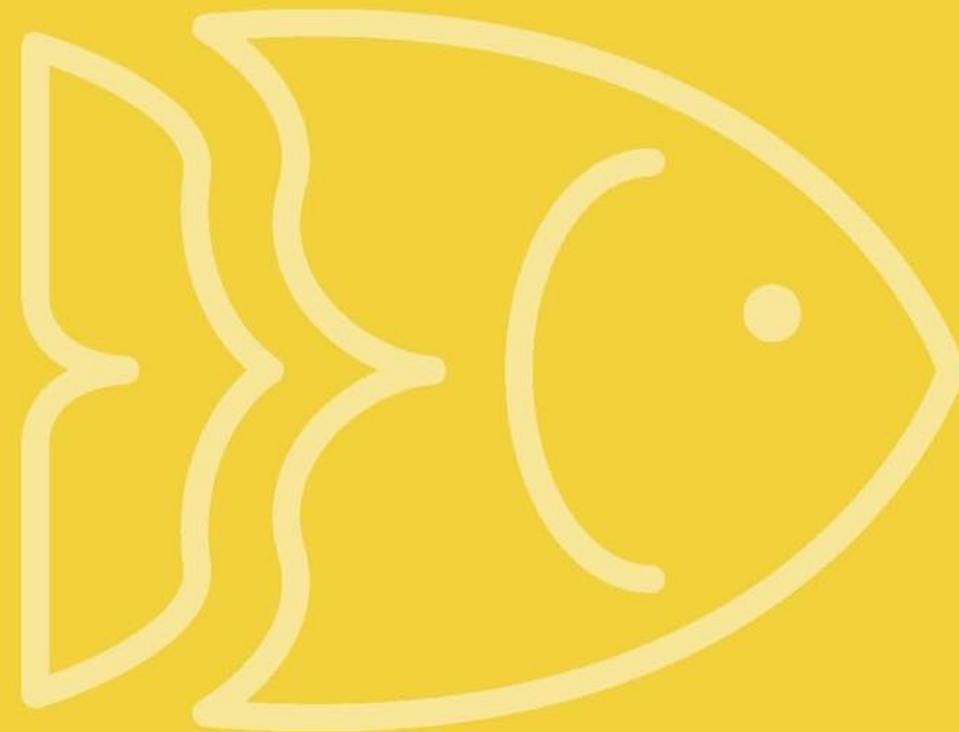


Eine Zusammenfassung der Endergebnisse von SUNFISH, einer klinischen Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Risdiplam bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit SMA Typ 2 oder 3



Den vollständigen Titel der Studie finden Sie am Ende der Zusammenfassung.



Über diese Zusammenfassung

Dies ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse einer klinischen Prüfung (in diesem Dokument als „Studie“ bezeichnet). Sie wurde für die Öffentlichkeit und für Personen, die an der Studie teilnahmen, geschrieben.

Die SUNFISH-Studie begann im Oktober 2016 und endete im Oktober 2023, als die letzte Person, die der Studie beitrug, die fünfjährige Studienteilnahme abschloss.

Diese Zusammenfassung wurde nach Abschluss der Studie erstellt. Das Medikament, das in dieser Studie untersucht wurde, war Risdiplam.

SUNFISH erreichte seine Hauptziele (Endpunkte) im September 2019, als der letzte Teilnehmer an SUNFISH Teil 2 ein Jahr in der Studie absolviert hatte.

Diese Zusammenfassung konzentriert sich auf die langfristigen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse (Nebenwirkungen) nach einer Behandlung mit Risdiplam über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren.

Sie enthält die folgenden Informationen:

Allgemeine Informationen zu dieser Studie

Wer an der Studie teilgenommen hat?

Was geschah während SUNFISH Teil 1?

Was geschah während SUNFISH Teil 2?

Welche Nebenwirkungen traten auf?

Inwiefern ist diese Studie nützlich für die Forschung?

Zusätzliche Information

Es gibt zudem frühere Dokumente mit Zusammenfassungen der Ergebnisse der SUNFISH-Studie, nachdem die Teilnehmer 1 und 2 Jahre Behandlung abgeschlossen hatten.

Bitte klicken Sie [hier](#), um die Zusammenfassung für Jahr 1 anzusehen, und [hier](#) für die Zusammenfassung für Jahr 2.



Was ist SMA?

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene, genetisch bedingte neuromuskuläre Erkrankung, bei der muskelsteuernde Nervenzellen, sogenannte Motoneuronen, absterben.



Bei SMA sterben muskelsteuernde Nervenzellen im Rückenmark, die sogenannten Motoneuronen, ab.



Das Absterben der Motoneuronen verursacht Muskelschwäche und Bewegungsverlust durch Muskelschwund (Atrophie).

Menschen, die von SMA betroffen sind, haben Schwierigkeiten mit lebenswichtigen Grundfunktionen, einschließlich Atmen und Schlucken.

Der Schweregrad der SMA variiert zwischen den Betroffenen und hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich des Alters, in dem die Symptome beginnen. Es gibt fünf Typen von SMA, basierend auf dem Alter, in dem die Symptome beginnen, und den höchsten erreichbaren körperlichen Komplikationen (Sitzen, Gehen usw.).

SMA-Typ	Alter, in dem die Symptome beginnen	Auswirkung
0	Vor der Geburt	Säuglinge zeigen eingeschränkte Bewegungen im Mutterleib und werden mit schwerer Muskelschwäche geboren
1	Ab Geburt bis nach 6 Monaten	Kinder mit dieser Form von SMA können nicht selbstständig sitzen
2	6 bis 18 Monate	Die Kinder können in der Regel sitzen und einige können mit Unterstützung stehen, aber sie können nicht gehen
3	Ab 18 Monaten	Die Kinder können anfangs gehen, verlieren aber mit der Zeit diese Fähigkeit
4	Ab 18 Jahren	Diese Form der SMA entwickelt sich im Erwachsenenalter. Dies ist der am wenigsten schwere SMA-Typ



Warum wurde diese Studie durchgeführt?

Zu Beginn dieser Studie gab es keine Behandlungen für Patienten mit SMA.

Das Ziel neuer Behandlungen ist es, die Ursache der SMA zu behandeln, Menschen mit SMA zu helfen, länger zu leben, die Symptome insgesamt zu reduzieren, die Bewegungsfähigkeit (motorischen Funktionen) einer Person zu bewahren und die Lebensqualität zu verbessern.

Die SUNFISH-Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit (wie gut die Behandlung wirkt) von Risdiplam bei Teilnehmern mit SMA Typ 2 oder Typ 3 zu untersuchen, die bei der Aufnahme in die Studie zwischen 2 und 25 Jahre alt waren.

In anderen Studien, die zur selben Zeit durchgeführt wurden, wurde untersucht, wie Risdiplam bei Menschen unterschiedlichen Alters und mit unterschiedlichen SMA-Typen wirkt.

