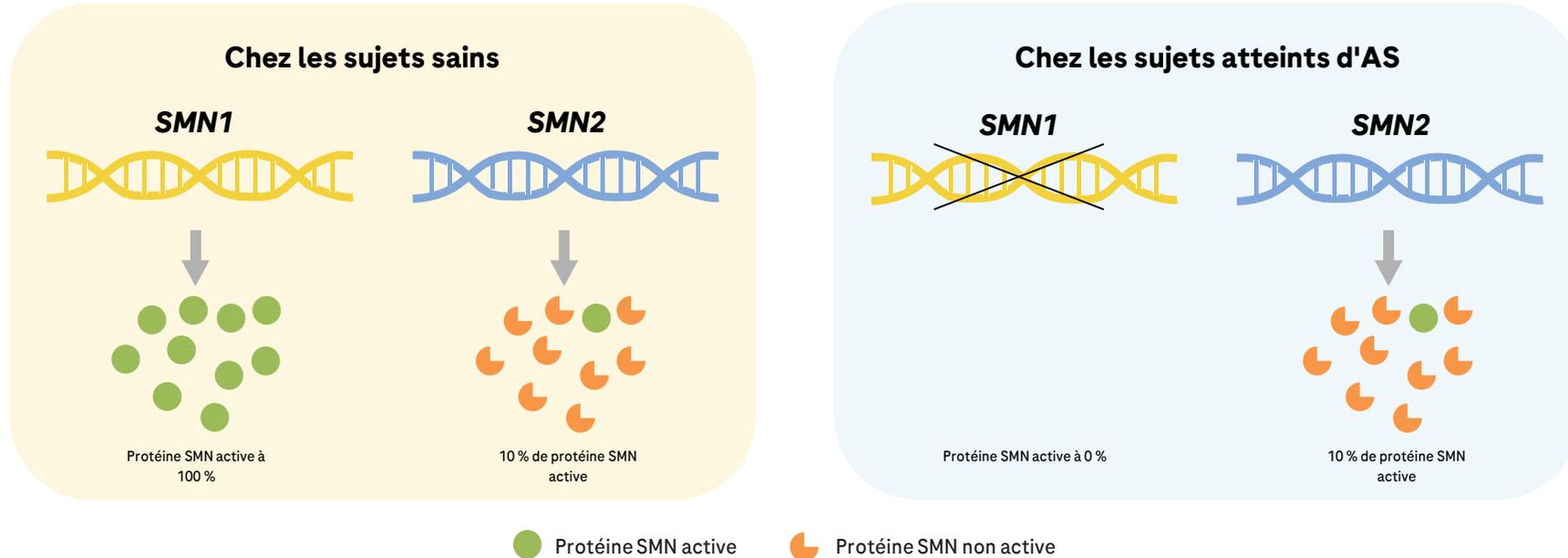


Quelles sont les causes de l'AS ? (2/2)

Les sujets sont porteurs d'un gène similaire appelé survie du motoneurone 2 (également connu sous le nom de *SMN2*), qui peut agir comme gène de « secours » pour fabriquer la protéine SMN. Les sujets atteints d'AS doivent utiliser la protéine *SMN2* pour fabriquer la protéine SMN, car ils n'ont pas de *SMN1*.

Cependant, seulement environ 1 sur 10 (10 %) de la protéine SMN produite par la protéine *SMN2* fonctionne correctement. Cette quantité de protéines est insuffisante pour compenser la perte du gène *SMN1*.

Plus une personne possède de copies du gène *SMN2*, plus elle peut produire de protéines SMN, ce qui rend les symptômes de l'AS moins graves.





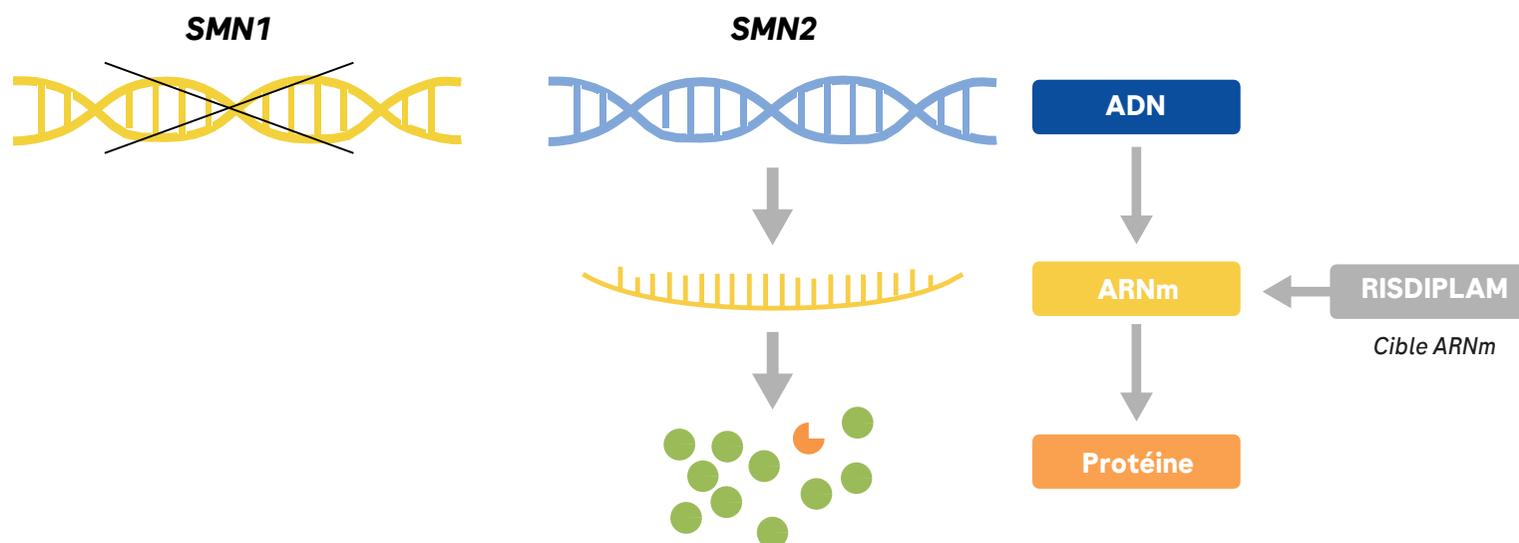
Qu'est-ce que le risdiplam et comment fonctionne-t-il ?

Risdiplam est le médicament qui a été étudié dans l'étude SUNFISH.

Risdiplam est un liquide pris une fois par jour par voie orale ou par sonde d'alimentation pour les personnes ayant des difficultés à avaler.

Risdiplam est conçu pour aider le gène *SMN2* à produire une protéine SMN plus efficace afin de maintenir et d'améliorer la fonction musculaire.

