ForPatients
by Roche

Spinale Muskelatrophie (SMA)

Eine Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik von Risdiplam bei Erwachsenen und Kindern mit spinaler Muskelatrophie

A study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of risdiplam in adult and paediatric patients with spinal muscular atrophy

Trial Status	Trial Runs In	Trial Identifier
Abgeschlossen	9 Countries	NCT03032172 2016-004184-39 2023-506739-14-00 BP39054

Die nachstehenden Informationen zu Klinischen Studien stammen von öffentlichen Registern wie ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu und ISRCTN.com. Weitere patientenfreundliche (laienverständliche) Inhalte wurden von Roche erstellt, um das Verständnis zu erleichtern.

Official Title:

An open-label study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics/pharmacodynamics of risdiplam (RO7034067) in adult and paediatric patients with spinal muscular atrophy

Trial Summary:

This is a multi-center, exploratory, non-comparative, and open-label study to investigate the safety, tolerability, PK, and PK/PD relationship of risdiplam in adults, children and infants with Spinal Muscular Atrophy (SMA) previously enrolled in Study BP29420 (Moonfish) with the splicing modifier RO6885247 or previously treated with nusinersen, olesoxime or AVXS-101.

Hoffmann-La Roche	Phase 2
Sponsor	Phase

NCT03032172 2016-004184-39 2023-506739-14-00 BP39054
Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

Gender	Age	Healthy Volunteers
All	# 6 Months & # 60 Years	No

1. Warum ist diese Studie erforderlich?

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene genetische Krankheit, die zu Schwäche und Schwund (Atrophie) der für die Bewegung benötigten Muskeln führt. Sie entsteht durch den Verlust bestimmter spezialisierter Nervenzellen, den sogenannten „Motoneuronen", die Signale vom Gehirn an die Muskeln weiterleiten und so Bewegung ermöglichen. Die Ursache von SMA ist eine strukturelle Veränderung in einer Region eines bestimmten Gens, das sogenannte „Survival of Motor Neuron" [Überleben von Motoneuronen] (SMN). Ein normal funktionierendes SMN-Gen gibt Anweisungen für die Bildung von SMN-Proteinen. Bei Menschen mit SMA ist die Funktion der speziellen Nervenzellen, die Bewegung ermöglichen, aufgrund des Mangels an normalem SMN-Protein beeinträchtigt.

In dieser Studie wird das Medikament Risdiplam (RO7034067) untersucht. Es ist das erste Medikament zur Behandlung von SMA, das über den Mund eingenommen werden kann. Risdiplam ist zur Anwendung bei Patienten mit SMA zugelassen, gilt jedoch für die Zwecke dieser Studie als Studienmedikament.

Das Ziel dieser Studie ist es, bei Menschen, die SMA haben und andere SMA-Medikamente erhalten haben, die Sicherheit von Risdiplam zu untersuchen, um zu verstehen, wie Risdiplam im Körper verarbeitet wird und in verschiedene Körperteile gelangt, wie sich der Körper verändert und wie er es wieder abbaut.

2. Wer kann an der Studie teilnehmen?

An dieser Studie nehmen Menschen mit SMA im Alter zwischen 6 Monaten und 60 Jahren teil. An dieser Studie konnten Menschen teilnehmen, die zuvor an der Studie BP39420 (Moonfish) teilgenommen haben oder zuvor mit anderen SMA-Medikamenten behandelt wurden: nur mit Nusinersen (SPINRAZA), nur mit AVXS-101 (ZOLGENSMA) oder nur mit Olesoxim.

Menschen mit einer anderen schweren Krankheit oder Menschen, die zuvor im Prüfplan festgelegte Medikamente erhalten haben, konnten nicht an dieser Studie teilnehmen.

Auch schwangere oder stillende Frauen durften nicht an der Studie teilnehmen.

3. Wie läuft diese Studie ab?

Menschen mit SMA wurden voruntersucht, um festzustellen, ob sie an der Studie teilnehmen konnten. Die Voruntersuchung fand etwa 28 Tage vor dem Beginn der Behandlung statt.

