

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spinraza 12 mg injekční roztok
Spinraza 28 mg injekční roztok
Spinraza 50 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Spinraza 12 mg

Jedna injekční lahvička k jednorázovému použití o objemu 5 ml obsahuje sodnou sůl nusinersenu odpovídající 12 mg nusinersenu.
Jeden ml obsahuje 2,4 mg nusinersenu.

Spinraza 28 mg

Jedna injekční lahvička k jednorázovému použití o objemu 5 ml obsahuje sodnou sůl nusinersenu odpovídající 28 mg nusinersenu.
Jeden ml obsahuje 5,6 mg nusinersenu.

Spinraza 50 mg

Jedna injekční lahvička k jednorázovému použití o objemu 5 ml obsahuje sodnou sůl nusinersenu odpovídající 50 mg nusinersenu.
Jeden ml obsahuje 10 mg nusinersenu.

Pomocné látky se známým účinkem

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý a bezbarvý roztok s pH přibližně 7,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Spinraza je indikován k léčbě spinální svalové atrofie vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu (5q).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Spinraza má zahájit pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou spinální svalové atrofie (*spinal muscular atrophy*, SMA).

Rozhodnutí o léčbě má být založeno na individualizovaném odborném zhodnocení očekávaných přínosů léčby pro konkrétního pacienta v porovnání s možnými riziky léčby přípravkem Spinraza. U pacientů se závažnou hypotonií a respiračním selháním při narození, u kterých nebyl přípravek Spinraza hodnocen, se v důsledku závažného nedostatku proteinu přežití motorických neuronů (SMN) nemusí zaznamenat klinicky významný přínos.

Dávkování

K dispozici jsou dva dávkovací režimy. Režim s nízkou dávkou 12 mg a režim s vysokou dávkou 50 mg/28 mg. Léčba přípravkem Spinraza má být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy.

Režim s nízkou dávkou

V rámci tohoto režimu je 0., 14., 28. a 63. den podána nasycovací dávka 12 mg a poté jednou za 4 měsíce udržovací dávka 12 mg.

Režim s vysokou dávkou

0. a 14. den má být podána nasycovací dávka 50 mg. Udržovací dávka 28 mg má být poté podávána jednou za 4 měsíce.

Přechod z režimu s nízkou dávkou na režim s vysokou dávkou

Pacienti, kteří jsou aktuálně léčeni přípravkem Spinraza 12 mg, mohou být převedeni na dávkovací režim 50 mg/28 mg s jednou nasycovací dávkou 50 mg podanou s odstupem alespoň 4 měsíce (+/- 14 dní) po poslední dávce 12 mg. Udržovací dávka 28 mg má být potom podávána jednou za 4 měsíce.

Délka léčby

Potřeba pokračování léčby má být pravidelně hodnocena a posuzována individuálně podle klinického stavu konkrétního pacienta a jeho odpovědi na léčbu.

Vynechané nebo zpožděné dávky

Pokud dojde ke zpoždění nebo vynechání nasycovací nebo udržovací dávky, má být přípravek Spinraza podán podle schématu uvedeném níže v tabulce 1 pro dávkovací režim 12 mg a v tabulce 2 pro dávkovací režim 50 mg/28 mg.

Tabulka 1: Doporučení v případě zpožděné nebo vynechané dávky pro dávkovací režim 12 mg

Zpožděná nebo vynechaná dávka	Časové rozvržení podávání dávek
Nasycovací dávka	
• Zpožděnou nebo vynechanou dávku podejte co nejdříve, s odstupem alespoň 14 dnů mezi jednotlivými dávkami. Poté pokračujte v dalších dávkách v předepsaných intervalech od poslední dávky. Např. pokud je třetí nasycovací dávka podána o 30 dnů později 58. den (místo původně plánovaného 28. dne), pak má být čtvrtá nasycovací dávka podána za 35 dnů 93. den (místo původně plánovaného 63. dne) a udržovací dávka bude podána 4 měsíce poté.	
Udržovací dávka	Časové rozvržení podávání dávek
> 4 až < 8 měsíců po poslední dávce	• Podejte zpožděnou udržovací dávku co nejdříve; potom • další udržovací dávku podejte v původně naplánovaném dnu, pokud je odstup mezi těmito dvěma dávkami alespoň 14 dnů*;
≥ 8 až < 16 měsíců po poslední dávce	• Podejte vynechanou dávku co nejdříve a pak další dávku za 14 dnů*;
≥ 16 až < 40 měsíců po poslední dávce	• Podejte vynechanou dávku co nejdříve a pak další dávku za 14 dnů a následně třetí dávku opět za 14 dnů*;
≥ 40 měsíců po poslední dávce	• Všechny dávky nasycovacího režimu podejte v předepsaných intervalech (0., 14., 28. a 63. den)*;
*V návaznosti na výše uvedená doporučení má být udržovací dávka podána za 4 měsíce po poslední dávce a opakována vždy jednou za 4 měsíce.	

Tabulka 2: Doporučení v případě zpožděné nebo vynechané dávky pro dávkovací režim 50 mg/28 mg

Zpožděná nebo vynechaná dávka	Časové rozvržení podávání dávek
Druhá nasycovací dávka	
- Pokud od poslední dávky uplynulo méně než 4,5 měsíce, podejte vynechanou nasycovací dávku 50 mg co nejdříve; udržovací dávku 28 mg podejte v původně naplánovaném dnu, pokud je odstup mezi těmito dvěma dávkami alespoň 14 dní; poté podávejte 28 mg jednou za 4 měsíce. - Pokud od poslední dávky uplynulo 4,5 měsíce až méně než 8,5 měsíce, podejte vynechanou nasycovací dávku 50 mg co nejdříve; následně po 14 dnech podejte udržovací dávku 28 mg a poté po 4 měsících podejte další udržovací dávku 28 mg. - Pokud doba od poslední dávky překročí 8,5 měsíce, postupujte znovu od začátku dávkovacího režimu.	
Udržovací dávka	
<8 měsíců po poslední dávce	- Podejte vynechanou dávku co nejdříve; poté - další udržovací dávku podejte v původně naplánovaném dnu, pokud je odstup mezi těmito dvěma dávkami alespoň 14 dnů; poté - podávejte další udržovací dávky vždy jednou za 4 měsíce.
8 měsíců až <12 měsíců po poslední dávce	- Podejte zpožděnou dávku co nejdříve; poté - po 14 dnech podejte jednu další udržovací dávku; poté - podávejte další udržovací dávky vždy jednou za 4 měsíce
≥12 měsíců po poslední dávce	Postupujte znovu od začátku dávkovacího režimu

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Nusinersen nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin. Bezpečnost a účinnost u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly stanoveny. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni.

Porucha funkce jater

Nusinersen nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce jater. Nusinersen není metabolizován prostřednictvím enzymového systému cytochromu P450 v játrech, proto není pravděpodobné, že by u pacientů s poruchou funkce jater bylo zapotřebí upravit dávku (viz body 4.5 a 5.2).

Způsob podání

Přípravek Spinraza je určen k intratekálnímu podání pomocí lumbální punkce.

Léčbu má podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s prováděním lumbální punkce.

Přípravek Spinraza se podává prostřednictvím intratekální bolusové injekce po dobu 1 až 3 minut za použití spinální anestetické jehly. Injekce se nesmí podat do míst na kůži, která vykazují známky infekce či zánětu. Doporučuje se, aby se pacientovi před podáním přípravku Spinraza odebral takový objem cerebrospinálního moku (*cerebral spinal fluid*, CSF), který odpovídá objemu přípravku Spinraza, který má být aplikován.

Při podání přípravku Spinraza může být zapotřebí sedace, pokud to vyžaduje klinický stav pacienta. Při provádění intratekálního podání přípravku Spinraza lze zvážit použití ultrazvuku (nebo jiné zobrazovací techniky), především u mladších pacientů a u pacientů se skoliózou; viz Pokyny pro použití v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lumbální punkce

V souvislosti s provedením lumbální punkce existuje riziko výskytu nežádoucích účinků (např. arachnoiditida, bolest hlavy, bolest zad, zvracení; viz bod 4.8). Možné obtíže spojené s touto cestou podání mohou nastat u velmi mladých pacientů a u pacientů se skoliózou. Pro usnadnění provedení intratekálního podání přípravku Spinraza lze podle uvážení lékaře zvážit použití ultrazvuku nebo jiných zobrazovacích technik. V případě podezření na arachnoiditidu je třeba provést vyšetření pomocí magnetické rezonance za účelem potvrzení arachnoiditidy a rozsahu zánětu. Po potvrzení arachnoiditidy lze místo vpichu použít až po vyloučení lokálního zánětu.

Trombocytopenie a koagulační abnormality

Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byly pozorovány koagulační abnormality a trombocytopenie včetně akutní těžké trombocytopenie. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se před podáním přípravku Spinraza provést laboratorní vyšetření trombocytů a koagulace.

Renální toxicita

Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byla pozorována renální toxicita. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se provést vyšetření bílkovin v moči (nejlépe za použití vzorku první ranní moči). Při přetrvávající zvýšené hladině bílkovin v moči se mají zvážit další vyšetření.

Hydrocefalus

V období po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených nusinersenem v dávce 12 mg hlášeny případy komunikujícího hydrocefalu bez souvislosti s meningitidou nebo krvácením. Některým pacientům byla implantována ventrikuloperitoneální drenáž (shunt). U pacientů se sníženou úrovní vědomí se má zvážit vyšetření na hydrocefalus. Přínosy a rizika léčby nusinersenem u pacientů s ventrikuloperitoneální drenáží nejsou v současnosti známy a pokračování v léčbě po tomto zákroku je nutné pečlivě zvážit.

Pomocné látky

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 5ml injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Draslík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné 5ml injekční lahvičce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. *In vitro* studie naznačily, že nusinersen není induktorem ani inhibítozem metabolismu zprostředkovaného CYP450. *In vitro* studie naznačují, že pravděpodobnost

interakcí s nusinersenem kvůli kompetici o vazbu na plazmatické bílkoviny nebo kompetici s transportéry či kvůli inhibici transportérů je nízká.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání nusinersenu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání nusinersenu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se nusinersen/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání nusinersenu.

Fertilita

Ve studiích toxicity na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců ani samic (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních účincích na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nusinersen nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky (*adverse drug reactions*, ADR) související s podáváním nusinersenu pomocí lumbální punkce byly bolest hlavy, zvracení a bolest zad.

