SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Spinraza®, 2,4 mg/ml, rastvor za injekciju

INN: nusinersen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 5 ml sadrži nusinersen-natrijum, što odgovara 12 mg nusinersena.
Jedan ml sadrži 2,4 mg nusinersena.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar i bezbojan rastvor bez vidljivih čestica, čija pH vrednost je približno 7,2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Spinraza je indikovan za lečenje 5q spinalne mišićne atrofije.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom Spinraza mora da započne samo lekar sa iskustvom u lečenju spinalne mišićne atrofije (SMA).

Odluka o lečenju treba da se zasniva na individualnoj stručnoj proceni očekivanih koristi u odnosu na mogući rizik od lečenja lekom Spinraza za svakog pacijenta ponaosob. Pacijenti sa izrazitom hipotonijom i respiratornim zastojem pri rođenju, kod kojih lek Spinraza nije ispitan, možda neće imati klinički značajnu korist zbog teškog nedostatka proteina za preživljavanje motornog neurona (engl. *survival motor neuron,* SMN).

Doziranje

Preporučeno doziranje je 12 mg (5 ml) po primeni.
Lečenje lekom Spinraza potrebno je započeti što pre nakon postavljanja dijagnoze, sa 4 udarne doze 0, 14, 28. i 63. dana. Nakon toga potrebno je primenjivati dozu održavanja jednom u svaka 4 meseca.

Trajanje terapije
Nema dostupnih informacija o dugoročnoj efikasnosti ovog leka. Potrebu da se terapija nastavi treba redovno proveravati i razmatrati za svakog pacijenta ponaosob, u zavisnosti od njegove kliničke slike i odgovora na terapiju.

Propuštene ili odložene doze
Ako se odloži ili propusti udarna doza ili doza održavanja, lek Spinraza treba primeniti prema rasporedu koji je dat u Tabeli 1, u nastavku.

Tabela 1: Preporuke za odloženu ili propuštenu dozu

Odložena ili propuštena doza	**Vreme primene leka**
Udarna doza	
• Primenite odloženu ili propuštenu udarnu dozu što je pre moguće, u razmaku od najmanje 14 dana između doza; nastaviti sa sledećim dozama u propisanim intervalima od poslednje doze. Npr. ako je treća udarna doza primenjena 30 dana kasnije, 58. dana (umesto prvobitnog rasporeda 28. dana), onda bi četvrta puna doza trebalo da se primeni 35 dana kasnije, odnosno 93. dana od primenjene prve doze (umesto 63. dana prema prvobitnom rasporedu) sa dozom održavanja 4 meseca nakon toga.	
Doza održavanja	**Vreme primene leka**
> 4 do < 8 meseci nakon poslednje doze	• Primenite odloženu dozu održavanja što je pre moguće; zatim • Sledeća doza održavanja je prema prvobitnom planiranom datumu, pod uslovom da se ove dve doze daju u razmaku od najmanje 14 dana *;
≥ 8 do < 16 meseci nakon poslednje doze	• Primenite propuštenu dozu što je pre moguće, a zatim sledeću dozu 14 dana kasnije *;
≥ 16 do < 40 meseci nakon poslednje doze	• Primenite propuštenu dozu što je pre moguće, a zatim sledeću dozu 14 dana kasnije, a zatim treću dozu 14 dana kasnije*;
≥ 40 meseci nakon poslednje doze	• Primenite ceo režim doziranja prema propisanim intervalima (dani 0, 14, 28 i 63)*;
* zatim nakon prethodno navedenih preporuka, treba primeniti dozu održavanja 4 meseca nakon poslednje doze i ponavljati svaka 4 meseca.	

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Nusinersen nije ispitan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Bezbednost i efikasnost kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nisu ustanovljene, pa ih je potrebno pažljivo pratiti.

Oštećenje funkcije jetre
Nusinersen nije ispitan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Nusinersen se ne metaboliše putem sistema enzima citohroma P450 u jetri, pa je malo verovatno da će biti potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Način primene

Lek Spinraza se primenjuje intratekalno putem lumbalne punkcije.
Lečenje moraju sprovoditi zdravstveni radnici sa iskustvom u izvođenju lumbalne punkcije.

Lek Spinraza se primenjuje kao intratekalna bolus injekcija tokom 1 do 3 minuta pomoću igle za spinalnu anesteziju. Injekcija se ne sme primeniti u područja kože na kojima postoje znaci infekcije ili inflamacije.

Pre primene leka Spinraza preporučljivo je izvući zapreminu cerebrospinalne tečnosti koja odgovara zapremini leka Spinraza koja će biti ubrizgana.

Možda će biti potrebna sedacija kako bi se primenio lek Spinraza, na šta će ukazati kliničko stanje pacijenta. Može se razmotriti intratekalna primena leka Spinraza vođena ultrazvukom (ili drugim tehnikama snimanja), posebno kod mlađih pacijenata i pacijenata sa skoliozom; uputstvo za primenu videti u odeljku 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Postupak lumbalne punkcije

Postoji rizik od neželjenih reakcija povezanih sa postupkom lumbalne punkcije (npr. arahnoiditis, glavobolja, bol u leđima, povraćanje; videti odeljak 4.8). Potencijalne poteškoće u vezi sa ovim načinom primene mogu se primetiti kod veoma mladih pacijenata i onih sa skoliozom. Prema odluci lekara, može se razmotriti upotreba ultrazvuka ili druge tehnike snimanja kao pomoć pri intratekalnoj primeni leka Spinraza. U slučaju da se sumnja na arahnoiditis, potrebno je uraditi magnetnu rezonancu kako bi se potvrdio arahnoiditis i opseg inflamacije. Ako se potvrdi arahnoiditis, to mesto primene injekcije ne može se koristiti dok se ne povuče lokalna inflamacija.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Poremećaji koagulacije i trombocitopenija, uključujući akutnu tešku trombocitopeniju, primećeni su nakon primene drugih supkutano ili intravenski primenjenih antisens oligonukleotida. Ako je klinički indikovano, pre primene leka Spinraza preporučljivo je uraditi laboratorijske analize trombocita i koagulacije.

Bubrežna toksičnost

Bubrežna toksičnost primećena je nakon primene drugih supkutano i intravenski primenjenih antisens oligonukleotida. Ako je klinički indikovano, preporučljivo je određivanje proteina u urinu (po mogućnosti iz uzorka prvog jutarnjeg urina). Kod trajno povećanih vrednosti proteina u urinu potrebno je razmotriti potrebu za daljom procenom.

Hidrocefalus

Zabeleženi su slučajevi neopstruktivnog hidrocefalusa koji nije bio povezan sa meningitisom ili krvarenjem kod pacijenata lečenih nusinersenom nakon stavljanja leka u promet. Nekim pacijentima je bio ugrađen ventrikuloperitonealni drenažni sistem (šant, engl. *shunt*). Kod pacijenata sa smanjenim stanjem svesti potrebno je uzeti u obzir mogućnost hidrocefalusa i sprovesti odgovarajući pregled. Koristi i rizici lečenja nusinersenom kod pacijenata sa ventrikuloperitonealnim drenažnim sistemom za sada nisu poznati, pa je potrebno pažljivo razmotriti nastavak lečenja.

Pomoćne supstance

Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po bočici od 5ml, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

Kalijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol kalijuma (39 mg) po bočici od 5ml, odnosno suštinski je „bez kalijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija. *In vitro* ispitivanja pokazala su da nusinersen nije ni induktor ni inhibitor metabolizma posredovanog CYP450. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je mala verovatnoća interakcija sa nusinersenom izazvanih kompetitivnim vezanjem za proteine plazme ili kompeticijom sa transporterima ili njihovom inhibicijom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni nusinersena kod trudnica ograničeni. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primena nusinersena tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se nusinersen/metaboliti izlučuju u majčino mleko.

Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija nusinersenom mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom za ženu.

Plodnost

U studijama toksičnosti na životinjama nisu bili zabeleženi efekti na plodnost kod mužjaka ili ženki (videti odeljak 5.3). Nema dostupnih podataka o mogućim efektima na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nusinersen nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije (ADR) koje su povezane sa primenom leka Spinaraza putem lumbalne punkcije su glavobolja, povraćanje i bol u leđima.

Bezbednost leka Spinraza je procenjena kliničkim ispitivanjima i zasnovana je na dva klinička ispitivanja faze 3 kod odojčadi (CS3B) i dece (CS4) sa SMA-om, zajedno sa jednim ispitivanjem faze 2 kod odojčadi i dece sa SMA-om (CS7) kao i na otvorenim ispitivanjima u koja su bila uključena presimptomatska odojčad (CS5) sa genetskom dijagnozom SMA i odojčad i deca sa SMA-om. Ispitivanjem CS11 obuhvaćeni su odojčad i pacijenti sa kasnijim početkom bolesti, uključujući one koji su dovršili ispitivanja CS3B, CS4 i CS12. Od 352 pacijenta koji su primali lek Spinraza do maksimalno 10,8 godina, 256 pacijenata lečeno je najmanje 5 godina.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Procena bezbednosti leka Spinaraza je zanovana na podacima pacijenata iz kliničkih ispiivanja i postmarketinškog praćenja leka. Neželjene reakcije povezane sa primenom leka Spinaraza su prikazane u Tabeli 2.

Ocena neželjenih reakcija zasniva se na sledećim podacima o učestalosti:
veoma često (≥1/10),
nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 2: **Neželjene reakcije povezane sa primenom leka Spinaraza**

MedDRA klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	meningitis	nepoznato
Poremećaju imunskog sistema	preosetljivost**	nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja* aseptični meningitis arahnoiditis	veoma često nepoznato nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	povraćanje*	veoma često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	bol u leđima*	veoma često

*Neželjene reakcije za koje se smatra da su povezane sa postupkom lumbalne punkcije. Ove rakcije mogu se smatrati manifestacijama postpunkcijskog sindroma (nakon lumbalne punkcije). Ove neželjene reakcije su prijavljene u CS4 (kasniji SMA) sa incidencom za najmanje 5% većom kod pacijenata lečenih Spinrazom (n=84) u odnosu na one kod kojih je primenjen placebo (kontrolna grupa).
** npr. angioedem, urtikarija i osip.

Događaji komunicirajućeg hidrocefalusa primećeni su u postmarketinškom periodu (videti odeljak 4.4).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Zabeležene su neželjene reakcije povezane sa primenom leka Spinraza putem lumbalne punkcije. Većina tih neželjenih reakcija zabeležena je u roku od 72 sata nakon postupka. Incidenca i težina ovih događaja bile su u skladu sa događajima čiji se nastanak očekuje uz lumbalnu punkciju. U kliničkim ispitivanjima leka Spinraza nisu zabeležene nikakve ozbiljne komplikacije lumbalne punkcije, kao što su npr. ozbiljne infekcije.

Neke neželjene reakcije su često povezane sa lumbalnom punkcijom (npr. glavobolja i bol u leđima), nisu mogle biti procenjene u populaciji odojčadi izloženoj leku Spinraza, zbog ograničenosti komunikacije primerene toj uzrasnoj grupi.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije nakon dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nije bio zabeležen nijedan slučaj predoziranja povezan sa neželjenim reakcijama.

U slučaju predoziranja, potrebno je obezbediti suportivnu terapiju uključujući savetovanje sa zdravstvenim radnicima i pažljivo posmatranje kliničkog stanja pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ostali lekovi koji deluju na bolesti mišićno-koštanog sistema,
ATC šifra: M09AX07

Mehanizam dejstva

Nusinersen je antisens oligonukleotid (engl. *antisense oligonucleotide*, ASO) koji povećava udeo uključenih egzona 7 u transkripte informacione ribonukleinske kiseline (iRNK) gena za preživljavanja motornih neurona 2 (engl. *survival motor neuron 2,* SMN2) tako što se veže na intronsko mesto prigušivanja prekrajanja (engl. *intronic splice silencing site*, ISS-N1) koje se nalazi na intronu 7 SMN2 predinformacione ribonukleinske kiseline (pre-iRNK). Svojim vezivanjem, antisens oligonukleotid istiskuje faktore prekrajanja, koji inače potiskuju prekrajanje. Istiskivanje ovih faktora dovodi do zadržavanja egzona 7 u genu SMN2 iRNK pa tako, kad se stvara SMN2 iRNK, može se izvršiti translacija u funkcionalni protein SMN pune dužine.

SMA je progresivno neuromišićno oboljenje koje izazivaju mutacije na hromozomu 5q u genu SMN1. Drugi gen SMN2, pozicioniran blizu SMN1, odgovoran je za malu količinu proizvedenih SMN proteina. SMA je klinički spektar bolesti sa težinom bolesti povezanom sa manjim brojem kopija gena SMN2 i pojavom simptoma u mlađem uzrastu.

Imunogenost

Imunogeni odgovor na nusinersen je procenjen kod 342 pacijenta čiji su uzorci plazme nakon početka lečenja testirani na antitela na lek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA). Kod ukupno 36 pacijenata lečenih lekom Spinraza (11%) su se tokom lečenja pojavila antitela na lek, pri čemu je kod njih 14 (4%) pojava antitela bila prolazna, a kod 22 pacijenta (6 %) trajna. Prema incidenci neželjenih događaja, uključujući preosetljivost, anafilaktičku reakciju i angioedem, nisu primećeni uočljivi efekti ADA na efikasnost ili bezbednost.

Klinička efikasnost i bezbednost

Simptomatski pacijenti

Početak bolesti kod odojčadi
Ispitivanje CS3B (ENDEAR) bilo je randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje faze 3 kontrolisano placebo postupkom (engl. *sham procedure*), sprovedeno kod 121 simptomatskog odojčeta mlađeg od 7 meseci sa postavljenom dijagnozom SMA (početak simptoma pre uzrasta od 6 meseci). Cilj ispitivanja CS3B bio je da se proceni efekat leka Spinraza na motornu funkciju i preživljavanje. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 u grupu koja je primala lek Spinraza (prema odobrenom režimu doziranja) i grupu u kojoj je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*), a lečenje je trajalo u rasponu od 6 do 442 dana.

Medijana uzrasta u kom su počeli klinički znaci i simptomi SMA bila je 6,5 nedjelja kod pacijenata lečenih lekom Spinraza i 8 nedjelja kod pacijenata u kontrolnoj grupi kod kojih je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*), s tim da je 99% pacijenata imalo 2 kopije SMN2 gena, pa se smatralo da će najverovatnije razviti tip I SMA. Medijana uzrasta u kom su pacijenti primili prvu dozu bila je 164,5 dana kod lečenih pacijenata i 205 dana kod pacijenata u kontrolnoj grupi kod kojih je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*). Početni simptomi bolesti kod pacijenata lečenih lekom Spinraza u poređenju sa kontrolnim pacijentima kod kojih je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*), bili su uglavnom slični, osim što su pacijenti lečeni lekom Spinraza u poređenju sa kontrolnim pacijentima na početku imali veći procenat paradoksalnog disanja (89% u odnosu na 66%), pneumonije ili respiratornih simptoma (35% u odnosu na 22%), poteškoća sa gutanjem ili hranjenjem (51% u odnosu na 29%) i potrebe za respiratornom podrškom (26% u odnosu na 15%).

