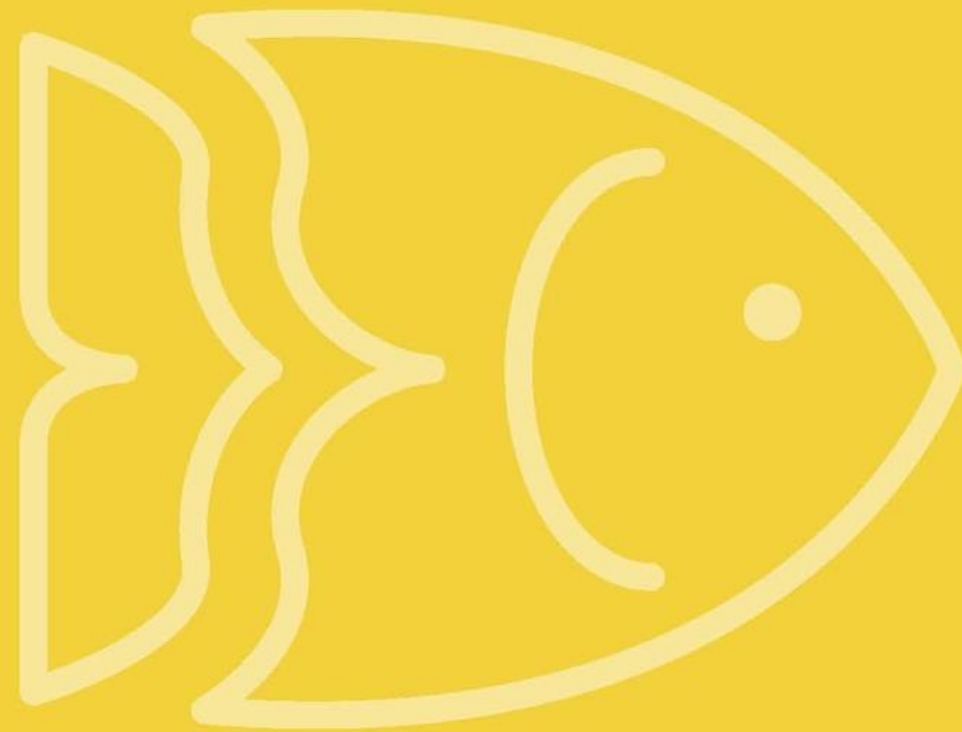


Een samenvatting van de eindresultaten van SUNFISH, een klinisch onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van risdiplam bij kinderen, jongeren en volwassenen met SMA type 2 of 3



De volledige titel van het onderzoek vindt u aan het einde van het document.



Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinisch onderzoek (in dit document 'onderzoek' genoemd). Het is geschreven voor het publiek en voor mensen die aan het onderzoek hebben deelgenomen.

Het SUNFISH-onderzoek begon in oktober 2016 en eindigde in oktober 2023, wanneer de laatste deelnemer 5 jaar aan het onderzoek had deelgenomen. Deze samenvatting is geschreven nadat het onderzoek beëindigd was. Het onderzoeksmiddel in dit onderzoek was risdiplam.

SUNFISH heeft in september 2019 de belangrijkste doelen (eindpunten) bereikt, wanneer de laatste deelnemer in deel 2 van SUNFISH 1 jaar aan het onderzoek had deelgenomen.

Deze samenvatting richt zich op de veiligheidsbevindingen (bijwerkingen) op lange termijn na behandeling met risdiplam gedurende maximaal 5 jaar.

Deze samenvatting bevat de volgende informatie:

Algemene informatie over dit onderzoek

Wie nam deel aan dit onderzoek?

Wat is er gebeurd tijdens deel 1 van SUNFISH?

Wat is er gebeurd tijdens deel 2 van SUNFISH?

Wat waren de bijwerkingen?

Hoe heeft dit onderzoek het wetenschappelijk onderzoek geholpen?

Aanvullende informatie

Er zijn eerdere documenten gemaakt met een samenvatting van de resultaten van het SUNFISH-onderzoek nadat proefpersonen gedurende 1 en 2 jaar waren behandeld.

Klik [hier](#) om de samenvatting van jaar 1 te bekijken en [hier](#) om de samenvatting van jaar 2 te bekijken.



Wat is SMA?

Spinale musculaire atrofie (SMA) is een zeldzame, genetische neuromusculaire aandoening die spierbesturende zenuwcellen, motorneuronen genaamd, vernietigt.



SMA vernietigt spierbesturende zenuwcellen in het ruggenmerg, motorneuronen genaamd.



Het verlies van motorneuronen veroorzaakt spierzwakte en bewegingsverlies door spierafbraak (atrofie).

Mensen met SMA hebben moeite met het uitvoeren van de basisfuncties van het leven, zoals ademen en slikken.

De ernst van SMA verschilt per persoon en is afhankelijk van een aantal factoren, waaronder de leeftijd waarop de symptomen beginnen. Er zijn vijf typen SMA, gebaseerd op de leeftijd waarop de symptomen beginnen en de hoogste behaalde lichamelijke mijlpaal (zoals kunnen zitten of lopen).

SMA-typen

SMA-type	Leeftijd waarop de symptomen beginnen	Impact
0	Vóór de geboorte	Zuigelingen bewegen minder in de baarmoeder en worden geboren met ernstige spierzwakte
1	Geboorte tot 6 maanden	Kinderen met dit SMA-type zullen nooit zelfstandig kunnen zitten
2	6 tot 18 maanden	Kinderen kunnen meestal zitten en sommigen kunnen met hulp staan, maar ze kunnen niet lopen
3	Vanaf 18 maanden	Kinderen kunnen lopen, maar na verloop van tijd kan dit afnemen
4	Vanaf 18 jaar	Dit SMA-type ontwikkelt zich op volwassen leeftijd. Dit is het minst ernstige SMA-type



Waarom werd dit onderzoek uitgevoerd?

Toen dit onderzoek begon, waren er nog geen behandelingen voor mensen met SMA.

Het doel van nieuwe behandelingen is om de onderliggende oorzaak van SMA te behandelen, mensen met SMA te helpen langer te leven, de algemene symptomen te verminderen, de vaardigheid om te bewegen (motorische functie) te behouden en de kwaliteit van leven te verbeteren.

Het SUNFISH-onderzoek werd uitgevoerd om inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid (hoe goed een behandeling werkt) van risdiplam bij mensen met SMA type 2 of type 3 die tussen de 2 jaar en 25 jaar oud waren toen ze aan het onderzoek deelnamen.

In andere onderzoeken die tegelijkertijd plaatsvonden, werd gekeken naar de werking van risdiplam bij mensen van verschillende leeftijd en met verschillende soorten SMA.

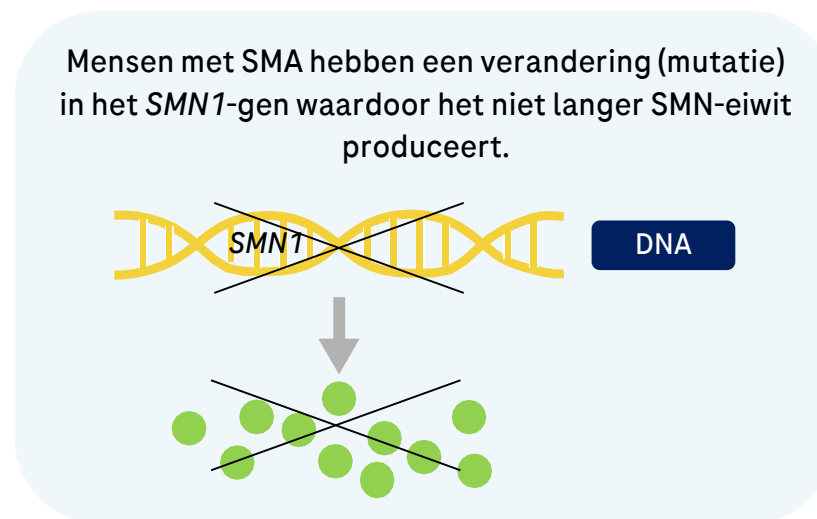
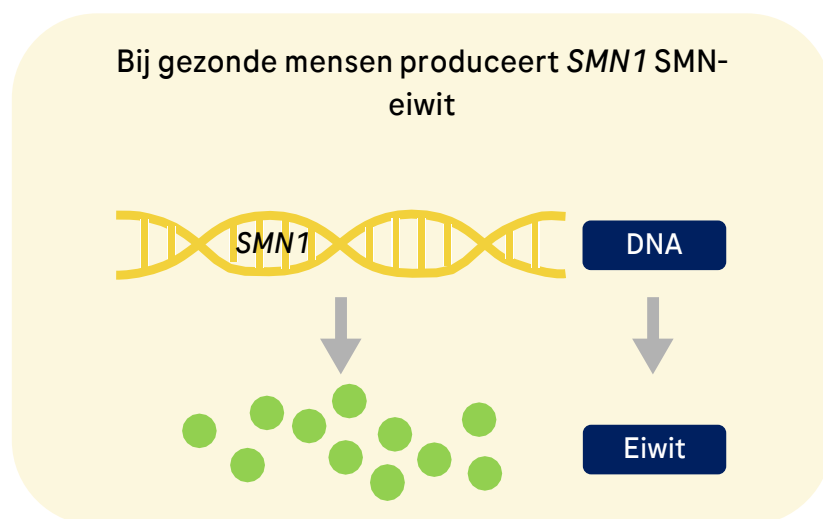