Zkušenosti s podáváním v dávkovacím režimu 12 mg

Bezpečnost přípravku Spinraza 12 mg byla posuzována v klinických hodnoceních založených na dvou klinických studiích fáze III u kojenců (CS3B) a dětí (CS4) se SMA, společně s jednou studií fáze II u kojenců a dětí se SMA (CS7) a otevřenými studiemi, které zahrnovaly presymptomatické novorozence/kojence (CS5) s geneticky diagnostikovanou SMA a kojence a děti se SMA. Do studie CS11 byli zařazeni pacienti s nástupem onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku a s pozdějším nástupem onemocnění, včetně těch, kteří dokončili studie CS3B, CS4 a CS12. Celkem 385 pacientů se SMA bylo léčeno přípravkem Spinraza v dávce 12 mg nebo nižší a celkový čas, který strávili ve studii, se pohyboval od 1 do 3 940 dní (> 10 let) (medián 2 388 dní).

Zkušenosti s podáváním v dávkovacím režimu 50 mg/28 mg

Bezpečnost přípravku Spinraza podávaného v dávkovacím režimu 50 mg/28 mg u kojenců, dětí a dospělých se SMA byla hodnocena ve studiích SM203 a SM302 u symptomatických pacientů se SMA, jejichž věk v době podání první dávky ve studii byl v rozmezí od 14 dnů do 65 let. Celkem 128 pacientů se SMA bylo léčeno přípravkem Spinraza 50 mg nebo 28 mg a celkový čas, který strávili ve studii, se pohyboval od 13 do 1 521 dní (> 4 roky) (medián 740,5 dní).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Hodnocení bezpečnosti nusinersenu je založeno na údajích pacientů z klinických hodnocení a na sledování po uvedení přípravku na trh. ADR související s podáváním nusinersenu jsou shrnuty v tabulce 3.

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následujících údajích frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 3: Nežádoucí účinky související s podáváním přípravku Spinraza

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence
Infekce a infestace	Meningitida	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita*	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy** Aseptická meningitida Arachnoiditida	Velmi časté Není známo Není známo
Gastrointestinální poruchy	Zvracení**	Velmi časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad**	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Velmi časté

* Např. angioedém, kopřivka a vyrážka.

**Nežádoucí účinky, které jsou považovány za související s provedením lumbální punkce. Tyto účinky lze považovat za projevy postpunkčního syndromu. Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny ve studii CS4 (pozdní nástup SMA) s incidencí alespoň o 5 % vyšší u pacientů léčených přípravkem Spinraza 12 mg (n = 84) v porovnání s kontrolní skupinou s předstíranou léčbou).

Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány případy komunikujícího hydrocefalu (viz bod 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly pozorovány nežádoucí účinky spojené s podáním nusinersenu pomocí lumbální punkce. Většina těchto účinků byla hlášena během 72 hodin od podání přípravku. Incidence a závažnost těchto příhod byly konzistentní s očekáváním příhod, které se vyskytují v souvislosti s lumbální punkcí.

V klinických hodnoceních s nusinersenem nebyly pozorovány žádné závažné komplikace související s lumbální punkcí, jako jsou např. závažné infekce.

Některé nežádoucí účinky, které se běžně vyskytují v souvislosti s lumbální punkcí (např. bolest hlavy a bolest zad), nebylo možné hodnotit v populaci malých dětí vystavených nusinersenu z důvodu omezené komunikace, která odpovídá této věkové skupině.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy předávkování spojené s nežádoucími účinky.

V případě předávkování je třeba poskytnout podpůrnou lékařskou péči, včetně konzultace se zdravotnickým pracovníkem a důkladného vyšetření klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému
ATC kód: M09AX07

Mechanismus účinku

Nusinersen je antisense (protisměrný) oligonukleotid (*antisense oligonucleotide*, ASO), který zvyšuje podíl zařazení exonu 7 v transkriptech mediátorové RNA (*messenger ribonucleic acid*, mRNA) pro SMN2 (*survival motor neuron 2*) vazbou na *intronic splice silencing site* (ISS-N1) nacházející se v intronu 7 pre-mRNA (*pre-messenger ribonucleic acid*) pro SMN2. ASO touto vazbou odstraňuje sestřihové faktory, které za normálních okolností potlačují sestřih. Odstranění těchto faktorů vede k uchování exonu 7 v mRNA pro SMN2 a tudíž, když se mRNA pro SMN2 vytvoří, může být přepsána do funkčního SMN proteinu v plné délce.

SMA je progresivní neuromuskulární onemocnění, které je následkem mutací v genu SMN1 na dlouhém raménku 5. chromozomu (5q). Druhý gen SMN2, který je lokalizovaný v blízkosti genu SMN1, je zodpovědný za produkci malého množství SMN proteinu. SMA je klinické spektrum onemocnění, jejichž závažnost je spojena s menším počtem kopií genu SMN2 a nižším věkem pacienta v době nástupu příznaků.

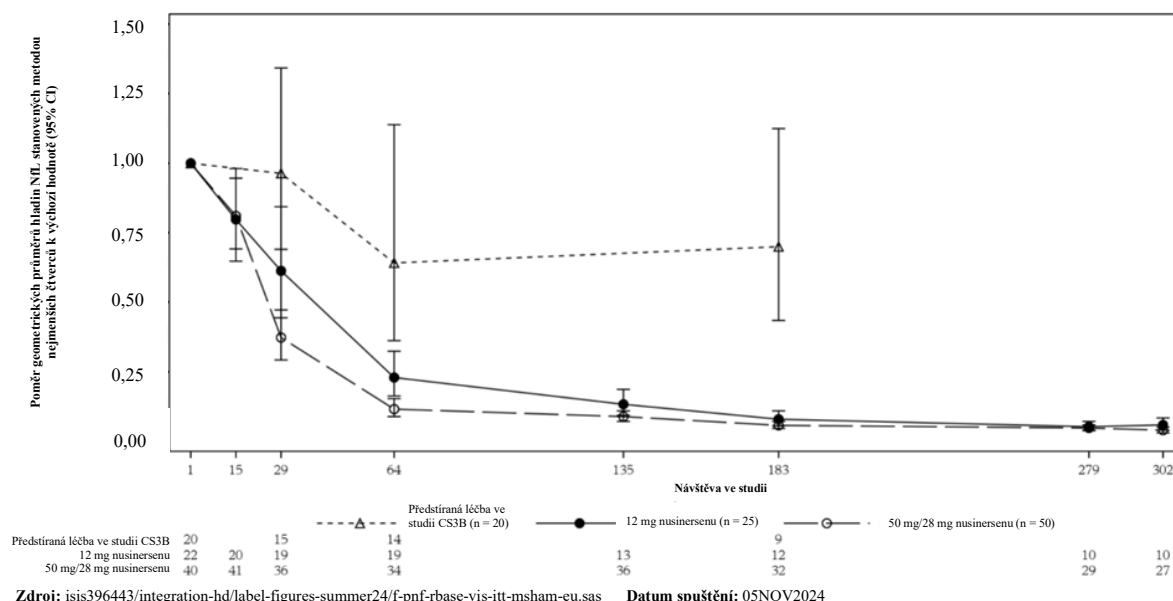
Lehké řetězce neurofilament (NfL) v plazmě

Hladiny lehkých řetězců neurofilament (*neurofilament light chain*, NfL) v plazmě, představující krevní marker poškození axonů, byly měřeny na začátku a v několika časových bodech studie SM203, která hodnotila dávkovací režim 50 mg/28 mg u pacientů se SMA s nástupem onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku a pacientů s pozdějším nástupem.

Hladiny NfL v plazmě klesaly rychleji ve skupině léčené v dávkovacím režimu 50 mg/28 mg v porovnání se skupinou léčenou v dávkovacím režimu 12 mg, přičemž ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg bylo od začátku studie do 64. dne zaznamenáno 88% snížení, oproti tomu ve skupině s dávkovacím režimem 12 mg bylo zaznamenáno 77% snížení (rozdíl poměrů geometrických průměrů pro skupinu s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg ke skupině s dávkovacím režimem 12 mg: 49 %; ($p = 0,0020$) (obrázek 1).

Podobně u dosud neléčených pacientů se SMA s pozdějším nástupem došlo od začátku studie do 64. dne k 66% snížení hladin NfL v plazmě ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg, zatímco ve skupině s dávkovacím režimem 12 mg bylo zaznamenáno 42% snížení (rozdíl poměrů geometrických průměrů pro skupinu s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg ke skupině s dávkovacím režimem 12 mg: 42 %; ($p = 0,0495$).

Obrázek 1: Část B studie SM203, pacienti se SMA s nástupem onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku; poměr průměrných hladin NfL v plazmě při návštěvě stanovených metodou nejmenších čtverců k výchozí hodnotě (95% CI) z analýzy ANCOVA za použití MI: ITT, srovnatelný soubor s předstíranou léčbou



64. den je sekundárním cílovým parametrem pro porovnání dávkovacích režimů 12 mg a 50 mg/28 mg
183. den je sekundárním cílovým parametrem pro porovnání předstírané léčby s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg

Imunogenita

Přítomnost protilátek proti léku (*anti-drug antibodies*, ADA) zřejmě vedla ke snížení plazmatické clearance přípravku Spinraza. Při použití dávkovacích režimů 12 mg a 50 mg/28 mg přípravku Spinraza nebyly pozorovány žádné zjevné účinky ADA na hladiny NfL v plazmě a ukazatele klinických funkcí. Na základě sledování incidence nežádoucích příhod zahrnujících hypersenzitivitu, anafylaktickou reakci a angioedém neměly ADA žádný vliv na bezpečnost.

