

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spinraza 12 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 5 ml zawiera sól sodową nusinersenu w ilości odpowiadającej 12 mg nusinersenu. Każdy mililitr zawiera 2,4 mg nusinersenu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty i bezbarwny roztwór o pH wynoszącym około 7,2.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Spinraza jest wskazany do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni 5q.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Spinraza może zlecać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w zakresie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (SMA, ang. spinal muscular atrophy).

Decyzję o podjęciu leczenia należy oprzeć na indywidualnej ocenie przez eksperta spodziewanych korzyści z terapii u określonego pacjenta w stosunku do ryzyka zastosowania produktu Spinraza. Pacjenci urodzeni już z ciężką hipotonią oraz niewydolnością oddechową, u których nie przeprowadzono badań produktu Spinraza, mogą nie doświadczyć znaczącej poprawy klinicznej ze względu na poważny niedobór białka przeżycia neuronów ruchowych (SMN, ang. *survival motor neuron*).

Dawkowanie

Zalecana dawka to 12 mg (5 ml) na podanie.

Leczenie produktem Spinraza należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej po rozpoznaniu, podając 4 dawki nasycające w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące.

Czas trwania leczenia

Brak danych dotyczących długotrwałej skuteczności tego produktu. Należy regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia i rozważyć ją indywidualnie, stosownie do stanu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie.

Opóźnienie lub pominięcie podania dawki

W razie opóźnienia lub pominięcia dawki nasycającej lub podtrzymującej, produkt Spinraza należy podać zgodnie z harmonogramem przedstawionym w Tabeli 1 poniżej.

Tabela 1: Zalecenia w razie opóźnienia lub pominięcia podania dawki

Opóźnienie lub pominięcie podania dawki	Czas podania dawki
Dawka nasycająca	
<ul style="list-style-type: none"> • Podać opóźnioną lub pominiętą dawkę nasycającą możliwie jak najszybciej, zachowując przynajmniej 14 dniowy odstęp pomiędzy dawkami; kontynuować podawanie kolejnych dawek w określonych odstępach czasu od ostatniej dawki. <p>np. jeżeli trzecia dawka nasycająca zostanie podana z opóźnieniem 30 dni, w dniu 58. (zamiast w dniu 28. zgodnie z pierwotnym harmonogramem), czwartą dawkę nasycającą należy podać 35 dni później, w dniu 93. (zamiast w dniu 63. zgodnie z pierwotnym harmonogramem), a dawka podtrzymująca 4 miesiące później.</p>	
Dawka podtrzymująca	
> 4 do < 8 miesięcy od ostatniej dawki	<ul style="list-style-type: none"> • Podać opóźnioną dawkę podtrzymującą możliwie jak najszybciej; następnie • podać kolejną dawkę podtrzymującą w pierwotnie zaplanowanym dniu, pod warunkiem, że te dwie dawki są podawane z zachowaniem odstępu co najmniej 14 dni*.
≥ 8 do < 16 miesięcy od ostatniej dawki	<ul style="list-style-type: none"> • Podać pominiętą dawkę możliwie jak najszybciej, a następnie kolejną dawkę 14 dni później*.
≥ 16 do < 40 miesięcy od ostatniej dawki	<ul style="list-style-type: none"> • Podać pominiętą dawkę możliwie jak najszybciej, następnie kolejną dawkę 14 dni później, a po niej trzecią dawkę 14 dni później*.
≥ 40 miesięcy od ostatniej dawki	<ul style="list-style-type: none"> • Podać wszystkie przewidziane dawki nasycające w określonych odstępach czasu (w dniach 0, 14, 28 oraz 63)*.
*następnie, po zastosowaniu się do powyższych zaleceń, podać dawkę podtrzymującą po upływie 4 miesięcy od ostatniej dawki i powtarzać ją co 4 miesiące.	

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań nusinersenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania nie zostały ustalone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należących do tej grupy należy uważnie obserwować.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań nusinersenu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nusinersen nie jest metabolizowany przez system enzymów cytochromu P450 w wątrobie, dlatego jest mało prawdopodobne, aby konieczne było dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt Spinraza przeznaczony jest do podawania dooponowego poprzez nakłucie lędźwiowe.

Lek powinien podawać fachowy personel medyczny mający doświadczenie w wykonywaniu nakłucia lędźwiowego.

Produkt Spinraza podaje się w ciągu 1 do 3 minut jako powolne wstrzyknięcie (bolus) dooponowe za pomocą igły do znieczulenia podpajęczynówkowego. Nie wolno wkłuwać się przez skórę w miejscu, gdzie na skórze występują objawy zakażenia lub stanu zapalnego. Zaleca się, aby przed podaniem

produktu Spinraza usunąć objętość płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) odpowiadającą objętości produktu Spinraza, która ma być wstrzyknięta.

Podanie produktu Spinraza, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, może wymagać sedacji. Można rozważyć wykorzystanie ultrasonografii (lub innych technik obrazowania) podczas przeprowadzania dooponowego podania produktu Spinraza, szczególnie u młodszych pacjentów oraz u pacjentów ze stwierdzoną skoliozą; patrz instrukcja stosowania w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zabieg nakłucia lędźwiowego

Z zabiegiem nakłucia lędźwiowego może wiązać się wystąpienie działań niepożądanych (np. bólu głowy, bólu pleców, wymiotów; patrz punkt 4.8). Podanie leku tą drogą może być utrudnione u bardzo młodych pacjentów i u pacjentów ze stwierdzoną skoliozą. Lekarz może rozważyć wykorzystanie badania ultrasonograficznego lub innych technik obrazowania podczas dooponowego podawania produktu Spinraza.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Po podaniu innych oligonukleotydów antysensownych drogą podskórną lub dożylną obserwowano zaburzenia krzepnięcia krwi i małopłytkowość, w tym – przypadki ciężkiej postaci ostrej małopłytkowości. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się przeprowadzenie badań laboratoryjnych płytek krwi oraz wskaźników krzepnięcia przed podaniem produktu Spinraza.

Nefrotoksyczność

Po podaniu innych oligonukleotydów antysensownych zarówno drogą podskórną lub dożylną obserwowano nefrotoksyczność. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się oznaczenie białka w moczu (najlepiej w pierwszej porannej próbce moczu). Przy uporczywie utrzymującym się dużym stężeniu białka w moczu należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań.