Wat is de oorzaak van SMA? (1/2)

SMA wordt veroorzaakt door een laag gehalte van een eiwit met de naam 'overlevingsmotorneuron' (ook bekend als SMN-eiwit).

SMN-eiwit is essentieel voor de werking van de zenuwen die de spieren besturen. Zonder voldoende SMN-eiwit werken deze zenuwen niet meer goed (ze degenereren) en sterven ze uiteindelijk af, waardoor de spieren zwak worden en afsterven.

SMN-eiwit wordt meestal gemaakt door een gen met de naam 'overlevingsmotorneuron 1' (ook bekend als *SMN1*).



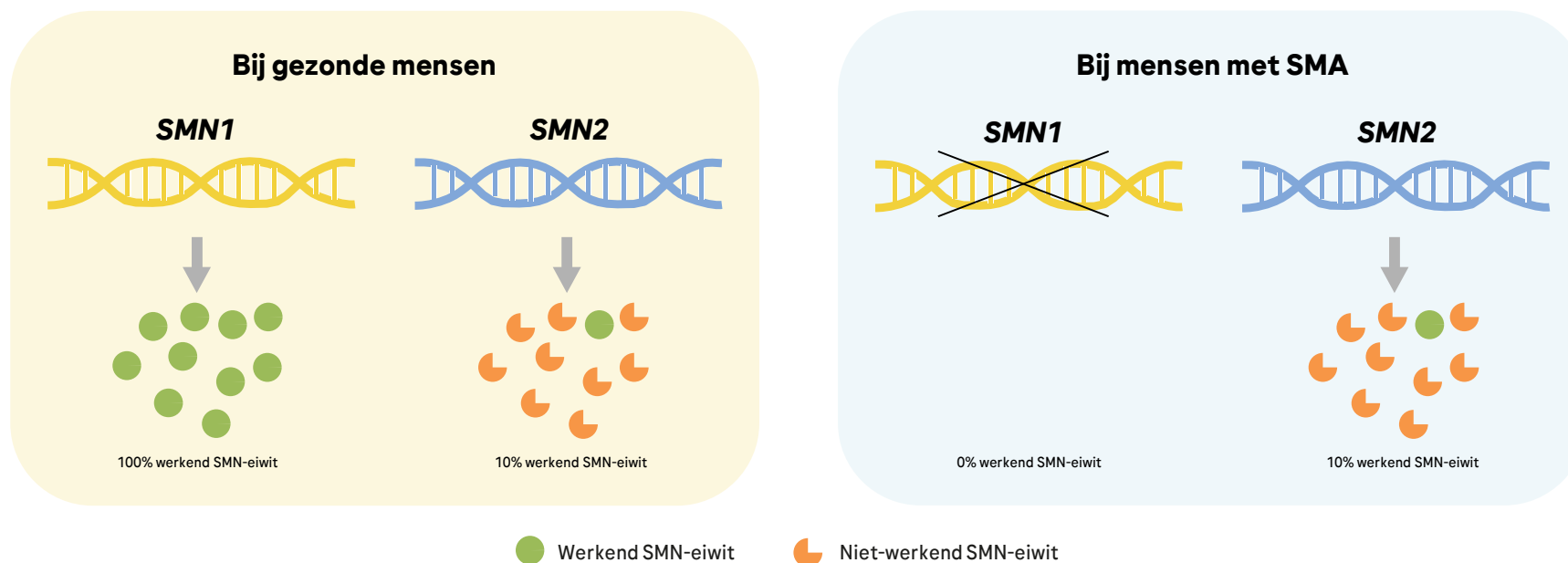


Wat is de oorzaak van SMA? (2/2)

Mensen hebben een vergelijkbaar gen met de naam overlevingsmotorneuron 2 (ook bekend als *SMN2*), dat kan werken als een 'reserve'-gen om SMN-eiwit te produceren. Mensen met SMA moeten *SMN2* gebruiken om SMN-eiwit te produceren, omdat ze geen *SMN1* hebben.

Maar slechts ongeveer 1 op de 10 (10%) van het SMN-eiwit dat door *SMN2* wordt geproduceerd, werkt zoals het hoort. Dit is niet genoeg eiwit om het verlies van het *SMN1*-gen te compenseren.

Hoe meer kopieën van het *SMN2*-gen iemand heeft, hoe meer SMN-eiwit die persoon kan produceren, waardoor de symptomen van SMA minder ernstig zijn.





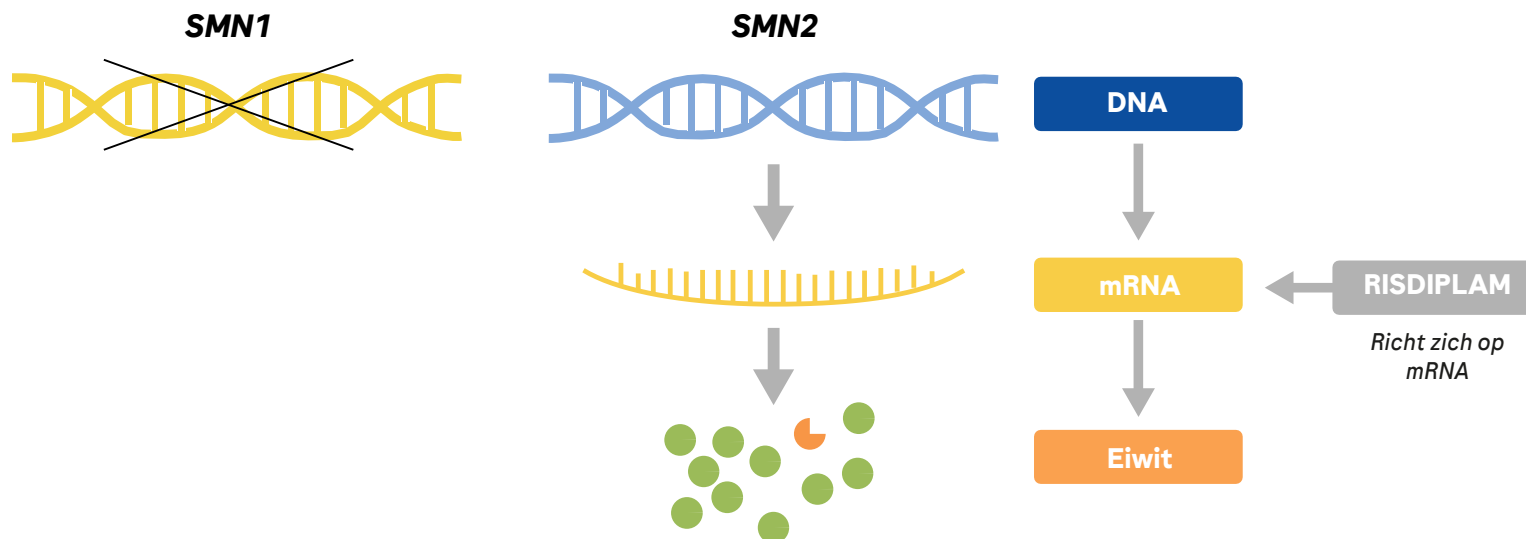
Wat is risdiplam en hoe werkt het?