Les instructions du gène *SMN2* sont erronées et la majeure partie de la protéine SMN produite ne fonctionne pas. Risdiplam cible les instructions (ARNm) du gène *SMN2* pour produire plus de protéine SMN qui fonctionne.



● Protéine SMN active

● Protéine SMN non active



Quels étaient les objectifs de l'étude ?

L'étude SUNFISH visait à répondre à de nombreuses questions sur risdiplam.

Pour comprendre les effets de risdiplam et aider les chercheurs à répondre à leurs différentes questions, l'étude a inclus certaines mesures des résultats (critères d'évaluation).

- **Un critère d'évaluation primaire** vise à répondre à la principale question de recherche. L'étude est considérée comme une réussite si ce résultat ou cet événement se produit (le critère d'évaluation primaire est satisfait)
- **Les critères d'évaluation secondaires** fournissent davantage d'informations pour aider à comprendre les effets du traitement étudié.
- **Les critères d'évaluation** exploratoires sont des résultats qui sont inclus pour aider les chercheurs à explorer de nouvelles questions concernant le traitement.



L'étude SUNFISH a été divisée en deux parties :

La Partie 1 de l'étude SUNFISH a testé différentes doses de risdiplam afin d'identifier les effets indésirables potentiels et d'évaluer dans quelle mesure risdiplam a permis d'augmenter les taux de protéine SMN dans l'organisme chez les enfants, les adolescents et les adultes atteints d'AS de type 2 ou de type 3.

Les résultats de la Partie 1 ont été utilisés pour sélectionner la dose de risdiplam qui a été utilisée pour traiter les sujets prenant part à la Partie 2 de l'étude SUNFISH.

La Partie 2 de l'étude SUNFISH a évalué l'efficacité (efficacité du médicament) et la sécurité d'emploi du risdiplam chez des enfants, des adolescents et des adultes atteints d'AS de type 2 ou de type 3. Les sujets ayant reçu risdiplam dans la Partie 2 ont reçu la dose la plus efficace selon les résultats de la recherche dans la Partie 1.

Les deux parties de l'étude SUNFISH sont désormais achevées.



Que voulaient savoir les chercheurs dans la Partie 1 de l'étude SUNFISH ?

Quels étaient les principaux éléments (les **critères d'évaluation** primaires) que les chercheurs souhaitaient découvrir dans la Partie 1 de l'étude SUNFISH ?

La Partie 1 de l'étude SUNFISH avait deux **critères d'évaluation primaires** :

1. Évaluer la **sécurité d'emploi**, la **tolérance**, la **pharmacocinétique** et la **pharmacodynamie** de risdiplam chez les sujets atteints d'AS de type 2 et de type 3.



La **sécurité d'emploi et la tolérance** font référence au nombre et à la gravité des effets indésirables associés à un médicament particulier.



La **pharmacocinétique** (raccourcie à **PK**) évalue les concentrations du médicament dans le sang.



La **pharmacodynamie** (abrégée en **PD**) fait référence au mécanisme d'action du médicament dans l'organisme et à ses effets (par exemple les effets de risdiplam sur les taux d'ARNm SMN et de protéine SMN).

1. Sélectionner la dose à utiliser dans la Partie 2 de l'étude SUNFISH.



Que voulaient savoir les chercheurs dans la Partie 2 de l'étude SUNFISH ?

Quelle était la question principale (le **critère d'évaluation primaire**) à laquelle les chercheurs souhaitaient répondre dans la Partie 2 de l'étude SUNFISH ?

- Le **critère d'évaluation primaire** de la Partie 2 de l'étude SUNFISH était l'évaluation de l'efficacité de risdiplam (c'est-à-dire comment risdiplam fonctionne).
- Cela a été évalué en mesurant l'évolution des capacités physiques des sujets participant à l'étude dans le temps. Cette valeur a été mesurée à l'aide de l'échelle d'évaluation de la mesure de la fonction motrice à 32 items (également appelée échelle **MFM32**), **qui comprend 32 items**.

Quelles étaient les autres questions importantes (les **critères d'évaluation secondaires**) auxquelles les chercheurs souhaitaient répondre dans la partie 2 de l'étude SUNFISH ?

- Quel pourcentage de sujets participant à l'étude ont présenté une capacité physique stabilisée ou améliorée, telle que mesurée par la MFM32 ?
- Quel a été le changement de la capacité physique au fil du temps mesurée par le score total sur l'échelle d'évaluation **Revised Upper Limb Module** (également appelée **RULM**) ?
- Quelle a été l'évolution de la capacité physique dans le temps, mesurée par le score total sur l'échelle d'évaluation étendue **Hammersmith Functional Motor Scale** (également appelée **HFMSE**) ?
- Quel a été le changement dans le niveau d'aide requis pour effectuer les activités quotidiennes au fil du temps, mesuré par le score total sur **l'échelle d'indépendance de l'AS, Upper Limb Module** (également connu sous le nom **d'ASIS-ULM**) ?

Voir les pages 13 à 16
pour une description des
MFM32, RULM, HFMSE et
ASIS-ULM



Comment les chercheurs ont-ils évalué la capacité physique de SUNFISH ?

Les chercheurs ont utilisé trois échelles d'évaluation pour mesurer les capacités physiques des sujets ayant participé à SUNFISH.

La mesure de la fonction motrice à 32 items (MFM32)

- La MFM32 mesure le mouvement des sujets atteints de maladies neuromusculaires, telles que l'AS.
- Elle permet d'évaluer les sujets présentant un éventail d'âges et de sévérités de la maladie.
- La MFM32 mesure la capacité d'une personne à bouger en mesurant trois fonctions :



Position debout et transferts

(dans quelle mesure une personne peut-elle effectuer des activités qui impliquent la position debout)



Fonction axiale et proximale des membres

(capacité d'une personne à effectuer des activités en utilisant le tronc et la tête [fonction axiale], et les épaules et le haut du bras [fonction proximale])



Fonction motrice des membres distaux

(capacité d'une personne à réaliser des activités en utilisant ses avant-bras, ses mains, ses doigts et ses pieds)

L'échelle de fonction motrice Hammersmith - élargie (HFMSE)

- La HFMSE mesure la fonction motrice globale.
- La fonction motrice « macroscopique » évalue dans quelle mesure une personne peut se déplacer en utilisant les grands muscles de ses bras, de ses jambes et de son torse. Cela pourrait être mesuré en voyant si une personne peut se déplacer de son lit à son fauteuil roulant ou se lever de sa position assise.
- La HFMSE est une échelle d'évaluation spécifiquement conçue pour l'AS.
- La HFMSE aide à mesurer les capacités motrices globales chez les sujets plus forts atteints d'AS qui peuvent s'asseoir ou marcher.