Wodogłowie

U pacjentów leczonych nusinersenem po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wodogłowia komunikującego (nieobstrukcyjnego) niezwiązanego z zapaleniem opon mózgowych ani z krwawieniem. Niektórym pacjentom wszczepiono zastawkowy system komorowo-otrzewnowy. U pacjentów z obniżoną świadomością należy rozważyć ocenę w kierunku wodogłowia. Korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia nusinersenem pacjentów z zastawkowym systemem komorowo-otrzewnowym nie są obecnie znane i należy uważnie rozważyć kontynuację leczenia.

Substancje pomocnicze

Sód

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę 5 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Potas

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na fiolkę 5 ml, to znaczy produkt uznaje się za

„wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Badania *in vitro* wykazały, że nusinersen nie indukuje metabolizmu przebiegającego z udziałem CYP450 ani nie jest jego inhibitorem. Badania *in vitro* wskazują, że prawdopodobieństwo występowania interakcji z nusinersenem związanych z kompetycyjnym wiązaniem z białkami osocza albo kompetycją z transporterami lub ich hamowaniem jest małe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania nusinersenu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania nusinersenu w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nusinersen/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie nusinersenu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach toksyczności u zwierząt nie stwierdzono wpływu na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nusinersen nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z podawaniem produktu leczniczego Spinraza były: ból głowy, wymioty i ból pleców.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Spinraza było oceniano na podstawie dwóch badań klinicznych III fazy z udziałem niemowląt (CS3B) i dzieci (CS4) chorujących na SMA, jednego badania klinicznego II fazy z udziałem niemowląt i dzieci chorujących na SMA (CS7) oraz badań prowadzonych metodą próby otwartej z udziałem niemowląt (CS5), u których rozpoznano SMA na podstawie badań genetycznych, ale u których nie wystąpiły jeszcze objawy, oraz niemowląt i dzieci chorujących na SMA. Do badania CS11 włączono pacjentów, u których objawy choroby wystąpiły w wieku niemowlęcym i późniejszym, w tym pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach CS3B, CS4 i CS12. Spośród 352 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Spinraza przez maksymalnie 5 lat, 271 pacjentów leczono nim przez okres co najmniej 1 roku.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu Spinraza jest oparta na danych pochodzących z badań klinicznych oraz na danych zebranych w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem

farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane związane z podaniem produktu Spinraza podsumowano w Tabeli 2.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z następującymi kategoriami częstości:

Bardzo częste ($\geq 1/10$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 2: Działania niepożądane związane z podaniem produktu Spinraza

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie opon mózgowych	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość**	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy* Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	Bardzo częste Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty*	Bardzo częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców*	Bardzo częste

*Działania niepożądane uznane za związane z nakłuciem lędźwiowym. Wymienione działania można uznać za objawy zespołu popunkcyjnego. Te działania niepożądane zgłoszono w badaniu CS4 (SMA o późniejszym początku), przy czym częstość występowania była o co najmniej 5% większa u pacjentów leczonych produktem Spinraza (n=84) niż u pacjentów otrzymujących kontrolną terapię pozorowaną.

**Np. obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i wysypka.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki wodogłowia komunikującego (nieobstrukcyjnego) (patrz punkt 4.4).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaobserwowano działania niepożądane związane z podaniem produktu Spinraza przez nakłucie lędźwiowe. Większość z nich odnotowano w ciągu 72 godzin po zabiegu. Częstość występowania oraz stopień ciężkości tych zdarzeń były podobne do spodziewanych po nakłuciu lędźwiowym. Podczas badań klinicznych produktu Spinraza nie zaobserwowano poważnych powikłań nakłucia lędźwiowego, takich jak poważne zakażenia.

Częstości występowania niektórych częstych działań niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym (np. ból głowy lub pleców) nie można ocenić w populacji niemowląt, u których stosowany jest produkt Spinraza, ze względu na ograniczone możliwości komunikacyjne w tej grupie wiekowej.

Immunogenność

Przeprowadzono ocenę immunogenności nusinersenu u 346 pacjentów, u których określono obecność przeciwciał swoistych względem leku (ADA, ang. anti-drug antibodies) w osoczu przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia. Ogólnie częstość pojawiania się ADA była mała — 15 pacjentów (4%) sklasyfikowano ogółem jako osoby z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał ADA, z czego u 4 osób odpowiedź miała charakter przejściowy, u 5 pacjentów — trwałe, a u 6 pacjentów wystąpiła odpowiedź, której w momencie odcięcia danych nie można było sklasyfikować ani jako przejściowa, ani jako trwałe. Nie przeprowadzono formalnej analizy wpływu immunogenności na bezpieczeństwo ze względu na niewielką liczbę pacjentów z przeciwciałami ADA. Dokonano natomiast przeglądu indywidualnych danych dotyczących bezpieczeństwa w przypadkach ADA, które pojawiły się w trakcie leczenia, i nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem zainteresowania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania związanych z wystąpieniem działań niepożądanych.

W razie przedawkowania należy zapewnić leczenie podtrzymujące, konsultację ze specjalistą - pracownikiem służby zdrowia oraz uważną obserwację stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego, kod ATC: M09AX07

Mechanizm działania

Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym (ASO, ang. antisense oligonucleotide), który zwiększa proporcje włączania eksonu 7 do transkryptów matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko SMN2 (ang. survival motor neuron 2) poprzez wiązanie do miejsca intronowego wyciszacza splicingu (ISS-N1), znajdującego się w intronie 7 prekursora mRNA (pre-mRNA). Przez to wiązanie ASO wypiera czynniki splicingowe, co prowadzi do supresji splicingu. Usunięcie tych czynników prowadzi do utrzymania eksonu 7 w mRNA dla SMN2, w związku z czym utworzone mRNA SMN2 może ulegać translacji do funkcjonalnego białka SMN o pełnej długości.