Klinická účinnost a bezpečnost

Symptomatictí pacienti léčení přípravkem Spinraza v dávkovacím režimu 50 mg/28 mg

Část B studie SM203 bylo randomizované, dvojité zaslepené hodnocení bezpečnosti a účinnosti nusinersenu v dávkovacím režimu 50 mg/28 mg u pacientů s nástupem onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku a pozdějším nástupem onemocnění, kteří dosud nebyli léčeni. Část B byla zaměřena na hodnocení účinnosti u pacientů s nástupem onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku ve skupině léčené v dávkovacím režimu 50 mg/28 mg v porovnání s předem definovanou srovnatelnou skupinou s předstíranou léčbou ze studie CS3B. Dávkovací režim 12 mg v části B studie SM203 poskytl podpůrné důkazy, ale studie nebyla postačující k zachycení statisticky významných rozdílů v léčbě mezi pacienty randomizovanými do skupin s dávkovacími režimy 50 mg/28 mg a 12 mg nusinersenu. Část C bylo otevřené hodnocení bezpečnosti a účinnosti u dětí a dospělých se SMA s nástupem onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku nebo s pozdějším nástupem, kteří přešli z dávkovacího režimu 12 mg na dávkovací režim 50 mg/28 mg.

Nástup onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku

V části B studie SM203 byli pacienti se SMA s nástupem onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku (2 kopie *SMN2*; nástup příznaků ve věku do 6 měsíců) randomizováni v poměru 2:1 k léčbě v dávkovacím režimu 50 mg/28 mg nebo 12 mg. Předem definované analýzy našly shodu u 20 z 37

pacientů s předstíranou léčbou ze studie CS3B, a to na základě podobností doby trvání onemocnění a skóre CHOP INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*) na začátku studie. Primárním cílovým parametrem byla změna skóre CHOP INTEND ve 183. dni u pacientů s nástupem onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg v porovnání s touto srovnatelnou skupinou s předstíranou léčbou ze studie CS3B.

V kohortě pacientů s nástupem onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku ve studii SM203 byli při randomizaci účastníci stratifikováni podle věku s cílem vytvořit vyvážené skupiny s dávkovacími režimy 50 mg/28 mg a 12 mg. Klíčové výchozí demografické charakteristiky (věk při podání první dávky, věk při screeningu, věk při nástupu příznaků, počet kopií *SMN2* a výchozí motorické funkce) byly vyváženy mezi skupinou s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg, skupinou s dávkovacím režimem 12 mg a srovnatelnou skupinou s předstíranou léčbou. Ve srovnání s populací s nástupem onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku ve studii CS3B docházelo u pacientů zařazených do studie SM203 k rychlejší progresi a byli v pokročilejší fázi onemocnění, tyto pacienti měli kratší dobu trvání onemocnění (doba od nástupu příznaků do screeningu) a nižší výchozí skóre CHOP INTEND. Předem definované přiřazení k podskupině kontrolní skupiny s předstíranou léčbou ze studie CS3B částečně pomohlo minimalizovat tuto nerovnováhu; nicméně průměrná (SD) výchozí doba trvání onemocnění zůstala kratší a výchozí skóre CHOP INTEND zůstalo nižší ve skupinách s dávkovacími režimy 50 mg/28 mg a 12 mg v porovnání se srovnatelnou skupinou s předstíranou léčbou ve studii CS3B (tabulka 4). Další klíčové výchozí demografické charakteristiky (věk při podání první dávky, věk při screeningu, věk při nástupu příznaků, počet kopií *SMN2* a výchozí motorické funkce) byly mezi skupinou s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg, skupinou s dávkovacím režimem 12 mg a srovnatelnou skupinou s předstíranou léčbou vyvážené.

Tabulka 4: Výchozí charakteristiky pacientů v části B studie SM203

Charakteristiky pacientů	Spinraza 50 mg/28 mg (n = 50)	Spinraza 12 mg (n = 25)	Srovnatelná skupina s předstíranou léčbou ve studii CS3B (n = 20)
Výchozí medián (rozmezí) věku při podání první dávky (týdny)	18,4 (2 až 33)	15,9 (3 až 31)	22,2 (4 až 34)
Výchozí průměrný (SD) věk při nástupu příznaků (týdny)	7,5 (5,26)	5,8 (4,44)	8,8 (5,11)
Výchozí průměrná (SD) doba trvání onemocnění (doba od nástupu příznaků do screeningu) (týdny)	9,6 (5,29)	9,2 (6,11)	11,1 (4,92)
Výchozí průměrné (SD) skóre CHOP INTEND (body)	20,9 (10,23)	19,9 (9,63)	23,6 (5,84)

Primární cílový parametr, průměrná změna skóre CHOP INTEND od začátku studie do 183. dne byl statisticky významně vyšší ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg (zlepšení o 15,1 bodu) v porovnání se srovnatelnou skupinou s předstíranou léčbou (zhoršení o 11,1 bodu) (rozdíl průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců: 26,19 bodu [95% CI: 20,7; 31,7] $p < 0,0001$).

Změna skóre CHOP INTEND od začátku studie do 302. dne byla číselně vyšší ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg než ve skupině s dávkovacím režimem 12 mg na základě rozdílu v pořadí, ale tento rozdíl nebyl na základě JRT (*Joint Rank Test*) statisticky významný (rozdíl průměrných hodnot pořadí stanovených metodou nejmenších čtverců (1,00 (95% CI: -9,290; 11,299); JRT $p = 0,8484$). Změna průměrných hodnot stanovených metodou nejmenších čtverců od začátku

studie do 302. dne na základě metody ANCOVA s MI byla číselně vyšší ve skupině s dávkovacím režimem 12 mg; skupina s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg (zlepšení o 19,6 bodu), skupina s dávkovacím režimem 12 mg (zlepšení o 21,6 bodu; [95% CI: 16,5; 22,8]) (rozdíl průměrných hodnot stanovených metodou nejmenších čtverců -1,94 [7,77; 3,88]).

V doplňkové analýze podobné primárnímu cílovému parametru ve studii CS3B splnilo ve 302. den definici respondéra podle části 2 HINE (HINE-2) 60 % pacientů ze skupiny s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg a 44 % pacientů ze skupiny s dávkovacím režimem 12 mg. Změna v motorickém milníku HINE-2 od začátku studie do 302. dne byla číselně vyšší ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg (zlepšení o 5,9 bodu) v porovnání se skupinou s dávkovacím režimem 12 mg (zlepšení o 5,3 bodu) (rozdíl průměrných hodnot stanovených metodou nejmenších čtverců 0,58 (1,89; 3,04), ale tyto rozdíly nebyly statisticky významné.

V porovnání se skupinou s předstíranou léčbou ve 183. den splnil definici respondéra podle části 2 HINE (HINE-2) statisticky významně větší podíl pacientů ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg (58 % versus 0 %; $p < 0,0001$) (tabulka 5).

Tabulka 5: Výsledky spojené s motorickými funkcemi ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg versus ve skupině s dávkovacím režimem 12 mg a ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg versus ve srovnatelné skupině s předstíranou léčbou – část B studie SM203; nástup onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku

Parametr účinnosti	Spinraza skupina s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg (n = 50)	Srovnatelná skupina s předstíranou léčbou ve studii CS3B (n = 20)	Rozdíly mezi rameny (95% CI)
CHOP-INTEND Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců (95% CI) pro hodnocené skóre změny od začátku studie do 183. dne Změna průměrné hodnoty stanovené metodou nejmenších čtverců (95% CI) od začátku studie do 183. dne ^{1,2}	42,9 (38,7; 47,2) 15,1 (12,4; 17,8)	16,9 (10,1; 23,7) -11,1 (-15,9; -6,2)	26,06 (17,94; 34,17) $p < 0,0001^3$ 26,1 (20,7; 31,7) ²
Respondér podle HINE-2⁵ Podíl pacientů, kteří dosáhli kritérií respondéra pro motorický milník ve 183. den	29 (58 %)	0 (0 %)	58 % (39,5; 71,8) ⁴ $p < 0,0001$
Celkové skóre podle HINE-2 Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců (95% CI) pro hodnocené skóre změny od začátku studie do 183. dne Změna průměrné hodnoty stanovené metodou nejmenších čtverců (95% CI) od začátku studie do 183. dne ^{1,2}	43,1 (39,0; 47,2) 3,7 (3,0; 4,4)	16,5 (9,9; 23,0) -0,2 (-1,5; 1,0)	26,67 (18,81; 35,53) $p < 0,0001^3$ 3,94 (2,46; 5,42) ²

¹ Použity metody ANCOVA a mnohonásobné imputace

² Rozdíl průměrných hodnot stanovených metodou nejmenších čtverců

³ Joint Rank Test

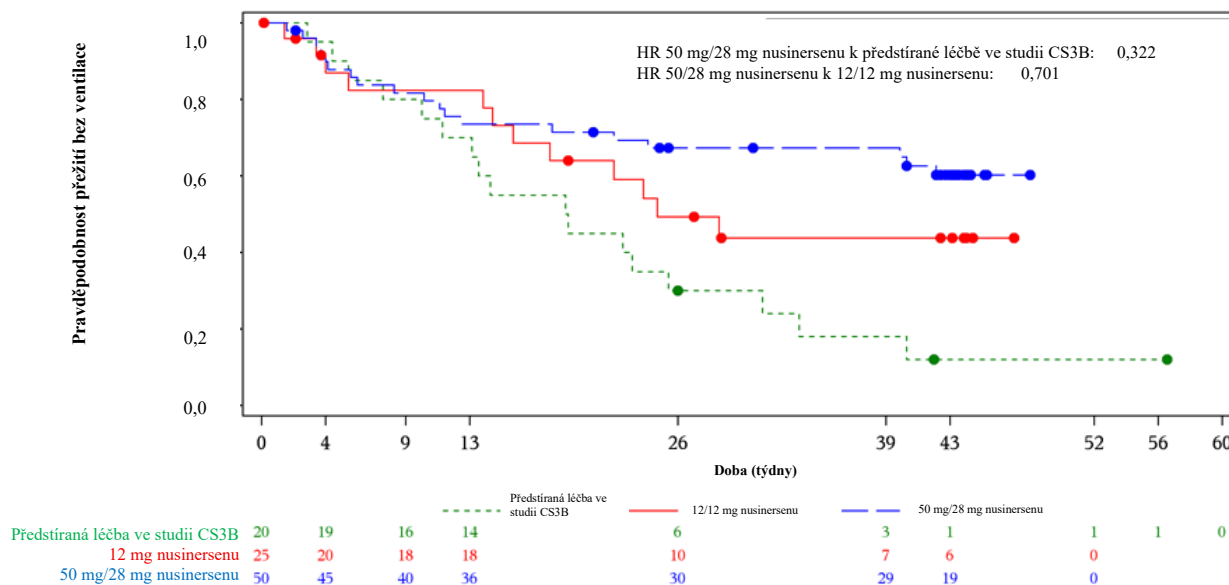
⁴ Fischerův exaktní test

⁵ Definice respondéra: zvýšení o ≥ 2 body [nebo maximální skóre] ve schopnosti kopnout nebo zvýšení o ≥ 1 bod v motorických milnících držení hlavy, převalení se, sezení, plazení, stání nebo chůze a zlepšení ve více kategoriích motorických milníků než zhoršení, definováno jako respondér pro tuto primární analýzu.