The Revised Upper Module membre (RULM)

- La RULM mesure le mouvement et la coordination (fonction motrice) du bras, de l'avant-bras et de la main (membre supérieur).
- Le RULM a été conçu pour compléter le HFMSE et a été spécialement développé pour les sujets atteints d'AS.
- Les sujets qui ont une mobilité très limitée peuvent ne pas être en mesure de remplir de nombreux éléments de la HFMSE qui se concentre sur les jambes (membres inférieurs).
- La RULM mesure les capacités ou les mouvements nécessaires pour effectuer les activités quotidiennes, comme boire dans une tasse.

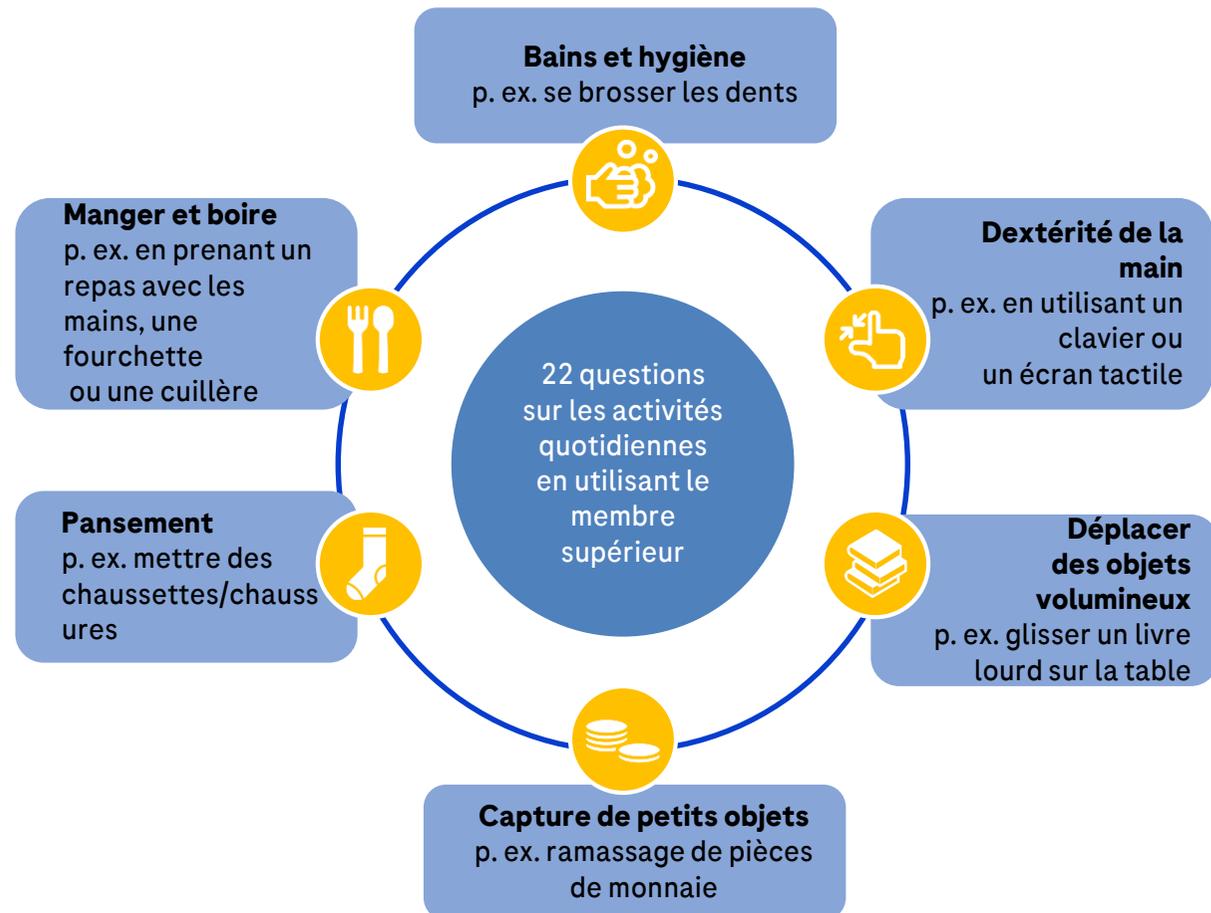


Comment les chercheurs ont-ils évalué l'indépendance de SUNFISH ?

Les chercheurs ont utilisé l'échelle d'indépendance **AS-Module des membres supérieurs (ASIS-ULM)** pour évaluer l'indépendance chez SUNFISH.

- L'autonomie peut être mesurée en testant l'aide dont une personne a besoin pour effectuer certaines activités quotidiennes, comme se brosser les dents, s'habiller ou boire dans une tasse.
- Le ASIS-ULM comprend 22 questions sur les activités quotidiennes qui utilisent le bras, l'avant-bras et la main (membre supérieur).

Le ASIS-ULM a été complété par les sujets participant à SUNFISH (s'ils avaient au moins 12 ans) et par leurs aidants.





Comment l'étude SUNFISH a-t-elle été conçue ?

L'étude SUNFISH était une étude « **en double aveugle**, **contrôlée** contre placebo et **randomisée** » :

« **Double aveugle** », on entend que ni les chercheurs ni les sujets participant à l'étude ne savaient quel traitement a été administré à chacun d'entre eux.

« **Contre placebo** », on entend que les sujets ont reçu soit le médicament à l'étude (risdiplam), soit un « placebo ». Un placebo a la même apparence que le médicament à l'étude, mais ne contient pas de médicament.

Par « **randomisé** », on entend que les sujets ont été affectés au hasard au groupe risdiplam ou au groupe placebo (comme à pile ou face). Dans l'étude SUNFISH, les individus ont été placés au hasard dans un groupe à l'aide d'un programme informatique.