SMA to postępująca choroba układu nerwowo-mięśniowego wywołana mutacją w chromosomie 5q w genie SMN1. Drugi gen SMN2, zlokalizowany w sąsiedztwie genu SMN1, odpowiada za produkcję niewielkiej ilości białka SMN. SMA to choroba o szerokim spektrum objawów klinicznych, której ciężkość jest związana z mniejszą liczbą kopii genu kodującego SMN2 i młodszym wiekiem w momencie wystąpienia objawów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pacjenci z chorobą objawową

Początek choroby w wieku niemowlęcym

Badanie CS3B (ENDEAR) było badaniem fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i zastosowaniem pozorowanej procedury w grupie kontrolnej, przeprowadzonym z udziałem 121 niemowląt z chorobą objawową w wieku ≤ 7 miesięcy, u których rozpoznano SMA (wystąpienie objawów po raz pierwszy w wieku poniżej 6 miesięcy). Badanie CS3B

zaplanowano w celu oceny wpływu produktu Spinraza na czynności ruchowe i przeżywalność. Pacjenci zostali poddani randomizacji w proporcji 2:1 do grupy otrzymującej produkt Spinraza (zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem) lub terapię pozorowaną, przy czym czas trwania leczenia wynosił od 6 do 442 dni.

Mediana wieku, w którym wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy kliniczne SMA, wynosiła 6,5 tygodnia w grupie otrzymującej produkt Spinraza oraz 8 tygodni w grupie kontrolnej z terapią pozorowaną. 99% pacjentów miało 2 kopie genu kodującego SMN2, a tym samym istniało największe prawdopodobieństwo wystąpienia u nich SMA typu I. Mediana wieku, w którym pacjent otrzymał pierwszą dawkę produktu, wyniosła 164,5 dnia dla pacjentów poddawanych leczeniu oraz 205 dni dla pacjentów z grupy kontrolnej otrzymujących terapię pozorowaną. Wyjściowa charakterystyka choroby była przeważnie podobna w grupie pacjentów leczonych produktem Spinraza oraz w grupie pacjentów otrzymujących leczenie pozorowane, z wyjątkiem tego, że u pacjentów leczonych produktem Spinraza wyjściowy odsetek oddechów paradoksalnych (89% *versus* 66%), zapalenia płuc lub objawów ze strony układu oddechowego (35% *versus* 22%), trudności z przełykaniem lub karmieniem (51% *versus* 29%) oraz konieczności stosowania wspomaganie oddychania (26% *versus* 15%) był większy niż w grupie otrzymującej leczenie pozorowane.

Podczas analizy końcowej u statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej produkt Spinraza (51%), niż w grupie poddawanej leczeniu pozorowanemu (0%) ($p < 0,0001$), spełnione zostały kryteria definicji odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego. Za pierwszorzędowy punkt końcowy uznano czas do zgonu lub stałej wentylacji (≥ 16 godzin wspomaganie oddechu na dobę nieprzerwanie przez > 21 dni bez ostrego, odwracalnego zdarzenia lub tracheotomii). W grupie pacjentów otrzymującej produkt Spinraza w porównaniu z grupą poddawaną leczeniu pozorowanemu zaobserwowano znamienne statystycznie wpływy na przeżycie bez zdarzeń, całkowity czas przeżycia, odsetek pacjentów, u których spełnione zostały kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym oraz odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa o co najmniej 4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej wyniku CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) (Tabela 3).

W badaniu dotyczącym skuteczności stała wentylacja była konieczna u 18 pacjentów (25%) z grupy otrzymującej produkt Spinraza oraz 12 pacjentów (32%) z grupy otrzymującej leczenie pozorowane. Spośród tych pacjentów 6 (33%) z grupy otrzymującej produkt Spinraza oraz 0 (0%) z grupy poddawanej leczeniu pozorowanemu spełniło określone w protokole kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym.

Tabela 3: Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe podczas analizy końcowej – Badanie CS3B

Parametr oceny skuteczności	Pacjenci leczeni produktem Spinraza	Pacjenci otrzymujący leczenie pozorowane
Przeżycie		
Przeżycie bez zdarzeń²		
Liczba pacjentów, którzy zmarli lub byli poddawani stałej wentylacji	31 (39%)	28 (68%)
Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p ⁶	0,53 (0,32–0,89) p=0,0046	
Całkowita przeżywalność²		
Liczba pacjentów, którzy zmarli	13 (16%)	16 (39%)
Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p ⁶	0,37 (0,18–0,77) p=0,0041	
Czynność ruchowa		
Kamienie milowe w rozwoju ruchowym³		
Odsetek pacjentów, którzy spełnili zdefiniowane wcześniej kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym (HINE rozdział 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p<0,0001	0 (0%)
Odsetek w dniu 183.	41%	5%
Odsetek w dniu 302.	45%	0%
Odsetek w dniu 394.	54%	0%
Odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę w zakresie ogólnej punktacji dla kamieni milowych w rozwoju ruchowym	49 (67%)	5 (14%)
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie w zakresie ogólnej punktacji dla kamieni milowych rozwoju ruchowego	1 (1%)	8 (22%)
Kryteria CHOP INTEND³		
Odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę o 4 punkty	52 (71%) p<0,0001	1 (3%)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie o 4 punkty	2 (3%)	17 (46%)
Odsetek pacjentów, u których uzyskano jakąkolwiek poprawę	53 (73%)	1 (3%)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek pogorszenie	5 (7%)	18 (49%)

¹Badanie CS3B przerwano po uzyskaniu pozytywnych wyników analizy statystycznej w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego przy analizie okresowej (statystycznie znacząco wyższy odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym w grupie otrzymującej produkt Spinraza (41%) w porównaniu do grupy kontrolnej poddawanej leczeniu pozorowanemu (0%), p<0,0001).

²Podczas analizy końcowej przeżycie wolne od zdarzeń i całkowitą przeżywalność oceniano w grupie pacjentów ITT (ang. Intent to Treat; grupa otrzymująca produkt Spinraza n=80, grupa otrzymująca leczenie pozorowane n=41).

³Analiza końcowa, analiza kryteriów CHOP INTEND oraz analiza kamieni milowych w rozwoju ruchowym zostały przeprowadzone w badaniu skuteczności (grupa otrzymująca produkt Spinraza n=73; grupa poddawana leczeniu pozorowanemu n=37).