Risdiplam is het geneesmiddel dat werd onderzocht in SUNFISH.

Risdiplam is een vloeistof die eenmaal per dag via de mond (oraal) of via een voedingssonde wordt ingenomen voor mensen die moeite hebben met slikken.

Risdiplam is ontworpen om het *SMN2*-gen te helpen meer werkend SMN-eiwit te produceren om de spierfunctie te behouden en te verbeteren.

De instructies van het *SMN2*-gen zijn verkeerd, en het grootste deel van het geproduceerde SMN-eiwit werkt niet. Risdiplam richt zich op de instructies (mRNA) van het *SMN2*-gen om meer SMN-eiwit te produceren dat wel werkt.





Wat waren de doelstellingen van het onderzoek?

Het doel van het SUNFISH-onderzoek was om veel verschillende vragen over risdiplam te beantwoorden.

Om de effecten van risdiplam te begrijpen en de verschillende vragen van de onderzoekers te helpen beantwoorden, werden in het onderzoek bepaalde uitkomstmaten (eindpunten) opgenomen.

- **Een primair eindpunt is** bedoeld om de belangrijkste onderzoeksvraag te beantwoorden. Het onderzoek wordt als geslaagd beschouwd als deze uitkomst of gebeurtenis zich voordoet (aan het primaire eindpunt is voldaan)
- **Secundaire eindpunten** bieden meer informatie om de effecten van de onderzochte behandeling beter te kunnen begrijpen.
- **Verkennde eindpunten** zijn resultaten die worden opgenomen om onderzoekers te helpen nieuwe vragen over de behandeling te onderzoeken.



Het SUNFISH-onderzoek werd in twee delen opgesplitst:

In deel 1 van SUNFISH werden verschillende doses risdiplam getest om mogelijke bijwerkingen vast te stellen en om te kijken hoe goed risdiplam in het lichaam werkte om de hoeveelheid SMN-eiwit bij kinderen, jongeren en volwassenen met SMA type 2 of type 3 te verhogen.

De resultaten van deel 1 werden gebruikt om de dosis risdiplam te bepalen voor de behandeling van de mensen die deelnamen aan deel 2 van SUNFISH.

In deel 2 van SUNFISH werd de werkzaamheid (hoe goed het geneesmiddel werkte) en veiligheid van risdiplam bij kinderen, jongeren en volwassenen met SMA type 2 of type 3 getest. Mensen die in deel 2 risdiplam kregen, kregen de meest effectieve dosis op basis van het onderzoek in deel 1.

Beide delen van het SUNFISH-onderzoek zijn nu voltooid.



Wat wilden de onderzoekers achterhalen in deel 1 van SUNFISH?

Wat waren de belangrijkste dingen (de **primaire eindpunten**) die onderzoekers wilden te weten komen in deel 1 van SUNFISH?

Deel 1 van SUNFISH had twee **primaire eindpunten**:

1. De **veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek** en **farmacodynamiek** van risdiplam beoordelen bij mensen met SMA type 2 en type 3.



De **veiligheid en verdraagbaarheid** verwijst naar het aantal en de ernst van de bijwerkingen van een bepaald geneesmiddel.



De **farmacokinetiek** (afgekort tot **PK**) kijkt naar de niveaus van het geneesmiddel in het bloed.



De **farmacodynamiek** (afgekort tot **PD**) verwijst naar hoe het geneesmiddel in het lichaam werkt en welke effecten het heeft (bijvoorbeeld de effecten van risdiplam op de hoeveelheid SMN-mRNA en SMN-eiwit).

1. De dosis voor gebruik in deel 2 van SUNFISH bepalen.



Wat wilden de onderzoekers achterhalen in deel 2 van SUNFISH?

Wat was de hoofdvraag (het **primaire eindpunt**) die de onderzoekers in deel 2 van SUNFISH wilden beantwoorden?

- Het **primaire eindpunt** van deel 2 van SUNFISH was het onderzoeken van de werkzaamheid van risdiplam (d.w.z. hoe goed risdiplam werkt).
- Dit werd beoordeeld door te meten hoe de lichamelijke vaardigheden van de mensen die aan het onderzoek deelnamen in de loop van de tijd veranderden. Dit werd gemeten met behulp van de beoordelingsschaal voor **motorische functie van 32 items** (ook bekend als de 32-item Motor Function Measure, **MFM32**).

Wat waren andere belangrijke vragen (de **secundaire eindpunten**) die onderzoekers in deel 2 van SUNFISH wilden beantwoorden?

- Welk percentage van de deelnemende mensen stabiliseerde of verbeterde hun lichamelijke vaardigheid zoals gemeten met de MFM32?
- Wat was de verandering in lichamelijke vaardigheid in de loop van de tijd, zoals gemeten door de totale score op de beoordelingsschaal van de **herziene bovenste ledematen module** (ook bekend als de Revised Upper Limb Module, **RULM**)?
- Wat was de verandering in lichamelijke vaardigheid in de loop van de tijd, zoals gemeten door de totale score op de **uitgebreide functionele motorische beoordelingsschaal van Hammersmith** (ook bekend als de Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, **HFMSE**)?
- Wat was de verandering in de mate van hulp die in de loop van de tijd nodig was om dagelijkse activiteiten uit te voeren, zoals gemeten door de totale score op de **onafhankelijkheidsschaal voor SMA - bovenste ledematen module** (ook bekend als de SMA Independence Scale - Upper Limb Module, **SMAIS-ULM**)?

Zie pagina 13-16 voor een beschrijving van de MFM32, RULM, HFMSE en SMAIS-ULM



Hoe beoordeelden de onderzoekers de lichamelijke vaardigheden in SUNFISH?

Onderzoekers gebruikten drie beoordelingschalen om de lichamelijke vaardigheden te meten van de mensen die deelnamen aan SUNFISH.

De beoordelingschaal voor motorische functie van 32 items (MFM32)

- De MFM32 meet de beweging van mensen met neuromusculaire aandoeningen, zoals SMA.
- Het helpt bij de beoordeling van mensen met verschillende mate van ernst van de ziekte en verschillende leeftijden.
- De MFM32 meet hoe goed iemand kan bewegen door drie functies te meten:



Sta-positie en verplaatsingen

(hoe goed iemand activiteiten kan doen waarbij hij/zij moet staan)



Axiale en proximale functie van de ledematen

(hoe goed iemand activiteiten kan uitvoeren waarbij de romp en het hoofd [axiale functie] worden gebruikt, en de schouders en bovenarmen [proximale functie])



Motorische functie van de distale ledematen

(hoe goed iemand activiteiten kan uitvoeren met zijn/haar onderarmen, handen, vingers en voeten)

De uitgebreide functionele motorische beoordelingschaal van Hammersmith (HFMSE)

- De HFMSE meet de grove motoriek.
- De 'groe' motoriek kijkt naar hoe goed iemand kan bewegen met de grote spieren in de armen, benen en romp. Dit kan gemeten worden door te kijken of iemand van zijn bed naar zijn rolstoel kan gaan of kan opstaan vanuit een zittende positie.
- De HFMSE is een beoordelingschaal die speciaal voor SMA is ontwikkeld.
- De HFMSE helpt bij het meten van de grove motoriek bij sterkere mensen met SMA die kunnen zitten of lopen.

De herziene bovenste ledematen module (RULM)

- De RULM meet beweging en coördinatie (motorische functie) van de arm, onderarm en hand (bovenste ledemaat).
- De RULM is ontworpen als aanvulling op de HFMSE en is speciaal ontwikkeld voor mensen met SMA.
- Mensen met een zeer beperkte mobiliteit zijn mogelijk niet in staat om veel onderdelen van de HFMSE, die gericht is op de benen (onderste ledematen), in te vullen.
- De RULM meet vaardigheden of bewegingen die nodig zijn om dagelijkse activiteiten uit te voeren, zoals drinken uit een beker.