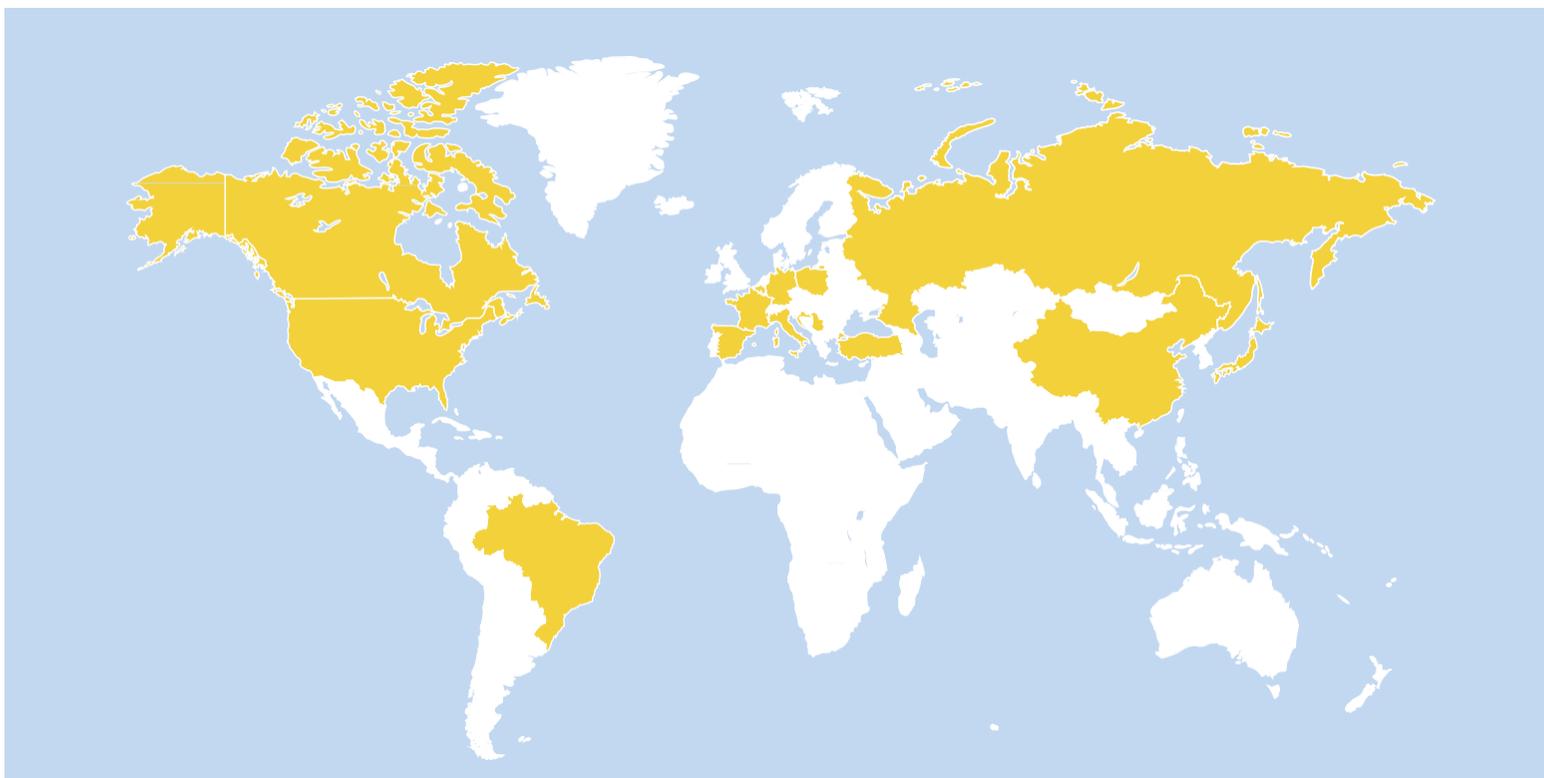
Quand et où l'étude s'est-elle déroulée ?

L'étude SUNFISH a débuté en octobre 2016 et s'est terminée en octobre 2023. Le présent résumé a été rédigé après la fin de l'étude.

L'étude SUNFISH était une étude clinique mondiale menée dans 43 hôpitaux de 15 pays. La carte ci-dessous montre où l'étude a eu lieu.

Les pays ayant participé à l'étude SUNFISH étaient les suivants:

- Belgique
- Brésil
- Canada
- Chine
- Croatie
- France
- Allemagne
- Italie
- Japon
- Pologne
- Russie
- Serbie
- Espagne
- Turquie
- États-Unis





Qui pouvait participer à l'étude ?

L'étude SUNFISH a inclus des enfants, des adolescents et des adultes atteints d'AS de type 2 ou de type 3, âgés de 2 à 25 ans au moment de leur inclusion dans l'étude.

Les principales conditions requises pour participer à l'étude étaient les suivantes :

Principaux critères d'inclusion	Principaux critères d'exclusion
<p>Les sujets pouvaient participer à la Partie 1 s'ils :</p> <ul style="list-style-type: none">étaient atteints d'AS de type 2 ou 3 <p>Les sujets pouvaient participer à la Partie 2 s'ils :</p> <ul style="list-style-type: none">étaient atteints d'AS de type 2 ou 3 non ambulatoire (<i>non ambulatoire signifie incapable de marcher 10 m sans aide</i>) ;obtenaient un score d'au moins 2 sur l'entrée RULM Item A (peut lever 1 main ou 2 mains vers la bouche, mais ne peut pas soulever un gobelet avec un poids de 200 g vers la bouche) ;étaient capables de s'asseoir de manière indépendante.	<p>Les sujets ne pouvaient pas participer à la Partie 1 ou à la Partie 2 s'ils :</p> <ul style="list-style-type: none">avaient participé à un autre essai clinique au cours des 3 derniers mois ;avaient déjà reçu une thérapie génique ou cellulaire ;avaient subi des urgences récentes nécessitant une hospitalisation d'une nuit ou des maladies majeures dont ils n'étaient pas totalement guéris ;avaient développé récemment une maladie oculaire.

Vous trouverez tous les détails sur les critères d'inclusion/exclusion à l'adresse suivante :
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685>.



Que s'est-il passé pendant la Partie 1 de SUNFISH ?

Différents groupes de patients ont été randomisés pour recevoir soit différentes doses de risdiplam, soit un placebo.

Le médicament à l'étude (risdiplam ou placebo) a été pris une fois par jour pendant 12 semaines.

Après les 12 premières semaines, les sujets sous placebo ont commencé à recevoir risdiplam.

Lorsque la dose a été décidée pour une utilisation dans la Partie 2, tout le monde a ensuite reçu du risdiplam à la dose sélectionnée jusqu'à la fin de l'étude. Il s'agissait de la phase **en ouvert** de l'étude.

« **En mode ouvert** » signifie que les chercheurs et les sujets participant à l'étude savaient quel médicament était administré.



SUNFISH Partie 1 a inclus 51 sujets



47 % (24 sujets sur 51) étaient des hommes



53 % (27 sujets sur 51) étaient des femmes

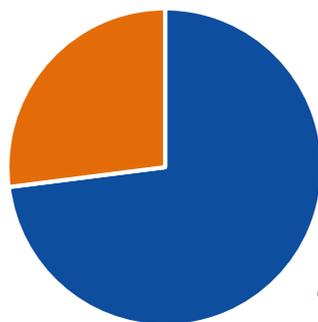


Les sujets étaient âgés de 2 à 24 ans

7

L'âge moyen lors de l'inclusion était de 7 ans

27 %
(14 sujets sur 51)
AS de type 3



73 %
(37 sujets sur 51) étaient atteints d'AS de type 2



57 % (29 sur 51) présentaient une scoliose (courbure de la colonne vertébrale) au début de l'étude



Quels ont été les principaux résultats de la Partie 1 de l'étude SUNFISH ?