Alle in diese Studie aufgenommenen Patienten erhalten eine tägliche Dosis Risdiplam als flüssiges Medikament zum Einnehmen. Die Dosierung von Risdiplam richtet sich nach dem jeweiligen Körpergewicht der Teilnehmenden. Die Teilnehmenden erhielten Risdiplam zunächst für 2 Jahre. Nach diesen 2 Jahren konnten sie Risdiplam im Verlängerungsabschnitt dieser Studie weiterhin für die nächsten 3 Jahre erhalten.

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

Bei den Teilnehmenden werden regelmäßig Bluttests und -untersuchungen durchgeführt und sie werden während der gesamten Studie auf unerwünschte Wirkungen hin beobachtet.

Dies ist eine sogenannte unverblindete Studie. Das bedeutet, dass alle Beteiligten, einschließlich der Teilnehmenden und des Studienarztes, wissen, welche Studienbehandlung die Teilnehmenden erhalten.

Im Laufe dieser Studie nahmen die Teilnehmenden beim Studienarzt 4 Termine im 1. Monat und danach alle 3 Monate wahr. Der Studienarzt untersucht, wie gut die Behandlung wirkt und welche unerwünschten Wirkungen bei den Teilnehmenden eventuell auftreten. Die Teilnehmenden werden 30 Tage nach dem Ende der Studienbehandlung vom Studienarzt zur Nachbeobachtung angerufen, um zu überprüfen, wie es ihnen geht. Es werden nur diejenigen Teilnehmenden zur Nachbeobachtung angerufen, welche die Behandlung mit Risdiplam abbrechen. Die Gesamtdauer der Studienteilnahme beträgt etwa 5 Jahre. Wenn die Teilnehmenden möchten, haben sie das Recht, die Studienbehandlung abzubrechen und die Studie jederzeit zu verlassen.

4. Was sind die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie?

Dies sind die wichtigsten Ergebnisse, die in der Studie gemessen wurden, um festzustellen, ob das Medikament wie erwartet wirkt:

- Die Anzahl der Teilnehmenden mit unerwünschten Wirkungen und die Schwere der unerwünschten Wirkungen – wird vom Beginn der Studienbehandlung bis zu 5 Jahre lang beurteilt.
- Wie gut der Körper Risdiplam verarbeitet – wurde bis zu 2 Jahre lang beurteilt.

In der Studie wurden zusätzlich Daten zu Veränderungen des SMN-Proteinspiegels im Blut gesammelt, der ab Beginn der Studie bis zu 2 Jahre lang gemessen wurde.

5. Sind mit der Teilnahme an dieser Studie Risiken oder Nutzen verbunden?

Die Teilnahme an der Studie kann, muss aber nicht dazu führen, dass sich die Teilnehmenden besser fühlen. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden jedoch möglicherweise in Zukunft anderen Personen mit ähnlichen Erkrankungen helfen.

Die Studie birgt einige Risiken für die Teilnehmenden. Diese Risiken sind jedoch im Allgemeinen nicht größer als die einer routinemäßigen medizinischen Versorgung oder eines natürlichen Fortschreitens der SMA. Menschen, die an einer Teilnahme interessiert waren, wurden über die Risiken und den Nutzen sowie über alle zusätzlichen Verfahren, Tests oder Untersuchungen informiert, die möglicherweise bei ihnen durchgeführt werden. Alle Einzelheiten der Studie wurden in einer Patienteninformation und Einwilligungserklärung beschrieben. Dazu gehörten Informationen über mögliche Wirkungen sowie andere Behandlungsmöglichkeiten.

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

Risiken von Risdiplam Bei den Teilnehmenden können unerwünschte Wirkungen durch die in dieser Studie angewendeten Medikamente auftreten. Diese unerwünschten Wirkungen können leicht bis schwer sein und sich von Person zu Person unterscheiden. In dieser Studie werden die Teilnehmenden regelmäßig untersucht, um zu überprüfen, ob unerwünschte Wirkungen auftreten.