U završnoj analizi, definiciju odgovora na lečenje s obzirom na postignute ključne tačke motornog razvoja zadovoljio je statistički značajno veći procent pacijenata u grupi lečenoj lekom Spinraza (51%) u odnosu na kontrolnu grupu u kojoj je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*) (0%) (p<0,0001). Kao mera primarnog ishoda procenjivalo se vreme do smrti ili trajne ventilacije (≥16 sati ventilacije na dan neprekidno tokom >21 dana u odsustvu akutnog reverzibilnog događaja ili traheostomije). Zabeleženi su statistički značajni efekti na preživljavanje bez pojave događaja (engl. *event-free survival*), ukupno preživljavanje, udeo pacijenata koji su zadovoljili definiciju odgovora na lečenje s obzirom na postignute ključne tačke motornog razvoja i procent pacijenata sa poboljšanjem za najmanje 4 boda od početne vrednosti rezultata Testa za neuromišićnu bolest kod odojčeta Dečje bolnice u Filadelfiji (engl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP INTEND) kod pacijenata u grupi koja je primala lek Spinraza u poređenju sa onima u kontrolnoj grupi kod kojih je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*) (Tabela 3).

U podgrupi za procenu efikasnosti, 18 pacijenata (25%) u grupi koja je primala lek Spinraza i 12 pacijenata (32%) u kontrolnoj grupi u kojoj je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*) imalo je potrebu za trajnom ventilacijom. Od tih pacijenata, 6 (33%) u grupi koja je primala lek Spinraza i 0 (0%) u kontrolnoj grupi zadovoljilo je kriterijume odgovora na lečenje s obzirom na postignute ključne tačke motornog razvoja definisane planom ispitivanja.

Tabela 3: Primarni i sekundarni parametri praćenja ishoda u završnoj analizi – ispitivanje CS3B

Parametar efikasnosti	**Pacijenti lečeni lekom Spinraza**	**Pacijenti kontrolne grupe kod kojih je primenjen placebo postupak** (engl. *sham-control*)
Preživljavanje		
Preživljavanje bez događaja[2]		
Broj pacijenata koji su umrli ili im je uvedena trajna ventilacija	31 (39%)	28 (68%)
Hazard Ratio (95% CI) p-vrednost[6]	0,53 (0,32 – 0,89) p=0,0046	
Ukupno preživljavanje[2]		
Broj umrlih pacijenata	13 (16%)	16 (39%)
Hazard Ratio (95% CI) p-vrednost[6]	0,37 (0,18 – 0,77) p=0,0041	
Motorna funkcija		
Ključne tačke motornog razvoja[3]		
Udeo koji je zadovoljio unapred definisane kriterijume odgovora na lečenje s obzirom na ključne tačke motornog razvoja (HINE deo 2)[4,5]	37 (51%)[1] p<0,0001	0 (0%)
udeo 183. dana	41%	5%
udeo 302. dana	45%	0%
udeo 394. dana	54%	0%
Udeo sa poboljšanjem ukupnog rezultata ocene ključnih tačaka motornog razvoja	49 (67%)	5 (14%)
Udeo sa pogoršanjem ukupnog rezultata ocene ključnih tačaka motornog razvoja	1 (1%)	8 (22%)

Parametar efikasnosti	**Pacijenti lečeni lekom Spinraza**	**Pacijenti kontrolne grupe kod kojih je primenjen placebo postupak** (engl. *sham-control*)
CHOP INTEND[3]		
Udeo koji je postigao poboljšanje za 4 boda	52 (71%) p<0,0001	1 (3%)
Udeo koji je postigao pogoršanje za 4 boda	2 (3%)	17 (46%)
Udeo sa bilo kakvim poboljšanjem	53 (73%)	1 (3%)
Udeo sa bilo kakvim pogoršanjem	5 (7%)	18 (49%)

[1]Ispitivanje CS3B bilo je zaustavljeno nakon pozitivne statističke analize primarnog parametra praćenja ishoda u interim analizi (statistički značajno veći procenat pacijenata zadovoljio je definiciju odgovora na lečenje s obzirom na postignute ključne tačke motornog razvoja u grupi koja je primala lek Spinraza (41%) nego u kontrolnoj grupi u kojoj je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*) (0%), p<0,0001).

[2]U završnoj analizi, preživljavanje bez događaja i ukupno preživljavanje procenjeni su u populaciji predviđenoj za lečenje (engl. *Intent to Treat population*) (ITT Spinraza n=80; kontrola n=41).

[3]U završnoj analizi, analize rezultata testa CHOP INTEND i ocene ključnih tačaka motornog razvoja izvedene su na podgrupi za ocenu efikasnosti (lek Spinraza n=73; kontrola n=37).

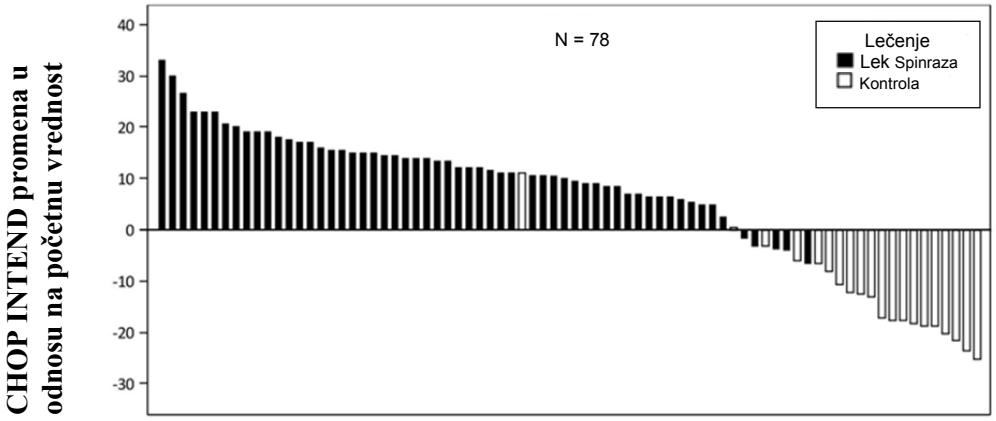
[4]Ocenjeno prilikom poslednjeg pregleda pacijenata u ispitivanju na 183. dan, 302. dan ili 394. dan.

[5]Prema 2. delu Neurološkog pregleda odojčeta prema istraživačkoj grupi iz Hamersmita (engl. *Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE): za ovu primarnu analizu, odgovor na lečenje bio je definisan kao povećanje za ≥2 boda [ili maksimalni broj bodova] u sposobnosti udaranja donjim ekstremitetima, ILI povećanje za ≥1 bod za ključne tačke motornog razvoja u pogledu kontrole glave, prevrtanja, sedenja, puzanja, stajanja ili hodanja, i poboljšanje u više kategorija ključnih tačaka motornog razvoja u odnosu na pogoršanje.

[6]Na osnovu *log-rank* testa stratifikovanog prema trajanju bolesti.

Opseg poboljšanja rezultata testa CHOP INTEND prikazan je na Slici 1 (promena od početnog rezultata za svakog ispitanika).