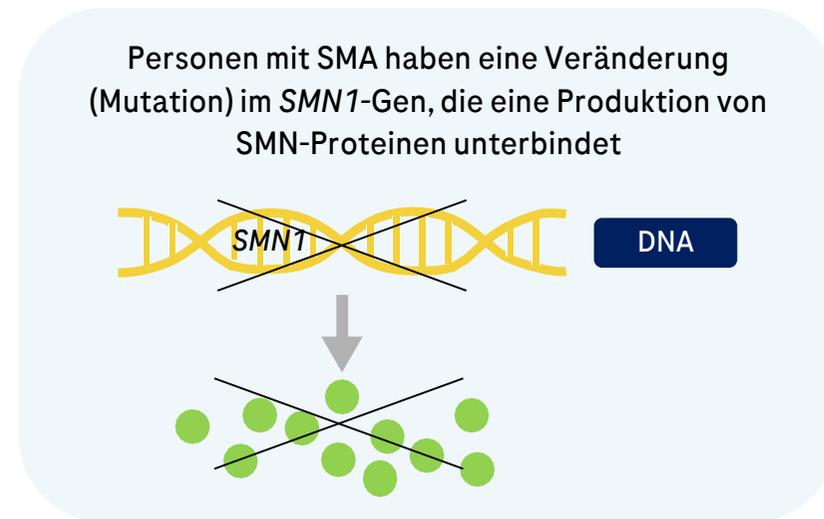
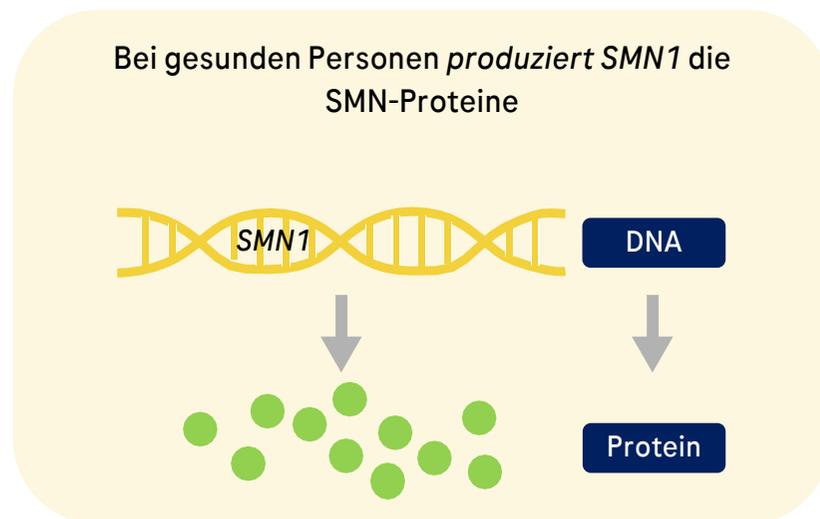


Wodurch wird SMA verursacht? (1/2)

SMA wird durch niedrige Spiegel eines Proteins, des sogenannten SMN-Proteins (SMN steht für „Survival of Motor Neuron“; dt.: Überleben von Motoneuronen), verursacht.

Das SMN-Protein ist entscheidend für die Funktion der Nerven, die die Muskeln steuern. Ohne ausreichende Mengen an SMN-Protein funktionieren diese Nerven nicht mehr richtig (degenerieren) und sterben schließlich ab, wodurch die Muskeln schwach werden und verkümmern.

Das SMN-Protein wird hauptsächlich durch ein Gen hergestellt, das als *SMN1* (SMN1 steht für „Survival of Motor Neuron 1“; dt. „Überleben des Motoneurons 1“) bezeichnet wird.



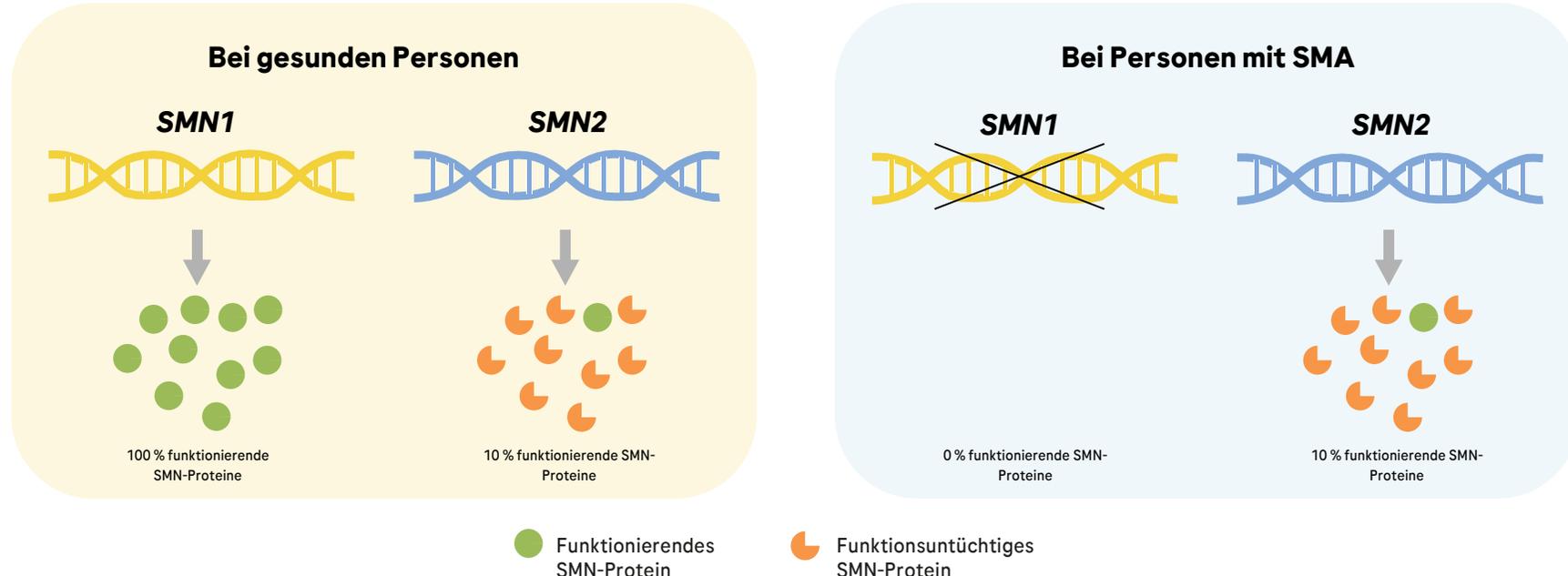


Wodurch wird SMA verursacht? (2/2)

Die Betroffenen haben ein ähnliches Gen, das sogenannte „Survival of Motor Neuron 2“ (dt.: Überleben von Motoneuronen 2; auch als *SMN2* bezeichnet), das als „Reserve“-Gen für die Produktion von SMN-Proteinen fungieren kann. Personen mit SMA müssen *SMN2* für die Produktion von SMN-Proteinen verwenden, da sie kein *SMN1* haben.

Allerdings funktioniert nur etwa eines von 10 (10 %) der SMN-Proteine, die von *SMN2* produziert werden, richtig. Dies reicht nicht aus, um den Verlust des *SMN1*-Gens auszugleichen.

Je mehr Kopien des *SMN2*-Gens eine Person hat, desto mehr SMN-Proteine kann sie produzieren, was die SMA-Symptome weniger schwerwiegend machen würde.





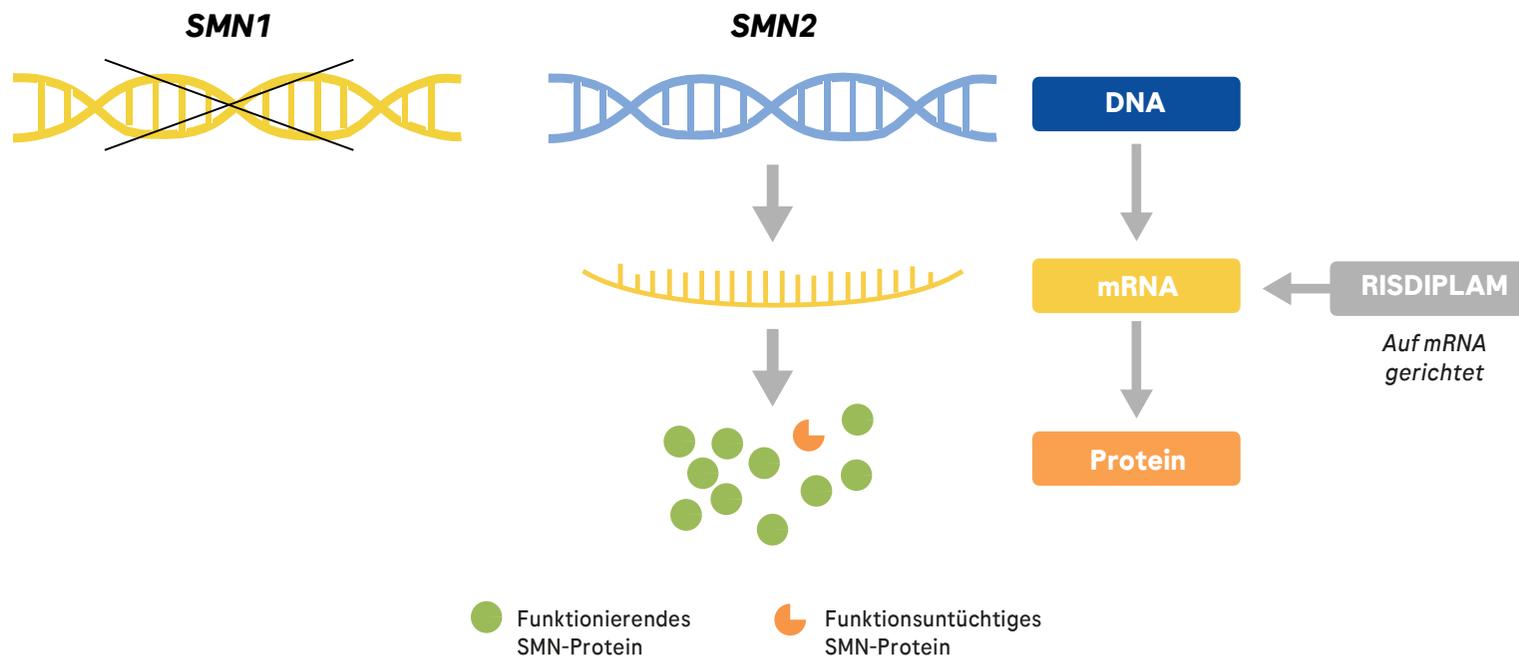
Was ist Risdiplam und wie funktioniert es?