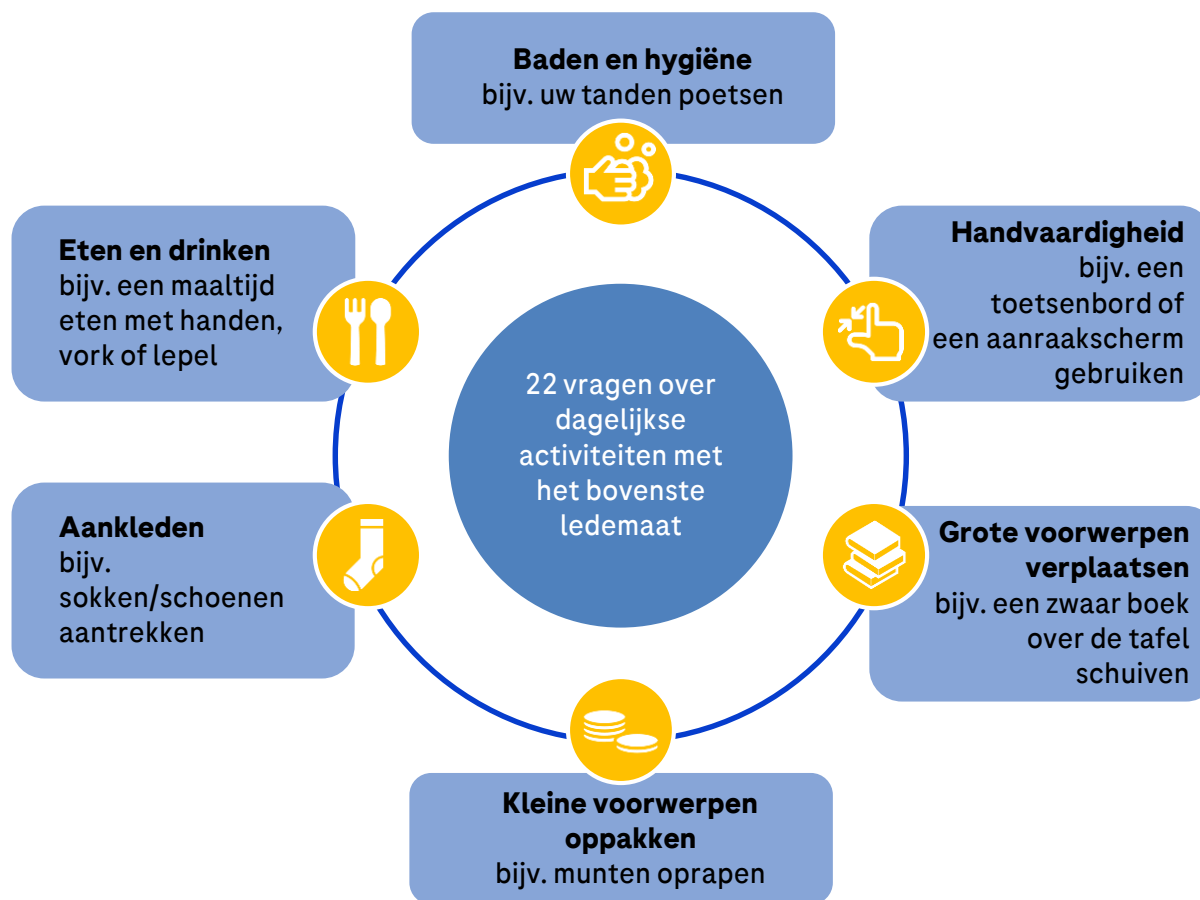


Hoe beoordeelden de onderzoekers de onafhankelijkheid in SUNFISH?

Onderzoekers gebruikten de **SMA onafhankelijkheidsschaal met de bovenste ledematen module (SMA Independence Scale–Upper Limb Module, SMAIS-ULM)** om de onafhankelijkheid in SUNFISH te beoordelen.

- Onafhankelijkheid kan gemeten worden door te testen hoeveel hulp iemand nodig heeft om bepaalde dagelijkse activiteiten uit te voeren, zoals het poetsen van de tanden, aankleden of drinken uit een beker.
- De SMAIS-ULM bevat 22 vragen over dagelijkse activiteiten waarbij de arm, onderarm en hand (bovenste ledemaat) gebruikt worden.

De SMAIS-ULM werd ingevuld door de mensen die deelnamen aan SUNFISH (als ze ten minste 12 jaar oud waren) en door hun verzorgers.



Zie voor meer informatie de brochure '[De MFM en de SMAIS begrijpen in de context van resultaatmetingen bij SMA](#)'.



Hoe werd het SUNFISH-onderzoek opgezet?

Het SUNFISH-onderzoek was een '**dubbelblind**, **placebogecontroleerd** en **gerandomiseerd**' onderzoek:

'**Dubbelblind**' betekent dat noch de onderzoekers noch de mensen die aan het onderzoek deelnamen, wisten welke behandeling elke persoon kreeg.

'**Placebogecontroleerd**' betekent dat mensen die deelnamen ofwel het onderzoeksmiddel (risdiplam) of een 'placebo' kregen. Een placebo ziet er hetzelfde uit als het onderzoeksmiddel, maar bevat geen geneesmiddel.

'**Gerandomiseerd**' betekent dat de mensen die deelnamen door toeval (vergelijkbaar met het opgooien van een munt) in de risdiplam- of placebogroep werden geplaatst. In SUNFISH werden de deelnemers met behulp van een computerprogramma willekeurig in een groep geplaatst.



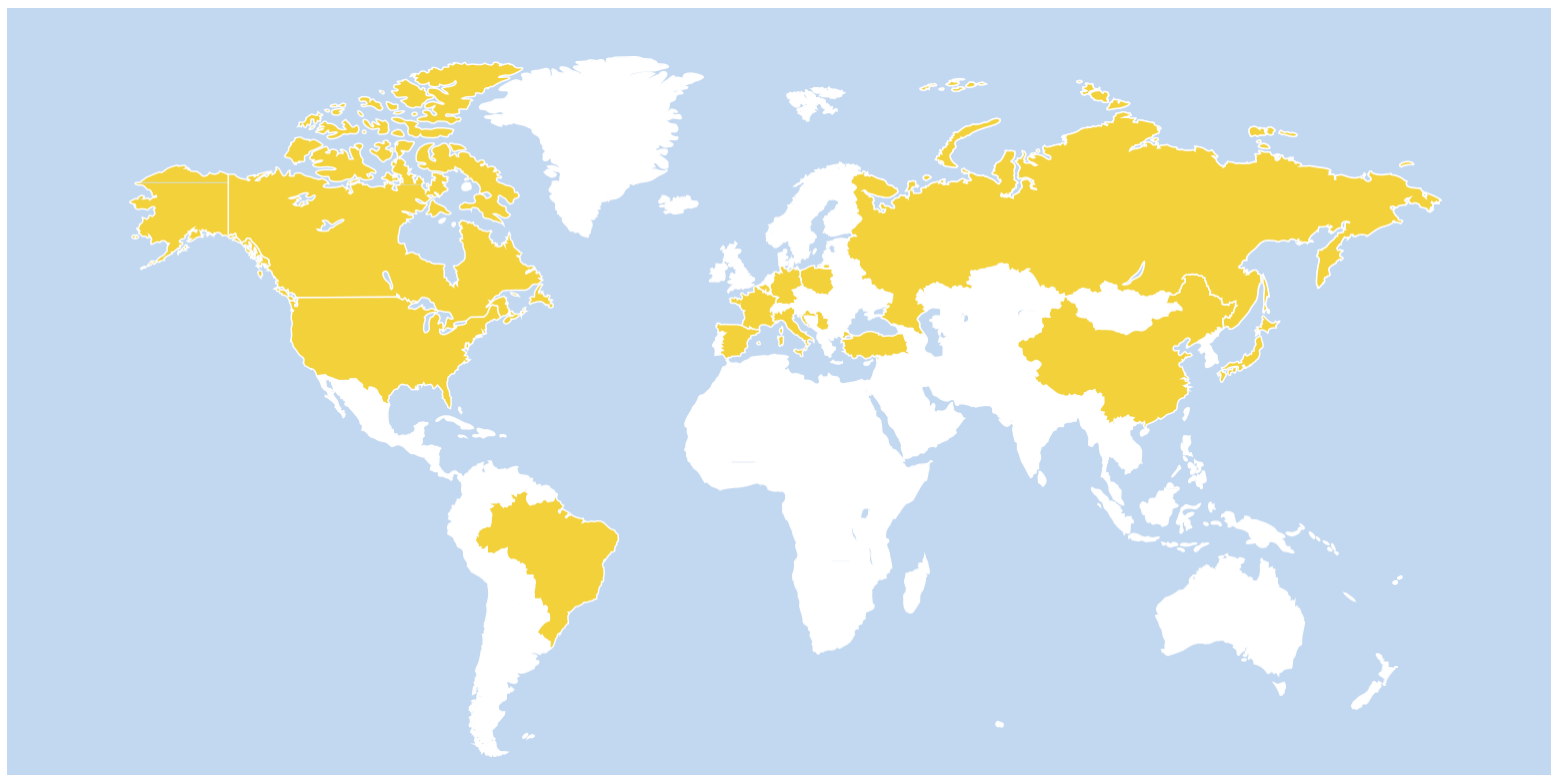
Wanneer en waar werd het onderzoek uitgevoerd?