Skupina s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg zaznamenala 29,9% snížení ve srovnání se skupinou s dávkovacím režimem 12 mg ($p = 0,2775$) a nominálně statisticky významné 68% snížení rizika úmrtí nebo trvalé ventilace ve srovnání se srovnatelnou skupinou s předstíranou léčbou ($p = 0,0006$). Medián doby do úmrtí nebo trvalé ventilace nebyl ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg dosažen,

ve skupině s dávkovacím režimem 12 mg byl 24,7 týdne a ve srovnatelné skupině s předstíranou léčbou byl 19,1 týdne. Podobné výsledky byly zaznamenány i u celkového přežití (obrázek 2).

Obrázek 2 Část B: Nástup SMA v novorozeneckém/kojeneckém věku: Kaplanovy-Meierovy křivky pro dobu do úmrtí nebo trvalé ventilace (příhody potvrzené EAC): ITT, srovnatelná skupina s předstíranou léčbou



Pozdější nástup onemocnění

Část B studie SM203 zahrnovala 24 pacientů se SMA s pozdějším nástupem (většina s 3 kopiemi *SMN2*; nástup příznaků ve věku více než 6 měsíců), kteří byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě v dávkovacím režimu 50 mg/28 mg ($n = 16$) nebo v dávkovacím režimu 12 mg ($n = 8$). Analýzy byly předem definovány tak, aby porovnávaly dávkovací režim 50 mg/28 mg se srovnatelnou skupinou s předstíranou léčbou ze studie CS4. Analýzy nebyly dostatečné, aby zachytily významné rozdíly mezi léčebnými skupinami.

Výchozí demografické charakteristiky skupiny s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg, skupiny se srovnatelnou léčbou a srovnatelné skupiny s předstíranou léčbou byly obecně vyvážené, s výjimkou věku při podání první dávky. Průměrný (SD) věk při podání první dávky byl 6,1 (3,0) let ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg, 5,7 (3,0) let ve skupině s dávkovacím režimem 12 mg a 5,13 (1,8) let ve srovnatelné skupině s předstíranou léčbou.

Změna skóre HFMSE (průměr stanovený metodou nejmenších čtverců [95% CI]) od začátku studie do 302. dne byla číselně vyšší ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg (3,3 [1,5; 5,0]) než ve skupině s dávkovacím režimem 12 mg (2,6 [0,2; 5,1]) (rozdíl průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců: 0,63 (-2,5; 3,8; $p = 0,70$). Změna skóre HFMSE od začátku studie do 279. dne byla také číselně vyšší ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg než ve srovnatelné skupině s předstíranou léčbou ze studie CS4 (rozdíl průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců: 3,2 (0,2; 6,2); $p = 0,037$).

Změna skóre revidovaného modulového testu horní končetiny (*revised upper limb module*, RULM) od začátku studie do 302. dne (průměr stanovený metodou nejmenších čtverců [95% CI]) byla číselně vyšší ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg (2,5 [0,7; 4,2]) než ve skupině s dávkovacím režimem 12 mg (1,8 [-0,8; 4,4]), ale rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,66$). Změna skóre RULM od začátku studie do 279. dne byla také číselně vyšší ve skupině s dávkovacím režimem 50 mg/28 mg než ve srovnatelné skupině s předstíranou léčbou ze studie CS4 (rozdíl průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců: 1,7 (-0,2; 3,5); $p = 0,076$).

Část C studie SM203 byla otevřená kohortová studie, do které bylo zařazeno 40 pacientů ve věku 4 až 65 let s 1 až 4 kopiemi *SMN2*, kteří přešli z dávkovacího režimu 12 mg na dávkovací režim 50 mg/28 mg. Pacientům byla podána jedna dávka 50 mg a následně dvě udržovací dávky 28 mg (v odstupu 4 měsíců).

Dva pacienti (5 %) měli formu onemocnění s nástupem v novorozeneckém/kojeneckém věku a 38 pacientů (95 %) mělo formu onemocnění s pozdějším nástupem. Šestnáct pacientů bylo v době podání nasycovací dávky 50 mg ve věku do 18 let a 24 pacientů bylo ve věku více než 18 let. Medián věku (rozmezí) při nástupu příznaků SMA byl 24 (4 až 192) měsíců. Medián doby (rozmezí) trvání léčby přípravkem Spinraza v dávkovacím režimu 12 mg byl 3,9 roku (1, 5). Dvacet jedna pacientů (53 %) bylo na začátku studie schopno samostatně ujit 15 kroků.

Od začátku studie do 302. dne účastníci zaznamenali průměrné zlepšení skóre HFMSE o 1,8 bodu [SD 3,99], přičemž v podskupině dospělých (n = 24) došlo k průměrnému zlepšení o 2,3 bodu [SD 3,95]. Celkově zaznamenalo zvýšení skóre HFMSE od začátku studie do 302. dne 53 % pacientů (n = 38).

V případě RULM zaznamenali účastníci průměrné zlepšení o 1,2 bodu [SD 2,14] od začátku studie do 302. dne, přičemž v podskupině dospělých došlo ke zlepšení o 0,9 bodu [SD 1,89]. Z těch, kteří měli možnost zlepšení (skóre nižší než maximální možné na začátku studie; n = 26), 62 % zaznamenalo zvýšení skóre RULM od začátku studie do 302. dne.

Symptomatictí pacienti léčení přípravkem Spinraza v dávkovacím režimu 12 mg

Nástup onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku

Studie CS3B (ENDEAR) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie fáze III, kontrolovaná předstíranou léčbou, vedená u 121 symptomatických kojenců ve věku ≤ 7 měsíců, u kterých byla diagnostikována SMA (nástup příznaků ve věku do 6 měsíců). Studie CS3B byla navržena tak, aby posoudila účinek přípravku Spinraza na motorické funkce a přežití. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1, přičemž byli léčeni buď přípravkem Spinraza v dávce 12 mg (podle schváleného dávkovacího režimu) nebo zahrnuti do kontrolní skupiny s předstíranou léčbou, s délkou léčby v rozmezí od 6 do 442 dní.

Medián věku při nástupu klinických známek a příznaků SMA byl u pacientů léčených přípravkem Spinraza 12 mg 6,5 týdne oproti 8 týdnům u pacientů v kontrolní skupině s předstíranou léčbou, přičemž 99 % pacientů bylo nositeli 2 kopií genu *SMN2*, což svědčilo o velmi vysoké pravděpodobnosti rozvoje SMA typu I. Medián věku, ve kterém byla pacientům podána první dávka, byl 164,5 dne u léčených pacientů a 205 dní u pacientů v kontrolní skupině s předstíranou léčbou. Charakteristika onemocnění na začátku studie byla u pacientů léčených přípravkem Spinraza 12 mg a pacientů v kontrolní skupině s předstíranou léčbou z velké části obdobná s tím rozdílem, že pacienti léčení přípravkem Spinraza 12 mg měli na začátku studie oproti pacientům v kontrolní skupině s předstíranou léčbou vyšší procento výskytu paradoxního dýchání (89 % vs. 66 %), pneumonie nebo respiračních příznaků (35 % vs. 22 %), obtíží s polykáním nebo příjmem potravy (51 % vs. 29 %) a požadavků na respirační podporu (26 % vs. 15 %).

Při závěrečné analýze dosáhlo definice respondéra pro motorický milník statisticky významně vyšší procento pacientů ve skupině léčené přípravkem Spinraza 12 mg (51 %) v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou (0 %) ($p < 0,0001$). Jako primární cílový parametr byla hodnocena doba do úmrtí nebo do permanentní ventilace (≥ 16 hodin ventilace/den nepřetržitě po dobu > 21 dní bez přítomnosti akutní reverzibilní příhody nebo tracheostomie). U pacientů ve skupině léčené přípravkem Spinraza 12 mg byly v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou pozorovány statisticky významné účinky na přežití bez příhody, celkové přežití, podíl pacientů dosahujících definice respondéra pro motorický milník a procento pacientů se zlepšením skóre v testu pro neuromuskulární onemocnění CHOP INTEND alespoň o 4 body oproti výchozí hodnotě (tabulka 6).

V souboru pro hodnocení účinnosti vyžadoval stav 18 pacientů (25 %) ze skupiny léčené přípravkem Spinraza 12 mg a 12 pacientů (32 %) z kontrolní skupiny s předstíranou léčbou permanentní ventilací. Z těchto pacientů splnilo 6 (33 %) pacientů ve skupině léčené přípravkem Spinraza 12 mg a 0 (0 %) pacientů z kontrolní skupiny s předstíranou léčbou kritéria respondéra pro motorický milník stanovená protokolem.

Tabulka 6: Primární a sekundární cílové parametry při závěrečné analýze – studie CS3B

Parametr účinnosti	Pacienti léčení přípravkem Spinraza 12 mg	Pacienti v kontrolní skupině s předstíranou léčbou
Přežití		
Přežití bez příhody ² Počet pacientů, kteří zemřeli nebo potřebovali permanentní ventilaci Poměr rizik (95% CI) p-hodnota ⁶	31 (39 %) 0,53 (0,32 – 0,89) p = 0,0046	28 (68 %)
Celkové přežití ² Počet pacientů, kteří zemřeli Poměr rizik (95% CI) p-hodnota ⁶	13 (16 %) 0,37 (0,18 – 0,77) p = 0,0041	16 (39 %)
Motorické funkce		
Motorické milníky ³ Podíl pacientů, kteří dosáhli předem definovaných kritérií respondéra pro motorický milník (HINE část 2) ^{4,5} Podíl ve 183. dni Podíl ve 302. dni Podíl ve 394. dni Podíl zlepšení v celkovém skóre motorických milníků Podíl zhoršení v celkovém skóre motorických milníků	37 (51 %)¹ p<0,0001 41 % 45 % 54 % 49 (67 %) 1 (1 %)	0 (0 %) 5 % 0 % 0 % 5 (14 %) 8 (22 %)
CHOP INTEND ³ Podíl dosahující zlepšení o 4 body Podíl dosahující zhoršení o 4 body Podíl s jakýmkoli zlepšením Podíl s jakýmkoli zhoršením	52 (71 %) p<0,0001 2 (3 %) 53 (73 %) 5 (7 %)	1 (3 %) 17 (46 %) 1 (3 %) 18 (49 %)

¹CS3B byla ukončena po pozitivní statistické analýze primárního cílového parametru v průběžné analýze (statisticky významně větší procento pacientů, kteří dosáhli definice respondéra pro motorický milník ve skupině léčené přípravkem Spinraza 12 mg (41 %) ve srovnání s kontrolní skupinou s předstíranou léčbou (0 %, p<0,0001).