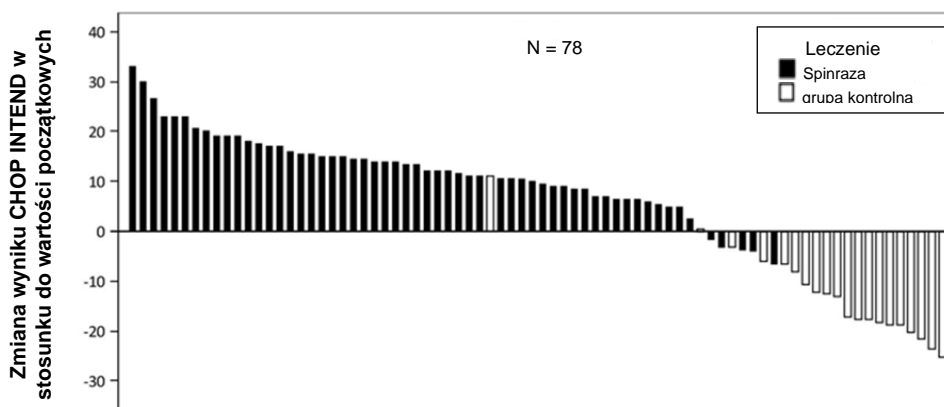
⁴Oceniane podczas późniejszych wizyt w ramach badania w dniu 183., dniu 302. oraz dniu 394.

⁵Zgodnie z punktacją HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination), część 2: wzrost o ≥2 punkty [lub punktacja maksymalna] w odniesieniu do zdolności kopania LUB wzrost o ≥1 punkt w odniesieniu do kamieni milowych trzymania głowy, przekręcania się, siadania, raczkowania, stania lub chodzenia ORAZ poprawa w większej liczbie kategorii kamieni milowych w rozwoju ruchowym niż pogorszenie, zdefiniowano jako odpowiedź dla tej analizy pierwotnej.

⁶Na podstawie testu log-rank stratyfikowanego czasem trwania choroby.

Zakres poprawy w zakresie wyniku CHOP INTEND przedstawiono na Rycinie 1 (zmiana w stosunku do punktacji wyjściowej dla każdego uczestnika).

Rycina 1: Zmiana wyniku CHOP INTEND w porównaniu do wartości wyjściowych stwierdzona w dniu 183., dniu 302. oraz dniu 394. podczas kolejnych wizyt w ramach badania – Badanie Endear /CS3B (ocena skuteczności)



Uwaga 1: Najkrótsze paski na linii 0 wskazują wartość 0.

Uwaga 2: Spośród 110 pacjentów uczestniczących w ocenie skuteczności 29 zmarło (13 (18%) w grupie otrzymującej produkt Spinraza oraz 16 (43%) w grupie kontrolnej), a 3 wycofało się z powodu innego niż zgon (2 (3%) w grupie otrzymującej produkt Spinraza oraz 1 (3%) w grupie kontrolnej) i z tego powodu nie włączono ich do tej analizy skuteczności.

W celu umożliwienia prowadzenia długoterminowej obserwacji tych pacjentów pod koniec badania CS3B 89 pacjentów (grupa otrzymująca produkt Spinraza: n=65; grupa kontrolna otrzymująca leczenie pozorowane: n=24) włączono do badania CS11 (SHINE). Badanie CS11 jest prowadzonym metodą otwartą rozszerzeniem badania obejmującym pacjentów z SMA, którzy wcześniej brali udział w innych badaniach klinicznych produktu Spinraza. W ramach badania CS11 wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Spinraza przez okres leczenia wynoszący od 65 do 592 dni (mediana 289 dni) w momencie wykonywania analizy okresowej. Poprawę czynności ruchowych zaobserwowano u pacjentów kontynuujących leczenie produktem Spinraza rozpoczęte w badaniu CS3B, jak również u tych, u których rozpoczęto leczenie produktem Spinraza w badaniu CS11 (Rycina 3), przy czym największe korzyści zaobserwowano u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie wcześniej. Spośród pacjentów, u których nie prowadzono stałej wentylacji w punkcie początkowym badania CS11, większość przeżyła i nie wymagała stałej wentylacji w momencie wykonywania analizy okresowej.

W przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt Spinraza w badaniu CS3B i biorących udział w badaniu CS11 mediana czasu do zgonu lub konieczności zastosowania stałej wentylacji wynosiła 73 tygodnie. W momencie wykonywania analizy okresowej w ramach badania CS11 żyło 61 z 65 pacjentów (94%). Spośród 45 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów zastosowania stałej wentylacji w ramach badania CS3B, 38 pacjentów (84%) żyło i nie wymagało stałej wentylacji podczas badania CS11 w momencie wykonywania analizy okresowej. Stwierdzono też dalszą poprawę średniego wyniku całkowitego w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym w skali HINE, rozdział 2 (2,1; SD 4,36; n=22) i według kryteriów CHOP INTEND (4,68; SD 3,993, n=22) w okresie od punktu początkowego do dnia 304. badania CS11.

U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie produktem Spinraza w ramach badania CS11 (n=24; grupa kontrolna otrzymująca leczenie pozorowane w badaniu CS3B), mediana wieku wynosiła 17,8 miesiąca (zakres od 10 do 23 miesięcy), a średni wynik według kryteriów CHOP INTEND wynosił 17,25 (zakres od 2,0 do 46,0) w punkcie początkowym badania CS11. W momencie wykonywania analizy okresowej żyło 22 z 24 pacjentów (92%). Spośród 12 pacjentów (50%), którzy nie spełniali kryteriów zastosowania stałej wentylacji w badaniu CS3B, 7 pacjentów (58%) żyło i nie wymagało stałej wentylacji podczas badania CS11. Po rozpoczęciu leczenia produktem Spinraza w ramach badania CS11 mediana czasu do zgonu lub konieczności zastosowania stałej wentylacji wynosiła 50,9 tygodnia. W okresie od punktu początkowego do dnia 304. badania CS11

zaobserwowano poprawę średniego wyniku całkowitego w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym w skali HINE, rozdział 2 (1,2; SD 1,8; n=12) i według kryteriów CHOP INTEND (3,58; SD 7,051, n=12).