Het SUNFISH-onderzoek begon in oktober 2016 en eindigde in oktober 2023. Deze samenvatting is geschreven nadat het onderzoek beëindigd was.

SUNFISH was een wereldwijd klinisch onderzoek dat plaatsvond in 43 ziekenhuizen in 15 landen. De kaart hieronder laat zien waar het onderzoek plaatsvond.

De landen die deelnamen aan het SUNFISH-onderzoek waren:

- België
- Brazilië
- Canada
- China
- Kroatië
- Frankrijk
- Duitsland
- Italië
- Japan
- Polen
- Rusland
- Servië
- Spanje
- Turkije
- Verenigde Staten





Wie kon deelnemen aan het onderzoek?

Het SUNFISH-onderzoek omvatte kinderen, jongeren en volwassenen met SMA type 2 of type 3 die tussen de 2 en 25 jaar oud waren op het moment dat ze aan het onderzoek deelnamen.

De belangrijkste vereisten voor deelname aan het onderzoek waren de volgende:

Belangrijkste inclusiecriteria	Belangrijkste exclusiecriteria
<p>Mensen konden deelnemen aan deel 1 als ze:</p> <ul style="list-style-type: none">• SMA type 2 of 3 hadden <p>Mensen konden deelnemen aan deel 2 als ze:</p> <ul style="list-style-type: none">• SMA type 2 of niet-ambulant type 3 hadden (niet-ambulant betekent niet in staat om zonder hulp 10 meter te lopen)• Ten minste 2 punten hadden op item A van de RULM (kan 1 hand of 2 handen naar de mond brengen, maar kan geen beker met een gewicht van 200g naar de mond brengen)• Zelfstandig konden zitten	<p>Mensen konden niet deelnemen aan deel 1 of deel 2 als ze:</p> <ul style="list-style-type: none">• in de afgelopen 3 maanden hadden deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek• Eerder gen- of celtherapie hadden gekregen• Onlangs een noodgeval hadden meegemaakt waarvoor een overnachting in het ziekenhuis nodig was, of een ernstige ziekte hebben gehad waarvan ze nog niet volledig hersteld waren• Onlangs een oogziekte hadden ontwikkeld

Alle details over de inclusie-/exclusiecriteria zijn te vinden op:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685>.



Wat is er gebeurd tijdens deel 1 van SUNFISH?

Verschillende groepen mensen werden gerandomiseerd om verschillende doses risdiplam of placebo te krijgen.

Het onderzoeksmiddel (risdiplam of placebo) werd gedurende 12 weken eenmaal daags ingenomen.

Na de eerste 12 weken begonnen de mensen die placebo kregen risdiplam te krijgen.

Toen de dosis voor gebruik in deel 2 was bepaald, kreeg iedereen risdiplam in de gekozen dosis totdat het onderzoek was voltooid. Dit was de **open-label** fase van het onderzoek.

‘Open label’ betekent dat zowel de onderzoekers als de deelnemers wisten welk geneesmiddel werd gegeven.



Er hebben 51 mensen deelgenomen aan deel 1 van SUNFISH



47% (24 van de 51 mensen)
waren mannen



53% (27 van de 51 mensen)
waren vrouwen

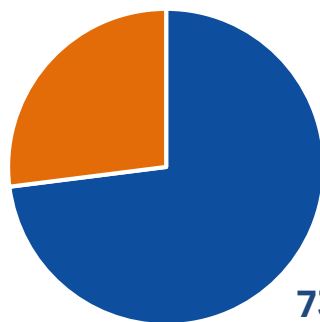


De mensen waren tussen
de 2 en 24 jaar oud

7

De gemiddelde leeftijd bij
inschrijving was 7 jaar

27 %
(14 van de 51
mensen)
SMA type 3



73%
(37 van de 51 mensen)
had SMA type 2



57% (29 van de 51) had
scoliose (een kromming
van de wervelkolom)
aan het begin van het
onderzoek



Wat waren de belangrijkste resultaten van deel 1 van SUNFISH?

Het belangrijkste doel (primair eindpunt) van deel 1 van SUNFISH was om te bepalen wat de aanbevolen dosis risdiplam zou zijn voor de behandeling van mensen met SMA type 2 of type 3.

Mensen die deelnamen aan deel 1 kregen verschillende doses risdiplam. De aanbevolen dosis werd bepaald nadat iedereen die deelnam ten minste 12 weken met risdiplam was behandeld.

Onderzoekers keken naar de resultaten voor de verschillende doses risdiplam die in deel 1 werden gebruikt.

De meest geschikte dosis werd gekozen en deze werd gebruikt in deel 2 van SUNFISH.

Zodra de dosis voor deel 2 was gekozen, schakelde iedereen die deelnam aan deel 1 van SUNFISH over op dezelfde dosis risdiplam totdat het onderzoek was afgelopen.