²Při závěrečné analýze se hodnotilo přežití bez příhody a celkové přežití pomocí populace s úmyslem léčit (*Intent to Treat*, ITT), (ITT Spinraza 12 mg n = 80; kontrolní skupina s předstíranou léčbou n = 41).

³Při závěrečné analýze se analýza CHOP INTEND a analýza motorického milníku provedla s použitím souboru pro hodnocení účinnosti (Spinraza 12 mg n = 73; kontrolní skupina s předstíranou léčbou n = 37).

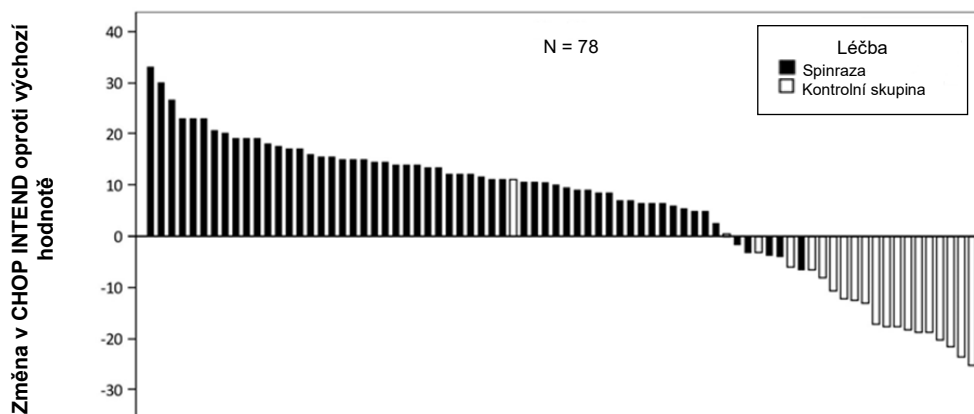
⁴Vyhodnoceno při poslední návštěvě v rámci studie 183. den, 302. den nebo 394. den.

⁵Podle části 2 Hammersmithova neurologického vyšetření dětí (*Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE): zvýšení o ≥2 body [nebo maximální skóre] ve schopnosti kopnout, NEBO zvýšení o ≥1 bod v motorických milnících držení hlavy, převalení se, sezení, plazení, stání nebo chůze A zlepšení ve více kategoriích motorických milníků než zhoršení, definováno jako respondér pro tuto primární analýzu.

⁶Založeno na log-rank testu stratifikovaném podle doby trvání onemocnění.

Rozsah zlepšení v CHOP INTEND je znázorněn na obrázku 3 (změna oproti výchozímu skóre u každého pacienta).

Obrázek 3: Změna v CHOP INTEND při poslední návštěvě v rámci studie 183. den, 302. den nebo 394. den oproti výchozímu skóre – studie Endear /CS3B (soubor pro hodnocení účinnosti, efficacy set - ES)



Poznámka 1: Nejkratší sloupce na čáře 0 značí hodnotu 0.

Poznámka 2: V souboru pro hodnocení účinnosti zemřelo 29 ze 110 pacientů (13 (18 %) ve skupině léčené přípravkem Spinraza a 16 (43 %) v kontrolní skupině s předstíranou léčbou) a 3 pacienti ukončili studii z jiného důvodu než je úmrtí (2 (3 %) ve skupině léčené přípravkem Spinraza a 1 (3 %) v kontrolní skupině s předstíranou léčbou), a proto nebyli zahrnuti do této analýzy souboru pro hodnocení účinnosti (ES).

Pro účely dlouhodobého sledování těchto pacientů bylo na konci studie CS3B zahrnuto celkem 89 pacientů (Spinraza: n = 65; kontrolní skupina s předstíranou léčbou: n = 24) do studie CS11 (SHINE). Studie CS11 je otevřená rozšířená studie pro pacienty se SMA, kteří se již dříve účastnili jiných klinických studií s přípravkem Spinraza. V případě pacientů randomizovaných do skupiny léčené přípravkem Spinraza ve studii CS3B a se zahrnutím rozšíření léčby přípravkem Spinraza ve studii CS11 byl pacientům podáván lék v rozmezí od 6 do 3 034 dní (s mediánem 2 443 dní). Pacientům randomizovaným do skupiny s předstíranou léčbou ve studii CS3B, kteří zahájili léčbu přípravkem Spinraza ve studii CS11, byl podáván lék v rozmezí 65 až 2 520 dní (s mediánem 2 090 dní).

Zlepšení motorických funkcí bylo pozorováno u pacientů ze studie CS3B, kteří pokračovali v podávání přípravku Spinraza, stejně jako u pacientů, u kterých bylo zahájeno podávání přípravku Spinraza až ve studii CS11 (obrázek 5), přičemž největší přínos byl pozorován u pacientů s dřívějším zahájením léčby. Většina pacientů byla v době jejich poslední návštěvy po zahájení léčby přípravkem Spinraza ve studii CS3B nebo studii CS11 naživu.

U pacientů zahajujících léčbu přípravkem Spinraza ve studii CS3B byl medián věku 5,5 měsíce (v rozmezí od 1,7 do 14,9 měsíce). Od zahájení léčby přípravkem Spinraza a se zahrnutím rozšíření léčby ve studii CS11 byl medián doby do úmrtí nebo do permanentní ventilace 1,4 roku. Na konci studie CS11 bylo 60 z 81 pacientů (74 %) naživu a 41 z 81 pacientů (51 %) bylo naživu a nesplňovalo definici permanentní ventilace ve studii CS11. Od zahájení léčby přípravkem Spinraza do následné návštěvy v 394., resp. 2 198. dni, se průměrné celkové skóre motorického milníku HINE-2 zvýšilo o 5,3 bodů (SD 4,6; n = 52) a skóre CHOP INTEND se zvýšilo o 18,4 bodů (SD 14,7; n = 38).

U pacientů randomizovaných do skupiny s předstíranou léčbou ve studii CS3B a zahajujících léčbu přípravkem Spinraza ve studii CS11 byl medián věku 17,8 měsíce (v rozmezí od 10,1 do 23,0 měsíce). Před zahájením léčby přípravkem Spinraza 12 z 24 pacientů (50 %) splňovalo definici permanentní ventilace ve studii CS11. Medián doby do úmrtí nebo do permanentní ventilace byl 2,76 roku od zahájení léčby přípravkem Spinraza ve studii CS11. Na konci studie CS11 19 z 24 pacientů (79 %) bylo naživu a 6 z 12 pacientů (50 %) bylo naživu bez permanentní ventilace. Od začátku studie CS11 do následné návštěvy v 394., resp. 2 198. dni, bylo pozorováno zlepšení průměrného celkového skóre motorického milníku o 1,4 bodu (SD 1,8; n = 12) a skóre CHOP INTEND o 11,5 bodu (SD 12,2, n = 10).

Tyto výsledky jsou podpořeny otevřenou studií fáze II u symptomatických pacientů, kterým byla diagnostikována SMA (CS3A). Medián věku při nástupu klinických známek a příznaků byl 56 dní a pacienti byli nositeli buď 2 kopií genu SMN2 (n = 17) nebo 3 kopií genu SMN2 (n = 2) (u 1 pacienta nebyl počet kopií genu SMN2 znám). U pacientů v této studii bylo velmi vysoce pravděpodobné, že se u nich rozvine SMA typu I. Medián věku při první dávce byl 162 dní.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří se zlepšili v jedné nebo ve více kategoriích motorických milníků (podle části 2 HINE: zvýšení o ≥ 2 body [nebo maximální skóre] ve schopnosti kopnout nebo vědomě uchopit nebo zvýšení o ≥ 1 bod v motorických milnících držení hlavy, převalení se, sezení, plazení, stání nebo chůze). Dvanáct z 20 pacientů (60 %) ve studii splnilo primární cílový parametr se zlepšováním dosažení průměrného motorického milníku v průběhu času. Od začátku studie do 1072. dne bylo v průběhu času pozorováno zlepšování v průměrném skóre CHOP INTEND (průměrná změna 21,30). Celkově 11 z 20 pacientů (55 %) splnilo cílový parametr zvýšení v celkovém skóre CHOP INTEND o ≥ 4 body v čase poslední návštěvy v rámci studie. Z 20 pacientů zařazených do studie bylo 11 subjektů (55 %) v čase poslední návštěvy naživu a bez permanentní ventilace. Čtyři pacienti splňovali kritéria pro permanentní ventilaci a pět pacientů během studie zemřelo.

Pozdější nástup onemocnění

Studie CS4 (CHERISH) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III, kontrolovaná předstíranou léčbou, která proběhla u 126 symptomatických pacientů s pozdějším nástupem SMA (nástup příznaků ve věku více než 6 měsíců). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1, přičemž byli léčeni buď přípravkem Spinraza 12 mg (3 nasycovacími dávkami a udržovacími dávkami každých 6 měsíců) nebo zahrnuti do kontrolní skupiny s předstíranou léčbou, s délkou léčby v rozmezí 324 až 482 dní. Medián věku při screeningu byl 3 roky a medián věku při nástupu klinických známek a příznaků SMA byl 11 měsíců. Většina pacientů (88 %) byla nositeli 3 kopií genu SMN2 (8 % bylo nositeli 2 kopií, 2 % 4 kopií a u 2 % nebyl počet kopií známý). Na začátku studie měli pacienti průměrné skóre 21,6 dle rozšířené Hammersmithovy funkční motorické škály (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE), průměrné skóre 19,1 dle revidovaného modulového testu horní končetiny (*revised upper limb module*, RULM), všichni dosáhli samostatného sezení a žádný pacient nedosáhl samostatné chůze. U pacientů v této studii bylo velmi vysoce pravděpodobné, že se u nich rozvine SMA typu II nebo III. Charakteristika onemocnění na začátku studie byla v podstatě obdobná s výjimkou nevyváženosti v podílu pacientů, kteří někdy byli schopni stát bez opory (13 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Spinraza 12 mg a 29 % v kontrolní skupině s předstíranou léčbou) nebo chodit s oporou (24 % pacientů ve skupině s přípravkem Spinraza 12 mg a 33 % v kontrolní skupině s předstíranou léčbou).