Die Teilnehmenden wurden über die bekannten unerwünschten Wirkungen von Risdiplam sowie über mögliche unerwünschte Wirkungen informiert, die auf Studien mit Menschen und im Labor oder Kenntnissen über ähnliche Medikamente beruhen. Bekannte unerwünschte Wirkungen sind u. a. Erkältung, laufende Nase, Kopfschmerzen, häufiger wässriger Stuhl (Durchfall), Erbrechen und Ausschlag.

Risdiplam wird in flüssiger Form zum Einnehmen über den Mund verabreicht.

Das Studienmedikament kann ungeborenen Kindern schaden. Frauen und Männer müssen Maßnahmen ergreifen, um zu verhindern, dass ein ungeborenes Kind der Studienbehandlung ausgesetzt wird.

Inclusion Criteria:

- Confirmed diagnosis of 5q-autosomal recessive SMA
- Previous enrollment in Study BP29420 (Moonfish) with the splicing modifier RO6885247 or previous treatment with any of the following: 1.) Nusinersen (defined as having received >= 4 doses of nusinersen, provided that the last dose was received >= 90 days prior to screening) or 2.) Olesoxime (provided that the last dose was received <= 12 months and >= 90 days prior to screening) or 3.) AVXS-101 (provided that the time of treatment was >= 12 months prior to screening)
- Adequately recovered from any acute illness at the time of screening and considered well enough to participate in the opinion of the Investigator
- For women of childbearing potential: negative blood pregnancy test at screening, agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive measures, and agreement to refrain from donating eggs for at least 28 days after the final dose of study drug
- For men: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive measures and agreement to refrain from donating sperm
- For participants aged 2 years or younger at screening: 1.) Parent or caregiver of participant is willing to consider nasogastric, naso-jejunal or gastrostomy tube placement, as recommended by the Investigator, during the study to maintain safe hydration, nutrition and treatment delivery; 2.) Parent or caregiver of participant is willing to consider the use of non-invasive ventilation, as recommended by the Investigator during the study

Exclusion Criteria:

- Inability to meet study requirements
- Concomitant participation in any investigational drug or device study
- Previous participation in any investigational drug or device study within 90 days prior to screening, or 5 half-lives of the drug, whichever is longer with the exception of studies of olesoxime, AVXS-101, or nusinersen
- Any history of gene or cell therapy, with the exception of AVXS-101

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd

- Unstable gastrointestinal, renal, hepatic, endocrine, or cardiovascular system diseases as considered to be clinically significant by the Investigator
- Inadequate venous or capillary blood access for the study procedures, in the opinion of the Investigator
- For patients aged < 2 years, hospitalization for a pulmonary event within 2 months prior to screening and pulmonary function not fully recovered at the time of screening
- Lactating women
- Suspicion of regular consumption of drugs of abuse
- For adults and adolescents only, positive urine test for drugs of abuse or alcohol at screening or Day -1 visit
- Presence of clinically significant electrocardiogram (ECG) abnormalities before study drug administration from average of triplicate measurement or cardiovascular disease
- History of malignancy if not considered cured
- For participants aged > 6 years, significant risk for suicidal behavior, in the opinion of the Investigator as assessed by the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
- Any major illness within one month before the screening examination or any febrile illness within one week prior to screening and up to first dose administration
- Recently initiated treatment for spinal muscular atrophy (within <6 weeks prior to enrollment) with oral salbutamol or another beta 2-adrenergic agonist taken orally
- Any prior use of chloroquine, hydroxychloroquine, retigabin, vigabatrin or thioridazine, is not allowed
- Ascertained or presumptive hypersensitivity (e.g., anaphylactic reaction) to risdiplam or to the constituents of its formulation
- Concomitant disease or condition that could interfere with, or treatment of which might interfere with, the conduct of the study, or that would, in the opinion of the Investigator, pose an unacceptable risk to the participant in this study
- Recent history (less than one year) of ophthalmological diseases
- Any prior use of an inhibitor or inducer of FMO1 or FMO3 taken within 2 weeks (or within 5 elimination half-lives, whichever is longer) prior to dosing

© 2022 F. Hoffmann-La Roche Ltd