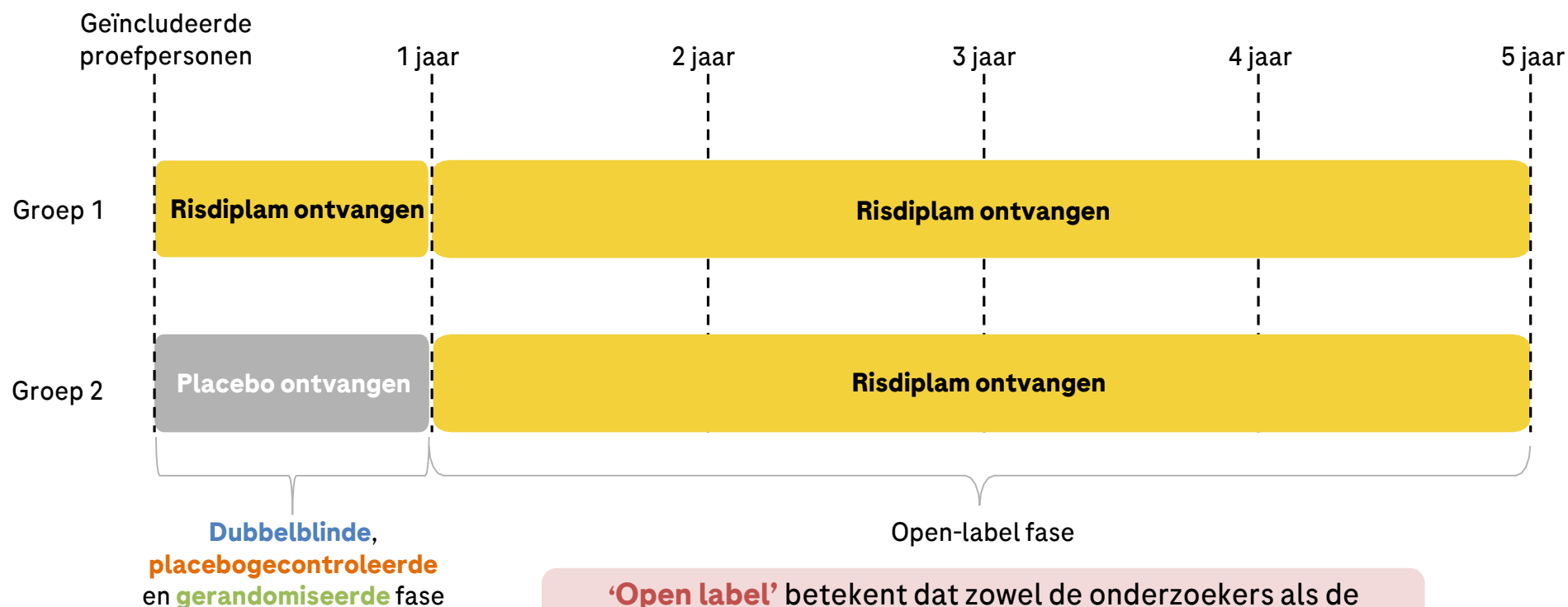


Wat is er gebeurd tijdens deel 2 van SUNFISH?

Tijdens deel 2 van SUNFISH werden mensen willekeurig geselecteerd om risdiplam of placebo te krijgen. Voor elke twee mensen die risdiplam kregen, kreeg één persoon een placebo. Dit was de **dubbelblinde**, **placebogecontroleerde** en **gerandomiseerde** fase.

Risdiplam of placebo werd gedurende 1 jaar eenmaal daags ingenomen.

Na 1 jaar werden mensen die een placebo kregen, overgeschakeld op risdiplam. Daarna kreeg iedereen risdiplam tot het einde van het onderzoek. Dit was de **open-label** fase van het onderzoek.



‘Open label’ betekent dat zowel de onderzoekers als de deelnemers wisten welk onderzoeksmiddel werd gegeven.



Er hebben 180 mensen deelgenomen aan deel 2 van SUNFISH



49% (89 van de 180 mensen)
waren mannen



51% (91 van de 180 mensen)
waren vrouwen

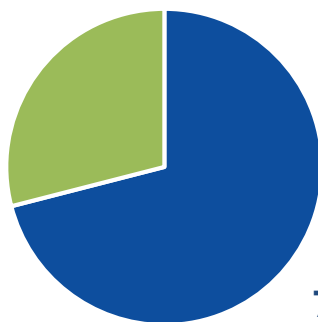


Mensen waren tussen
de 2 en 25 jaar oud



De gemiddelde leeftijd bij
inschrijving was 9 jaar

29%
(128 van de 180 mensen)
hadden niet-ambulante
SMA type 3



71%
(128 van de 180
mensen)
had SMA type 2



67% (120 van de 180 mensen)
had scoliose aan het begin
van het onderzoek

32% (57 van de 180 mensen)
had een kromming groter
dan een hoek van 40 graden



Wat waren de belangrijkste resultaten van deel 2 van SUNFISH?

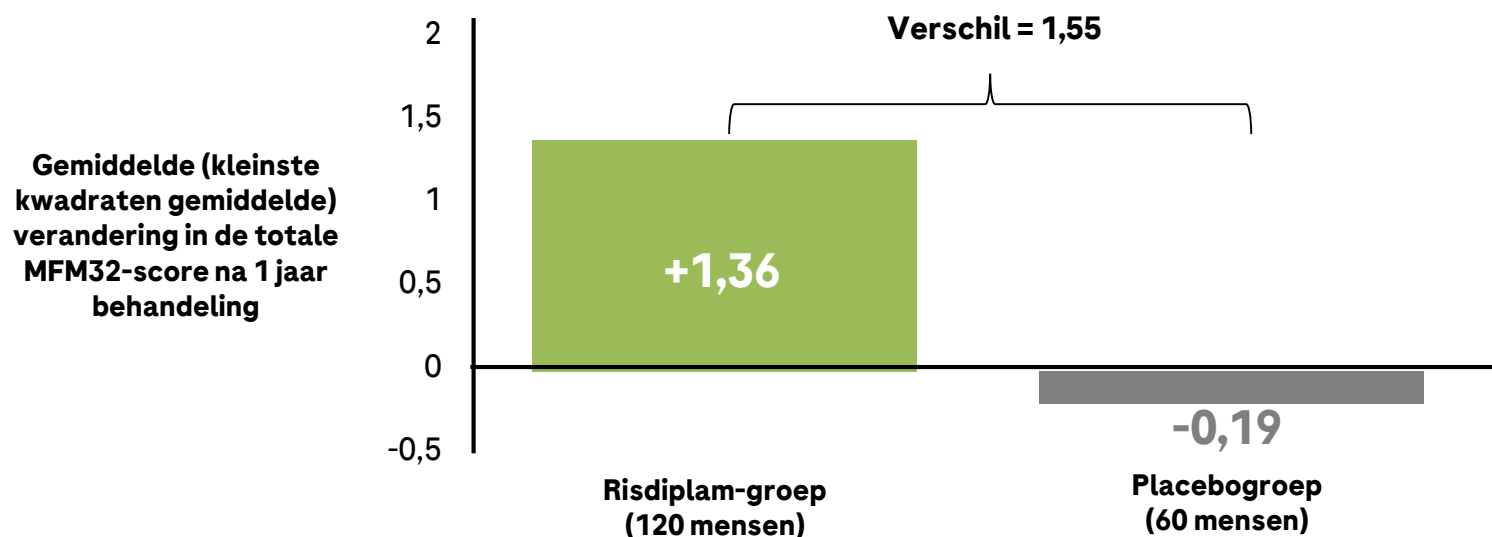
Het belangrijkste doel (primair eindpunt) van deel 2 van SUNFISH was het onderzoeken van de werkzaamheid van risdiplam (d.w.z. hoe goed risdiplam werkt).

Onderzoekers keken naar de resultaten nadat alle mensen die deelnamen aan het onderzoek 1 jaar behandeling hadden gehad.

Van elke deelnemer werd de functionele vaardigheid gemeten met behulp van de MFM32-beoordelingsschaal aan het begin van het onderzoek en na 1 jaar behandeling met risdiplam of placebo.

Na 1 jaar was de gemiddelde (kleinste kwadraten gemiddelde: een standaardmethode voor het maken van een curve op een reeks punten) verandering in de totale MFM32-score vanaf het begin van het onderzoek **+1,36 punten bij mensen die risdiplam kregen** en **-0,19 punten bij mensen die placebo kregen**.

Het verschil tussen de risdiplam- en placebogroepen was 1,55 punten.



Mensen die behandeld werden met risdiplam hadden een significante verbetering van hun functionele vaardigheid gemeten met de MFM32 in vergelijking met mensen die geen risdiplam gebruikten

ALGEMENE
INFORMATIE
OVER DIT
ONDERZOEK

WIE NAM DEEL
AAN DIT
ONDERZOEK?

WAT IS ER
GEBEURD
TIJDENS DEEL 1
VAN SUNFISH?

WAT IS ER
GEBEURD TIJDENS
DEEL 2 VAN
SUNFISH?

WAT WAREN DE
BIJWERKINGEN?

HOE HEEFT DIT
ONDERZOEK HET
WETENSCHAPPELIJK
ONDERZOEK
GEHOLPEN?

AANVULLENDE
INFORMATIE



Er zijn eerder samenvattingen gemaakt met de volledige resultaten van SUNFISH na 1 jaar en 2 jaar behandeling.

Klik [hier](#) voor de volledige resultaten na 1 jaar behandeling.

Klik [hier](#) voor de volledige resultaten na 2 jaar behandeling.



Informatie over bijwerkingen is nu beschikbaar voor mensen in SUNFISH die tot 5 jaar met risdiplam werden behandeld

Het onderzoek is nu afgerond aangezien de laatste persoon die deelnam aan SUNFISH 5 jaar aan het onderzoek heeft deelgenomen.