L'objectif principal (critère d'évaluation primaire) de la Partie 1 de l'étude SUNFISH était de déterminer la dose recommandée de risdiplam pour le traitement des sujets atteints d'AS de type 2 ou de type 3

Les sujets participant à la Partie 1 ont reçu différentes doses de risdiplam. La posologie recommandée a été déterminée une fois que toutes les personnes ayant participé à l'étude avaient terminé au moins 12 semaines de traitement par risdiplam.

Les chercheurs ont examiné les résultats obtenus pour les différentes doses de risdiplam utilisées dans la Partie 1.

La dose la plus appropriée a été choisie, et celle-ci a été utilisée dans la Partie 2 de l'étude SUNFISH.

Une fois que la dose a été choisie pour la Partie 2, toutes les personnes prenant part à la Partie 1 de l'étude SUNFISH ont changé pour recevoir la même dose de risdiplam jusqu'à la fin de l'étude.

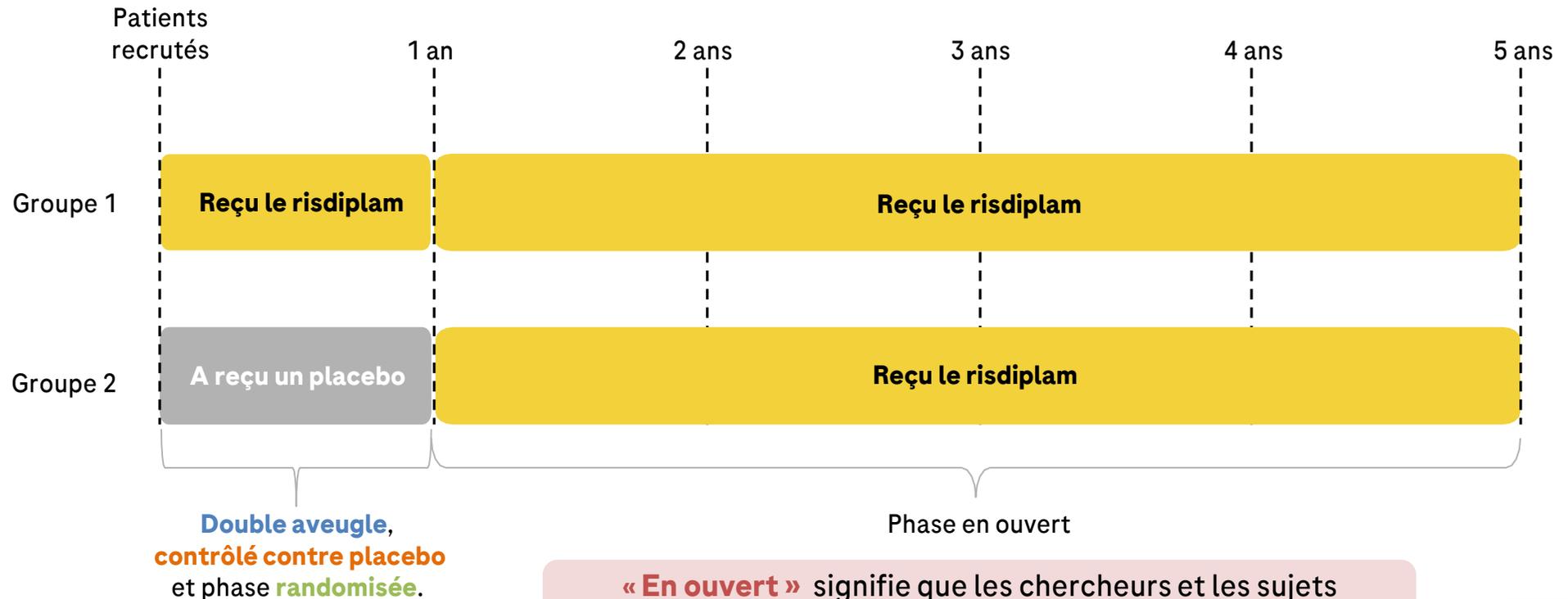


Que s'est-il passé pendant la Partie 2 de SUNFISH ?

Au cours de la Partie 2 de l'étude SUNFISH, les sujets ont été sélectionnés au hasard pour recevoir du risdiplam ou un placebo. Pour deux sujets ayant reçu risdiplam, une personne a reçu un placebo. Il s'agissait de la phase **en double aveugle, contrôlée contre placebo** et **randomisée**.

Risdiplam ou un placebo a été administré une fois par jour pendant 1 an.

Après 1 an, les sujets sous placebo sont passés au risdiplam. Tout le monde a ensuite reçu le risdiplam jusqu'à la fin de l'étude. Il s'agissait de la phase **en ouvert** de l'étude.



« En ouvert » signifie que les chercheurs et les sujets savaient quels médicaments à l'étude étaient administrés.



La Partie 2 de l'étude SUNFISH a inclus 180 sujets



49 % (89 sujets sur 180) étaient des hommes



51 % (91 sujets sur 180) étaient des femmes

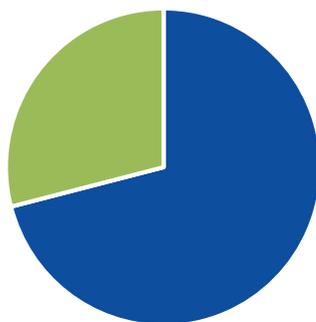


Les sujets étaient âgés de 2 à 25 ans



L'âge moyen lors de l'inclusion était de 9 ans

29 %
(128 sujets sur 180) étaient non ambulatoires AS de type 3



71 %
(128 sujets sur 180) étaient atteints d'AS de type 2



67 % (120 sujets sur 180) avaient une scoliose au début de l'étude

32 % (57 sujets sur 180) avaient une courbure supérieure à un angle de 40 degrés



Quels ont été les principaux résultats de la Partie 2 de l'étude SUNFISH?