Slika 1: Promena rezultata testa CHOP INTEND od početka do poslednjeg pregleda u ispitivanju na 183. dan, 302. dan ili 394. dan – ispitivanje Endear /CS3B (podgrupa za procenu efikasnosti)



Napomena 1: Najniže kolone na crti 0 označavaju vrednost 0.
Napomena 2: Od 110 pacijenata u podgrupi za procenu efikasnosti, 29 je umrlo (13 (18%) u grupi koja je primala lek Spinraza i 16 (43%) u kontrolnoj grupi), dok su se 3 pacijenta povukla iz ispitivanja zbog drugog razloga osim smrti (2 (3%) u grupi koja je primala lek Spinraza i 1 (3%) u kontrolnoj grupi), pa nisu bili uključeni u ovu analizu efikasnosti.

Kako bi se omogućilo dugoročno praćenje ovih pacijenata, na kraju ispitivanja CS3B, 89 pacijenata (lek Spinraza: n = 65; kontrola placebo postupkom (engl. *sham-control*): n = 24) uključeno je u ispitivanje CS11 (SHINE). Ispitivanje CS11 predstavlja otvoreno ekstenzivno ispitivanje za pacijente sa SMA-om koji su

prethodno učestvovali u drugim kliničkim ispitivanjima leka Spinraza. Pacijenti koji su randomizovani u grupu koja je primala lek Spinraza u ispitivanju CS3B i uključeni u nastavak lečenja lekom Spinraza u ispitivanju CS11 primali su lek od 6 do 3043 dana (medijana je bila 2443 dana). Pacijenti randomizovani na kontrolu placebo postupkom u ispitivanju CS3B i koji su započeli terapiju lekom Spinraza u ispitivanju CS11 primali su lek od 65 do 2520 dana (medijana je bila 2090 dana).

Poboljšanja motorne funkcije zabeležena su kod pacijenata koji su nastavili da primaju lek Spinraza nakon ispitivanja CS3B, kao i kod onih kod kojih je lek Spinraza uveden u ispitivanju CS11 (Slika 3), pri čemu je veća korist zabeležena kod onih kod kojih je lečenje počelo ranije. Nakon uvođenja lečenja lekom Spinraza u ispitivanju CS3B ili CS11, većina pacijenata je bila živa prilikom poslednje posete.

Medijana uzrasta pacijenata kojima je lek Spinraza uveden u ispitivanju CS3B bila je 5,5 meseci (raspon od 1,7 do 14,9 meseci). Od uvođenja leka Spinraza, uključujući nastavak lečenja u ispitivanju CS11, medijana vremena do smrti ili trajne ventilacije bila je 1,4 godine. Na kraju ispitivanja CS11, 60 od 81 pacijenta (74 %) bilo je živo, a 41 od 81 pacijenta (51%) bilo je živo i nije zadovoljavalo kriterijume definicije trajne ventilacije u ispitivanju CS11. Od uvođenja leka Spinraza do poseta u sklopu praćenja 349. odnosno 2198. dana, srednja vrednost rezultata HINE– 2 za ključnu tačku motornog razvoja povećala se za 5,3 boda (SD 4,6; n = 52), a CHOP INTEND za 18,4 boda (SD 14,7, n = 38).

Medijana uzrasta pacijenata randomizovanih u kontrolnu grupu sa placebo postupkom (engl. *sham-control*) u ispitivanju CS3B i onih kojima je lek Spinraza uveden u ispitivanju CS11 bila je 17,8 meseci (raspon od 10,1 do 23,0 meseca). Pre uvođenja leka Spinraza 12 od 24 pacijenta (50%) zadovoljilo je kriterijume definicije trajne ventilacije u ispitivanju CS11. Medijana vremena do smrti ili trajne ventilacije bila je 2,76 godina nakon početka lečenja lekom Spinraza u ispitivanju CS11. Na kraju ispitivanja CS11, 19 od 24 pacijenata (79 %) je bilo živo, a 6 od 12 pacijenata (50 %) je bilo živo bez trajne ventilacije. Od početka do 394. ili 2198. dana u ispitivanju CS11 uočena su poboljšanja ukupnih prosečnih rezultata za ključnu tačku motornog razvoja od 1,4 boda (SD 1,8; n = 12) i rezultata CHOP INTEND od 11,5 bodova (SD 12,2, n = 10).

Ove rezultate je potvrdilo otvoreno ispitivanje faze 2 kod simptomatskih pacijenata kojima je dijagnostikovana SMA (CS3A). Medijana uzrasta u kom su počeli klinički znaci i simptomi iznosila je 56 dana i pacijenti su imali ili 2 kopije gena SMN2 (n=17) ili 3 kopije gena SMN2 (n=2) (broj kopija gena SMN2 nije bio poznat kod 1 pacijenta). Smatralo se da će pacijenti u ovom ispitivanju najverovatnije razviti tip I SMA. Medijana uzrasta u kojoj su primili prvu dozu iznosila je 162 dana.

Primarni parametar praćenja bio je udeo pacijenata sa poboljšanjem u jednoj ili više kategorija ključnih tačaka motornog razvoja (prema 2. delu pregleda HINE: povećanje za ≥2 boda [ili maksimalan broj bodova] u sposobnosti udaranja donjim ekstremitetima ili voljnog hvatanja ili povećanje za ≥1 boda za ključne tačke motornog razvoja u pogledu kontrole glave, prevrtanja, sedenja, puzanja, stajanja ili hodanja). Dvanaest od 20 pacijenata (60%) u studiji postiglo je primarni parameter praćenja uz poboljšanje srednje vrednosti postignutog motornog razvoja tokom vremena. Zabeleženo je poboljšanje srednje vrednosti rezultata testa CHOP INTEND tokom vremena od početka do 1072. dana (srednja vrednost promene: 21,30). Ukupno 11 od 20 pacijenata (55%) postiglo je ishod povećanja ukupnog rezultata testa CHOP INTEND za ≥4 boda na poslednjem pregledu u tom ispitivanju. Od 20 ispitanika njih 11 (55 %) bilo je živo i tokom poslednje posete nije bilo na trajnoj ventilaciji. Četiri pacijenta zadovoljila su kriterijume za trajnu ventilaciju, a pet ih je umrlo tokom ispitivanja.

Kasniji početak bolesti
Ispitivanje CS4 (CHERISH) bilo je randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje faze 3 kontrolisano placebo postupkom (engl. *sham procedure*) koje je sprovedeno kod 126 simptomatskih pacijenata sa kasnijim početkom SMA (početak simptoma nakon uzrasta od 6 meseci). Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 u grupu koja je primala lek Spinraza (3 udarne doze i doze održavanja na svakih 6 meseci) ili grupu u kojoj je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*), a lečenje je trajalo između 324 i 482 dana. Medijana uzrasta pri izboru iznosila je 3 godine, a medijana uzrasta u kom su počeli klinički znaci i simptomi SMA iznosila je 11 meseci. Većina pacijenata (88%) imala je 3 kopije gena SMN2 (8% imalo je 2 kopije, 2%

imalo je 4 kopije, a kod 2% broj kopija nije bio poznat). Na početku je srednja vrednost rezultata koji su pacijenti postigli na proširenoj skali za ocenjivanje funkcionalno-motornih sposobnosti istraživačke grupe iz Hamersmita (engl. *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE) iznosila 21,6, srednja vrednost revidiranog testa motorne funkcije gornjih ekstremiteta (engl. *Revised Upper Limb Module,* RULM) bila je 19,1, svi pacijenti mogli su samostalno da sede, a nijedan nije mogao samostalno da hoda. Smatralo se da će pacijenti u ovom ispitivanju najverovatnije razviti tip II ili tip III SMA. Početni simptomi bolesti uglavnom su bili slični, osim nesklada u udelu pacijenata koji su ikad mogli da stoje bez pridržavanja (13% pacijenata u grupi koja je primala lek Spinraza i 29% u kontrolnoj grupi u kojoj je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*)) ili da hodaju uz pridržavanje (24% pacijenata u grupi koja je primala lek Spinraza i 33% u kontrolnoj grupi u kojoj je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*)).

U završnoj analizi, u grupi koja je primala lek Spinraza zabeleženo je statistički značajno poboljšanje rezultata HFMSE od početka do 15. meseca u poređenju sa kontrolnom grupom u kojoj je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*) (Tabela 4, Slika 2). Analiza je sprovedena na populaciji predviđenoj za lečenje (ITT) (lek Spinraza: n=84; kontrola placebo postupkom (engl. *sham-control*): n=42), a HFMSE podaci prikupljeni nakon početka ispitivanja kod pacijenata kojima nije urađen pregled u 15. mesecu pripisani su metodom višestruke imputacije. Analiza podgrupe pacijenata u populaciji predviđenoj za lečenje, koji su imali zabeležene vrednosti u 15. mesecu, pokazala je dosledne, statistički značajne rezultate. Među pacijentima sa zabeleženim vrednostima u 15. mesecu, veći udeo onih lečenih lekom Spinraza imao je poboljšanje (73% u odnosu na 41%), a manji udeo pogoršanje (23% u odnosu na 44%) ukupnog rezultata na skali HFMSE u poređenju sa kontrolnim ispitanicima kod kojih je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*). Sekundarni parametri praćenja ishoda, uključujući funkcionalna merenja i postignute ključne tačke motornog razvoja prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), formalno su statistički testirane i opisane su u Tabeli 4.

Raniji početak lečenja nakon pojave simptoma doveo je do ranijeg i većeg poboljšanja motornih funkcija u odnosu na one sa kasnijim početkom lečenja. Međutim, obe grupe su imale korist od lečenja u poređenju sa kontrolnim placebo postupkom (engl. *sham-control*).

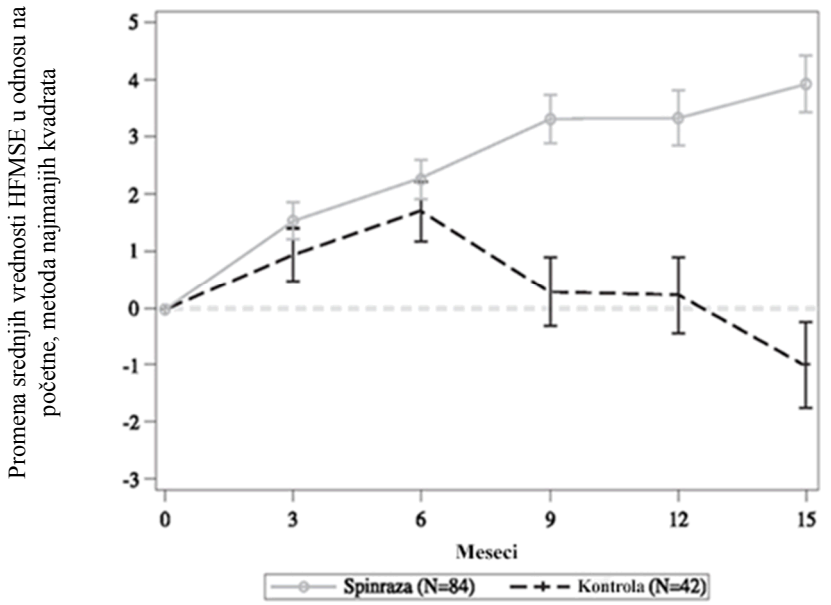
Tabela 4: Primarni i sekundarni parametri praćenja ishoda u završnoj analizi – ispitivanje CS4[1]

	Pacijenti lečeni lekom Spinraza	**Kontrolni pacijenti kod kojih je primenjen placebo postupak** (engl. *sham-control*)
HFMSE rezultat Promena u odnosu na početnu vrednost ukupnog HFMSE rezultata u 15. mesecu[1,2,3]	3,9 (95% CI: 3,0; 4,9) p=0,0000001	-1,0 (95% CI: -2,5; 0,5)
Udeo pacijenata sa poboljšanjem za najmanje 3 boda u odnosu na početnu vrednost do 15. meseca[2]	56,8% (95% CI: 45,6; 68,1) p=0,0006[5]	26,3% (95% CI: 12,4; 40,2)
RULM Srednja vrednost promene ukupnog RULM rezultata u odnosu na početnu vrednost do 15. meseca[2,3]	4,2 (95% CI: 3,4; 5,0) p=0,0000001[6]	0,5 (95% CI: -0,6; 1,6)

	Pacijenti lečeni lekom Spinraza	**Kontrolni pacijenti kod kojih je primenjen placebo postupak** (engl. *sham-control*)
SZO ključne tačke motornog razvoja Udeo pacijenata koji su postigli nove ključne tačke motornog razvoja u 15. mesecu[4]	19,7% (95% CI: 10,9; 31,3) p=0,0811	5,9% (95% CI: 0,7; 19,7)

[1]Ispitivanje CS4 bilo je zaustavljeno nakon pozitivne statističke analize primarnog parametra praćenja ishoda u interim analizi (statistički značajno poboljšanje u odnosu na početni rezultat HFMSE zabeleženo je kod pacijenata lečenih lekom Spinraza u poređenju sa kontrolnim pacijentima kod kojih je primenjen placebo postupak (engl. *sham-control*) (lek Spinraza u poređenju sa kontrolnim placebo postupkom (engl. *sham-control*): 4,0 u odnosu na -1,9; p=0,0000002)).
[2]Procena na osnovu populacije predviđene za lečenje (lek Spinraza n=84; kontrola primenom placebo postupka (engl. *sham-control*) n=42); podaci za pacijente bez pregleda u 15. mesecu bili su pripisani metodom višestruke imputacije.
[3]Srednja vrednost dobijena metodom najmanjih kvadrata.
[4]Procena na osnovu podgrupe za procenu efikasnosti u 15. mesecu (lek Spinraza n=66; kontrola primenom placebo postupka (engl. *sham-control*) n=34); kada su podaci nedostajali, analize su urađene na osnovu imputiranih podataka.
[5]Na osnovu logističke regresije sa efektom lečenja i prilagođavanjem prema starosti ispitanika pri izboru i rezultat HFMSE na početku.
[6]Nominalna p vrednost.

Slika 2: Srednja vrednost promene u odnosu na početni rezultat HFMSE tokom vremena, završna analiza (ITT) – ispitivanje CS4[1,2]



[1]Podaci za pacijente bez pregleda u 15. mesecu pripisani su metodom višestruke imputacije
[2]Kolone grešaka označavaju +/- standardnu grešku

Nakon završetka ispitivanja CS4 (CHERISH) 125 pacijenata (83 lečenih lekom Spinraza i 42 placebo postupak) uključeno je u ispitivanje CS11 (SHINE), u kom su svi pacijenti primali lek Spinraza. Većina pacijenata lečenih lekom Spinraza postigla je stabilizaciju ili poboljšanje motorne funkcije, a najveća korist je zapažena kod onih koji su sa lečenjem počeli ranije.

Medijana uzrasta pacijenata kod kojih je lek Spinraza uveden u ispitivanju CS4 bila je 4,1 godinu (raspon od 2,1 do 9,2 godine). Od uvođenja leka Spinraza, uključujući nastavak lečenja u ispitivanju CS11, medijana vremena tokom koje su pacijenti primali lek iznosila je 7,2 godine (raspon od 1,3 do 8,4 godine). Prilikom kontrolne posete 2070. dana, srednje vrednosti rezultata HFMSE povećane su za 1,3 boda (SD 9,4; n = 54), a srednje vrednosti rezultata RULM za 6,4 boda (SD 6,5; n = 54).

Kod pacijenata randomizovanih na kontrolu placebo postupkom u ispitivanju CS4, medijana uzrasta kad je započeto lečenje lekom Spinraza u ispitivanju CS11 je iznosila 4,9 godina (raspon od 3,3 do 9,0 godina). Od uvođenja leka Spinraza u ispitivanju CS11, medijana vremena tokom kog su pacijenti primali lek iznosila je 5,8 godina (raspon od 2,7 do 6,7 godina). Prilikom kontrolne posete 2070. dana, srednje vrednosti rezultata HFMSE smanjene su za 1,3 boda (SD 9,3; n = 22), a srednje vrednosti rezultata RULM povećane su za 4,2 boda (SD 4,4; n = 23).

Nasuprot tome, prirodni tok bolesti kod nelečenih pacijenata sličnog uzrasta i kliničkih karakteristika pokazuje progresivni gubitak motornih funkcija u toku vremena, a u toku sličnog perioda od 5 godina procenjeno smanjenje srednje vrednosti rezultata HFMSE iznosilo je 6,6 bodova.

Ove rezultate su potvrdila 2 otvorena ispitivanja (ispitivanje CS2 i ispitivanje CS12). Analiza je obuhvatila 28 pacijenata koji su primili prvu dozu u ispitivanju CS2, a zatim su bili prebačeni u nastavak ispitivanja, tj. ispitivanje CS12. Ispitivanja su uključila pacijente uzrasta između 2 i 15 godina kad su primili prvu dozu. Od 28 pacijenata, 3 su bila uzrasta od najmanje 18 godina prilikom poslednjeg pregleda tokom ispitivanja. Od 28 pacijenata, 1 je imao 2 kopije gena SMN2, njih 21 imalo je 3 kopije, a 6 ih je imalo 4 kopije.

Pacijenti su bili procenjivani tokom trogodišnjeg perioda lečenja. Kod pacijenata sa tipom II SMA bilo je opaženo održano poboljšanje, sa srednjom vrednošću poboljšanja od početnog HFMSE rezultata od 5,1 (SD 4,05; n=11) na 253. dan i 9,1 (SD 6,61, n=9) na 1050. dan. Srednja vrednost ukupnog rezultata bila je 26,4 (SD 11,91) na 253. dan i 31,3 (SD 13,02) na 1050. dan lečenja bez opaženog platoa. Kod pacijenata sa tipom III SMA srednja vrednost poboljšanja od početnog HFMSE rezultata bila je 1,3 (SD 1,87, n=16) na 253. dan i 1,2 (SD 4,64, n=11) na 1050. dan. Srednja vrednost ukupnog rezultata bila je 49,8 (SD 12,46) na 253. dan i 52,6 (SD 12,78) na 1050. dan.

Kod pacijenata sa tipom II SMA sprovedeni test motorne funkcije gornjih ekstremiteta pokazao je srednju vrednost poboljšanja od 1,9 (SD 2,68, n=11) na 253. dan i 3,5 (SD 3,32, n=9) na 1050. dan. Srednja vrednost ukupnog rezultata iznosila je13,8 (SD 3,09) na 253. dan i 15,7 (SD 1,92) na 1050. dan.

Šestominutni test hodanja (engl. *6-Minute Walk Test*, 6MWT) sproveden je samo kod pacijenata koji su mogli da hodaju. Kod tih pacijenata je srednja vrednost zabeleženog poboljšanja iznosila 28,6 metara (SD 47,22, n=12) na 253. dan i 86,5 metara (SD 40,58, n=8) na 1050. dan. Srednja vrednost pređenog puta u šestominutnom testu hodanja bila je 278,5 metara (SD 206,46) na 253. dan i 333,6 metara (SD 176,47) na 1050. dan. Dva pacijenta koja pre nisu mogla samostalno da hodaju (tip III) počela su samostalno da hodaju i jedan pacijent koji ranije nije mogao da hoda (tip II), počeo je samostalno da hoda.

Za pacijente koji nisu ispunjavali uslove za učestvovanje u ispitivanju CS3B ili ispitivanju CS4 zbog uzrasta ili broja kopija SMN2, otvoreno je dodatno kliničko ispitivanje CS7 (EMBRACE). Ispitivanje CS7 predstavlja randomizovano dvostruko slepo ispitivanje faze 2 kontrolisano placebo postupkom (engl. *sham-procedure study*) kod simptomatskih pacijenata sa dijagnostifikovanim SMA-om, i to odojčadi (≤ 6 meseci), ili SMA-om sa kasnim početkom (> 6 meseci) i 2 ili 3 kopije SMN2 (1. deo) nakon kog je sledila dugotrajna faza otvorenog nastavka ispitivanja (2. deo). U 1. delu ispitivanja pacijenti su praćeni tokom perioda čija je medijana iznosila 302 dana.

Svi pacijenti koji su primali lek Spinraza bili su živi u trenutku ranog prekida 1. dela, dok je jedan pacijent u kontrolnoj grupi umro 289. dana ispitivanja. Dodatno, ni u grupi koja je primala lek Spinraza, ni u kontrolnoj grupi sa placebo postupkom (engl. *sham-procedure*) ni za jednog pacijenta nije bila potrebna primena trajne ventilacije. Od 13 pacijenata sa početkom SMA u uzrastu odojčeta, 7 od 9 pacijenata (78 %, interval pouzdanosti 95 %: 45, 94) u grupi koja je primala lek Spinraza, odnosno 0 od 4 pacijenta (0 %; interval pouzdanosti 95 %: 0, 60) u grupi sa placebo postupkom (engl. *sham group*) zadovoljili su kriterijume

odgovora za ključne tačke motornog razvoja (u skladu sa pregledom HINE – delom 2: povećanje za ≥ 2 boda [ili maksimalni rezultat] u sposobnosti udaranja donjim ekstremitetima ILI povećanje za ≥ 1 bod za ključne tačke motornog razvoja u pogledu kontrole glave, prevrtanja, sedenja, puzanja, stajanja ili hodanja i poboljšanje u više kategorija ključnih tačaka motornog razvoja nego pogoršanje). Od 8 pacijenata sa SMA-om sa kasnijim početkom, 4 od 5 pacijenata (80 %, interval pouzdanosti 95 %: 38, 96) u grupi Spinraza, odnosno 2 od 3 pacijenata (67 %; interval pouzdanosti 95 %: 21, 94) u kontrolnoj grupi sa placebo postupkom (engl. *sham-procedure*) zadovoljilo je kriterijume definicije odgovora.

Odrasli

Podaci iz stvarne kliničke prakse (engl. *real-word evidence*) podržavaju efikasnost nusinersena za stabilizaciju ili poboljšanje motoričke funkcije kod nekih odraslih pacijenata sa SMA tipa II i III.
Do 14. meseca lečenja nusinersenom, broj pacijenata sa klinički značajnim poboljšanjem u odnosu na rezultat na početku studije na HFMSE (≥ 3 boda) bio je 53 od 129 pacijenata, broj pacijenata sa klinički značajnim poboljšanjem rezultata na RULM (≥ 2 boda) bio je 28 od 70, i među pacijentima koji su mogli da hodaju 25 od 49 za 6MWT (≥ 30 metara).

Bezbednosni podaci u odrasloj populaciji su u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom nusinersena i pratećim bolestima povezanim sa osnovnom bolešću SMA.

Presimptomatska odojčad

Ispitivanje CS5 (NURTURE) je otvoreno ispitivanje kod presimptomatske odojčadi sa genetskom dijagnozom SMA, koja je bila uključena u ispitivanje kod uzrasta od 6 nedelja ili manje. Smatralo se da će pacijenti u ovom ispitivanju najverovatnije razviti tip I ili tip II SMA. Medijana uzrasta u kom su primili prvu dozu iznosila je 22 dana.

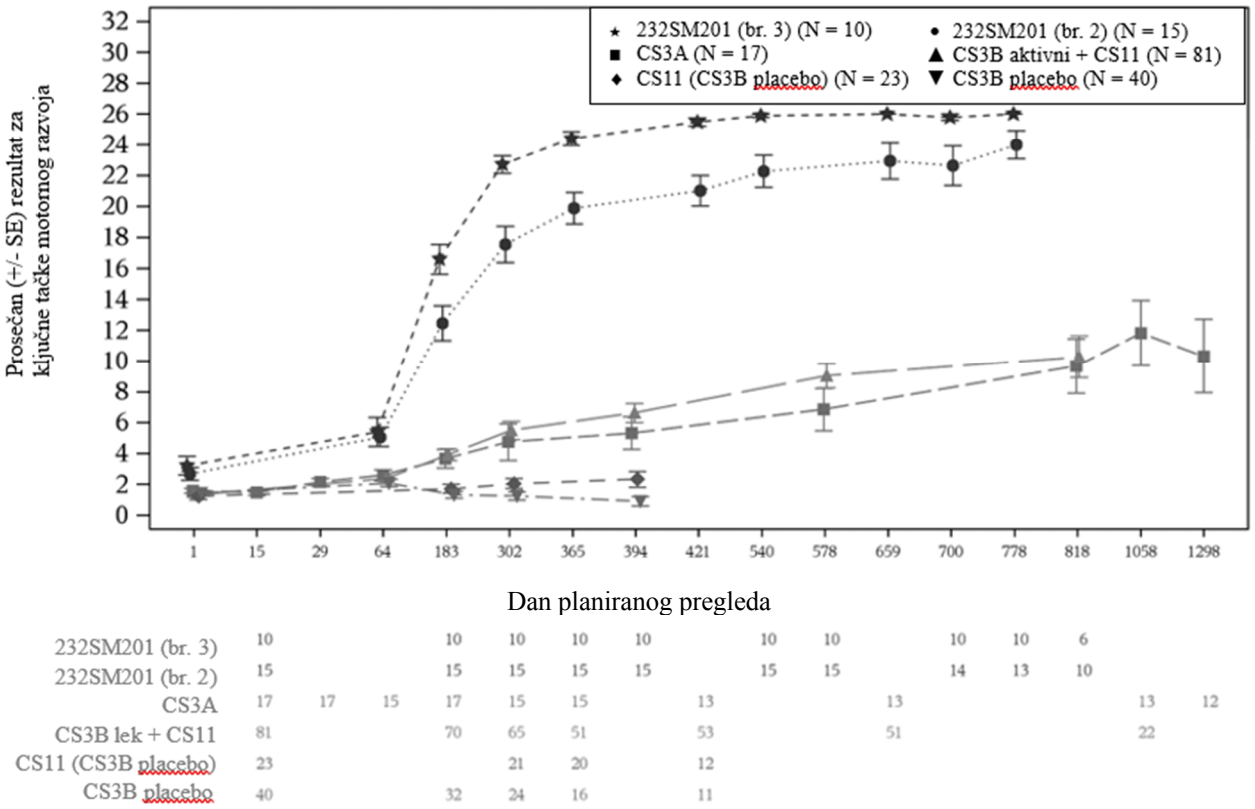
Preliminarna analiza sprovedena je kada je medijana perioda koji su pacijenti proveli u ispitivanju bila 48,3 meseca (36,6 do 57,1 meseci), a medijana uzrasta tokom poslednje posete bila je 46,0 meseci (34,0 do 57,1 meseci). U trenutku preliminarne analize svih 25 pacijenata (2 kopije gena SMN2, n = 15; 3 kopije gena SMN2, n = 10) bilo je živo i bez trajne ventilacije. Primarni parameter praćenja, vreme do smrti ili respiratorne intervencije (definisana kao invazivna ili neinvazivna ventilacija tokom ≥ 6 sati/dan kontinuirano tokom ≥ 7 uzastopnih dana ili traheostomija) nije bilo moguće proceniti, jer je događaja bilo premalo. Za četiri pacijenta (2 kopije SMN2) bila je potrebna respiratorna intervencija tokom > 6 sati/dan kontinuirano tokom ≥ 7 uzastopnih dana, a kod svih njih je podrška ventilacije uvedena tokom akutne reverzibilne bolesti.

Pacijenti su postigli ključne tačke razvoja koje se nisu očekivale za tip I ili tip II SMA i više su odgovarale normalnom razvoju. U trenutku preliminarne analize svih 25 (100 %) pacijenata samostalno je sedelo, što je ključna tačka motornog razvoja prema SZO-u, 23 pacijenta (92 %) je hodalo uz podršku, a 22 (88%) je hodalo samostalno. Dvadeset jedan (84%) pacijent postigao je maksimalan mogući rezultat za CHOP INTEND od 64 boda. Svi pacijenti su prilikom poslednje posete (788. dan) imali sposobnost sisanja i gutanja, a 22 (88 %) odojčadi postiglo je maksimalan rezultat na pregledu HINE – 1. deo.

Pacijenati koji su razvili klinički manifestnu SMA ocenjeni su prilikom posete 700. dana. Kriterijumi definisani protokolima ispitivanja za klinički manifestnu SMA uključivali su telesnu masu prilagođenu za uzrast ispod petog percentila prema SZO, smanjenje za 2 ili više glavnih percentila krive povećanja telesne mase, postavljanje perkutane endoskopske gastrostome i/ili nemogućnost postizanja očekivanih ključnih tačaka motornog razvoja primerenih uzrasta prema SZO (samostalno sedenje, stajanje uz pomoć, puzanje četvoronoške, hodanje uz pomoć, samostalno stajanje i samostalno hodanje). Na 700. dan, 7 od 15 pacijenata (47 %) sa 2 kopije gena SMN2, odnosno 0 od 5 pacijenata (0 %) sa 3 kopije SMN2 zadovoljavalo je protokolom definisane kriterijume za klinički manifestni SMA, međutim ti pacijenti su dobijali na telesnoj masi i postizali tačke razvoja prema SZO, što nije u skladu sa tipom I SMA. Poređenje postignutih ključnih tačaka motornog razvoja među pacijentima sa simptomatskom SMA sa početkom kod odojčadi ili presimptomatskom SMA prikazana je na Slici 3.

Slika 3: Promena u ključnim tačkama motornog razvoja prema pregledu HINE po danima ispitivanja u ispitivanjima CS3B (lečena grupa i kontrolna grupa), CS3A, CS5 i CS11

Rezultati ključnih tačaka motornog razvoja prema pregledu HINE po danu ispitivanja



Populacija koja je prikazana na slici: Ispitanici iz 232SM201 u grupi ITT-a sa brojem kopija SMN2 naznačenim u zagradama, CS3A: ispitanici sa 2 kopije SMN2, CS3B: ispitanici sa 2 kopije SMN2 u grupi ITT-a.
Za CS3A i CS3B podaci su ograđeni u intervale na osnovu vremena od početne vrednosti.
Za 232SM201 i CS3A pregledi sa n < 5 nisu prikazani. Za preostale grupe pregledi sa n <10 nisu prikazani.
IZVOR: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-2024/F-HMOTOR-BYVIS-GRS-CLN.SAS DATUM: 18.MART2024.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika pojedinačne doze i višestrukih doza nusinersena, primenjenog putem intratekalne injekcije, bila je utvrđena kod pedijatrijskih pacijenata kod kojih je dijagnostikovana SMA.

Resorpcija

Intratekalna injekcija nusinersena u cerebrospinalnu tečnost omogućava nusinersenu u cerebrospinalnoj tečnosti da se u potpunosti distribuira do ciljnih tkiva u centralnom nervnom sistemu (CNS). Najmanje koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti, zabeležene u vremenskom periodu od početka faze održavanja do poslednje procene, povećane su u proseku kod svih pacijenata i to u populaciji s kasnijim početkom približno 3,2 puta, a kod onih sa početkom u uzrastu odojčeta približno 2,3 puta. Sveukupno, kumulativni farmakokinetički podaci za cerebrospinalnu tečnost prikupljeni do kraja ispitivanja CS11 pokazali su da se kod pacijenata kod kojih je SMA počela u uzrastu odojčeta i kod pacijenata kod kojih je počela kasnije, standardnim režimom doziranja (12 mg svaka 4 meseca) u cerebrospinalnoj tečnosti postiže koncentracija u stanju ravnoteže za 7 do 8 godina lečenja. Nakon intratekalne primene, najmanje koncentracije nusinersena u plazmi bile su relativno male u poređenju sa najmanjim koncentracijama u cerebrospinalnoj tečnosti. Medijana vrednosti T_{max} u plazmi bila je u rasponu od 1,7 do 6,0 sati.

Srednje vrednosti C_{max} i AUC **u plazmi povećavale su se približno proporcionalno dozi u procenjenom rasponu doza. Nije bilo akumulacije u merama izloženosti u plazmi (C_{max} i** AUC**) nakon** primene **višestrukih doza.**

Distribucija

Podaci dobijeni nakon obdukcije pacijenata (n=3) pokazuju da se intratekalno primenjen nusinersen naširoko distribuira unutar CNS-a, postižući terapijske koncentracije u ciljnim tkivima kičmene moždine. Prisutnost nusinersena bila je dokazana i u neuronima i u drugim vrstama ćelija u kičmenoj moždini i mozgu, kao i u perifernim tkivima, kao što su skeletni mišići, jetra i bubrezi.

Biotransformacija

Nusinersen se sporo metaboliše, i to pretežno putem hidrolize posredovane egzonukleazama (3' i 5'), odnosno nije supstrat, inhibitor ili induktor enzima CYP450.

Eliminacija

Procenjuje se da je srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije iz cerebrospinalne tečnosti 135 do 177 dana. Očekivani primarni put eliminacije nusinersena i njegovih metabolita je izlučivanje urinom.

Interakcije

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da nusinersen nije ni induktor ni inhibitor oksidativnog metabolizma posredovanog CYP450 pa zato ne bi trebalo da ometa druge lekove koji se metabolišu ovim putevima. Nusinersen nije ni supstrat ni inhibitor transportera BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ili BSEP kod ljudi.

Ostale posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Farmakokinetika nusinersena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije ispitana. Efekat insuficijencije jetre ili bubrega kao kovarijable nije se mogao u potpunosti proceniti u populacionom farmakokinetičkom modelu s obzirom na to da su pacijenti sa klinički značajnom insuficijencijom jetre ili bubrega retki. Populacione farmakokinetičke analize nisu otkrile nikakvu vidljivu korelaciju između kliničko-hemijskih parametara funkcije jetre i bubrega i varijabilnosti između ispitanika.

Rasa
Većina ispitivanih pacijenata bili su belci. Populaciona farmakokinetička analiza pokazuje da rasa najverovatnije ne utiče na farmakokinetiku nusinersena.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Genotoksičnost/karcinogenost

Nema dokaza da je nusinersen genotoksičan. U ispitivanju koje je trajalo 2 godine na miševima nusinersen nije pokazao karcinogenost pri vrednostima izloženosti u plazmi 104 puta većim od izloženosti kod pacijenata koji su primali nusinersen u dozi od 12 mg kao terapiju održavanja.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti sprovedena su pomoću supkutane primene nusinersena kod miševa i kunića. Nije bio zapažen uticaj na plodnost mužjaka i ženki ili embriofetalni razvoj ili prenatalni ili postnatalni razvoj.

Toksikologija

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (u trajanju od 14 nedelja i 53 nedelje) primenjenih intratekalno mladim makaki majmunima, nusinersen je pokazao dobru podnošljivost. Izuzetak je bio akutni, prolazni deficit u spinalnim refleksima donjeg dela kičmene moždine, koji je u oba ispitivanja nastao pri primeni najveće doze (3 ili 4 mg po dozi; što odgovara 30 mg ili 40 mg po intratekalnoj dozi kod pacijenta). Ovi efekti su bili zapaženi u roku od nekoliko sati nakon primene doze i uglavnom su se povukli u roku od 48 sati.

U 53-nedeljnom ispitivanju intratekalne primene doza kod makaki majmuna nisu bili zapaženi toksični efekti pri nivoima koji su bili do 14 puta veći od preporučene godišnje kliničke doze održavanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat;
Natrijum-hidrogenfosfat;
Natrijum-hlorid;
Kalijum-hlorid;
Kalcijum-hlorid, dihidrat;
Magnezijum-hlorid, heksahidrat;
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u originalnom spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Ako čuvanje u frižideru nije moguće, lek Spinraza se može čuvati u originalnom spoljašnjem pakovanju (kartonska kutija), zaštićen od svetlosti na temperaturi do 30°C najviše 14 dana.

Pre primene, neotvorene bočice leka Spinraza mogu se izvaditi iz frižidera i ponovno vratiti u frižider po potrebi. Ukoliko se izvadi iz originalnog spoljašnjeg pakovanja, ukupno vreme koje je lek proveo van frižidera ne sme biti duže od 30 sati, na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Bočica od stakla tipa I zapremine 5 ml sa zatvaračem od bromobutilne gume i aluminijskim prstenom i *flip-off* plastičnim zatvaračem.
Pakovanje: kartonska kutija leka sadrži jednu bočicu.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Samo za jednokratnu upotrebu.

Uputstva za pripremu leka pre primene

1. Pre primene, bočicu leka Spinraza potrebno je pregledati da li sadrži čestice. Ako primetite čestice i/ili ako rastvor u bočici nije bistar i bezbojan, bočicu ne smete upotrebiti.
2. Pripremu rastvora leka Spinraza za intratekalnu upotrebu potrebno je izvoditi aseptičnom tehnikom.
3. Pre primene, bočica se mora izvaditi iz frižidera i ostaviti da se zagreje na sobnoj temperaturi (25°C) bez primene spoljašnjih izvora toplote.
4. Ako bočica ostane neotvorena i rastvor nije iskorišćen, potrebno je vratiti bočicu u frižider (videti odeljak 6.4).
5. Neposredno pre primene uklonite plastični zatvarač i ubacite iglu šprica u bočicu kroz sredinu prstena kako biste izvukli odgovarajuću zapreminu. Lek Spinraza se ne sme razblaživati. Nije potrebna upotreba spoljašnjih filtera.
6. Ako se rastvor uvučen u špric ne primeni u roku od 6 sati, rastvor se mora baciti.
7. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MEDIS PHARMA D.O.O. BEOGRAD
Milutina Milankovića 11b, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

003937450 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 26.01.2021.
Datum poslednje obnove dozvole: 26.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Rešenjem o ispravci br: 003683721 2026 59010 003 000 515 052 04 001 od 13.08.2026.