Er zijn veiligheidsgegevens beschikbaar van 51 mensen in deel 1 van SUNFISH en van 179 mensen in deel 2 van SUNFISH. Deze mensen zijn maximaal 5 jaar met risdiplam behandeld.

De bijwerkingen die gemeld zijn tijdens het SUNFISH-onderzoek staan op de volgende pagina's.

Bijwerkingen zijn medische problemen (zoals duizeligheid of zich ziek voelen) die zich voordoen tijdens het onderzoek.

Niet alle bijwerkingen houden verband met het onderzoeksmiddel, sommige treden toevallig op. Onderzoekers melden alle medische problemen die mensen tijdens het onderzoek hebben aan Roche, zodat ze kunnen zoeken naar patronen bij alle deelnemers.

Het is belangrijk om te weten dat:

- Niet alle mensen die aan het onderzoek deelnemen, kregen alle bijwerkingen.
- Bijwerkingen kunnen licht tot zeer ernstig zijn en kunnen verschillen van persoon tot persoon.
- Het is belangrijk om te weten dat de bijwerkingen die we hieronder opnoemen bij dit ene onderzoek horen. Daarom kunnen de bijwerkingen die hier worden getoond, verschillen van de bijwerkingen die in andere onderzoeken zijn gezien, of van de bijwerkingen die op de bijsluiter van het geneesmiddel staan.

De ernstige en vaak voorkomende bijwerkingen worden in de volgende rubrieken opgesomd.



Wat waren de ernstige bijwerkingen in deel 1 van SUNFISH gedurende 5 jaar behandeling?

Een bijwerking wordt als 'ernstig' beschouwd als deze levensbedreigend is, zorg in het ziekenhuis vereist of blijvende problemen veroorzaakt.

Niet alle gemelde ernstige bijwerkingen houden verband met het onderzoeksmiddel.

In deel 1 van SUNFISH werden geen ernstige bijwerkingen gemeld waarvan de onderzoekers dachten dat ze verband hielden met het gebruik van risdiplam.

Er werden echter andere ernstige bijwerkingen gemeld door 17 mensen in deel 1 van SUNFISH.

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen die geen verband hielden met risdiplam worden hier vermeld.

Elk van deze bijwerkingen werd gemeld bij ten minste twee mensen.

Vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen die geen verband hielden met risdiplam <i>Gemeld bij ten minste twee mensen</i>	Welk percentage mensen meldde deze bijwerking?
Infectie van de luchtzakjes in de longen (<i>pneumonie</i>)	10% (5 van de 51 mensen)
Gebroken been (<i>femurfractuur</i>)	4% (2 van de 51 mensen)

Als een deelnemer dezelfde bijwerking meer dan één keer tijdens het onderzoek meldde, wordt deze slechts één keer geteld.



Wat waren de niet-ernstige bijwerkingen in deel 1 van SUNFISH gedurende 5 jaar behandeling?

Niet-ernstige bijwerkingen zijn alle medische problemen (zoals zich duizelig of ziek voelen) die zich tijdens het onderzoek voordoen. Ze houden niet allemaal verband met het onderzoeksmiddel.

Hieronder worden de vaakst voorkomende niet-ernstige bijwerkingen in deel 1 van SUNFISH vermeld.

Elk van deze bijwerkingen werd gemeld bij ten minste 10 mensen.

Er werd door de onderzoekers niet gedacht dat deze niet-ernstige bijwerkingen allemaal verband hielden met risdiplam.

Vaakst voorkomende niet-ernstige bijwerkingen die bij ten minste 10 mensen werden gemeld	Welk percentage mensen meldde deze bijwerking?
Koorts (pyrexie)	65% (33 van de 51 mensen)
Ziek zijn (braken)	39% (20 van de 51 mensen)
Hoesten	37% (19 van de 51 mensen)
Infectie in de neus, keel en luchtwegen (infectie van de bovenste luchtwegen)	35% (18 van de 51 mensen)
Ontsteking van de neus en keel (nasofaryngitis)	31% (16 van de 51 mensen)
COVID-19 Infectie of ontsteking van de maag en darmen (gastro-enteritis)	27% (14 van de 51 mensen)
Pijn in de mond of keel (orofaryngeale pijn)	25% (13 van de 51 mensen)
Griep (influenza)	24% (12 van de 51 mensen)
Hoofdpijn	20% (10 van de 51 mensen)





Wat waren de niet-ernstige bijwerkingen in deel 1 van SUNFISH die verband hielden met risdiplam gedurende 5 jaar behandeling?

In deel 1 van SUNFISH heeft 25% (13 van de 51) van de mensen niet-ernstige bijwerkingen gemeld. Hun artsen meldden deze bijwerkingen als verband houdend met de behandeling met risdiplam.

De vaakst voorkomende niet-ernstige bijwerkingen die verband hielden met het gebruik van risdiplam staan hier vermeld.

Elk van deze bijwerkingen werd gemeld bij ten minste twee mensen.

Vaakst voorkomende niet-ernstige bijwerkingen die verband hielden met het gebruik van risdiplam <i>Gemeld bij ten minste twee mensen</i>	Welk percentage mensen meldde deze bijwerking?
Huiduitslag	6% (3 van de 51 mensen)
Buikpijn	4% (2 van de 51 mensen)



Wat waren de ernstige bijwerkingen in deel 2 van SUNFISH gedurende 5 jaar behandeling?

Er werden ernstige bijwerkingen gemeld bij 38% (68 van de 179) van de mensen in deel 2 van SUNFISH.

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen staan hier vermeld.

Elk van deze bijwerkingen werd gemeld bij ten minste twee mensen.

Er werd door de onderzoekers niet gedacht dat deze bijwerkingen allemaal verband hielden met risdiplam.

Vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen <i>Gemeld bij ten minste twee mensen</i>	Welk percentage mensen meldde deze bijwerking?
Infectie van de luchtzakjes in de longen (pneumonie)	11% (19 van de 179 mensen)
Infectie in de neus, keel en luchtwegen (infectie van de bovenste luchtwegen) Koorts (pyrexie)	3% (5 van de 179 mensen)
Infectie of ontsteking van de maag en darmen (gastro-enteritis) Griep (influenza) Gebroken been (femurfractuur)	2% (4 van de 179 mensen)
Rugpijn	2% (3 van de 179 mensen)
Inklappen van een long (atelectase) Moeite met ademen (ademhalingsstoornis) Dehydratie (uitdroging) Nierstenen (nephrolithiasis) Constipatie Ontsteking van de maag (gastritis) Ziek zijn (braken) Bacteriën in het bloed (bacteriëmie) Infectie van de luchtwegen in de longen (bronchitis) COVID-19 Borstontsteking (infectie van de onderste luchtwegen) Virale borstontsteking (infectie van de lagere luchtwegen veroorzaakt door een virus) Infectie van de luchtzakjes in de longen veroorzaakt door het inademen van voedsel of vloeistoffen (aspiratiepneumonie) Infectie in de neus, keel en luchtwegen (infectie van de luchtwegen) Virale infectie in de neus, keel en luchtwegen (virale infectie van de bovenste luchtwegen)	1% (2 van de 179 mensen)



Wat waren de ernstige bijwerkingen in deel 2 van SUNFISH die verband hielden met risdiplam gedurende 5 jaar behandeling?

In deel 2 van SUNFISH werden 13 ernstige bijwerkingen gemeld bij twee mensen van hetzelfde onderzoekscentrum, waarvan de artsen dachten dat ze verband hielden met risdiplam.

Deze bijwerkingen werden elk bij één persoon gemeld:

- Infectie van de luchtzakjes in de longen (pneumonie)
- Lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie)
- Infectie van de maag en darmen (gastro-enteritis)
- Infectie van de neus, keel of sinussen (infectie van de bovenste luchtwegen)
- Infectie van de luchtwegen in de longen (bronchitis)
- Zwelling en vernauwing van de luchtwegen (astma)
- Bloeding in het spijsverteringskanaal (gastro-intestinale bloeding)
- Ontsteking van de maag (gastritis)
- Er wordt te veel zuur geproduceerd in het lichaam (metabole acidose)



Wat waren de niet-ernstige bijwerkingen in deel 2 van SUNFISH gedurende 5 jaar behandeling?