Uzyskane wyniki potwierdzono w otwartym badaniu fazy II z udziałem pacjentów, u których rozpoznano SMA i u których występowały objawy (CS3A). Mediana wieku, w którym wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy kliniczne, wynosiła 56 dni, a pacjenci mieli albo 2 kopie (n=17), albo 3 kopie (n=2) genu SMN2 (nieznana liczba kopii genu SMN2 w przypadku 1 pacjenta). U pacjentów w tym badaniu najbardziej prawdopodobne było wystąpienie SMA typu I. Mediana wieku, w którym pacjent otrzymał pierwszą dawkę, wynosiła 162 dni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa w jednej lub więcej kategorii kamieni milowych w rozwoju ruchowym (zgodnie z HINE rozdział 2: zwiększenie o ≥ 2 punkty [lub punktacja maksymalna] w odniesieniu do zdolności kopania lub chwytu dowolnego LUB zwiększenie o ≥ 1 punkt w odniesieniu do kamieni milowych trzymania głowy, przekręcania się, siadania, raczkowania, stania lub chodzenia). U 12 z 20 pacjentów (60%) biorących udział w badaniu wystąpił pierwszorzędowny punkt końcowy z poprawą w średnim postępie w czasie w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym. W okresie od punktu początkowego do dnia 1072. zaobserwowano poprawę w czasie w zakresie średniego wyniku CHOP INTEND (średnia zmiana 21,30). Ogółem 11 z 20 pacjentów (55%) do momentu ostatniej wizyty w ramach badania osiągnęło punkt końcowy zdefiniowany jako zwiększenie całkowitego wyniku CHOP INTEND o ≥ 4 punkty. Spośród 20 uczestników włączonych do badania 11 uczestników (55%) żyło i nie wymagało stałej wentylacji w momencie ostatniej wizyty. Czterech pacjentów spełniło kryteria zastosowania stałej wentylacji, a pięciu pacjentów zmarło w czasie trwania badania.

Późniejszy początek choroby

Badanie CS4 (CHERISH) było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem fazy III z grupą kontrolną otrzymującą leczenie pozorowane z udziałem 126 pacjentów, u których objawy SMA wystąpiły później (wystąpienie objawów po 6. miesiącu życia). Pacjenci zostali zrandomizowani w proporcji 2:1 do grupy otrzymującej produkt Spinraza (dawkowany w 3 dawkach nasycających oraz dawkach podtrzymujących podawanych co 6 miesięcy) lub grupy otrzymującej terapię pozorowaną, przy czym czas trwania leczenia wynosił od 324 do 482 dni. Mediana wieku pacjentów w czasie badań przesiewowych wynosiła 3 lata, a mediana wieku pierwszego wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych SMA wynosiła 11 miesięcy. Większość pacjentów (88%) miała 3 kopie genu SMN2 (8% miało 2 kopie, 2% miało 4 kopie, liczba kopii była nieznana u 2% pacjentów). Na początku badania u pacjentów wynik w skali HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) wynosił średnio 21,6 punktów, a wynik testu modułu kończyny górnej (RULM) średnio 19,1. Wszyscy pacjenci byli w stanie samodzielnie siedzieć, natomiast żaden z pacjentów nie był w stanie samodzielnie chodzić. U pacjentów w tym badaniu najbardziej prawdopodobne było wystąpienie SMA typu II lub III. Wyjściowa charakterystyka choroby była na ogół podobna, z wyjątkiem grupy pacjentów, którzy kiedykolwiek osiągnęli zdolność stania bez podparcia (13% pacjentów z grupy otrzymującej produkt Spinraza oraz 29% pacjentów z grupy otrzymującej leczenie pozorowane) lub chodzenia z podparciem (24% pacjentów z grupy otrzymującej produkt Spinraza i 33% pacjentów z grupy otrzymującej leczenie pozorowane).

Podczas analizy końcowej w grupie pacjentów otrzymujących produkt Spinraza w porównaniu z pacjentami otrzymującymi leczenie pozorowane zaobserwowano znamienne statystycznie poprawę wyniku HFMSE w miesiącu 15. w stosunku do wartości wyjściowych (Tabela 4, Rycina 2). Analizę przeprowadzono dla populacji ITT (grupa otrzymująca produkt Spinraza: n=84; grupa otrzymująca leczenie pozorowane: n=42), a dane dotyczące punktacji HFMSE po punkcie początkowym dla pacjentów, którzy nie zgłosili się jeszcze na wizytę w miesiącu 15. uzupełniono z wykorzystaniem metody wielokrotnej imputacji. Analiza podgrupy pacjentów w populacji ITT, dla których uzyskano wartości w miesiącu 15., wykazała spójne, znamienne statystycznie wyniki. W grupie pacjentów, dla których uzyskano wartości w miesiącu 15., u większego odsetka osób otrzymujących produkt Spinraza niż leczenie pozorowane uzyskano poprawę ogólnej punktacji HFMSE (odpowiednio 73% versus 41%) i u mniejszego odsetka pacjentów otrzymujących produkt Spinraza niż leczenie pozorowane wystąpiło pogorszenie ogólnej punktacji HFMSE (odpowiednio 23% versus 44%). Drugorzędowe

punkty końcowe, obejmujące dodatkowe pomiary czynnościowe oraz osiągnięcie określonych przez WHO kamieni milowych w rozwoju ruchowym, zostały formalnie statystycznie zbadane i opisano je w Tabeli 4.

Wcześniejsze rozpoczęcie leczenia po pierwszym wystąpieniu objawów powodowało wcześniejszą i większą poprawę czynności ruchowych, niż w przypadku pacjentów, u których leczenie rozpoczęto później. Jednakże, w obu grupach pacjenci odnieśli korzyść w porównaniu z leczeniem pozorowanym.

Tabela 4: Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe podczas analizy końcowej – Badanie CS4¹

	Pacjenci leczeni produktem Spinraza	Pacjenci otrzymujący leczenie pozorowane
Wynik HFMSE Zmiana ogólnej punktacji HFMSE po 15 miesiącach w porównaniu z punktem początkowym ^{1,2,3}	3,9 (95% CI: 3,0, 4,9) p=0,0000001	-1,0 (95% CI: -2,5, 0,5)
Odsetek pacjentów, u których po 15 miesiącach wystąpiła poprawa o co najmniej 3 punkty w porównaniu z wartościami wyjściowymi ²	56,8% (95% CI: 45,6, 68,1) p=0,0006 ⁵	26,3% (95% CI: 12,4, 40,2)
Wynik RULM Średnia zmiana całkowitego wyniku RULM w miesiącu 15. w stosunku do wartości wyjściowych ^{2,3}	4,2 (95% CI: 3,4, 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (95% CI: -0,6, 1,6)
Określone przez WHO kamienie milowe w rozwoju ruchowym Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli nowe kamienie milowe w rozwoju ruchowym po upływie 15 miesięcy ⁴	19,7% (95% CI: 10,9, 31,3) p=0,0811	5,9% (95% CI: 0,7, 19,7)

¹Badanie CS4 przerwano po pozytywnej analizie statystycznej pierwszorzędowego punktu końcowego podczas analizy okresowej (w grupie pacjentów otrzymujących produkt Spinraza w porównaniu z pacjentami otrzymującymi leczenie pozorowane zaobserwowano znamienne statystycznie poprawę wyniku HFMSE [grupa otrzymująca produkt Spinraza *versus* grupa otrzymująca leczenie pozorowane: 4,0 *versus* -1,9; p=0.0000002])