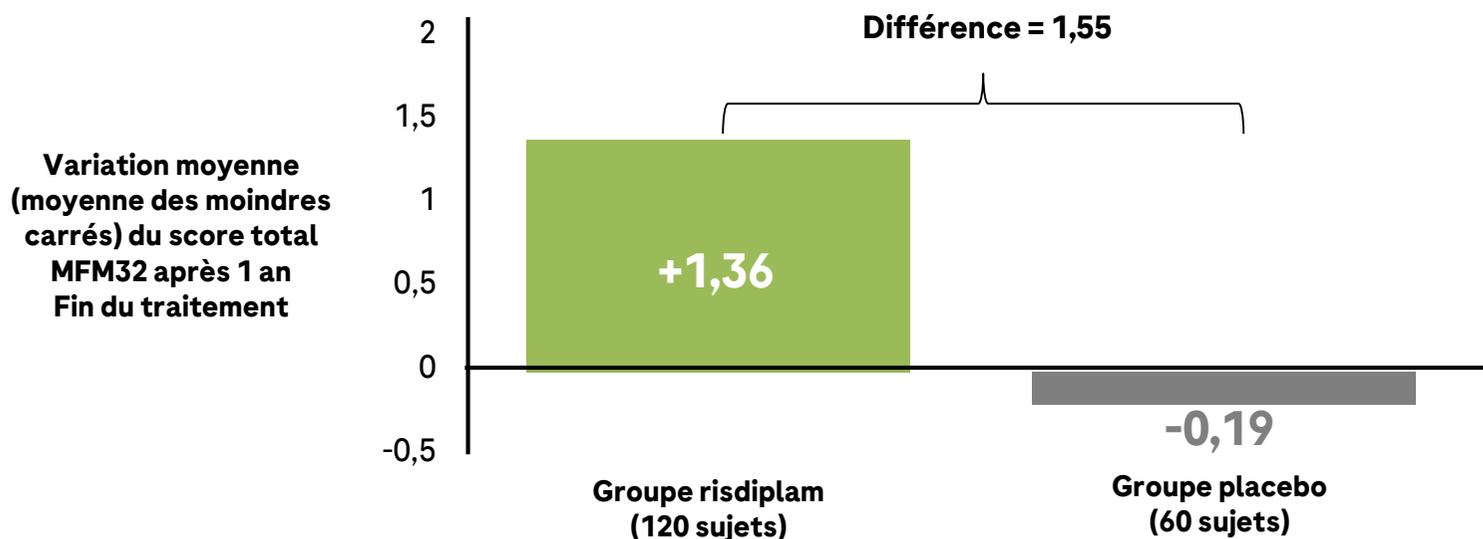
L'objectif principal (critère d'évaluation primaire) de la Partie 2 de l'étude SUNFISH était d'évaluer l'efficacité du risdiplam (dans quelle mesure le risdiplam fonctionne bien).

Les chercheurs ont examiné les résultats une fois que toutes les sujets ayant participé à l'étude avaient terminé 1 an de traitement.

Au début de l'étude et après un an de traitement par risdiplam ou un placebo, la capacité fonctionnelle de chaque participant a été mesurée à l'aide de l'échelle d'évaluation MFM32.

Après 1 an, la variation moyenne (moyenne des moindres carrés : méthode standard d'ajustement d'une courbe à un ensemble de points) du score total de la MFM32 depuis le début de l'étude était de **+1,36 point chez les sujets ayant reçu risdiplam** et **-0,19 point chez les sujets ayant reçu le placebo**.

La différence entre le groupe risdiplam et le groupe placebo était de 1,55 point.



Les sujets traités par risdiplam ont présenté une amélioration significative de la capacité fonctionnelle mesurée par la MFM32 par rapport à ceux ne prenant pas risdiplam



Des résumés montrant les résultats complets de l'étude SUNFISH après 1 an et 2 ans de traitement ont déjà été produits

Pour les résultats complets après 1 an de traitement, veuillez cliquer [ici](#).

Pour les résultats complets après 2 ans de traitement, veuillez cliquer [ici](#).



Des informations sur les effets indésirables sont à présent disponibles pour les sujets de SUNFISH traités par risdiplam pendant une durée maximale de 5 ans

L'étude est maintenant terminée, car la dernière personne ayant participé à l'étude SUNFISH y a participé pendant 5 ans.

Des données de sécurité sont disponibles pour 51 sujets dans la Partie 1 de l'étude SUNFISH et pour 179 sujets dans la Partie 2 de l'étude SUNFISH. Ces sujets ont reçu un traitement par risdiplam pendant une durée allant jusqu'à 5 ans.

Les effets indésirables rapportés au cours de l'étude SUNFISH sont énumérés dans les pages suivantes.

Les effets indésirables sont des problèmes médicaux (comme des étourdissements ou des nausées) qui surviennent pendant l'étude.

Tous les effets indésirables ne sont pas liés au médicament à l'étude, certains surviennent de façon fortuite. Les médecins signalent à Roche tous les problèmes médicaux rencontrés par les sujets au cours de l'étude, afin qu'elles puissent rechercher des profils chez toutes les personnes participant à l'étude.

Il est important de savoir que :

- Tous les sujets de cette étude n'ont pas présenté tous les effets indésirables énumérés.
- Les effets indésirables peuvent être d'intensité légère à très grave, et être différents d'une personne à l'autre.
- Il est important de savoir que les effets indésirables signalés ici ne se rapportent qu'à cette étude en particulier. Par conséquent, les effets indésirables présentés ici peuvent être différents de ceux observés dans d'autres études ou de ceux figurant dans le feuillet de renseignements du médicament.

Les effets indésirables graves et fréquents sont mentionnés dans les sections qui suivent.



Quels ont été les effets indésirables graves observés dans la Partie 1 de l'étude SUNFISH sur 5 ans de traitement ?

Un effet secondaire est considéré comme grave s'il met la vie en danger, nécessite des soins hospitaliers ou provoque des problèmes durables.

Tous les effets indésirables graves rapportés ne sont pas liés au médicament à l'étude.

Dans la Partie 1 de l'étude SUNFISH, aucun effet indésirable grave supposé être lié à la prise de risdiplam n'a été signalé par les médecins investigateurs.

Cependant, d'autres effets indésirables graves ont été rapportés chez 17 sujets dans la Partie 1 de l'étude SUNFISH.

Les effets indésirables graves les plus fréquents non liés à risdiplam sont rapportés ici.

Chacun de ces cas a été rapporté chez au moins deux sujets.

Effets indésirables graves les plus fréquents non liés au risdiplam <i>Rapporté chez au moins deux sujets</i>	Quel pourcentage de sujets ont signalé cet effet indésirable ?
Infection des alvéoles pulmonaires (<i>pneumonie</i>)	10 % (5 sujets sur 51)
Jambe cassée (<i>fracture du fémur</i>)	4 % (2 sujets sur 51)



Quels ont été les effets indésirables non graves de la Partie 1 de l'étude SUNFISH au cours des 5 années de traitement ?

Les effets indésirables non graves sont des problèmes médicaux (tels que sensations vertigineuses ou nausées) qui surviennent pendant l'étude. Elles ne sont pas toutes liées au médicament à l'étude.