Er werden niet-ernstige bijwerkingen gemeld bij 99% (177 van de 179) van de mensen.

De vaakst voorkomende niet-ernstige bijwerkingen staan hier vermeld.

Elk van deze bijwerkingen werd gemeld bij ten minste 15 mensen.

Er werd door de onderzoekers niet gedacht dat deze bijwerkingen allemaal verband hielden met risdiplam.

Vaakst voorkomende niet-ernstige bijwerkingen <i>Gemeld bij ten minste 15 mensen</i>	Welk percentage mensen meldde deze bijwerking?
Infectie in de neus, keel en luchtwegen (infectie van de bovenste luchtwegen)	42% (75 van de 179 mensen)
Ontsteking van de neus en keel (nasofaryngitis)	41% (73 van de 179 mensen)
Koorts (pyrexie)	34% (61 van de 179 mensen)
COVID-19	33% (59 van de 179 mensen)
Hoofdpijn	26% (47 van de 179 mensen)
Ziek zijn (braken)	26% (46 van de 179 mensen)
Diarree	25% (45 van de 179 mensen)
Hoesten	20% (36 van de 179 mensen)
Buikgriep (gastro-enteritis) Infectie van de luchtzakjes in de longen (pneumonie)	16% (29 van de 179 mensen)



Wat waren de niet-ernstige bijwerkingen in deel 2 van SUNFISH die verband hielden met risdiplam gedurende 5 jaar behandeling?

Niet-ernstige bijwerkingen die verband hielden met het gebruik van risdiplam werden gemeld bij 21 % (37 van de 179) van de mensen.

De vaakst voorkomende niet-ernstige bijwerkingen die verband hielden met risdiplam staan hier vermeld.

Deze bijwerkingen werden elk bij ten minste twee mensen gemeld.

Niet-ernstige bijwerkingen <i>die bij ten minste twee mensen werden gemeld</i>	Welk percentage mensen meldde deze bijwerking?
Bloed in de urine (hematurie)	6% (10 van de 179 mensen)
Infectie in de neus, keel en luchtwegen (infectie van de bovenste luchtwegen)	5% (9 van de 179 mensen)
Diarree	3% (6 van de 179 mensen)
Het stollen van het bloed duurt langer dan gewoonlijk (geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd)	2% (4 van de 179 mensen)
Zich ziek voelen (misselijkheid) Mondulceratie Hoofdpijn	2% (3 van de 179 mensen)
Pijn in de bovenbuik Infectie van de luchtzakjes in de longen (pneumonie) Blaren Huiduitslag Huiduitslag met een vlak, rood gebied op de huid dat bedekt is met kleine bultjes (maculopapulaire uitslag) Abnormale leverfunctietest Een bloedingsstoornis (coagulopathie) Extra vet in de lever (hepatische steatose) Koorts (pyrexie)	1% (2 van de 179 mensen)





Hoe heeft dit onderzoek mensen met SMA en onderzoekers geholpen?

Voor een gezondheidsaandoening als SMA waarvoor er nog medische tekortkomingen en onvervulde medische behoeften zijn, is het onderzoek naar mogelijke nieuwe geneesmiddelen en verschillende toedieningswijzen (zoals risdiplam als de enige goedgekeurde orale behandeling voor SMA) belangrijk om de resultaten en de zorg voor patiënten te verbeteren.

Voortbouwend op eerder onderzoek hebben de onderzoeksresultaten van SUNFISH onderzoekers en mensen met SMA een beter inzicht gegeven in de effecten van risdiplam bij mensen met SMA type 2 en type 3.

Er lopen nog onderzoeken met risdiplam en er zijn nog andere onderzoeken gepland.

De resultaten stelden het sponsorende bedrijf (Roche) in staat om risdiplam in te dienen voor wettelijke goedkeuring door gezondheidsinstanties om deze behandeling beschikbaar te maken voor mensen met SMA type 2 of type 3 over de hele wereld.

Risdiplam is goedgekeurd door de Amerikaanse Food & Drug Administration voor de behandeling van SMA bij volwassenen en kinderen.

Risdiplam is goedgekeurd door de Europese Commissie voor de behandeling van SMA bij mensen met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 of met één tot vier kopieën van het *SMN2*-gen.

Deze samenvatting omvatte de veiligheidsresultaten van het hele SUNFISH-onderzoek. Personen zijn tot 5 jaar met risdiplam behandeld.

Deze resultaten zijn belangrijk om het veiligheidsprofiel van risdiplam tot 5 jaar te bevestigen.

Een enkel onderzoek kan ons nooit alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Praat altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.





Aanvullende informatie

Hoe verschilt het SUNFISH-onderzoek van het FIREFISH-onderzoek?



FIREFISH werd uitgevoerd om inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid van risdiplam bij zuigelingen met SMA type 1 die tussen 1 en 7 maanden oud waren op het moment dat ze aan het onderzoek begonnen.



SUNFISH werd uitgevoerd om inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid van risdiplam bij kinderen, tieners en volwassenen met SMA type 2 of type 3 die tussen de 2 en 25 jaar oud waren op het moment dat ze aan het onderzoek begonnen.

Het FIREFISH-onderzoek was anders opgezet dan het SUNFISH-onderzoek

- Het hele FIREFISH-onderzoek was 'open label', wat betekent dat alle zuigelingen die aan het onderzoek deelnamen risdiplam kregen en dat alle deelnemers (of verzorgers) en onderzoekers wisten welke behandeling ze kregen.
- In het eerste jaar van het SUNFISH-onderzoek werd risdiplam vergeleken met een placebo ('placebogecontroleerd'). De volgende 4 jaar van het SUNFISH-onderzoek was 'open label'.

Zonder behandeling zouden de meeste zuigelingen met SMA type 1 niet langer dan 2 jaar leven of permanente ademhalingsondersteuning nodig hebben. Daarom zou het onethisch zijn geweest om een placebo te geven aan zuigelingen die deelnamen aan FIREFISH.

De gegevens van FIREFISH en SUNFISH worden verschillend gepresenteerd

In FIREFISH kregen de meeste zuigelingen in deel 1 en deel 2 risdiplam in dezelfde dosis en gedurende dezelfde tijd. Daarom kunnen de resultaten van deze zuigelingen gecombineerd en samen gepresenteerd worden.

In deel 1 van SUNFISH kunnen de resultaten van deel 2 niet gecombineerd worden omdat de onderzoekspopulaties verschillend waren. Mensen die konden lopen, mochten deelnemen aan deel 1, terwijl deel 2 alleen mensen omvatte die niet konden lopen.



Aanvullende informatie

Waar kan ik meer informatie vinden?

Op de onderstaande websites kunt u meer informatie vinden over dit onderzoek:

- <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>

Het protocolnummer voor dit onderzoek is: BP39055

De ClinicalTrials.gov-identificatie voor dit onderzoek is:
NCT02908685

Het EudraCT-nummer voor dit onderzoek is: 2016-000750-35

Er zijn eerdere documenten gemaakt met een samenvatting van de resultaten van deel 1 en 2 van het SUNFISH-onderzoek nadat de deelnemers gedurende 1 en 2 jaar behandeld waren:

- Voor de resultaten na 1 jaar klikt u [hier](#) om de samenvatting van 2020 te bekijken.
- Voor de resultaten na 2 jaar, klikt [hier](#) om de samenvatting van 2022 te bekijken.

Als u of uw kind aan dit onderzoek heeft deelgenomen en vragen heeft over de resultaten, neem dan contact op met uw arts of ander medisch personeel van uw onderzoekscentrum.

Als u nog vragen hebt, neem dan contact op met een vertegenwoordiger van uw lokale Roche-kantoor.

De volledige titel van de studie is: Een tweedelige, naadloze, multicenter, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheid van RO7034067 te onderzoeken bij proefpersonen met spinale spieratrofie type 2 en 3.

Het onderzoek staat bekend als 'SUNFISH'.

Adres van de opdrachtgever van het onderzoek:

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