Risdiplam ist das Medikament, das in SUNFISH untersucht wurde.

Es ist eine Flüssigkeit, die einmal täglich über den Mund (oral) oder, bei Problemen mit dem Schlucken, über eine Ernährungssonde verabreicht wird.

Risdiplam soll das *SMN2*-Gen dabei unterstützen, mehr funktionierende SMN-Proteine herzustellen, um die Muskelfunktion bewahren bzw. verbessern zu können.

Die Anweisungen vom *SMN2*-Gen sind fehlerhaft und der größte Teil der produzierten SMN-Proteine funktioniert nicht. Risdiplam zielt auf die Anweisungen (mRNA) vom *SMN2*-Gen ab, damit mehr funktionsfähige SMN-Proteine produziert werden.





Was waren die Ziele der Studie?

Ziel der SUNFISH-Studie war es, eine Reihe von Fragen zu Risdiplam zu beantworten.

Um die Auswirkungen von Risdiplam zu verstehen und die verschiedenen Fragen der Forscher zu beantworten, wurden bestimmte Ziele (Endpunkte) in der Studie verfolgt.

- **Der primäre Endpunkt** der hauptsächlichen Frage. Die Studie gilt als erfolgreich, wenn dieses Ergebnis oder Ereignis eintritt (der primäre Endpunkt wird erreicht).
- **Sekundäre Endpunkte** liefern weitere Erkenntnisse, um die Auswirkungen der untersuchten Behandlung besser zu verstehen.
- **Exploratorische Endpunkte** sind Ergebnisse, die den Forschern helfen, neue bzw. zukünftige Fragen zur Behandlung zu erforschen.



Die SUNFISH-Studie bestand aus zwei Teilen:

In **SUNFISH Teil 1** wurden verschiedene Dosisstufen von Risdiplam untersucht, um mögliche Nebenwirkungen zu bestimmen und zu untersuchen, wie gut Risdiplam im Körper wirkt und die SMN-Proteinspiegel bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit SMA Typ 2 oder Typ 3 erhöht.

Anhand der Ergebnisse aus Teil 1 wurde die Dosis von Risdiplam ausgewählt, die zur Behandlung der Teilnehmer in Teil 2 von SUNFISH verwendet wurde.

In **SUNFISH Teil 2** wurden die Wirksamkeit (wie gut ein Arzneimittel wirkt) und Sicherheit von Risdiplam bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit SMA Typ 2 oder Typ 3 untersucht. Die Teilnehmer in Teil 2 erhielten Risdiplam in der basierend auf den Untersuchungen in Teil 1 ermittelten wirksamsten Dosis.

Beide Teile der SUNFISH-Studie sind jetzt abgeschlossen.



Was wollten die Forscher in SUNFISH Teil 1 herausfinden?

Was waren die wichtigsten Dinge (die **primären Endpunkte**), die die Forscher in SUNFISH Teil 1 herausfinden wollten?

SUNFISH Teil 1 hatte zwei **primäre Endpunkte**:

1. Beurteilung der **Sicherheit**, **Verträglichkeit**, **Pharmakokinetik** und **Pharmakodynamik** von Risdiplam bei Teilnehmern mit SMA Typ 2 und Typ 3.



Die Sicherheit und Verträglichkeit bezieht sich auf die Anzahl und Schwere der Nebenwirkungen, die mit einem bestimmten Arzneimittel in Verbindung stehen.



Pharmakokinetik (abgekürzt **PK**) untersucht die Medikamentenspiegel im Blut.



Pharmakodynamik (abgekürzt **PD**) bezieht sich auf die Wirkung eines Arzneimittels im Körper und seine Auswirkungen (z. B. die Wirkung von Risdiplam auf die SMN-mRNA und SMN-Proteinspiegel).

1. Auswahl der Dosis für die Behandlungen in SUNFISH Teil 2.



Was wollten die Forscher in SUNFISH Teil 2 herausfinden?

Was war die Hauptfrage (der **primäre Endpunkt**), die Forscher in SUNFISH Teil 2 beantworten wollten?

- Der **primäre Endpunkt** von SUNFISH Teil 2 war die Untersuchung der Wirksamkeit von Risdiplam (d. h. wie gut Risdiplam wirkt).
- Beurteilt wurde dies durch Messungen der Veränderungen der körperlichen Fähigkeiten der Studienteilnehmer im Laufe der Zeit. Dies wurde anhand der Bewertungsskala des **32-Item Motor Function Measure (MFM32)** gemessen.

Welche anderen wichtigen Fragen (die **sekundären Endpunkte**) wollten die Forscher in SUNFISH Teil 2 beantworten?

- Welcher Prozentsatz der teilnehmenden Personen stabilisierte oder verbesserte sich in Bezug auf die anhand von MFM32 gemessenen körperlichen Fähigkeiten?
- Was war die Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Zeitverlauf, gemessen anhand der Gesamtpunktzahl auf der Bewertungsskala des **Revised Upper Limb Module** (auch als **RULM** bezeichnet)?
- Was war die Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Zeitverlauf, gemessen anhand der Gesamtpunktzahl auf der Bewertungsskala **Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded** (auch als **HFMSE** bezeichnet)?
- Wie änderte sich im Zeitverlauf der Grad der Hilfe bei Alltagsaktivitäten, gemessen anhand der Gesamtpunktzahl auf der **SMA Independence Scale - Upper Limb Module** (auch als **SMAIS-ULM** bezeichnet)?

Auf den Seiten 13–16 finden Sie eine Beschreibung von MFM32, RULM, HFMSE und SMAIS-ULM



Wie beurteilten die Forscher die körperlichen Fähigkeiten bei SUNFISH?

Die Forscher verwendeten drei Bewertungsskalen für Messungen der körperlichen Fähigkeiten der Teilnehmer in SUNFISH.

32-Item Motor Function Measure (MFM32)

- Die MFM32 misst die Bewegung von Personen mit neuromuskulären Erkrankungen wie SMA.
- Sie hilft, Personen mit einer Reihe von Krankheitsschweregraden und in unterschiedlichen Altersgruppen zu beurteilen.
- Die MFM32 misst, wie gut sich eine Person bewegen kann, anhand von drei Funktionen:



Stehende Position und Übergänge
(wie gut eine Person Aktivitäten stehend ausführen kann)



Axiale und proximale Gliedmaßenfunktion
(wie gut eine Person Aktivitäten mit dem Rumpf und Kopf [axiale Funktion] sowie den Schultern und Oberarmen [proximale Funktion] ausführen kann)



Motorische Funktion der äußeren Gliedmaßen
(wie gut eine Person Aktivitäten mit ihren Unterarmen, Händen, Fingern und Füßen ausführen kann)

Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSSE)

- Die HFMSSE misst die Grobmotorik.
- Bei der „Grobmotorik“ geht es darum, wie gut sich eine Person unter Nutzung der großen Muskeln in Armen, Beinen und Rumpf bewegen kann. Dies lässt sich daran messen, ob eine Person vom Bett auf den Rollstuhl wechseln oder aus dem Sitzen aufstehen kann.
- Die HFMSSE ist eine Bewertungsskala, die spezifisch für SMA entwickelt wurde.
- Sie hilft, die grobmotorischen Fähigkeiten bei stärkeren Menschen mit SMA zu messen, die sitzen oder gehen können.