Les effets indésirables non graves les plus fréquents dans la Partie 1 de l'étude SUNFISH sont rapportés ici.

Chacun de ces effets indésirables a été rapporté chez au moins 10 sujets.

Ces effets indésirables non graves n'ont pas tous été considérés par les médecins investigateurs comme étant liés à risdiplam.

Effets indésirables non graves les plus fréquents rapportés chez au moins 10 sujets	Quel pourcentage de sujets ont signalé cet effet indésirable ?
Fièvre (pyrexie)	65 % (33 sujets sur 51)
Être malade (Vomissements)	39 % (20 sujets sur 51)
Toux	37 % (19 sujets sur 51)
Infection du nez, de la gorge et des voies respiratoires (infection des voies respiratoires supérieures)	35 % (18 sujets sur 51)
Infection du nez et de la gorge (rhinopharyngite)	31 % (16 sujets sur 51)
COVID-19 Infection ou inflammation de l'estomac et des intestins (gastro-entérite)	27 % (14 sujets sur 51)
Douleur dans la bouche ou la gorge (douleur oropharyngée)	25 % (13 sujets sur 51)
Grippe (état grippal)	24 % (12 sujets sur 51)
Céphalées	20 % (10 sujets sur 51)sujets





Quels ont été les effets indésirables non graves de la Partie 1 de l'étude SUNFISH liés au risdiplam pendant 5 ans de traitement ?

Dans la Partie 1 de l'étude SUNFISH, 25 % (13 sur 51) des sujets ont signalé des effets indésirables non graves. Leurs médecins ont signalé ces effets indésirables comme étant liés au traitement par risdiplam.

Les effets indésirables non graves les plus fréquents liés à la prise de risdiplam sont énumérés ci-dessous.

Chacun de ces effets indésirables a été rapporté chez au moins deux sujets.

Effets indésirables non graves les plus fréquents liés à la prise de risdiplam <i>Rapporté chez au moins deux sujets</i>	Quel pourcentage de sujets ont signalé cet effet indésirable ?
Éruption cutanée	6 % (3 sujets sur 51)
Douleurs au ventre (<i>douleurs abdominales</i>)	4 % (2 sujets sur 51)



Quels ont été les effets indésirables graves de la Partie 2 de l'étude SUNFISH au cours des 5 années de traitement ?

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 38 % (68 sur 179) des sujets de la Partie 2 de l'étude SUNFISH.

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont énumérés ici.

Chacun de ces effets indésirables a été rapporté chez au moins deux sujets.

Ces effets indésirables n'ont pas tous été considérés par les médecins investigateurs comme étant liés au risdiplam.

Effets indésirables graves les plus fréquents <i>Rapporté chez au moins deux sujets</i>	Quel pourcentage de sujets ont signalé cet effet indésirable ?
Infection des alvéoles pulmonaires (pneumonie)	11 % (19 sujets sur 179)
Infection du nez, de la gorge et des voies respiratoires (infection des voies respiratoires supérieures) Fièvre (pyrexie)	3 % (5 sujets sur 179)
Infection ou inflammation de l'estomac et des intestins (gastro-entérite) Grippe (état grippal) Jambe cassée (fracture du fémur)	2 % (4 sujets sur 179)
Maux de dos	2 % (3 sujets sur 179)
Collapsus d'un poumon (atélectasie) Difficultés à respirer (troubles respiratoires) Déshydratation Calculs rénaux (néphrolithiase) Constipation Infection de l'estomac (gastrite) Être malade (Vomissements) Bactéries dans le sang (bactériémie) Infection des voies respiratoires dans les poumons (bronchite) COVID-19 Infections thoraciques (infection des voies respiratoires inférieures) Infection thoracique virale (infection des voies respiratoires inférieures causée par un virus) Infection des alvéoles dans les poumons causée par l'inhalation d'aliments ou de liquides (pneumonie par inhalation) Infection du nez, de la gorge et des voies respiratoires (infection des voies respiratoires) Infection virale du nez, de la gorge et des voies respiratoires (infection virale des voies respiratoires supérieures)	1 % (2 sujets sur 179)



Quels ont été les effets indésirables graves de la Partie 2 de l'étude SUNFISH liés à risdiplam sur 5 ans de traitement ?

Dans la Partie 2 de l'étude SUNFISH, 13 effets indésirables graves considérés par les médecins comme liés au risdiplam ont été signalés chez deux sujets du même site d'étude.

Ces effets indésirables ont été rapportés chez une personne chacun :

- Infection des alvéoles pulmonaires (pneumonie)
- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)
- Infection de l'estomac et des intestins (gastro-entérite)
- Infection du nez, de la gorge ou des sinus (infection des voies respiratoires supérieures)
- Infection des voies respiratoires dans les poumons (bronchite)
- Gonflement et rétrécissement des voies respiratoires (asthme)
- Saignement dans le tube digestif (hémorragie gastro-intestinale)
- Infection de l'estomac (gastrite)
- Une quantité excessive d'acide est produite dans l'organisme (acidose métabolique)



Quels ont été les effets indésirables non graves de la Partie 2 de l'étude SUNFISH au cours des 5 années de traitement ?

Des effets indésirables non graves ont été rapportés chez 99 % des sujets (177 sur 179).

Les effets indésirables non graves les plus fréquents sont énumérés ci-dessous.

Chacun de ces effets indésirables a été rapporté chez au moins 15 sujets.

Ces effets indésirables n'ont pas tous été considérés par les médecins investigateurs comme étant liés au risdiplam.

Effets indésirables non graves les plus fréquents <i>Rapporté chez au moins 15 sujets</i>	Quel pourcentage de sujets ont signalé cet effet indésirable ?
Infection du nez, de la gorge et des voies respiratoires (infection des voies respiratoires supérieures)	42 % (75 sujets sur 179)
Infection du nez et de la gorge (rhinopharyngite)	41 % (73 sujets sur 179)
Fièvre (pyrexie)	34 % (61 sujets sur 179)
COVID-19	33 % (59 sujets sur 179)
Céphalées	26 % (47 sujets sur 179)
Être malade (Vomissements)	26 % (46 sujets sur 179)
Diarrhée	25 % (45 sujets sur 179)
Toux	20 % (36 sujets sur 179)
Grippe intestinale (gastro-entérite) Infection des alvéoles pulmonaires (pneumonie)	16 % (29 sujets sur 179)



Quels ont été les effets indésirables non graves de la Partie 2 de l'étude SUNFISH liés au risdiplam pendant 5 ans de traitement ?

Des effets indésirables non graves liés à la prise de risdiplam ont été rapportés chez 21 % des sujets (37 sur 179).