²Oceniano w grupie pacjentów ITT (grupa otrzymująca produkt Spinraza: n=84; grupa otrzymująca leczenie pozorowane: n=42); dane dotyczące punktacji HFMSE po punkcie początkowym dla pacjentów, którzy nie zgłosili się jeszcze na wizytę w miesiącu 15., uzupełniono z wykorzystaniem metody wielokrotnej imputacji

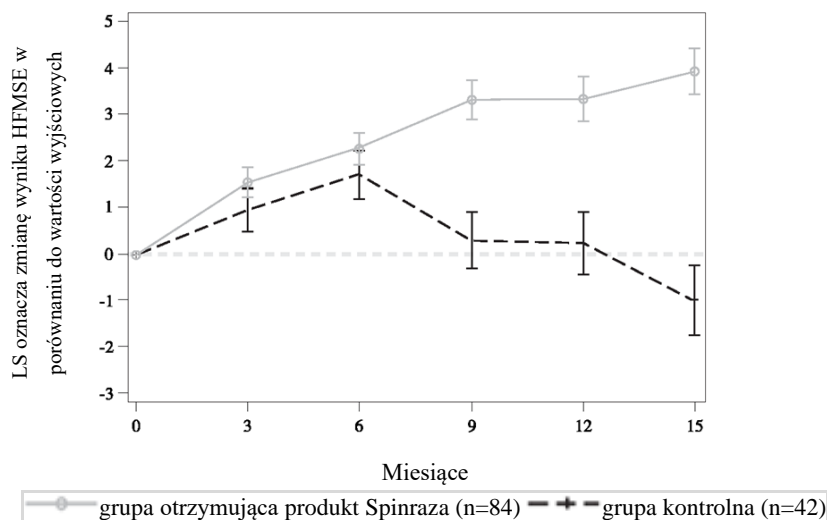
³Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

⁴Oceniono przeprowadzając badanie skuteczności w miesiącu 15. (grupa otrzymująca produkt Spinraza: n=66; grupa otrzymująca leczenie pozorowane: n=34); gdy brakowało danych, analiza opiera się na danych uzupełnionych z wykorzystaniem metody wielokrotnej imputacji

⁵Oparta na regresji logistycznej z efektem leczenia i dostosowaniem do wieku każdego pacjenta podczas badań przesiewowych oraz ocenie w skali HFMSE na początku badania

⁶Nominalna wartość p

Rycina 2: Średnia zmiana wyniku HFMSE w momencie analizy końcowej w porównaniu do wartości wyjściowych (ITT) – badanie CS4^{1,2}



¹Dane dla pacjentów, którzy nie zgłosili się jeszcze na wizytę w miesiącu 15., uzupełniono z wykorzystaniem metody wielokrotnej imputacji

²Słupki błędów oznaczają +/- błąd standardowy

Po zakończeniu badania CS4 (CHERISH) 125 pacjentów zostało włączonych do badania CS11 (SHINE), w którym wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Spinraza. Okres leczenia wynosił od 74 do 474 dni (mediana 250 dni) w momencie wykonywania analizy okresowej. U większości pacjentów leczonych produktem Spinraza wystąpiła stabilizacja lub poprawa czynności ruchowych, przy czym największe korzyści zaobserwowano u pacjentów, u których leczenie rozpoczęto wcześniej.

U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie produktem Spinraza w ramach badania CS4 (n=39), stabilizację lub dodatkową poprawę średnich wyników HFMSE (0,2; SD 3,06) i RULM (0,7; SD 2,69) zaobserwowano w okresie od punktu początkowego do dnia 265. badania CS11.

U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie produktem Spinraza w ramach badania CS11 (n=20), mediana wieku wynosiła 4 lata (zakres od 3 do 8 lat). U tych pacjentów stabilizację lub poprawę średnich wyników HFMSE (1,4; SD 4,02) i RULM (2,1; SD 2,56) zaobserwowano w okresie od punktu początkowego do dnia 265. badania CS11.

Opisane wyniki znajdują potwierdzenie w dwóch badaniach prowadzonych metodą otwartej próby (badanie CS2 i badanie CS12). Analiza objęła 28 pacjentów, którzy otrzymali swoją pierwszą dawkę produktu w badaniu CS2, a następnie zostali przeniesieni do badania przedłużonego, czyli badania CS12. Do badań tych włączono pacjentów, którzy otrzymali pierwszą dawkę produktu w wieku 2-15 lat. Spośród 28 pacjentów, troje miało co najmniej 18 lat w momencie ostatniej wizyty w ramach badania. Jeden pacjent spośród 28 miał 2 kopie genu SMN2, 21 pacjentów miało 3 kopie genu SMN2, a 6 pacjentów miało 4 kopie.

Pacjenci byli poddawani ocenie w czasie 3-letniego okresu leczenia. Trwałą poprawę zaobserwowano u pacjentów z SMA typu II, u których wystąpiła średnia poprawa wyniku HFMSE w stosunku do wartości wyjściowej wynosząca 5,1 (SD 4,05, n=11) w dniu 253. oraz 9,1 (SD 6,61, n=9) w dniu 1050. Średni wynik całkowity wyniósł 26,4 (SD 11,91) w dniu 253. oraz 31,3 (SD 13,02) w dniu 1050; nie zaobserwowano fazy plateau. Pacjenci z SMA typu III wykazywali średnią poprawę wyniku HFMSE w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącą 1,3 (SD 1,87, n=16) w dniu 253. oraz 1,2 (SD 4,64, n=11) w dniu 1050. Średni wynik całkowity wyniósł 49,8 (SD 12,46) w dniu 253. oraz 52,6 (SD 12,78) w dniu 1050.

U pacjentów z SMA typu II przeprowadzono test modułu kończyny górnej i uzyskano średnią poprawę wynoszącą 1,9 (SD 2,68, n=11) w dniu 253. oraz 3,5 (SD 3,32, n=9) w dniu 1050. Średni wynik całkowity wyniósł 13,8 (SD 3,09) w dniu 253. oraz 15,7 (SD 1,92) w dniu 1050.

Test 6MWT (test 6-minutowego chodu) przeprowadzano wyłącznie u pacjentów ambulatoryjnych (chodzących). U tych pacjentów zaobserwowano średnią poprawę wynoszącą 28,6 metra (SD 47,22, n=12) w dniu 253. oraz 86,5 metra (SD 40,58, n=8) w dniu 1050. Średni dystans testu 6-minutowego marszu wyniósł 278,5 metra (SD 206,46) w dniu 253. oraz 333,6 metra (SD 176,47) w dniu 1050. Dwóch chodzących pacjentów (typ III choroby), którzy w trakcie choroby utracili zdolność chodzenia i samodzielnego funkcjonowania i jeden pacjent niechodzący (typ II choroby) uzyskało zdolność do samodzielnego chodzenia.

Dla pacjentów, którzy nie zakwalifikowali się do udziału w badaniu CS3B ani CS4 ze względu na wiek na etapie badań przesiewowych lub liczbę kopii genu SMN2, przeprowadzono dodatkowe badanie kliniczne CS7 (EMBRACE). Badanie CS7 jest badaniem fazy II prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i zastosowaniem pozorowanej procedury obejmującym pacjentów z chorobą objawową ze zdiagnozowanym początkiem SMA w wieku niemowlęcym (≤ 6 miesięcy) lub z późniejszym początkiem SMA (> 6 miesięcy) i z 2 lub 3 kopiami genu SMN2 (Część 1), po którym nastąpiło długoterminowe rozszerzenie badania prowadzone metodą otwartej próby (Część 2). W Części 1 badania mediana czasu, przez jaki prowadzono obserwację pacjentów, wynosiła 302 dni.

W momencie wcześniejszego zakończenia Części 1 wszyscy pacjenci otrzymujący produkt Spinraza żyli, natomiast w dniu 289. badania zmarł jeden pacjent z grupy kontrolnej. Ponadto żaden z pacjentów z grupy otrzymującej produkt Spinraza ani z grupy kontrolnej otrzymującej leczenie pozorowane nie wymagał stosowania stałej wentylacji. Spośród 13 pacjentów z początkiem SMA w wieku niemowlęcym 7 z 9 pacjentów (78%; 95% CI: 45, 94) z grupy otrzymującej produkt Spinraza oraz 0 z 4 pacjentów (0%; 95% CI: 0, 60) z grupy otrzymującej leczenie pozorowane spełniło kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym (zgodnie z punktacją HINE, rozdział 2: wzrost o ≥ 2 punkty [lub punktacja maksymalna] w odniesieniu do zdolności kopania LUB wzrost o ≥ 1 punkt w odniesieniu do kamieni milowych trzymania głowy, przekręcania się, siadania, rączkowania, stania lub chodzenia oraz poprawa w większej liczbie kategorii kamieni milowych w rozwoju ruchowym niż pogorszenie). Spośród 8 pacjentów z późniejszym początkiem SMA 4 z 5 pacjentów (80%; 95% CI: 38, 96) z grupy otrzymującej produkt Spinraza oraz 2 z 3 pacjentów (67%; 95% CI: 21, 94) z grupy kontrolnej otrzymującej leczenie pozorowane spełniło zdefiniowane kryteria odpowiedzi.

Dorośli

Wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność nusinersenu w stabilizacji lub poprawie czynności ruchowych u niektórych dorosłych pacjentów z SMA typu II i III. Do 14. miesiąca leczenia nusinersenem liczba pacjentów z klinicznie istotną poprawą w stosunku do wartości wyjściowej w skali HFMSE (≥ 3 punkty) wyniosła 53 ze 129 pacjentów, liczba pacjentów z klinicznie istotną poprawą w skali RULM (≥ 2 punkty) wyniosła 28 z 70 pacjentów, a wśród pacjentów chodzących wyniosła 25 z 49 pacjentów biorących udział w teście 6MWT (≥ 30 metrów).

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dorosłych pacjentów są zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa nusinersenu oraz z chorobami współistniejącymi powiązаныmi z występowaniem choroby podstawowej SMA.

Niemowlęta w okresie przed wystąpieniem objawów

Badanie CS5 (NURTURE) jest prowadzonym metodą otwartej próby badaniem z udziałem niemowląt włączanych do badania gdy nie wykazywali objawów, w wieku 6 tygodni i wcześniej, u których rozpoznano SMA w badaniach genetycznych. Uznawano, że u pacjentów w tym badaniu

najprawdopodobniej wystąpi SMA typu I lub II. Mediana wieku, w którym pacjent otrzymywał pierwszą dawkę wynosiła 22 dni.

Analizę okresową przeprowadzono, gdy mediana czasu udziału pacjentów w badaniu wynosiła 27,1 miesiąca (15,1–35,5 miesiąca), a mediana wieku w momencie ostatniej wizyty wynosiła 26,0 miesięcy (14,0–34,3 miesiąca). Podczas analizy okresowej wszystkich 25 pacjentów (2 kopie genu SMN2, n=15; 3 kopie genu SMN2, n=10) żyło i nie wymagało stałej wentylacji.

Pierwszorzędowego punktu końcowego, którym był czas do zgonu lub interwencji oddechowej (zdefiniowanej jako wentylacja inwazyjna lub nieinwazyjna przez ≥ 6 godzin na dobę nieprzerwanie przez ≥ 7 kolejnych dni LUB tracheotomia), nie można było oszacować ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń. Czterech pacjentów (2 kopie genu SMN2) wymagało interwencji oddechowej przez > 6 godzin na dobę nieprzerwanie przez ≥ 7 dni i wszyscy oni wymagali zastosowania wspomaganego oddechu podczas wystąpienia ostrego, odwracalnego stanu chorobowego.

Pacjenci osiągnęli kamienie milowe, których uzyskanie nie jest spodziewane dla SMA typu I lub II, w sposób zbliżony do obserwowanego podczas prawidłowego rozwoju. W momencie wykonywania analizy okresowej wszystkich 25 pacjentów (100%) osiągnęło określony przez WHO kamień milowy w rozwoju ruchowym (siedzenie bez podparcia), a 22 pacjentów (88%) chodziło z pomocą. Spośród pacjentów w wieku starszym niż określony przez WHO wiek oczekiwanego osiągnięcia kamienia milowego (95 percentyl) kamień milowy - samodzielne chodzenie - osiągnęło 17 z 22 pacjentów (77%). Średni wynik CHOP INTEND w momencie ostatniej oceny wynosił 61,0 (46–64) u pacjentów z 2 kopiami genu SMN2, a 62,6 (58–64) u pacjentów z 3 kopiami genu SMN2. W momencie ostatniej oceny wszyscy pacjenci wykazywali umiejętność ssania i połykania, a 22 niemowlęta (88%) uzyskały maksymalny wynik w skali HINE, rozdział 1.

W grupie pacjentów, którzy do czasu analizy okresowej odbyli już wizytę w dniu 700. (n=16), oceniano odsetek pacjentów, u których rozwinęło się SMA z objawami klinicznymi. Zdefiniowane w protokole kryteria SMA z objawami klinicznymi obejmowały skorygowaną dla wieku masę ciała poniżej piątego percentyla według definicji WHO, spadek o 2 lub więcej percentyli na głównych krzywych wzrostu masy ciała, założenie przezskórnej sondy żołądkowej i (lub) brak możliwości uzyskania zdefiniowanych przez WHO kamieni milowych odpowiednich dla wieku (siedzenie bez podparcia, stanie z pomocą, raczkowanie na dłoniach i kolanach, chodzenie z pomocą, samodzielne stanie i samodzielne chodzenie). W dniu 700. 7 z 11 pacjentów (64%) z 2 kopiami genu SMN2 i 0 z 5 pacjentów (0%) z 3 kopiami genu SMN2 spełniło zdefiniowane w protokole kryteria SMA z objawami klinicznymi, choć przybierali oni na wadze i osiągnęli zdefiniowane przez WHO kamienie milowe niespójnie z charakterystyką SMA typu I. Na Rycinie 3 przedstawiono porównanie osiągania kamieni milowych w rozwoju ruchowym u pacjentów z SMA, które wystąpiło w wieku niemowlęcym oraz z SMA przed wystąpieniem objawów.

Metabolizm

Nusinersen jest metabolizowany powoli, przede wszystkim na drodze hydrolizy z udziałem egzonukleazy (3'- i 5'-) i nie stanowi substratu dla enzymów CYP450, jak również ich nie indukuje ani nie hamuje.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji w płynie mózgowo-rdzeniowym szacuje się na od 135 do 177 dni. Spodziewana pierwotna droga eliminacji to wydalanie nusinersenu i jego metabolitów w moczu.

Interakcje

Badania *in vitro* wskazały, że nusinersen nie indukuje ani nie hamuje metabolizmu na drodze oksydacji za pośrednictwem enzymów CYP450, a tym samym nie powinien wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi wykorzystującymi te szlaki metaboliczne. Nusinersen nie jest substratem ani inhibitorem ludzkich transporterów BCRP, glikoproteiny P, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 lub BSEP.

Charakterystyka określonych populacji pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie badano farmakokinetyki nusinersenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Nie można dokładnie ocenić wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek jako zmiennych towarzyszących w modelu farmakokinetyki populacyjnej, ze względu na rzadkie występowanie pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie ujawniły wyraźnej korelacji pomiędzy klinicznymi markerami biochemicznymi wątroby i nerek, a zmiennością międzyosobniczą.

Rasa

Większość pacjentów uczestniczących w badaniach było rasy kaukaskiej. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że wpływ rasy na farmakokinetykę nusinersenu jest mało prawdopodobny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego nusinersenu.

Mutagenność

Nusinersen nie wykazał działania genotoksycznego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzono podając nusinersen podskórnie myszom i królikom. Nie zaobserwowano wpływu na płodność samców lub samic, na rozwój zarodka i płodu ani na rozwój w okresie przed urodzeniem i po urodzeniu.

Toksykologia

W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych (14 tygodni i 53 tygodnie) dooponowo młodym makakom nusinersen był dobrze tolerowany. Wyjątkiem był ostry, przejściowy brak odruchów z dolnej części rdzenia kręgowego, który występował po podaniu największej dawki w każdym badaniu (3 lub 4 mg na dawkę, co odpowiada 30 lub 40 mg na dawkę dooponową

u pacjentów). Te działania obserwowano w ciągu kilku godzin po podaniu dawki i na ogół ustępowały one w ciągu 48 godzin.

W trwającym 53 tygodnie badaniu polegającym na dooportunym podawaniu nusinersenu makakom do 14-krotności zalecanej rocznej klinicznej dawki podtrzymującej nie obserwowano żadnych działań toksycznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan
Sodu chlorek
Potasu chlorek
Chlorek wapnia dwuwodny
Magnezu chlorek sześciowodny
Sodu wodorotlenek (do uzyskania właściwego pH)
Kwas solny (do uzyskania właściwego pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jeśli lodówka nie jest dostępna, produkt Spinraza można przechowywać w oryginalnym pudełku, chroniąc go przed światłem, w temperaturze do 30°C przez maksymalnie 14 dni.

Przed podaniem nieotwarte fiolki produktu Spinraza można w razie potrzeby wyjmować z lodówki i wkładać do niej z powrotem. W razie wyjęcia z oryginalnego pudełka ogólny łączny czas przechowywania poza lodówką nie powinien przekraczać 30 godzin, w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml roztworu w fiolce szklanej typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapslem oraz plastikowym wieczkiem.

Wielkość opakowania to jedna fiolka w pudełku tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcja przygotowania produktu leczniczego do podania:

1. Fiolkę z produktem Spinraza należy przed podaniem obejrzeć pod kątem obecności cząstek. Jeśli stwierdzono obecność cząstek i (lub) płyn w fiolce nie jest przejrzysty i bezbarwny, leku nie można użyć.
2. Podczas przygotowania produktu Spinraza do podania dooponowego należy stosować technikę aseptyczną.
3. Przed podaniem należy wyjąć fiolkę z lodówki i odłożyć, aby ogrzała się do temperatury pokojowej (25°C), nie używać zewnętrznych źródeł ciepła.
4. Jeśli fiolka nie zostanie otwarta, a roztwór nie zostanie użyty, należy ją włożyć z powrotem do lodówki (patrz punkt 6.4).
5. Tuż przed podaniem należy zdjąć plastikowe wieczko i wbić igłę strzykawki do fiolki przez środek kapsla w celu pobrania odpowiedniej objętości roztworu. Produktu Spinraza nie można rozcieńczać. Nie jest wymagane zastosowanie filtrów zewnętrznych.
6. Należy wyrzucić roztwór, jeżeli nie zostanie on zużyty w ciągu 6 godzin od pobrania go do strzykawki.
7. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady muszą zostać usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1188/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 maja 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 stycznia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.