Revised Upper Limb Module (RULM)

- Die RULM misst die Bewegung und Koordination (motorischen Funktionen) von Arm, Unterarm und Hand (obere Gliedmaßen).
- Sie wurde als Ergänzung zur HFMSSE konzipiert und spezifisch für Menschen mit SMA entwickelt.
- Menschen mit sehr eingeschränktem Bewegungsvermögen können möglicherweise nicht viele Aufgaben der HFMSSE, die auf die Beine fokussiert ist (untere Gliedmaßen), durchführen.
- Das RULM misst die Fähigkeiten oder Bewegungen, die für Alltagsaktivitäten erforderlich sind, wie z. B. das Trinken aus einer Tasse.

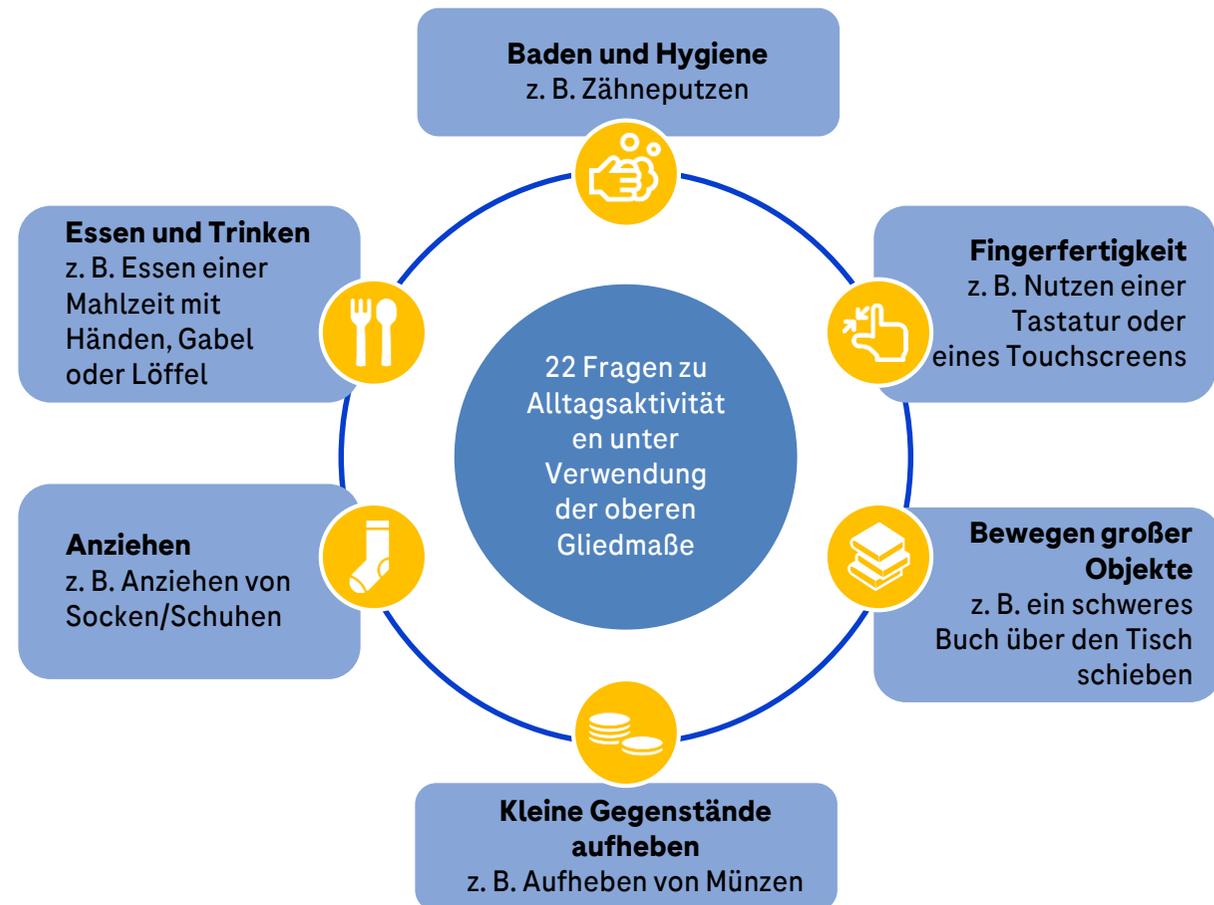


Wie beurteilten die Forscher die Unabhängigkeit in SUNFISH?

Die Forscher nutzten das **SMA Independence Scale – Upper Limb Module (SMAIS-ULM)**, um die Unabhängigkeit in SUNFISH zu beurteilen.

- Die Unabhängigkeit lässt sich daran messen, wie viel Hilfe eine Person bei bestimmten Alltagsaktivitäten benötigt, beispielsweise Zähneputzen, Ankleiden oder Trinken aus einer Tasse.
- Das SMAIS-ULM umfasst 22 Fragen zu täglichen Aktivitäten, bei denen Arm, Unterarm und Hand (obere Gliedmaßen) zum Einsatz kommen.

Es wurde von den SUNFISH-Teilnehmer (sofern sie mindestens zwölf Jahre alt waren) und ihren Betreuungspersonen ausgefüllt.



Weitere Informationen finden Sie in der Broschüre „[MFM und SMAIS im Zusammenhang mit den Ergebnismessungen bei SMA verstehen](#)“.



Wie wurde die SUNFISH-Studie konzipiert?

Die SUNFISH-Studie war eine **doppelblinde**, **placebokontrollierte** und **randomisierte** Studie:

„**Doppelblind**“ bedeutet, dass weder die Forscher noch die Studienteilnehmer wussten, welche Behandlung die Teilnehmer jeweils erhielten.

„**Placebokontrolliert**“ bedeutet, dass die Teilnehmer entweder das Studienmedikament (Risdiplam) oder ein Placebo erhalten haben. Das Placebo sah genauso aus wie das Studienmedikament, enthielt aber keinen Wirkstoff.

„**Randomisiert**“ bedeutet, dass die Teilnehmer per Zufallsverfahren der Risdiplam- oder Placebo-Gruppe zugewiesen wurden (ähnlich wie beim Werfen einer Münze). In SUNFISH wurden die Personen mithilfe eines Computerprogramms zufällig einer Gruppe zugewiesen.