Les effets indésirables non graves les plus fréquents liés au risdiplam sont énumérés ci-dessous.

Ces effets indésirables ont été rapportés chacun chez au moins deux sujets.

Effets indésirables non graves rapportés chez au moins deux sujets	Quel pourcentage de sujets ont signalé cet effet indésirable ?
Sang dans les urines (hématurie)	6 % (10 sujets sur 179)
Infection du nez, de la gorge et des voies respiratoires (infection des voies respiratoires supérieures)	5 % (9 sujets sur 179)
Diarrhée	3 % (6 sujets sur 179)
La coagulation du sang prend plus de temps que d'habitude (temps de céphaline activée allongé)	2 % (4 sujets sur 179)
Envie de vomir (nausées) Stomatite Céphalées	2 % (3 sujets sur 179)
Douleurs dans le haut du ventre (douleurs abdominales dans le haut) Infection des alvéoles pulmonaires (pneumonie) Cloque Éruption cutanée Éruption cutanée avec une zone plate et rouge sur la peau, couverte de petites bosses (éruption maculopapuleuse) Résultats anormaux de la fonction hépatique Trouble hémorragique (coagulopathie) Excès de graisses dans le foie (stéatose hépatique) Fièvre (pyrexie)	1 % (2 sujets sur 179)



En quoi cette étude a-t-elle aidé des personnes vivant avec l'AS et des chercheurs ?

Dans le cas d'une maladie comme l'AS pour laquelle il reste des lacunes médicales et des besoins médicaux non satisfaits, l'étude de nouveaux médicaments possibles et de différents modes d'administration (comme risdiplam, seul traitement oral homologué de l'AS) est importante pour faire progresser les résultats et les soins chez les patients.

S'appuyant sur des recherches antérieures, les résultats de l'étude SUNFISH ont permis aux chercheurs et aux sujets atteints d'AS de mieux comprendre les effets de risdiplam chez les sujets atteints d'AS de type 2 et de type 3.

Des études avec le risdiplam sont toujours en cours et d'autres études sont prévues.

Ces résultats ont permis à la société sponsorisant le médicament (Roche) de soumettre risdiplam à l'approbation des autorités de santé afin que les sujets atteints d'AS de type 2 ou 3 puissent bénéficier de ce traitement dans le monde entier.

Risdiplam est homologué par la US Food & Drug Administration dans le traitement de l'AS chez l'adulte et l'enfant.

Le risdiplam est homologué par la Commission européenne pour le traitement de l'AS chez les sujets présentant un diagnostic clinique d'AS de type 1, 2 ou 3 ou une à quatre copies du gène *SMN2*.

Ce résumé incluait les résultats de sécurité d'emploi de l'ensemble de l'étude SUNFISH. Les personnes ont été traitées par risdiplam pendant une durée allant jusqu'à 5 ans.

Ces résultats sont importants pour confirmer le profil de sécurité de risdiplam sur une période allant jusqu'à 5 ans.

Aucune étude ne peut fournir à elle seule toutes les informations sur les risques et bienfaits d'un médicament. Adressez-vous toujours à votre médecin avant de prendre toute décision concernant votre traitement.



Informations supplémentaires

En quoi l'étude SUNFISH diffère-t-elle de l'étude FIREFISH ?



L'étude FIREFISH a été réalisée afin de déterminer la sécurité d'emploi et l'efficacité du risdiplam chez des nourrissons atteints d'AS de type 1, âgés de 1 à 7 mois au moment de leur inclusion dans l'étude.



L'étude SUNFISH a été réalisée afin d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du risdiplam chez des enfants, des adolescents et des adultes atteints d'AS de type 2 ou 3, âgés de 2 à 25 ans au moment de leur inclusion dans l'étude.

L'étude FIREFISH a été conçue différemment de l'étude SUNFISH

- L'ensemble de l'étude FIREFISH s'est déroulée **en mode ouvert**, ce qui signifie que tous les nourrissons ayant participé à l'étude ont reçu risdiplam et que tous les participants (ou soignants) ainsi que les chercheurs savaient quel traitement ils recevaient.
- Au cours de la première année de l'étude SUNFISH, risdiplam a été comparée à un placebo (étude **contrôlée contre placebo**). Les quatre années suivantes de l'étude SUNFISH ont été consacrées au traitement **en mode ouvert**.

Sans traitement, la plupart des nourrissons atteints d'AS de type 1 ne vivraient pas plus de 2 ans ou auraient besoin d'une assistance respiratoire permanente. Par conséquent, il aurait été contraire à l'éthique d'administrer un placebo aux nourrissons participant à FIREFISH.

Les données de FIREFISH et de SUNFISH sont présentées différemment

Dans l'étude FIREFISH, la plupart des nourrissons des Parties 1 et 2 ont reçu du risdiplam à la même dose et pendant la même durée. Par conséquent, les résultats obtenus chez ces nourrissons peuvent être combinés et présentés ensemble.

Dans l'étude SUNFISH, les résultats des Parties 1 et 2 ne peuvent pas être combinés car les populations étudiées étaient différentes. Les sujets capables de marcher étaient autorisés à participer à la Partie 1, tandis que la Partie 2 incluait uniquement les sujets incapables de marcher.



Informations supplémentaires

Où puis-je trouver de plus amples informations ?

Vous trouverez des informations supplémentaires concernant cette étude sur les sites Web suivants :

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02908685>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/muscle-and-peripheral-nerve-disease/AS/a-study-to-investigate-the-safety--tolerability--pharmacokinetic1.html>

Le numéro de protocole de cette étude est : BP39055

L'identifiant ClinicalTrials.gov de cette étude est le suivant : NCT02908685

Le numéro EudraCT pour cette étude est le suivant : 2016-000750-35

Des documents antérieurs ont été établis pour fournir un résumé des résultats des Parties 1 et 2 de l'étude SUNFISH après que les participants ont terminé 1 et 2 ans de traitement :

- Pour les résultats à 1 an, veuillez cliquer [ici](#) pour consulter le résumé 2020.
- Pour les résultats à 2 ans, veuillez cliquer [ici](#) pour consulter le résumé 2022.

Si vous ou votre enfant avez participé à cette étude et avez des questions sur les résultats, veuillez en parler à votre médecin ou à tout autre membre du personnel médical sur votre site d'étude.

Si vous avez des questions supplémentaires, veuillez contacter un représentant de votre bureau local Roche.

Le titre complet de cette étude est : Étude en double aveugle, multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en deux parties, visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'efficacité du RO7034067 chez des patients atteints d'amyotrophie spinale de type 2 et 3.

L'étude est appelée « SUNFISH ».

Adresse du promoteur de l'essai clinique :

F. Hoffmann-La Roche Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Bâle, Suisse