Při závěrečné analýze bylo pozorováno statisticky významné zlepšení skóre HFMSE v 15. měsíci oproti výchozí hodnotě ve skupině léčené přípravkem Spinraza 12 mg v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou (tabulka 7, obrázek 4). Analýza byla provedena v ITT populaci (Spinraza 12 mg: n = 84; kontrolní skupina s předstíranou léčbou: n = 42) a údaje podle HFMSE získané v průběhu studie od pacientů, kteří neabsolvovali návštěvu v 15. měsíci, byly vyhodnoceny za použití metody vícenásobné imputace. Analýza podskupiny pacientů v ITT populaci, u kterých se sledovaly hodnoty v 15. měsíci, vykazovala konzistentní, statisticky významné výsledky. Mezi pacienty se sledovanými hodnotami v 15. měsíci byl vyšší podíl subjektů léčených přípravkem Spinraza 12 mg, u nichž došlo ke zlepšení celkového skóre HFMSE (73 % vs. 41 %) v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou, a nižší podíl subjektů léčených přípravkem Spinraza 12 mg, u nichž došlo k jeho zhoršení (23 % vs. 44 %). Sekundární cílové parametry včetně funkčních měření a dosažení motorického milníku WHO byly podrobeny formálnímu statistickému testování a jsou popsány v tabulce 7.

Dřívější zahájení léčby po nástupu příznaků mělo za následek rychlejší a výraznější zlepšení motorických funkcí než v případě opožděného zahájení léčby; nicméně v obou skupinách došlo ke zlepšení oproti kontrolní skupině s předstíranou léčbou.

Tabulka 7: Primární a sekundární cílové parametry v závěrečné analýze – studie CS4¹

	Pacienti léčení přípravkem Spinraza 12 mg	Pacienti v kontrolní skupině s předstíranou léčbou
HFMSE skóre Změna v celkovém skóre HFMSE v 15. měsíci oproti výchozí hodnotě ^{1,2,3}	3,9 (95% CI: 3,0; 4,9) p = 0,0000001	-1,0 (95% CI: -2,5; 0,5)
Podíl pacientů, kteří dosáhli zlepšení v 15. měsíci alespoň o 3 body oproti výchozí hodnotě ²	56,8 % (95% CI: 45,6; 68,1) p = 0,0006 ⁵	26,3 % (95% CI: 12,4; 40,2)
RULM Průměrná změna v celkovém skóre RULM v 15. měsíci oproti výchozí hodnotě ^{2,3}	4,2 (95% CI: 3,4; 5,0) p = 0,0000001 ⁶	0,5 (95% CI: -0,6; 1,6)
Motorické milníky WHO Podíl pacientů, kteří dosáhli nových motorických milníků v 15. měsíci ⁴	19,7 % (95% CI: 10,9; 31,3) p = 0,0811	5,9 % (95% CI: 0,7; 19,7)

¹CS4 byla ukončena po pozitivní statistické analýze primárního cílového parametru v předběžné analýze (statisticky významné zlepšení skóre HFMSE oproti výchozí hodnotě bylo pozorováno ve skupině léčené přípravkem Spinraza 12 mg v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou (Spinraza 12 mg vs. kontrolní skupina s předstíranou léčbou: 4,0 vs. -1,9; p = 0,0000002)).

²Vyhodnoceno pomocí populace s úmyslem léčit (Spinraza 12 mg n = 84; kontrolní skupina s předstíranou léčbou n = 42); údaje od pacientů, kteří neabsolvovali návštěvu v 15. měsíci, byly vyhodnoceny za použití metody vícenásobné imputace.

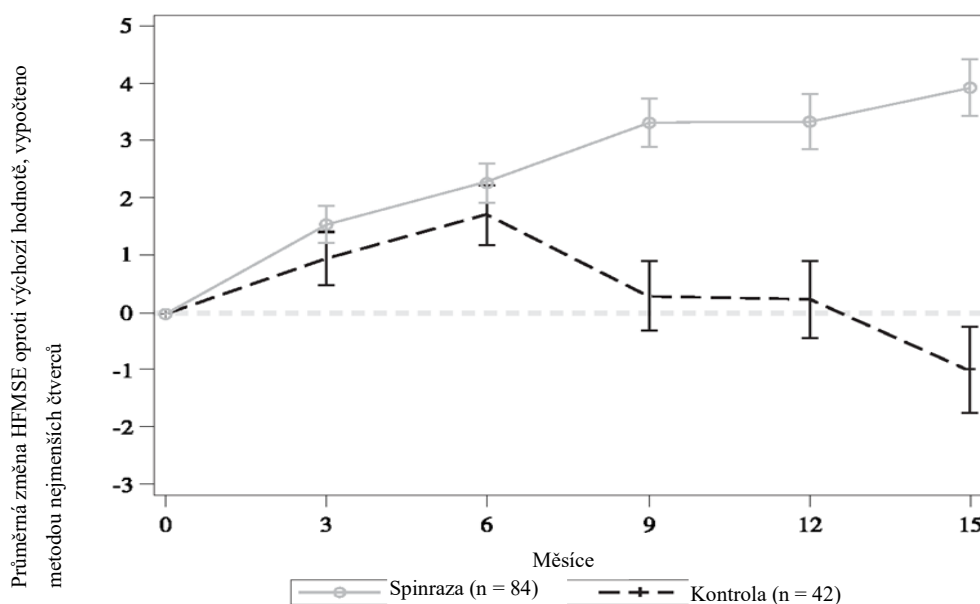
³Průměr vypočtený metodou nejmenších čtverců.

⁴Vyhodnoceno použitím souboru pro hodnocení účinnosti v 15. měsíci (Spinraza 12 mg n = 66; kontrolní skupina s předstíranou léčbou n = 34); v případě chybějících údajů jsou analýzy založeny na imputovaných datech.

⁵Založeno na logistické regresi s léčebným účinkem a úpravou podle věku každého pacienta při screeningu a skóre HFMSE na začátku studie.

⁶Nominální p hodnota.

Obrázek 4: Průměrná změna skóre HFMSE oproti výchozí hodnotě v průběhu času při závěrečné analýze (ITT) – studie CS4^{1,2}



¹Údaje od pacientů, kteří neabsolvovali návštěvu v 15. měsíci, byly vyhodnoceny za použití metody vícenásobné imputace.

²Chybová rozmezí vymezují +/- standardní chybu.

Po dokončení studie CS4 (CHERISH) bylo 125 pacientů (83 léčených přípravkem Spinraza a 42 s předstíranou léčbou) zařazeno do studie CS11 (SHINE), v rámci které byl všem pacientům podáván přípravek Spinraza 12 mg. Většina pacientů léčených přípravkem Spinraza 12 mg zaznamenala stabilizaci nebo zlepšení motorických funkcí, přičemž největší přínos byl pozorován u pacientů s dřívějším zahájením léčby.

U pacientů, u kterých byla léčba přípravkem Spinraza zahájena ve studii CS4, byl medián věku 4,1 roku (v rozmezí od 2,1 do 9,2 let). Od zahájení léčby přípravkem Spinraza a se zahrnutím rozšíření léčby ve studii CS11 byl medián doby podávání léku pacientům 7,2 roku (v rozmezí od 1,3 do 8,4 roku). Při následné návštěvě v 2 070. dni se průměrné skóre HFMSE zvýšilo o 1,3 bodu (SD 9,4; n = 54) a průměrné skóre RULM se zvýšilo o 6,4 bodu (SD 6,5; n = 54).

Medián věku, ve kterém byla u pacientů randomizovaných do skupiny s předstíranou léčbou ve studii CS4 zahájena léčba přípravkem Spinraza ve studii CS11, byl 4,9 roku (v rozmezí od 3,3 do 9,0 roku). Od zahájení léčby přípravkem Spinraza ve studii CS11 byl medián doby podávání léku pacientům 5,8 roku (v rozmezí od 2,7 do 6,7 roku). Při následné návštěvě v 2 070. dni se průměrné skóre HFMSE snížilo o 1,3 bodu (SD 9,3; n = 22) a průměrné skóre RULM se zvýšilo o 4,2 bodu (SD 4,4; n = 23).

Naproti tomu přirozený průběh onemocnění u neléčených pacientů podobného věku a podobných klinických charakteristik se během podobného období 5 let vyznačuje progresivní ztrátou motorických funkcí v průběhu času, s odhadovaným průměrným poklesem skóre HFMSE o 6,6 bodu.

Tyto výsledky jsou podpořeny 2 otevřenými klinickými studiemi (studií CS2 a studií CS12). Analýza zahrnovala 28 pacientů, kterým byla podána první dávka ve studii CS2, a poté byli převedeni do prodloužené fáze, studie CS12. Do těchto studií byli zařazeni pacienti ve věku mezi 2 až 15 lety v době první dávky. Z 28 pacientů bylo 3 pacientům při jejich poslední návštěvě v rámci studie alespoň 18 let. 1 z 28 pacientů byl nositelem 2 kopií genu SMN2, 21 pacientů bylo nositeli 3 kopií a 6 pacientů bylo nositeli 4 kopií.

Pacienti byli hodnoceni po dobu 3 let léčby. Setrvalé zlepšení bylo pozorováno u pacientů s SMA typu II, u nichž bylo zjištěno průměrné zlepšení skóre HFMSE oproti výchozí hodnotě o 5,1 (směrodatná odchylka [*standard deviation* - SD] 4,05; n = 11) v 253. den a o 9,1 (SD 6,61; n = 9) v 1050. den. Průměrné celkové skóre bylo 26,4 (SD 11,91) v 253. den a 31,3 (SD 13,02) v 1050. den. Nebyl pozorován žádný ustálený stav. U pacientů s SMA typu III se prokázalo průměrné zlepšení skóre HFMSE oproti výchozí hodnotě o 1,3 (SD 1,87; n = 16) v 253. den a o 1,2 (SD 4,64; n = 11) v 1050. den. Průměrné celkové skóre bylo 49,8 (SD 12,46) v 253. den a 52,6 (SD 12,78) v 1050. den.

U pacientů s SMA typu II byl proveden revidovaný modulový test horní končetiny s průměrným zlepšením o 1,9 (SD 2,68; n = 11) v 253. den a o 3,5 (SD 3,32; n = 9) v 1050. den. Průměrné celkové skóre bylo 13,8 (SD 3,09) v 253. den a 15,7 (SD 1,92) v 1050. den.

Šestimínutový test chůze (*six-minute walk test*, 6MWT) byl proveden pouze u chodících pacientů. U těchto pacientů bylo pozorováno průměrné zlepšení o 28,6 metru (SD 47,22; n = 12) v 253. den a o 86,5 metru (SD 40,58; n = 8) v 1050. den. Průměrná vzdálenost 6MWT byla 278,5 metru (SD 206,46) v 253. den a 333,6 metru (SD 176,47) v 1050. den. Samostatné chůze dosáhli dva pacienti původně chodící s oporou (typ III) a jeden nechodící pacient (typ II).

Další klinická studie, CS7 (EMBRACE), byla otevřena pro pacienty, kteří nebyli způsobilí k účasti ve studii CS3B nebo ve studii CS4 v důsledku věku při screeningu nebo počtu kopií genu SMN2. CS7 je randomizovaná, dvojité zaslepená klinická studie fáze II, kontrolovaná předstíranou léčbou, vedená u symptomatických pacientů, u kterých byla diagnostikována SMA s nástupem onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku (≤ 6 měsíců) nebo s pozdějším nástupem SMA (>6 měsíců) a s počtem 2 nebo 3 kopií genu SMN2 (1. část), následovaná otevřenou rozšířenou fází dlouhodobé studie (2. část). V 1. části této studie byli pacienti sledováni po dobu 302 dní (medián).

Všichni pacienti, kterým byl podáván přípravek Spinraza 12 mg, byli v době předčasného ukončení 1. části studie naživu, avšak jeden pacient z kontrolního ramene ve 289. den studie zemřel. Kromě

toho žádný pacient ze skupiny pacientů, kterým byl podáván přípravek Spinraza 12 mg, ani z kontrolní skupiny s předstíranou léčbou nevyžadoval použití permanentní ventilace. Z 13 pacientů s nástupem SMA v novorozeneckém/kojeneckém věku 7 z 9 pacientů (78 %, 95% CI: 45, 94) ze skupiny pacientů, kterým byl podáván přípravek Spinraza 12 mg, a 0 ze 4 pacientů (0 %, 95% CI: 0, 60) z kontrolní skupiny s předstíranou léčbou splňovalo kritéria odpovědi pro motorický milník (podle části 2 HINE: zvýšení o ≥ 2 body [nebo maximální skóre] ve schopnosti kopnout, NEBO zvýšení o ≥ 1 bod v motorických milnících držení hlavy, převalení se, sezení, plazení, stání nebo chůze a zlepšení ve více kategoriích motorických milníků než zhoršení). Z 8 pacientů s pozdějším nástupem SMA 4 z 5 pacientů (80 %, 95% CI: 38, 96) ze skupiny pacientů, kterým byl podáván přípravek Spinraza 12 mg, a 2 ze 3 pacientů (67 %, 95% CI: 21, 94) z kontrolní skupiny s předstíranou léčbou splňovalo definici respondéra pro motorický milník.

Dospělí

Klinické nálezy za běžného života potvrzují účinnost nusinersenu stabilizovat nebo zlepšovat motorické funkce u některých dospělých pacientů se SMA typu II a III.

Do 14. měsíce léčby nusinersenem v dávce 12 mg byl počet pacientů s klinicky významným zlepšením ve skóre HFMSE (≥ 3 body) oproti výchozí hodnotě 53 ze 129 pacientů, počet pacientů s klinicky významným zlepšením ve skóre RULM (≥ 2 body) oproti výchozí hodnotě byl 28 ze 70 pacientů a ve skupině chodících pacientů se pozorovalo klinicky významné zlepšení při testu 6MWT (≥ 30 metrů) u 25 ze 49 pacientů.

Část C studie SM203 hodnotící účinnost a bezpečnost u pacientů, kteří přešli na dávkovací režim Spinraza 50 mg/28 mg, zahrnovala 24 dospělých (ve věku ≥ 18 let), kteří byli léčeni po dobu mediánu 3,9 roku dávkou 12 mg. Po přechodu na nový režim zaznamenali účastníci v podskupině dospělých ($n = 24$) průměrné zlepšení skóre HFMSE o 2,3 bodu [SD 3,95]. V rámci hodnocení RULM došlo v podskupině dospělých ke zlepšení o 0,9 bodu [SD 1,89]. Kromě toho 14 z 23 (61 %) dospělých zaznamenalo ve 302. den zlepšení v hodnocení HFMSE oproti výchozí hodnotě a 8 z 12 (67 %) dospělých, kteří ve výchozím stavu nedosáhli maximálního skóre RULM, ve 302. den dosáhlo zlepšení.

Bezpečnostní údaje v dospělé populaci jsou konzistentní se známým bezpečnostním profilem nusinersenu a s komorbiditami souvisejícími se základním onemocněním SMA.

Presymptomatictí novorozenci/kojenci

Studie CS5 (NURTURE) je otevřená studie probíhající u presymptomatických novorozenců/kojenců, u kterých byla geneticky diagnostikována SMA, kteří byli do studie zařazeni ve věku 6 týdnů nebo méně. U pacientů v této studii bylo velmi vysoce pravděpodobné, že se u nich rozvine SMA typu I nebo II. Medián věku při první dávce byl 22 dní.

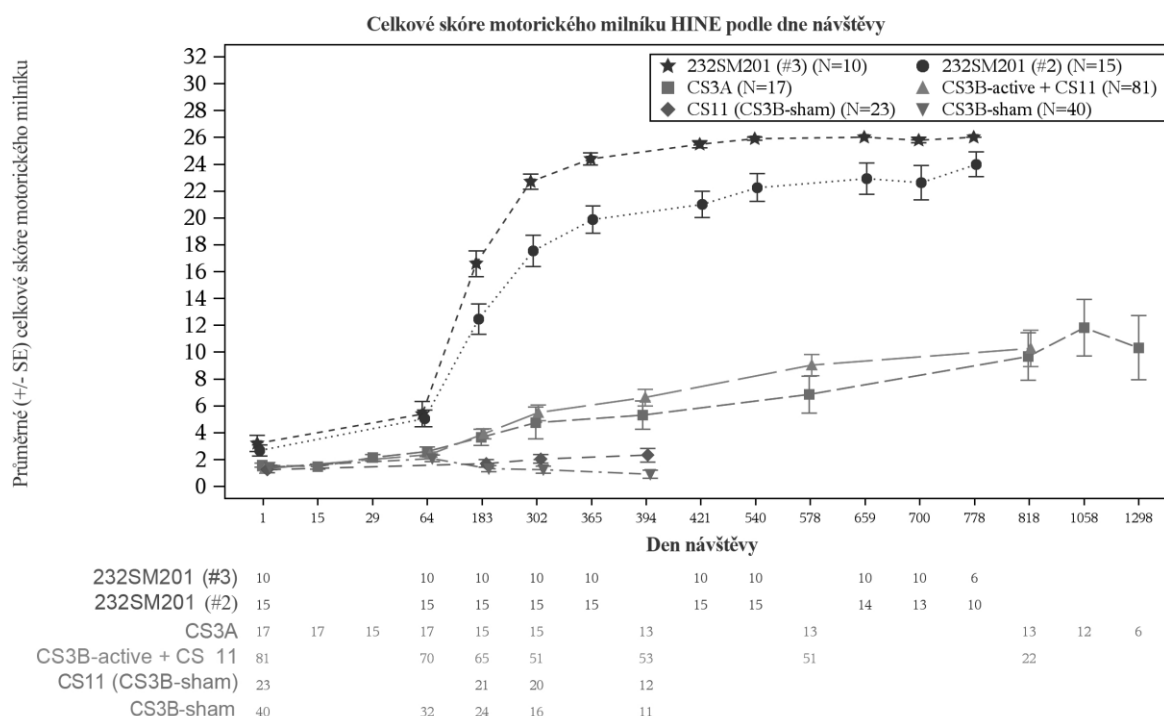
Předběžná analýza byla provedena v době, když byli pacienti ve studii po dobu 48,3 měsíce (medián) (36,6 až 57,1 měsíce) a medián věku při poslední návštěvě byl 46,0 měsíce (34,0 až 57,1 měsíce). V čase předběžné analýzy všech 25 pacientů (2 kopie genu SMN2, $n = 15$; 3 kopie genu SMN2, $n = 10$) bylo naživu a bez permanentní ventilace. Primární cílový parametr, kterým byla doba do úmrtí nebo do respirační intervence (definované jako invazivní nebo neinvazivní ventilace po dobu ≥ 6 hodin/den nepřetržitě po ≥ 7 po sobě jdoucích dní nebo tracheostomie), nebylo možné z důvodu příliš nízkého počtu příhod stanovit. Čtyři pacienti (2 kopie genu SMN2) vyžadovali respirační intervenci po dobu > 6 hodin/den nepřetržitě po dobu ≥ 7 dní. U všech těchto pacientů byla ventilační podpora zahájena během akutní reverzibilní příhody.

Pacienti dosáhli milníků, které u SMA typu I nebo II nebyly očekávány a které více odpovídaly normálnímu vývoji. V čase předběžné analýzy všech 25 pacientů (100 %) dosáhlo motorických milníků WHO pro sezení bez podpory, 23 (92 %) pacientů bylo schopno chůze s oporou a 22 (88 %) dosáhlo samostatné chůze. Dvacet jedna (84 %) pacientů dosáhlo maximálního dosažitelného skóre CHOP INTEND 64 bodů. Všichni pacienti měli při poslední návštěvě (788. den) schopnost sát a polykat, přičemž 22 (88 %) novorozenců/kojenců dosáhlo maximálního skóre podle části 1 HINE.

Pacienti s rozvíjející se klinicky manifestovanou SMA byli hodnoceni v rámci návštěvy v 700. dni. Kritéria definovaná protokolem pro klinicky manifestovanou SMA zahrnovala tělesnou hmotnost s ohledem na věk pod úrovní pátého percentilu dle WHO, pokles o 2 nebo více percentilů přírůstku hmotnostní křivky, zavedení perkutánní gastrostomické sondy, a/nebo neschopnost dosáhnout očekávaných milníků stanovených WHO odpovídajících věku (sezení bez podpory, stání s oporou, lezení po čtyřech, chůze s oporou, samostatné stání a samostatná chůze). K 700. dni 7 z 15 pacientů (47 %) se 2 kopiemi genu SMN2 a 0 z 5 pacientů (0 %) se 3 kopiemi genu SMN2 splnilo kritéria stanovená protokolem pro klinicky manifestovanou SMA, ale zvyšovala se u nich tělesná hmotnost a dosáhli milníků WHO, což neodpovídá SMA typu I.

Na obrázku 5 je znázorněno srovnání dosažení motorických milníků u pacientů se symptomatickou SMA s nástupem příznaků v novorozeneckém/kojeneckém věku a u presymptomatických pacientů se SMA.

Obrázek 5: Změna v motorických milnících HINE oproti dnům ve studii pro studie CS3B (lечение) pacienti a pacienti kontrolní skupiny s předstíranou léčbou, CS3A, CS5 a CS11



Vysvětlivky: sham = předstíraná léčba; active = aktivní léčba

Populace použité na obrázku: pacienti ve studii 232SM201 v souboru ITT s počtem kopií genu SMN2 uvedeným v závorkách, CS3A: pacienti s 2 kopiemi genu SMN2, CS3B: pacienti s 2 kopiemi genu SMN2 v souboru ITT.

U studii CS3A a CS3B byly údaje rozděleny do intervalů podle doby od začátku studie.

U studii 232SM201 a CS3A nejsou vyznačeny návštěvy s $n < 5$. U ostatních skupin nejsou vyznačeny skupiny s $n < 10$.

ZDROJ: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-2024/F-HMOTOR-BYVIS-GRA-CLN.SAS

DATUM: 18. března 2024

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pediatrických a dospělých pacientů s diagnózou SMA byla stanovena farmakokinetika nusinersenu pro jednotlivou a vícenásobnou dávku podanou prostřednictvím intratekální injekce.

Absorpce

Intratekální injekce nusinersenu do CSF umožňuje, aby se nusinersen úplně distribuoval z CSF do cílových tkání centrálního nervového systému (CNS).

Kumulativní farmakokinetické údaje sledující CSF hodnocené ve studii dlouhodobé expozice CS11 při použití dávkovacího režimu 12 mg ukázala, že u pacientů s nástupem onemocnění

v novorozeneckém/kojeneckém věku a u pacientů s pozdějším nástupem onemocnění SMA docházelo v průběhu přibližně 9 let k akumulaci koncentrace v CSF.

Podobný trend v akumulaci koncentrace v CSF byl pozorován také v případě použití dávkovacího režimu 50 mg/28 mg ve studiích SM203 a SM302 a vycházel z farmakokinetických údajů sledujících CSF, které byly shromažďovány po celou dobu trvání studie.

Po intratekálním podání byly minimální koncentrace nusinersenu v plazmě relativně nízké v porovnání s minimální koncentrací v CSF. Medián hodnot T_{max} v plazmě byl v rozmezí 1,7 až 6,0 hodin.

Průměrné hodnoty C_{max} a AUC v plazmě se v rámci hodnoceného rozmezí dávek zvyšovaly přibližně úměrně dávce. Po vícenásobných dávkách nedocházelo k žádné akumulaci plazmatických parametrů expozice (C_{max} a AUC).

Distribuce

Údaje z pitev pacientů ($n = 3$) ukazují, že se intratekálně podaný nusinersen do značné míry distribuuje v CNS, přičemž v cílových tkáních míchy dosahuje terapeutických hladin. Přítomnost nusinersenu byla také prokázána v neuronech a v jiných typech buněk míchy a mozku, jakož i v periferních tkáních, např. kosterních svalech, játrech a ledvinách.

Biotransformace

Nusinersen je metabolizován pomalu, převážně hydrolýzou zprostředkovanou exonukleázou (3' a 5') a není substrátem, inhibitorem a ani induktorem enzymů CYP450.

Eliminace

Průměrný terminální eliminační poločas z CSF se odhaduje na přibližně 20 měsíců. Předpokládá se, že primární způsob eliminace nusinersenu a jeho metabolitů je exkrece močí.

Interakce

In vitro studie ukázaly, že nusinersen není induktorem ani inhibitorem oxidativního metabolismu zprostředkovaného CYP450 a tudíž by neměl v těchto metabolických drahách interferovat s ostatními léčivými přípravky. Nusinersen není substrátem ani inhibitorem lidských transportérů BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ani BSEP.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin a jater

Farmakokinetika nusinersenu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla hodnocena. Vliv insuficience jater nebo ledvin jako kovariát nemohl být v populačním farmakokinetickém modelu, vzhledem k vzácnosti výskytu pacientů, kteří vykazují klinicky relevantní insuficienci jater či ledvin, podrobně vyhodnocen. Populační farmakokinetické analýzy neodhalily žádnou zjevnou korelaci mezi klinickými biochemickými markery jater a ledvin a variabilitou mezi jednotlivými pacienty.

Rasa

Většina pacientů zařazených do studie byli běloši. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že rasa pravděpodobně nemá vliv na farmakokinetiku nusinersenu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Genotoxicita/kancerogenita

U nusinersenu nebyla prokázána genotoxicita.

Ve studii kancerogenity byl nusinersen podáván samcům a samicím myši subkutánní injekcí v dávkách 0, 5, 15 nebo 50 mg/kg jednou za dva týdny po dobu 2 let. Při dávce 50 mg/kg bylo pozorováno zvýšení incidence vaskulárních nádorů (kombinace hemangiomu a hemangiosarkomu).

Při dávkách do 15 mg/kg nebyly pozorovány žádné známky onkogenních účinků způsobených nusinersenem. Na základě roční dávky byla tato dávka asociována se sérovou AUC₀₋₂₄, která je 30krát vyšší než klinická sérová expozice při udržovací dávce 28 mg.

Reprodukční toxicita

Byly provedeny studie reprodukční toxicity za použití subkutánního podání nusinersenu myším a králíkům. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu samců a ani samic, na embryofetální vývoj ani na prenatální/postnatální vývoj.

Toxikologie

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání (kombinace 6 týdnů a 13 týdnů, 14 týdnů a 53 týdnů) u juvenilních makaků jávských intratekální podání nusinersenu nevyvolalo při hodnocených dávkách žádné nežádoucí toxické účinky.

U některých jednotlivých opic se vyskytl akutní přechodný deficit spinálních reflexů v dolní části míchy, omezené používání končetin a/nebo nekoordinované pohyby. Tyto účinky byly pozorovány do několika hodin po podání dávky a k jejich vymizení došlo do 48 hodin a nebyly považovány za nežádoucí.

V 53týdenní toxikologické studii na juvenilních opicích byl nusinersen testován při hladinách dávky až 4 mg na dávku, což u pacientů odpovídá intratekálně podané dávce 40 mg; výsledkem byla kumulativní dávka v průběhu jednoho roku, která 6,2násobně převyšovala klinickou udržovací dávku 28 mg nusinersenu (3 udržovací dávky za rok).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Chlorid draselný
Dihydrát chloridu vápenatého
Hexahydrát chloridu hořečnatého
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Pokud není chladnička k dispozici, je možné přípravek Spinraza uchovávat v původní krabici, chráněný před světlem, při teplotě do 30 °C po dobu až 14 dní.

Pokud je to nezbytné, lze před podáním neotevřené injekční lahvičky přípravku Spinraza z chladničky vyjmout a poté je tam vrátit. Pokud jsou injekční lahvičky vyjmuty z původní krabice, nesmí celková doba uchovávání mimo chladničku překročit 30 hodin při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Spinraza 12 mg

Injekční lahvička ze skla třídy I k jednorázovému použití s šedou brombutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastovým víčkem obsahující 12 mg nusinersenu v 5 ml umělého mozkomíšního moku.

Velikost balení: jedna injekční lahvička v krabici.

Spinraza 28 mg

Injekční lahvička ze skla třídy I k jednorázovému použití s šedou brombutylovou pryžovou zátkou, červeným hliníkovým uzávěrem a plastovým víčkem obsahující 28 mg nusinersenu v 5 ml umělého mozkomíšního moku.

Velikost balení: jedna injekční lahvička v krabici.

Spinraza 50 mg

Injekční lahvička ze skla třídy I k jednorázovému použití s šedou brombutylovou pryžovou zátkou, modrým hliníkovým uzávěrem a plastovým víčkem obsahující 50 mg nusinersenu v 5 ml umělého mozkomíšního moku.

Velikost balení: jedna injekční lahvička v krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití u jednoho pacienta. Neředit.

Pokyny pro přípravu léčivého přípravku před jeho podáním

1. Před podáním je třeba zkontrolovat, zda injekční lahvička přípravku Spinraza neobsahuje částice. Jestliže jsou v injekční lahvičce přítomné částice a/nebo pokud roztok není čirý a bezbarvý, nesmí se injekční lahvička použít.
2. Při přípravě roztoku přípravku Spinraza k intratekálnímu podání se musí použít aseptický postup.
3. Injekční lahvička se má před podáním vyjmout z chladničky a nechat zahřát na pokojovou teplotu (25 °C). K zahřátí injekční lahvičky se nesmí používat vnější zdroje tepla.
4. Pokud se injekční lahvička neotevře a roztok se nepoužije, má být vrácena zpět do chladničky (viz bod 6.4).
5. Těsně před podáním přípravku odstraňte plastové víčko a vsuňte jehlu injekční stříkačky středem uzávěru do injekční lahvičky, aby se odebral příslušný objem roztoku. Přípravek Spinraza se nesmí ředit. Použití externích filtrů není zapotřebí.
6. Pokud je roztok natažen v injekční stříkačce a nepoužije se v průběhu následujících 6 hodin, musí být zlikvidován.
7. Veškerý nepoužitý přípravek v injekční lahvičce a odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1188/001
EU/1/17/1188/002
EU/1/17/1188/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. května 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 31. ledna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.