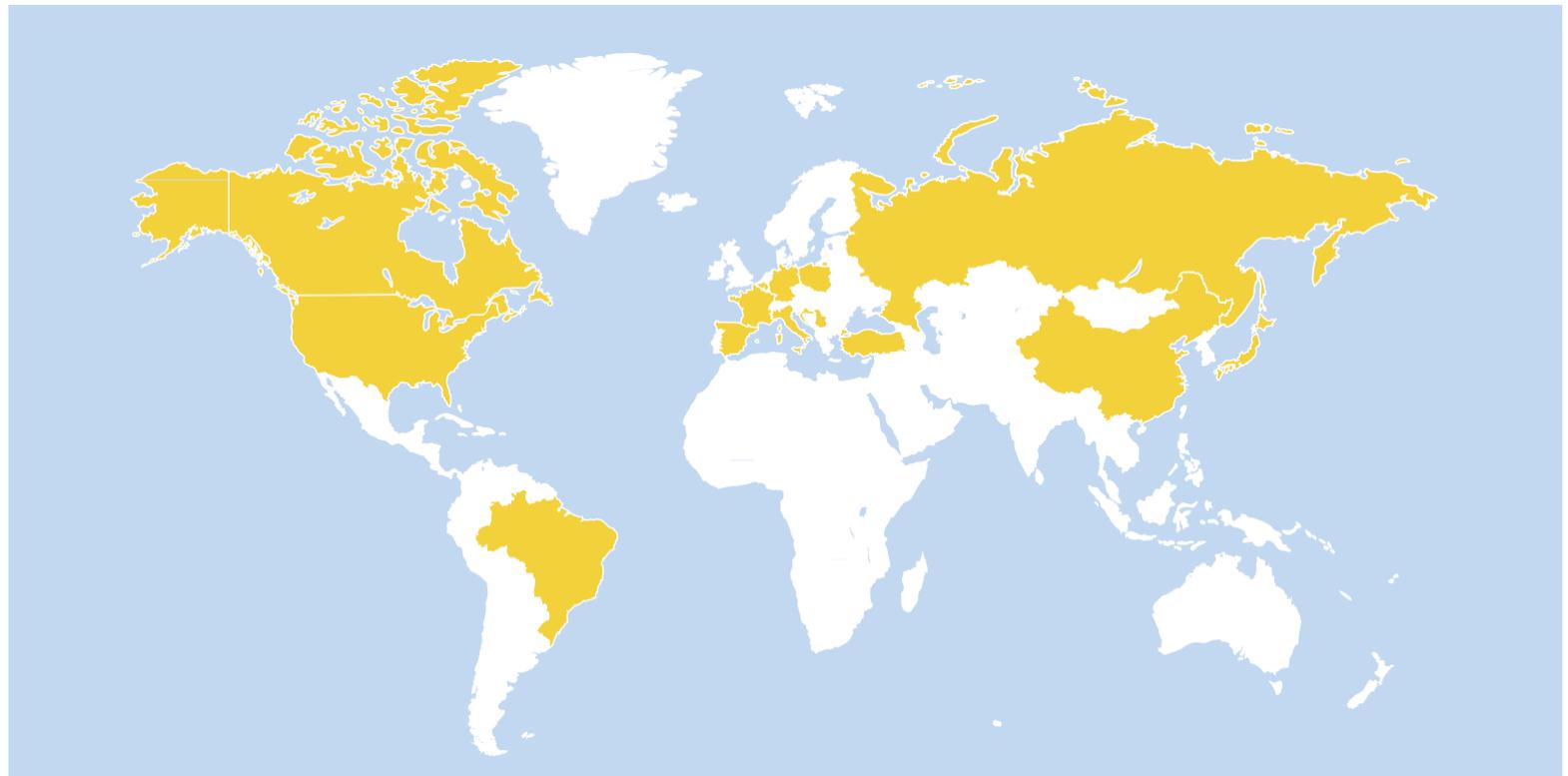
Wann und wo wurde die Studie durchgeführt?

Die SUNFISH-Studie begann im Oktober 2016 und endete im Oktober 2023. Diese Zusammenfassung wurde nach Abschluss der Studie erstellt.

SUNFISH war eine globale klinische Studie, die in 43 Krankenhäusern in 15 Ländern durchgeführt wurde. Die unten stehende Karte zeigt, wo die Studie stattfand.

Die SUNFISH-Studie umfasste die folgenden Länder:

- Belgien
- Brasilien
- Kanada
- China
- Kroatien
- Frankreich
- Deutschland
- Italien
- Japan
- Polen
- Russland
- Serbien
- Spanien
- Türkei
- USA





Wer konnte an der Studie teilnehmen?

An der SUNFISH-Studie nahmen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit SMA Typ 2 oder Typ 3 teil, die bei Teilnahmebeginn zwischen 2 und 25 Jahre alt waren.

Die wichtigsten Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren:

Haupteinschlusskriterien	Hauptausschlusskriterien
<p>Die Teilnehmer konnten an Teil 1 teilnehmen, wenn sie:</p> <ul style="list-style-type: none">• SMA Typ 2 oder 3 hatten <p>Die Teilnehmer konnten an Teil 2 teilnehmen, wenn sie:</p> <ul style="list-style-type: none">• SMA Typ 2 oder SMA Typ 3 ohne Gehfähigkeit (konnten ohne Hilfe nicht 10 m weit gehen)• bei Punkt A von RULM mindestens 2 Punkte erzielten (kann eine Hand oder zwei Hände zum Mund heben, aber keinen Becher mit einem Gewicht von 200 g)• selbstständig sitzen konnten	<p>Personen konnten weder an Teil 1 noch an Teil 2 teilnehmen, wenn sie:</p> <ul style="list-style-type: none">• innerhalb der letzten 3 Monate an einer anderen klinischen Studie teilgenommen hatten• bereits mit einer Gen- oder Zelltherapie behandelt worden waren• kürzlich Notfälle hatten, die einen Krankenhausaufenthalt über Nacht erforderlich gemacht hatten, oder an schweren Krankheiten litten, von denen sie sich nicht vollständig erholt hatten• kürzlich eine Augenerkrankung hatten

Ausführliche Einzelheiten zu den Ein- und Ausschlusskriterien finden Sie unter:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685>.



Was geschah während SUNFISH Teil 1?

Verschiedene Gruppen von Personen erhielten nach Zufallsverfahren entweder unterschiedliche Dosisstufen von Risdiplam oder das Placebo.

Das Studienmedikament (entweder Risdiplam oder das Placebo) wurde 12 Wochen lang einmal täglich verabreicht.

Nach den ersten 12 Wochen erhielten die Teilnehmer, die das Placebo erhielten, ebenfalls Risdiplam.

Nachdem eine Dosis für Teil 2 bestimmt werden konnte, erhielten alle Teilnehmer bis zum Ende der Studie Risdiplam in dieser Dosis. Dies war die **offene** Phase der Studie.

„**Offen**“ bedeutet, dass sowohl die Forscher als auch die Teilnehmer wussten, welches Medikament verabreicht wurde.



In SUNFISH Teil 1 wurden 51 Personen aufgenommen



47 % (24 von 51 Personen)
waren männlich



53 % (27 von 51 Personen)
waren weiblich

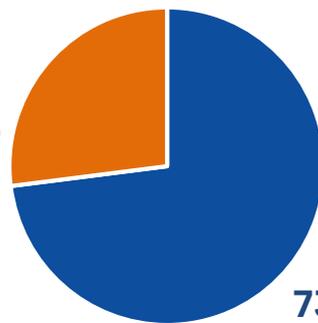


Die Teilnehmer waren
zwischen 2 und 24 Jahre alt

7

Das Durchschnittsalter bei
der Aufnahme in die Studie
betrug 7 Jahre

27 %
(14 von 51 Personen)
SMA Typ 3



73 %
(37 von 51 Personen)
hatten SMA Typ 2



57 % (29 von 51) hatten zu
Beginn der Studie Skoliose
(eine Krümmung der
Wirbelsäule)



Was waren die Hauptergebnisse von SUNFISH Teil 1?

Das Hauptziel (primärer Endpunkt) von SUNFISH Teil 1 war die Bestimmung einer zu empfehlenden Dosis von Risdiplam für die Behandlung von Teilnehmern mit SMA Typ 2 oder Typ 3

Die Teilnehmer in Teil 1 erhielten unterschiedliche Dosisstufen von Risdiplam. Die empfohlene Dosis wurde festgelegt, nachdem alle Teilnehmer mindestens 12 Wochen lang mit Risdiplam behandelt worden waren.

Die Forscher untersuchten die Ergebnisse für die verschiedenen in Teil 1 verwendeten Risdiplam-Dosisstufen.

Es wurde die am besten geeignete Dosis gewählt und diese wurde dann in Teil 2 der SUNFISH-Studie verwendet.

Nach der Bestimmung der Dosis für Teil 2 wurden alle Teilnehmer von SUNFISH Teil 1 umgestellt und erhielten bis zum Studienende die gleiche Risdiplam-Dosis.

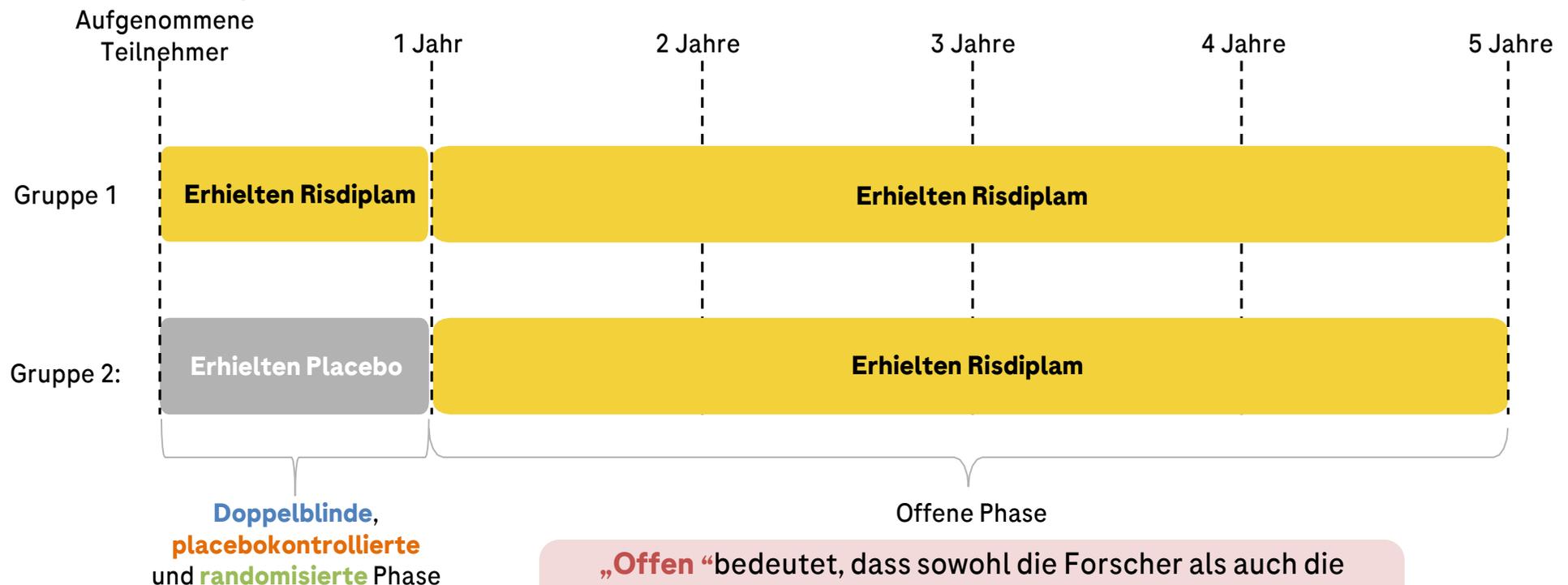


Was geschah während SUNFISH Teil 2?

Während SUNFISH Teil 2 wurden die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, um entweder Risdiplam oder das Placebo zu erhalten. Für jeweils zwei Personen, die Risdiplam erhielten, erhielt eine Person das Placebo. Dies war die **doppelblinde, placebokontrollierte** und **randomisierte** Phase.

Risdiplam und das Placebo wurden ein Jahr lang einmal täglich verabreicht.

Nach einem Jahr wurden die Teilnehmer, die das Placebo erhielten, auf Risdiplam umgestellt. Alle Teilnehmer erhielten dann bis zum Studienende Risdiplam. Dies war die **offene** Phase der Studie.



„Offen“ bedeutet, dass sowohl die Forscher als auch die Teilnehmer wussten, welches Studienmedikament verabreicht wurde.



SUNFISH Teil 2 umfasste 180 Personen



49% (89 von 180 Personen)
waren männlich



51% (91 von 180 Personen)
waren weiblich

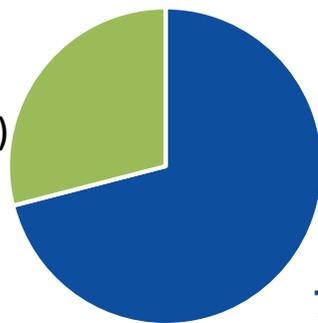


Die Teilnehmer waren
zwischen 2 und 25 Jahre alt



Das Durchschnittsalter bei
der Aufnahme in die Studie
betrug 9 Jahre

29%
(128 von 180 Personen)
waren nicht gehfähig
SMA Typ 3



71%
(128 von 180 Personen)
hatten SMA Typ 2



67% (120 von 180 Personen)
hatten zu Beginn der Studie
Skoliose

32% (57 von 180 Personen)
hatten eine Krümmung von
mehr als 40 Grad.



Was waren die Hauptergebnisse von SUNFISH Teil 2?

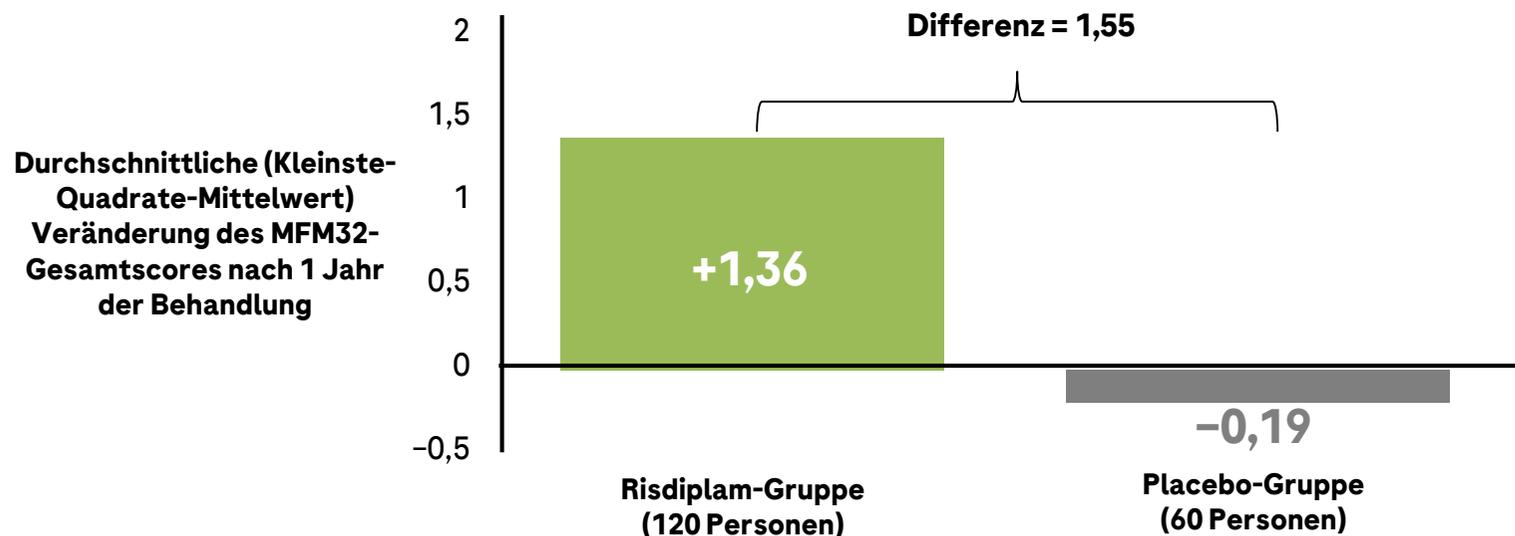
Das Hauptziel (der primäre Endpunkt) von SUNFISH Teil 2 war die Untersuchung der Wirksamkeit von Risdiplam (d. h. wie gut Risdiplam wirkt).

Die Forscher schauten sich die Ergebnisse an, nachdem alle an der Studienteilnehmer ein Jahr lang behandelt worden waren.

Bei allen Teilnehmern wurde die Funktionsfähigkeit zu Studienbeginn und nach 1 Jahr Behandlung mit Risdiplam oder Placebo anhand der Bewertungsskala MFM32 gemessen.

Nach einem Jahr betrug die durchschnittliche (Kleinste-Quadrate-Mittelwert: eine Standardmethode zur Anpassung einer Kurve an eine Punktgruppe) Veränderung des MFM-32-Gesamtscores vom Studienbeginn **+1,36 Punkte bei den Personen, die Risdiplam erhielten** und **-0,19 Punkte bei den Personen, die das Placebo erhielten**.

Der Unterschied zwischen der Risdiplam- und der Placebo-Gruppe betrug 1,55 Punkte.



Mit Risdiplam behandelte Personen hatten im Vergleich zu Personen ohne Risdiplam eine deutlich verbesserte Funktionsfähigkeit, gemessen anhand des MFM32



Frühere Zusammenfassungen zeigten die vollständigen SUNFISH-Ergebnisse nach 1 und 2 Jahren Behandlung

Die vollständigen
Ergebnisse nach 1 Jahr
Behandlung finden Sie
[hier](#).

Die vollständigen
Ergebnisse nach
2 Jahren Behandlung
finden Sie [hier](#).



Für Teilnehmer, die in der SUNFISH-Studie bis zu 5 Jahre lang mit Risdiplam behandelt wurden, liegen jetzt Informationen über Nebenwirkungen vor

Die Studie ist nun abgeschlossen, da der letzte SUNFISH-Teilnehmer 5 Jahre an der Studie teilgenommen hat.

Es liegen Sicherheitsdaten von 51 Personen in SUNFISH Teil 1 und von 179 Personen in SUNFISH Teil 2 vor. Diese Teilnehmer wurden bis zu 5 Jahre lang mit Risdiplam behandelt.

Die Nebenwirkungen, die während der SUNFISH-Studie berichtet wurden, sind auf den nächsten Seiten aufgelistet.

Nebenwirkungen sind medizinische Probleme (wie Schwindelgefühl oder Übelkeit), die während der Studie auftreten.

Nicht alle Nebenwirkungen sind mit dem Studienmedikament verbunden, sie können auch zufällig auftreten. Ärzte melden Roche alle medizinischen Probleme, die während der Studie auftreten, damit etwaige Muster unter allen Teilnehmern erkennbar werden.

Wichtige Punkte:

- Nicht bei allen Teilnehmern an dieser Studie traten alle aufgeführten Nebenwirkungen auf.
- Die Nebenwirkungen waren leicht bis sehr schwerwiegend und variierten je nach Teilnehmer.
- Es ist wichtig zu bedenken, dass die hier aufgeführten Nebenwirkungen nur aus dieser einen Studie stammen. Daher können sie sich von den Nebenwirkungen anderer Studien bzw. den in Packungsbeilagen genannten Nebenwirkungen unterscheiden.

Schwerwiegende und häufige Nebenwirkungen werden in den folgenden Abschnitten aufgeführt.



Welche schwerwiegenden Nebenwirkungen traten in SUNFISH Teil 1 über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren auf?

Eine Nebenwirkung wurde als „schwerwiegend“ eingestuft, wenn sie lebensbedrohlich war, stationär behandelt werden musste oder anhaltende Probleme verursachte.

Nicht alle berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen standen im Zusammenhang mit dem Studienmedikament.

In SUNFISH Teil 1 wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, von denen die Prüfarzte annahmen, dass sie im Zusammenhang mit Risdiplam standen.

Jedoch wurden in SUNFISH Teil 1 von 17 Personen andere schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die nicht mit Risdiplam in Zusammenhang standen, sind hier aufgeführt.

Jede dieser Nebenwirkungen wurde von mindestens zwei Personen berichtet.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die nicht mit Risdiplam in Zusammenhang standen <i>Von mindestens zwei Personen berichtet</i>	Welcher Prozentsatz der Personen hat diese Nebenwirkung gemeldet?
Infektion der Lungenbläschen (<i>Pneumonie</i>)	10 % (5 von 51 Personen)
Gebrochenes Bein (<i>Femurfraktur</i>)	4 % (2 von 51 Personen)

Wenn ein Teilnehmer die gleiche Nebenwirkung während der Studie mehr als einmal berichtete, wurde sie nur einmal gezählt.



Welche nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen traten in SUNFISH Teil 1 über einen Behandlungszeitraum von

Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen sind alle medizinischen Probleme (wie Schwindelgefühl oder Übelkeit), die während der Studie auftreten. Sie sind nicht alle mit dem Studienmedikament verbunden.

Die häufigsten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen in SUNFISH Teil 1 sind hier aufgeführt.

Jede dieser Nebenwirkungen wurde von mindestens 10 Personen berichtet.

Diese nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden von den Prüfarzten nicht alle als mit Risdiplam in Zusammenhang stehend betrachtet.

Die häufigsten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen <i>Von mindestens 10 Personen berichtet</i>	Welcher Prozentsatz der Personen hat diese Nebenwirkung gemeldet?
Fieber (Pyrexie)	65 % (33 von 51 Personen)
Übelkeit (Erbrechen)	39 % (20 von 51 Personen)
Husten	37 % (19 von 51 Personen)
Infektionen in Nase, Rachen und Atemwegen (Infektion der oberen Atemwege)	35 % (18 von 51 Personen)
Infektion von Nase und Rachen (Nasopharyngitis)	31 % (16 von 51 Personen)
COVID-19 Infektion oder Entzündung von Magen und Darm (Gastroenteritis)	27 % (14 von 51 Personen)
Schmerzen im Mund oder Rachen (oropharyngeale Schmerzen)	25 % (13 von 51 Personen)
Grippe (Influenza)	24 % (12 von 51 Personen)
Kopfschmerzen	20 % (10 von 51 Personen)



Was waren die nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen in SUNFISH Teil 1, die über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren im Zusammenhang mit Risdiplam auftraten?

In SUNFISH Teil 1 hatten 25 % (13 von 51) der Teilnehmer nicht schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. Ihre Ärzte berichteten diese Nebenwirkungen, als mit der Risdiplam-Behandlung in Zusammenhang stehend.

Die häufigsten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Risdiplam sind hier aufgelistet.

Jede dieser Nebenwirkungen wurde von mindestens zwei Personen berichtet.

Die häufigsten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Risdiplam <i>Von mindestens zwei Personen berichtet</i>	Welcher Prozentsatz der Personen hat diese Nebenwirkung gemeldet?
Ausschlag	6 % (3 von 51 Personen)
Bauchschmerzen (<i>Unterleibsschmerzen</i>)	4 % (2 von 51 Personen)



Welche schwerwiegenden Nebenwirkungen traten in SUNFISH Teil 2 über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren auf?

In SUNFISH Teil 2 wurden schwerwiegende Nebenwirkungen von 38 % (68 von 179) der Teilnehmer berichtet.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind hier aufgelistet.

Jede dieser Nebenwirkungen wurde von mindestens zwei Personen berichtet.

Diese Nebenwirkungen wurden von den Prüfarzten nicht alle als mit Risdiplam in Zusammenhang stehend betrachtet.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen <i>Von mindestens zwei Personen berichtet</i>	Welcher Prozentsatz der Personen hat diese Nebenwirkung gemeldet?
Infektion der Lungenbläschen (Pneumonie)	11 % (19 von 179 Personen)
Infektionen in Nase, Rachen und Atemwegen (Infektion der oberen Atemwege) Fieber (Pyrexie)	3 % (5 von 179 Personen)
Infektion oder Entzündung von Magen und Darm (Gastroenteritis) Grippe (Influenza) Gebrochenes Bein (Femurfraktur)	2 % (4 von 179 Personen)
Rückenschmerzen	2 % (3 von 179 Personen)
Lungenkollaps (Atelektase) Atembeschwerden (Atemwegserkrankung) Flüssigkeitsmangel Nierensteine (Nephrolithiasis) Verstopfung Infektion des Magens (Gastritis) Übelkeit (Erbrechen) Bakterien im Blut (Bakteriämie) Infektion der Atemwege in der Lunge (Bronchitis) COVID-19 Infektionen im Brustraum (Infektion der unteren Atemwege) Virale Infektion im Brustraum (Virusinfektion der unteren Atemwege) Infektion der Lungenbläschen nach Einatmen von Nahrung oder Flüssigkeit (Aspirationspneumonie) Infektionen in Nase, Rachen und Atemwegen (Infektion der oberen Atemwege) Virusinfektion in Nase, Rachen und Atemwegen (Virusinfektion der oberen Atemwege)	1 % (2 von 179 Personen)



Was waren die schwerwiegenden Nebenwirkungen in SUNFISH Teil 2, die über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren im Zusammenhang mit Risdiplam auftraten?

In SUNFISH Teil 2 wurden bei zwei Personen desselben Prüfzentrums 13 schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet, von denen die Ärzte annahmen, sie stünden im Zusammenhang mit Risdiplam.

Diese Nebenwirkungen wurden von jeweils einer Person berichtet:

- Infektion der Lungenbläschen (Pneumonie)
- Niedriger Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)
- Infektionen des Magens und Darms (Gastroenteritis)
- Infektion der Nase, des Rachens oder der Nasennebenhöhlen (Infektion der oberen Atemwege)
- Infektion der Atemwege in der Lunge (Bronchitis)
- Schwellung und Verengung der Atemwege (Asthma)
- Blutung im Verdauungstrakt (gastrointestinale Blutung)
- Infektion des Magens (Gastritis)
- Im Körper wird zu viel Säure gebildet (metabolische Azidose)



Welche nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen traten in SUNFISH Teil 2 über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren auf?

Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen wurden von 99 % (177 von 179) der Teilnehmer berichtet.

Die häufigsten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen sind hier aufgelistet.

Jede dieser Nebenwirkungen wurde von mindestens 15 Personen berichtet.

Diese Nebenwirkungen wurden von den Prüfärzten nicht alle als mit Risdiplam in Zusammenhang stehend betrachtet.

Die häufigsten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen <i>Von mindestens 15 Personen berichtet</i>	Welcher Prozentsatz der Personen hat diese Nebenwirkung gemeldet?
Infektionen in Nase, Rachen und Atemwegen (Infektion der oberen Atemwege)	42 % (75 von 179 Personen)
Infektion von Nase und Rachen (Nasopharyngitis)	41 % (73 von 179 Personen)
Fieber (Pyrexie)	34 % (61 von 179 Personen)
COVID-19	33 % (59 von 179 Personen)
Kopfschmerzen	26 % (47 von 179 Personen)
Übelkeit (Erbrechen)	26 % (46 von 179 Personen)
Durchfall	25 % (45 von 179 Personen)
Husten	20 % (36 von 179 Personen)
Magen-Darm-Grippe (Gastroenteritis) Infektion der Lungenbläschen (Pneumonie)	16 % (29 von 179 Personen)



Was waren die nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen in SUNFISH Teil 2, die über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren im Zusammenhang mit Risdiplam auftraten?

Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Risdiplam wurden von 21 % (37 von 179) der Teilnehmer berichtet.

Die häufigsten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Risdiplam sind hier aufgelistet.

Diese Nebenwirkungen wurden jeweils bei mindestens zwei Personen berichtet.

Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen <i>Von mindestens 2 Personen berichtet</i>	Welcher Prozentsatz der Personen hat diese Nebenwirkung gemeldet?
Blut im Urin (Hämaturie)	6 % (10 von 179 Personen)
Infektionen in Nase, Rachen und Atemwegen (Infektion der oberen Atemwege)	5 % (9 von 179 Personen)
Durchfall	3 % (6 von 179 Personen)
Längere Blutgerinnung als üblich (aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert)	2 % (4 von 179 Personen)
Übelkeit Geschwürbildung im Mund Kopfschmerzen	2 % (3 von 179 Personen)
Schmerzen im Oberbauch Infektion der Lungenbläschen (Pneumonie) Blasenbildung Ausschlag Ein Ausschlag mit einem flachen, roten Bereich auf der Haut, der mit kleinen Beulen bedeckt ist (makulopapulöser Ausschlag) Auffällige Leberfunktionswerte Blutgerinnungsstörung (Koagulopathie) Zusätzliches Fett in der Leber (Steatosis hepatis) Fieber (Pyrexie)	1 % (2 von 179 Personen)



Wie hat diese Studie Personen mit SMA und Forschern geholfen?

Bei einer Krankheit wie SMA, bei der noch Lücken in der Medizin und ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht, ist es wichtig, potenzielle neue Medikamente und verschiedene Verabreichungsarten (wie Risdiplam als einzige zugelassene orale Behandlung für SMA) zu erforschen, um die Behandlungsergebnisse und die Versorgung der Patienten zu verbessern.

Aufbauend auf früheren Forschungsergebnissen haben die Studienergebnisse von SUNFISH Forschern und Personen mit SMA ein besseres Verständnis der Auswirkungen von Risdiplam bei Patienten mit SMA Typ 2 und Typ 3 vermittelt.

Die Studien mit Risdiplam sind noch nicht alle abgeschlossen und weitere Studien sind geplant.

Die Ergebnisse ermöglichten es Roche als Studiensponsor, Risdiplam zur behördlichen Genehmigung durch die Gesundheitsbehörden einzureichen, um diese Behandlung Menschen mit SMA Typ 2 oder Typ 3 weltweit zur Verfügung zu stellen.

Risdiplam ist von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) für die Behandlung von SMA bei Erwachsenen und Kindern zugelassen.

Risdiplam ist von der Europäischen Kommission für die Behandlung von SMA bei Personen mit einer klinischen Diagnose von SMA Typ 1, Typ 2 oder Typ 3 oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens zugelassen.

Diese Zusammenfassung enthält die Sicherheitsergebnisse der gesamten SUNFISH-Studie. Die Teilnehmer wurden bis zu 5 Jahre lang mit Risdiplam behandelt.

Diese Ergebnisse sind für das Sicherheitsprofil von Risdiplam über bis zu 5 Jahre wichtig.

Eine einzelne Studie wird nicht alle Risiken und den vollständigen Nutzen eines Arzneimittels aufzeigen können. Sprechen Sie immer mit Ihrem Arzt, bevor Sie Entscheidungen über Ihre Behandlung treffen.





Zusätzliche Information

Inwiefern unterscheidet sich die SUNFISH-Studie von der FIREFISH-Studie?



FIREFISH wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Risdiplam bei Säuglingen mit SMA Typ 1 im Alter zwischen 1 und 7 Monaten zum Zeitpunkt des Teilnahmebeginns zu verstehen.



SUNFISH wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Risdiplam bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit SMA Typ 2 oder Typ 3 im Alter zwischen 2 und 25 Jahren zum Zeitpunkt des Teilnahmebeginns zu verstehen.

Die FIREFISH-Studie wurde anders konzipiert als die SUNFISH-Studie

- Die gesamte FIREFISH-Studie war eine **offene** Studie, d. h. alle Säuglinge, die an der Studie teilnahmen, erhielten Risdiplam, und alle Teilnehmer (und Betreuungspersonen) und Forscher wussten, welche Behandlung sie erhielten.
- Im ersten Jahr der SUNFISH-Studie wurde Risdiplam mit einem Placebo (**placebokontrolliert**) verglichen. Die nächsten 4 Jahre der SUNFISH-Studie waren **offen**.

Ohne Behandlung würden die meisten Säuglinge mit SMA Typ 1 nicht länger als 2 Jahre leben oder eine dauerhafte Atemunterstützung benötigen. Daher wäre es unethisch gewesen, Säuglingen, die an FIREFISH teilgenommen haben, ein Placebo zu geben.

Die Daten aus FIREFISH und SUNFISH werden unterschiedlich dargestellt

In der FIREFISH-Studie erhielten die meisten Säuglinge in Teil 1 und Teil 2 Risdiplam in der gleichen Dosis und für die gleiche Dauer. Daher können die Ergebnisse dieser Säuglinge kombiniert und gemeinsam präsentiert werden.

In SUNFISH können die Ergebnisse aus Teil 1 und Teil 2 nicht kombiniert werden, da die Studienpopulationen unterschiedlich waren. Personen, die gehen konnten, konnten an Teil 1 teilnehmen, während Teil 2 nur Personen umfasste, die nicht gehen konnten.



Zusätzliche Information

Wo finde ich weitere Informationen?

Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auf den folgenden Websites:

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

Die Prüfplannummer für diese Studie ist BP39055

Die ClinicalTrials.gov-Nummer für diese Studie ist NCT02908685

Die EudraCT-Nummer dieser Studie lautet 2016-000750-35

Es wurden frühere Dokumente erstellt, die eine Zusammenfassung der Ergebnisse von Teil 1 und 2 der SUNFISH-Studie enthalten, nachdem die Teilnehmer 1 und 2 Jahre Behandlung abgeschlossen hatten:

- Für die Ergebnisse nach einem Jahr klicken Sie bitte [hier](#), um die Zusammenfassung für 2020 anzusehen.
- Für die Ergebnisse nach 2 Jahren klicken Sie bitte [hier](#), um die Zusammenfassung für 2022 anzusehen.

Wenn Sie oder Ihr Kind an dieser Studie teilgenommen haben und Fragen zu den Ergebnissen haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder dem Studienteam an Ihrem Prüfzentrum.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an die Roche-Vertretung vor Ort.

Der vollständige Titel dieser Studie lautet: Eine zweiteilige, durchgängige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von RO7034067 bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie Typ 2 und 3.

Die Studie wird als SUNFISH bezeichnet.

Anschrift des Sponsors dieser Studie:

F. Hoffmann-La Roche, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel