

Spinraza

M R EF

Biogen Sweden

Injektionsvätska, lösning 12 mg
(klar och färglös)

Övriga medel för sjukdomar i rörelseapparaten

Aktiv substans:

Nusinersen

ATC-kod:

M09AX07

Läkemedel från Biogen Sweden omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 08/2023.

Indikationer

Spinraza är avsett för behandling av spinal muskelatrofi av typ 5q.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något
hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandling med Spinraza ska endast sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av spinal muskelatrofi (SMA).

Beslutet att behandla ska baseras på en individuell expertutvärdering av de förväntade fördelarna med behandlingen för den enskilda patienten, avvägt mot den potentiella risken med behandlingen med Spinraza. Patienter med svår hypotoni och andningsinsufficiens vid födseln, där Spinraza inte har studerats, kanske inte upplever någon kliniskt betydelsefull fördel på grund av svår brist på överlevnadsmotorneuron (survival motor neuron, SMN)-protein.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 12 mg (5 ml) per administrering.

Behandling med Spinraza ska sättas in så snart som möjligt efter diagnos med 4 laddningsdoser på dag 0, 14, 28 och 63. En underhållsdos ska därefter administreras en gång var 4:e månad.

Behandlingsvaraktighet

Det finns ingen tillgänglig information om långtidseffekt för detta läkemedel. Behovet av fortsatt behandling ska utvärderas regelbundet och övervägas individuellt beroende på kliniska symtom och svar på behandlingen.

Glömda eller fördröjda doser

Om en laddnings - eller underhållsdos fördröjs eller glöms ska Spinraza administreras enligt schemat i tabell 1 nedan.

Tabell 1: Rekommendationer vid fördröjd eller glömd dos

Fördröjd eller glömd dos	Tidpunkt för administrering av dosen
Laddningsdos	
• Administrera den fördröjda eller glömda laddningsdosen så snart som möjligt med minst 14 dagar mellan doserna och fortsätt med de följande doserna enligt de föreskrivna intervallen efter den senaste dosen. Om exempelvis den tredje laddningsdosen administreras 30 dagar för sent på dag 58 (i stället för dag 28 enligt det ursprungliga schemat), ska den fjärde laddningsdosen administreras 35 dagar senare på dag 93 (i stället för dag 63 enligt det ursprungliga schemat) och en underhållsdos 4 månader senare.	
Underhållsdos	Tidpunkt för administrering av dosen
> 4 till < 8 månader efter senaste dos	• Administrera den fördröjda underhållsdosen så snart som möjligt; sedan • Följande underhållsdos enligt det ursprungliga schemalagda datumet förutsatt att dessa två doser administreras med minst 14 dagar mellan doserna.*
≥ 8 till < 16 månader efter senaste dos	

	• Administrera den glömda dosen så snart som möjligt och sedan följande dos 14 dagar senare.*
≥ 16 till < 40 månader efter senaste dos	• Administrera den glömda dosen så snart som möjligt och sedan följande dos 14 dagar senare, följt av en tredje dos 14 dagar senare.*
≥ 40 månader efter senaste dos	• Administrera hela laddningsregimen enligt de föreskrivna intervallen (dagarna 0, 14, 28 och 63)*.
*efter ovanstående rekommendationer ska en underhållsdos administreras 4 månader efter den senaste dosen och sedan upprepas var fjärde månad.	

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Nusinersen har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Säkerhet och effekt för patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts. Dessa patienter ska därför observeras noga.

Nedsatt leverfunktion

Nusinersen har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Nusinersen metaboliseras inte via cytokrom P450 -enzymssystemet i levern. Dosjustering krävs därför sannolikt inte hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Interaktioner och Farmakokinetik).

Administreringssätt

Spinraza är avsett för intratekal användning genom lumbalpunktion.

Behandlingen ska administreras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att utföra lumbalpunktioner.

Spinraza administreras som en intratekal bolusinjektion under 1-3 minuter med en kanyl för spinalanestesi. Injektionen får inte administreras i områden på huden som uppvisar tecken på infektion eller inflammation. Det rekommenderas att en volym av cerebrospinalvätska, motsvarande volymen Spinraza som ska injiceras, avlägsnas innan administrering av Spinraza.

Sedering kan krävas för att ge Spinraza beroende på patientens kliniska tillstånd.

Ultraljud (eller annan bilddiagnostik) kan övervägas som vägledning vid intratekal administrering av Spinraza, i synnerhet hos yngre patienter och hos patienter med skolios, se bruksanvisningen i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Lumbalpunktion

Det finns en risk för att biverkningar inträffar i samband med lumbalpunktionen (t.ex. huvudvärk, ryggsmärta, kräkningar, se avsnitt Biverkningar). Potentiella svårigheter med denna administreringsväg kan ses hos mycket unga patienter samt de med skolios. Användning av ultraljud eller annan bilddiagnostik för att underlätta intratekal administrering av Spinraza, kan övervägas efter läkarens bedömning.

Trombocytopeni och koagulationsrubbningar

Koagulationsrubbningar och trombocytopeni, inklusive akut allvarlig trombocytopeni, har observerats efter administrering av andra subkutan eller intravenöst administrerade antisens-oligonukleotider. Om det indikeras kliniskt, rekommenderas att trombocyter och koagulation kontrolleras med laboratorieprover innan Spinraza ges.

Njurtoxicitet

Njurtoxicitet har observerats efter administrering av andra subkutan eller intravenöst administrerade antisens-oligonukleotider. Om det indikeras kliniskt, rekommenderas att protein i urin kontrolleras (helst i prov från den första morgonurinen). Vid kvarstående förhöjda proteinnivåer i urin ska ytterligare utvärdering övervägas.

Hydrocefalus

Det har förekommit rapporter om kommuniserande hydrocefalus utan samband med meningit eller blödning hos patienter som behandlades med nusinersen efter godkännande för försäljning.

Vissa patienter fick en ventrikuloperitoneal shunt implanterad. Hos patienter med sänkt medvetande ska en utvärdering för hydrocefalus övervägas. Fördelarna och riskerna med nusinersenbehandling hos patienter med en ventrikuloperitoneal shunt är inte kända för närvarande och underhåll av behandlingen behöver nog övervägas.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Kalium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol kalium (39 mg) per 5 ml injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "kaliumfritt".

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. *In vitro*-studier tyder på att nusinersen inte är en inducerare eller hämmare av CYP450-medierad metabolism. *In vitro*-studier tyder på att sannolikheten för interaktioner med nusinersen på grund av konkurrens om plasmaproteinbindning eller att konkurrens om eller hämmande av transportörer är låg.

Graviditet

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av nusinersen hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se

avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av nusinersen under graviditet.

Amning

Det är okänt om nusinersen/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Spinraza efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

I toxicitetsstudier på djur observerades inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Det finns inga tillgängliga data om potentiella effekter på fertilitet hos människa.

Trafik

Nusinersen har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna i samband med administrering av Spinraza var huvudvärk, kräkningar och ryggsmärta.

Spinrazas säkerhet utvärderades i kliniska prövningar baserade på två kliniska studier i fas 3 på spädbarn (CS3B) och barn (CS4) med SMA, tillsammans med en fas 2 studie på spädbarn och barn med

SMA (CS7) och öppna studier på presymtomatiska spädbarn (CS5) med diagnosen genetisk SMA och spädbarn och barn med SMA. I studie CS11 ingick spädbarn och patienter med senare symtomdebut, inklusive patienter som hade fullföljt studierna CS3B, CS4 och CS12. Av de 352 patienter som fick Spinraza i upp till 5 år fick 271 patienter behandling under minst 1 år.

Lista över biverkningar i tabellform

Säkerhetsbedömningen av Spinraza baseras på data från patienter från kliniska prövningar och övervakning efter marknadsintroduktion. Biverkningarna i samband med administrering av Spinraza sammanfattas i tabell 2.

Bedömning av biverkningar baseras på följande frekvensdata:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 2: Biverkningar förknippade med administrering av Spinraza

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Meningit	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet**	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk* Aseptisk meningit	Mycket vanliga Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Kräkningar*	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta*	Mycket vanliga

*Biverkningar som anses förknippade med lumbalpunktionen. Dessa biverkningar kan anses vara tecken på post-lumbalpunktionsyndrom. Dessa biverkningar rapporterades i CS4 (SMA med senare debut) med en incidens på minst 5 % högre hos patienter behandlade med Spinraza (n = 84) jämfört med simuleringskontroll.

**t.ex. angioödem, urticaria och hudutslag.

Händelser med kommunicerande hydrocefalus har observerats efter godkännande för försäljning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar förknippade med administreringen av Spinraza genom lumbalpunktion har observerats. Majoriteten av dessa rapporterades inom 72 timmar efter proceduren. Förekomsten och svårighetsgraden för dessa händelser stämde överens med händelser som förväntas inträffa vid lumbalpunktion. Inga allvarliga komplikationer till lumbalpunktion, såsom allvarliga infektioner, har observerats i kliniska prövningar med Spinraza.

Vissa biverkningar som vanligen förknippas med lumbalpunktion (t.ex. huvudvärk och ryggsmärta) kan inte bedömas hos den spädbarnspopulation som exponeras för Spinraza till följd av begränsad kommunikation med åldersgruppen.

Immunogenicitet

Immunogent svar på nusinersen fastställdes hos 346 patienter vid baslinjen och plasmaprover efter baslinjen utvärderades för

antikroppar mot läkemedlet (ADA). Totalt sett var förekomsten av ADA låg, med 15 (4 %) patienter kategoriserade som övergripande ADA-positiva, av vilka 4 hade ett övergående svar, 5 hade ett bestående svar och 6 patienter hade svar som inte kunde klassas som övergående eller fortsatt förekommande vid tidpunkten för avslutad datainsamling. Immunogenicitetens inverkan på säkerhet analyserades inte formellt då antalet patienter med ADA var litet. Individuella säkerhetsdata för de behandlingsutlösta ADA-positiva fallen granskades dock och inga biverkningar av intresse identifierades.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

I kliniska studier rapporterades inga fall av överdos förknippade med biverkningar.

I händelse av överdos ska stödjande medicinsk vård ges inklusive kontakt med hälso- och sjukvårdspersonal och noggrann observation av patientens kliniska status.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Nusinersen är en antisens-oligonukleotid (ASO) som ökar andelen transkription av exon 7 i överlevnadsmotorneuron 2 (SMN2) budbärar-ribonukleinsyra (mRNA) genom att binda till en intronisk splice silencing site (ISS-N1) i intron 7 för SMN2 pre-budbärar-RNA (pre-mRNA). Genom bindning ersätter ASO splicingfaktorer som normalt hämmar splicing. Ersättande av dessa faktorer leder till att exon 7 hålls kvar i SMN2-mRNA och på grund härav kan SMN2-mRNA när det produceras överföras in i funktionellt fullängds-SMN-protein.

SMA är en progressiv neuromuskulär sjukdom till följd av mutationer i kromosom 5q i SMN1-genen. En andra gen SMN2, som finns nära SMN1, svarar för produktionen av en liten mängd SMN-protein. SMA är ett kliniskt sjukdomsspektrum där sjukdomens svårighetsgrad är kopplad till färre antal SMN2-genkopior och symtomdebut i lägre ålder.

Klinisk effekt och säkerhet

Symtomatiska patienter

Debut i spädbarnsålder

Studie CS3B (ENDEAR) var en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad simuleringstudie i fas 3 som genomfördes på 121 symtomatiska spädbarn som var ≤ 7 månader med diagnosen SMA (symtomdebut före 6 månaders ålder). CS3B var avsedd att bedöma Spinrazas effekt på motorisk funktion och överlevnad.

Patienterna randomiserades 2:1 till antingen Spinraza (enligt godkänd doseringsregim) eller simuleringskontroll med en behandlingslängd från 6 till 442 dagar.

Medianåldern för debut av kliniska tecken och symtom på SMA var 6,5 veckor och 8 veckor för Spinrazabehandlade kontra simuleringskontrollerade patienter, med 99 % av patienterna som hade 2 SMN2-genkopior och ansågs därför sannolikt utveckla SMA av typ I. Medianåldern när patienterna fick sin första dos var 164,5 dagar för behandlade patienter och 205 dagar för simuleringskontroll. Sjukdomskaraktetika vid baslinjen var i stort sett likartade hos de Spinraza-behandlade patienterna och de simuleringskontrollerade patienterna, förutom att de Spinraza-behandlade patienterna hade en högre procentandel jämfört med de simuleringskontrollerade patienterna vid baslinjen av paradoxal andning (89 % jämfört med 66 %), pneumoni eller andningssymtom (35 % jämfört med 22 %), svälj- eller ätsvårigheter (51 % jämfört med 29 %) och behov av andningshjälp (26 % jämfört med 15 %).

Vid den slutliga analysen uppnådde en statistiskt betydande större andel patienter definitionen för ett svar på motorisk milstolpe i Spinraza-gruppen (51 %) jämfört med simuleringskontrollgruppen (0 %) ($p < 0,0001$). Tiden till död eller permanent ventilation (≥ 16 timmars ventilation/dag kontinuerligt under > 21 dagar utan en akut reversibel händelse eller trakeostomi) bedömdes som det primära effektmåttet. Statistiskt signifikanta effekter på händelsefri överlevnad, total överlevnad, andelen patienter som uppnår definitionen för ett svar på motorisk milstolpe och procentandelen patienter med en förbättring på minst 4 poäng från baslinjen enligt bedömningspoäng enligt CHOP INTEND (Children's Hospital of

Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) observerades hos patienter i Spinraza-gruppen jämfört med de i simuleringskontrollgruppen (tabell 3).

I effektutvärderingsgruppen krävde 18 patienter (25 %) i Spinraza-gruppen och 12 patienter (32 %) i simuleringskontrollgruppen permanent ventilation. Av dessa patienter uppfyllde 6 (33 %) i Spinraza-gruppen och 0 (0 %) i simuleringskontrollgruppen kriterierna enligt fastställt protokoll för ett svar på motorisk milstolpe.

Tabell 3: Primära och sekundära effektmått vid slutlig analys - Studie CS3B

Effektparameter	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
Överlevnad		
Händelsefri överlevnad ² Antal patienter som dog eller fick permanent ventilation	31 (39 %)	28 (68 %)
Riskkvot (95 % CI)	0,53 (0,32–0,89)	

¹ CS3B upphörde efter positiv statistisk analys på det primära effektmåttet vid interimanalys (statistiskt betydande större andel patienter som uppnådde definitionen för ett svar på motorisk milstolpe i Spinraza-gruppen (41 %) jämfört med simuleringskontrollgruppen (0 %) (p<0,0001).

² I den slutliga analysen bedömdes händelsefri överlevnad och total överlevnad med hjälp av Intent-to-Treat-populationen (ITT Spinraza n=80; simuleringskontroll n=41).

³ I den slutliga analysen utfördes CHOP INTEND- och motorisk milstolpe-analyser med hjälp av effektuppsättningen (Spinraza n=73; simuleringskontroll n=37).

⁴ Bedömts senare på sista studiebesöket av dag 183, 302 och 394.

⁵ Enligt HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) avsnitt 2: ökning på ≥2 poäng [eller högsta poäng] i förmåga att sparka, ELLER en ökning på ≥1 poäng i de motoriska milstolparna för huvudkontroll, att rulla, att sitta, att krypa, att stå eller att gå OCH förbättring i fler kategorier för motoriska milstolpar än försämring, definierat som ett svar för denna primäranalys.

⁶Baserat på log-ranktest stratifierat efter sjukdomstid

Effektparameter	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
p-värde ⁶	p = 0,0046	
Total överlevnad² Antal patienter som dog	13 (16 %)	16 (39 %)
Risikkvot (95 % CI) p-värde ⁶	0,37 (0,18–0,77) p=0,0041	

¹ CS3B upphörde efter positiv statistisk analys på det primära effektmåttet vid interimanalys (statistiskt betydande större andel patienter som uppnådde definitionen för ett svar på motorisk milstolpe i Spinraza-gruppen (41 %) jämfört med simuleringskontrollgruppen (0 %) (p<0,0001).

² I den slutliga analysen bedömdes händelsefri överlevnad och total överlevnad med hjälp av Intent-to-Treat-populationen (ITT Spinraza n=80; simuleringskontroll n=41).

³ I den slutliga analysen utfördes CHOP INTEND- och motorisk milstolpe-analyser med hjälp av effektuppsättningen (Spinraza n=73; simuleringskontroll n=37).

⁴ Bedömts senare på sista studiebesöket av dag 183, 302 och 394.

⁵ Enligt HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) avsnitt 2: ökning på ≥2 poäng [eller högsta poäng] i förmåga att sparka, ELLER en ökning på ≥1 poäng i de motoriska milstolparna för huvudkontroll, att rulla, att sitta, att krypa, att stå eller att gå OCH förbättring i fler kategorier för motoriska milstolpar än försämring, definierat som ett svar för denna primäranalys.

⁶ Baserat på log-ranktest stratifierat efter sjukdomstid

Effektparameter	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
Motorisk funktion		
Motoriska milstolpar ³ Andel som uppnår kriterier för fördefinierat svar på motorisk milstolpe (HINE avsnitt 2) ^{4,5}	37 (51 %) ¹ p<0,0001	0 (0 %)
¹ CS3B upphörde efter positiv statistisk analys på det primära effektmåttet vid interimanalys (statistiskt betydande större andel patienter som uppnådde definitionen för ett svar på motorisk milstolpe i Spinraza-gruppen (41 %) jämfört med simuleringskontrollgruppen (0 %) (p<0,0001). ² I den slutliga analysen bedömdes händelsefri överlevnad och total överlevnad med hjälp av Intent-to-Treat-populationen (ITT Spinraza n=80; simuleringskontroll n=41). ³ I den slutliga analysen utfördes CHOP INTEND- och motorisk milstolpe-analyser med hjälp av effektuppsättningen (Spinraza n=73; simuleringskontroll n=37). ⁴ Bedömts senare på sista studiebesöket av dag 183, 302 och 394. ⁵ Enligt HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) avsnitt 2: ökning på ≥2 poäng [eller högsta poäng] i förmåga att sparka, ELLER en ökning på ≥1 poäng i de motoriska milstolparna för huvudkontroll, att rulla, att sitta, att krypa, att stå eller att gå OCH förbättring i fler kategorier för motoriska milstolpar än försämring, definierat som ett svar för denna primäranalys. ⁶Baserat på log-ranktest stratifierat efter sjukdomstid		

Effektparameter	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
Andel på dag 183	41 %	5 %
Andel på dag 302	45 %	0 %
Andel på dag 394	54 %	0 %
Andel med förbättring i totalt motoriskt milstolpe-poäng	49 (67 %)	5 (14 %)
	1 (1 %)	8 (22 %)

¹ CS3B upphörde efter positiv statistisk analys på det primära effektmåttet vid interimanalys (statistiskt betydande större andel patienter som uppnådde definitionen för ett svar på motorisk milstolpe i Spinraza-gruppen (41 %) jämfört med simuleringskontrollgruppen (0 %) ($p < 0,0001$).

² I den slutliga analysen bedömdes händelsefri överlevnad och total överlevnad med hjälp av Intent-to-Treat-populationen (ITT Spinraza $n=80$; simuleringskontroll $n=41$).

³ I den slutliga analysen utfördes CHOP INTEND- och motorisk milstolpe-analyser med hjälp av effektuppsättningen (Spinraza $n=73$; simuleringskontroll $n=37$).

⁴ Bedömts senare på sista studiebesöket av dag 183, 302 och 394.

⁵ Enligt HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) avsnitt 2: ökning på ≥ 2 poäng [eller högsta poäng] i förmåga att sparka, ELLER en ökning på ≥ 1 poäng i de motoriska milstolparna för huvudkontroll, att rulla, att sitta, att krypa, att stå eller att gå OCH förbättring i fler kategorier för motoriska milstolpar än försämring, definierat som ett svar för denna primäranalys.

⁶ Baserat på log-ranktest stratifierat efter sjukdomstid

Effektparameter	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
Andel med försämring i totalt motoriskt milstolpe-poäng		
CHOP INTEND³		
Andel som uppnår en förbättring på 4 poäng	52 (71 %) p<0,0001	1 (3 %)

¹ CS3B upphörde efter positiv statistisk analys på det primära effektmåttet vid interimanalys (statistiskt betydande större andel patienter som uppnådde definitionen för ett svar på motorisk milstolpe i Spinraza-gruppen (41 %) jämfört med simuleringskontrollgruppen (0 %) (p<0,0001).

² I den slutliga analysen bedömdes händelsefri överlevnad och total överlevnad med hjälp av Intent-to-Treat-populationen (ITT Spinraza n=80; simuleringskontroll n=41).

³ I den slutliga analysen utfördes CHOP INTEND- och motorisk milstolpe-analyser med hjälp av effektuppsättningen (Spinraza n=73; simuleringskontroll n=37).

⁴ Bedömts senare på sista studiebesöket av dag 183, 302 och 394.

⁵ Enligt HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) avsnitt 2: ökning på ≥ 2 poäng [eller högsta poäng] i förmåga att sparka, ELLER en ökning på ≥ 1 poäng i de motoriska milstolparna för huvudkontroll, att rulla, att sitta, att krypa, att stå eller att gå OCH förbättring i fler kategorier för motoriska milstolpar än försämring, definierat som ett svar för denna primäranalys.

⁶ Baserat på log-ranktest stratifierat efter sjukdomstid

Effektparameter	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
Andel som uppnår en försämring på 4 poäng	2 (3 %)	17 (46 %)
Andel med någon förbättring	53 (73 %)	1 (3 %)
Andel med någon försämring	5 (7 %)	18 (49 %)

¹ CS3B upphörde efter positiv statistisk analys på det primära effektmåttet vid interimanalys (statistiskt betydande större andel patienter som uppnådde definitionen för ett svar på motorisk milstolpe i Spinraza-gruppen (41 %) jämfört med simuleringskontrollgruppen (0 %) ($p < 0,0001$).

² I den slutliga analysen bedömdes händelsefri överlevnad och total överlevnad med hjälp av Intent-to-Treat-populationen (ITT Spinraza $n=80$; simuleringskontroll $n=41$).

³ I den slutliga analysen utfördes CHOP INTEND- och motorisk milstolpe-analyser med hjälp av effektuppsättningen (Spinraza $n=73$; simuleringskontroll $n=37$).

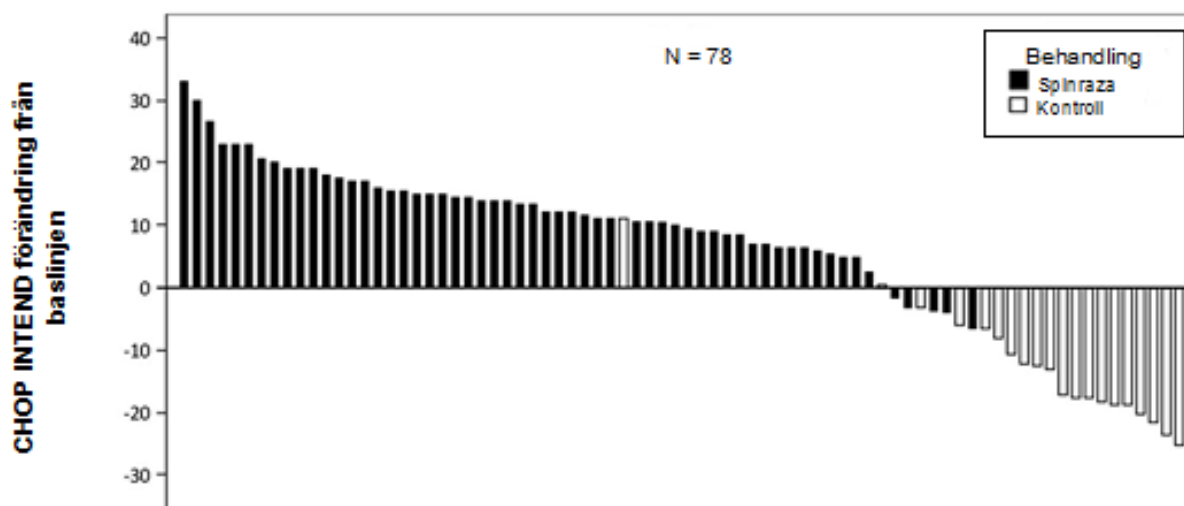
⁴ Bedömts senare på sista studiebesöket av dag 183, 302 och 394.

⁵ Enligt HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) avsnitt 2: ökning på ≥ 2 poäng [eller högsta poäng] i förmåga att sparka, ELLER en ökning på ≥ 1 poäng i de motoriska milstolparna för huvudkontroll, att rulla, att sitta, att krypa, att stå eller att gå OCH förbättring i fler kategorier för motoriska milstolpar än försämring, definierat som ett svar för denna primäranalys.

⁶ Baserat på log-ranktest stratifierat efter sjukdomstid

Omfattningen av förbättring i CHOP INTEND visas i figur 1 (förändring från poäng vid baslinjen för varje försöksperson).

Figur 1: Förändring i CHOP INTEND från baslinjen till sista studiebesöket av dag 183, 302 och 394–Endear-studie /CS3B (fastställd effekt, ES)



OBS 1: Kortaste staplar vid 0-linje anger 0 värde.

OBS 2: Av de 110 patienterna i effektuppsättningen dog 29 (13 [18 %] för Spinraza och 16 [43 %] för kontroll) och 3 avbröt studien av annat skäl än död (2 [3 %] för Spinraza och 1 [3 %] för kontroll) och ingick därför inte i denna analys av ES.

För att möjliggöra långtidsuppföljning av dessa patienter i slutet av studie CS3B inkluderades 89 patienter (Spinraza: n = 65; simuleringskontroll: n = 24) in i studie CS11 (SHINE). Studie CS11 är en öppen förlängningsstudie för SMA-patienter som tidigare deltagit i de andra kliniska studierna av Spinraza. I studie CS11 fick alla patienter Spinraza och behandlingen varade mellan 65 och 592 dagar (median 289 dagar) vid tiden för interimanalys. Förbättringar i motoriska funktioner observerades bland patienter som fortsatte med Spinraza från studie CS3B, samt hos dem som inledde Spinraza-behandling i studie CS11 (bild 3). Den största nyttan observerades hos dem som inledde behandling tidigare. Bland

patienter utan permanent ventilation vid baslinjen för studie CS11 var majoriteten vid liv och utan permanent ventilation vid tiden för interimanalys.

Hos patienter som randomiserats till Spinraza i studie CS3B, inklusive erfarenheten i studie CS11, var mediantiden till död eller permanent ventilerings 73 veckor. Vid tiden för interimanalys i studie CS11 var 61 av 65 patienter (94 %) vid liv. Av de 45 patienter som inte hade uppfyllt definitionen för permanent ventilation i studie CS3B var 38 patienter (84 %) vid liv utan permanent ventilation i studie CS11 vid tiden för interimanalys. Ytterligare förbättring i medelpoängen för total motorisk milstolpe (HINE avsnitt 2) (2,1; SD 4,36; n = 22) och CHOP INTEND (4,68; SD 3,993, n = 22) observerades från baslinjen till studiedag 304 i studie CS11.

Patienter som först inledde Spinraza-behandling i studie CS11 (n = 24; simuleringskontroll i studie CS3B) hade en medianålder på 17,8 månader (område 10-23 månader) och hade en medelpoäng för CHOP INTEND på 17,25 (område 2,0-46,0) vid baslinjen i studie CS11. Vid tiden för interimanalys var 22 av 24 patienter (92 %) vid liv. Av de 12 patienter (50 %) som inte hade uppfyllt definitionen för permanent ventilation i studie CS3B var 7 patienter (58 %) vid liv utan permanent ventilation i studie CS11. Mediantiden till död eller permanent ventilation var 50,9 veckor efter inledd Spinraza-behandling i studie CS11. Förbättring i medelpoängen för total motorisk milstolpe (HINE avsnitt 2) (1,2; SD 1,8; n = 12) och CHOP INTEND (3,58; SD 7,051, n = 12) observerades från baslinjen till studiedag 304 i studie CS11.

Dessa resultat stöds av en öppen studie i fas 2 på symtomatiska patienter med diagnosen SMA (CS3A). Medianåldern för debut av kliniska tecken och symtom var 56 dagar och patienterna hade antingen 2 SMN2-genkopior (n=17) eller 3 SMN2-genkopior (n=2) (okänt antal SMN2-genkopior för 1 patient). Patienterna i denna studie ansågs sannolikt utveckla SMA av typ I. Medianåldern vid första dos var 162 dagar.

Det primära effektmåttet var andelen patienter som förbättrades i en eller flera kategorier av motoriska milstolpar (enligt HINE avsnitt 2: ökning på ≥ 2 poäng [eller högsta poäng] i förmåga att sparka eller frivilligt gripa ELLER ökning på ≥ 1 poäng i motoriska milstolpar för huvudkontroll, att rulla, att sitta, att krypa, att stå eller att gå). Tolv av 20 patienter (60 %) i studien uppfyllde det primära effektmåttet med en förbättring i medelprestation i motorisk milstolpe med tiden. En förbättring i medelpoäng enligt CHOP INTEND med tiden observerades från baslinjen till dag 1072 (medelförändring 21,30). Totalt uppfyllde 11 av 20 patienter (55 %) effektmåttet av en ökning i totalt poäng enligt CHOP INTEND på ≥ 4 poäng som vid deras senaste studiebesök. Av de 20 inskrivna patienterna var 11 (55 %) vid liv och behövde inte permanent ventilation vid sista besöket. Fyra patienter uppfyllde kriterierna för permanent ventilation och fem patienter avled under studien.

Senare debut

Studie CS4 (CHERISH) var en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad simuleringstudie i fas 3 som genomfördes på 126 symtomatiska patienter med senare debut av SMA (symtomdebut efter 6 månaders ålder). Patienterna randomiserades 2:1 till antingen Spinraza (som fick 3 laddningsdoser och underhållsdoser)

eller simuleringskontroll med en behandlingslängd från 324 till 482 dagar. Medianåldern vid screening var 3 år och medianåldern vid debut av kliniska tecken och symtom på SMA var 11 månader. Majoriteten av patienterna (88 %) hade 3 SMN2-genkopior (8 % hade 2 kopior, 2 % hade 4 kopior och 2 % hade ett okänt antal kopior). Vid baslinjen var patienternas medelpoäng enligt HFMSE-skalan (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) 21,6, medelvärde för (RULM, revised upper limb module) var 19,1, vilket innebar att alla patienter hade alla uppnått att sitta självständigt men ingen hade uppnått att kunna gå självständigt. Patienterna i denna studie ansågs sannolikt utveckla SMA av typ II eller III. Sjukdomskaraktäristika vid baslinjen var i allmänhet lika med undantag av en obalans i andelen patienter som någon gång hade uppnått förmågan att stå utan stöd (13 % av patienterna i Spinraza-gruppen och 29 % i simuleringskontrollgruppen) eller gå med stöd (24 % av patienterna i Spinraza-gruppen och 33 % i simuleringskontrollgruppen).

I den slutliga analysen sågs en statistiskt signifikant förbättring i poäng från baslinjen till månad 15 enligt HFMSE-skalan (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) för Spinraza-behandlingsgruppen jämfört med simuleringskontrollgruppen (tabell 4, figur 2). Analysen genomfördes på ITT-populationen (Spinraza: n=84; simuleringskontroll: n=42) och data efter baslinjen enligt HFMSE-skalan för patienter som inte genomfört besök månad 15 imputerades med hjälp av flerimputeringsmetoden. En analys av undergruppen med patienter i ITT-populationen som hade observerade värden vid månad 15 uppvisade överensstämmande, statistiskt signifikanta resultat. För dem med observerade värden vid månad 15 hade en högre andel patienter som behandlades

med Spinraza en förbättring (73 % kontra 41 %) och en lägre andel patienter som behandlades med Spinraza en försämring (23 % kontra 44 %) i totalpoäng enligt HFMSE-skalan jämfört med simuleringskontrollgruppen. Sekundära effektmått inklusive funktionsmätningar och prestation i motorisk milstolpe enligt WHO testades statistiskt och beskrivs i tabell 4.

Insättande av behandling snabbare efter symtomdebut resulterade i tidigare och större förbättring av motorisk funktion än vid fördröjt insättande av behandling. Båda grupperna upplevde emellertid fördelar jämfört med simuleringskontroll.

Tabell 4: Primära och sekundära effektmått vid slutlig analys – Studie CS4¹

	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
HFMSE poäng Förändring från baslinjen i totalt poäng enligt HFMSE vid 15 månader ^{1,2,3}	3,9 (95 % CI: 3,0; 4,9) p=0,0000001	-1,0 (95 % CI: -2,5; 0,5)
Andel patienter som uppnådde en förbättring på minst	56,8 % (95 % CI: 45,6; 68,1)	26,3 % (95 % CI: 12,4; 40,2)
¹CS4 upphörde efter positiv statistisk analys på det primära effektmåttet vid interimanalys (statistiskt signifikant förbättring från baslinjen enligt HFMSE-poäng observerades hos patienter som behandlades med Spinraza jämfört med simuleringskontrollpatienterna [Spinraza kontra simuleringskontroll: 4,0 kontra -1,9; p=0,0000002]). ²Bedömning med hjälp av ITT-populationen (Intent to Treat) (Spinraza n=84, simuleringskontroll n=42), data för patienter utan ett besök i månad 15 imputerades med hjälp av flerimputeringsmetoden. ³Minsta kvadratmedelvärde. ⁴Bedömning med hjälp av effektmått för månad 15 (Spinraza n=66, simuleringskontroll n=34), analyserna baseras på imputeringsdata när data saknas. ⁵Baserat på logistisk regression med behandlingseffekt och justering för varje patients ålder vid screening och HFMSE-poäng vid baslinjen. ⁶Nominellt p-värde.		

	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
3 poäng från baslinjen till månad 15 ²	$P=0,0006^5$	
RULM⁵ Medelförändring från baslinjen till månad 15 i totalt poäng enligt RULM ^{2,3}	4,2(95 % CI: 3,4; 5,0) $p=0,0000001^6$	0,5 (95 % CI: -0,6; 1,6)
¹CS4 upphörde efter positiv statistisk analys på det primära effektmåttet vid interimanalys (statistiskt signifikant förbättring från baslinjen enligt HFMSE-poäng observerades hos patienter som behandlades med Spinraza jämfört med simuleringskontrollpatienterna [Spinraza kontra simuleringskontroll: 4,0 kontra -1,9; $p=0,0000002$]). ²Bedömning med hjälp av ITT-populationen (Intent to Treat) (Spinraza n=84, simuleringskontroll n=42), data för patienter utan ett besök i månad 15 imputerades med hjälp av flerimputeringsmetoden. ³Minsta kvadratmedelvärde. ⁴Bedömning med hjälp av effektmått för månad 15 (Spinraza n=66, simuleringskontroll n=34), analyserna baseras på imputeringsdata när data saknas. ⁵Baserat på logistisk regression med behandlingseffekt och justering för varje patients ålder vid screening och HFMSE-poäng vid baslinjen. ⁶Nominellt p-värde.		

	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
Motoriska milstolpar enligt WHO Andel patienter som uppnådde någon ny motorisk milstolpe vid 15 månader ⁴	19,7 % (95 % CI: 10,9; 31,3) p=0,0811	5,9 % (95 % CI: 0,7; 19,7)

¹CS4 upphörde efter positiv statistisk analys på det primära effektmåttet vid interimanalys (statistiskt signifikant förbättring från baslinjen enligt HFMSE-poäng observerades hos patienter som behandlades med Spinraza jämfört med simuleringskontrollpatienterna [Spinraza kontra simuleringskontroll: 4,0 kontra -1,9; p=0,0000002]).

²Bedömning med hjälp av ITT-populationen (Intent to Treat) (Spinraza n=84, simuleringskontroll n=42), data för patienter utan ett besök i månad 15 imputerades med hjälp av flerimputeringsmetoden.

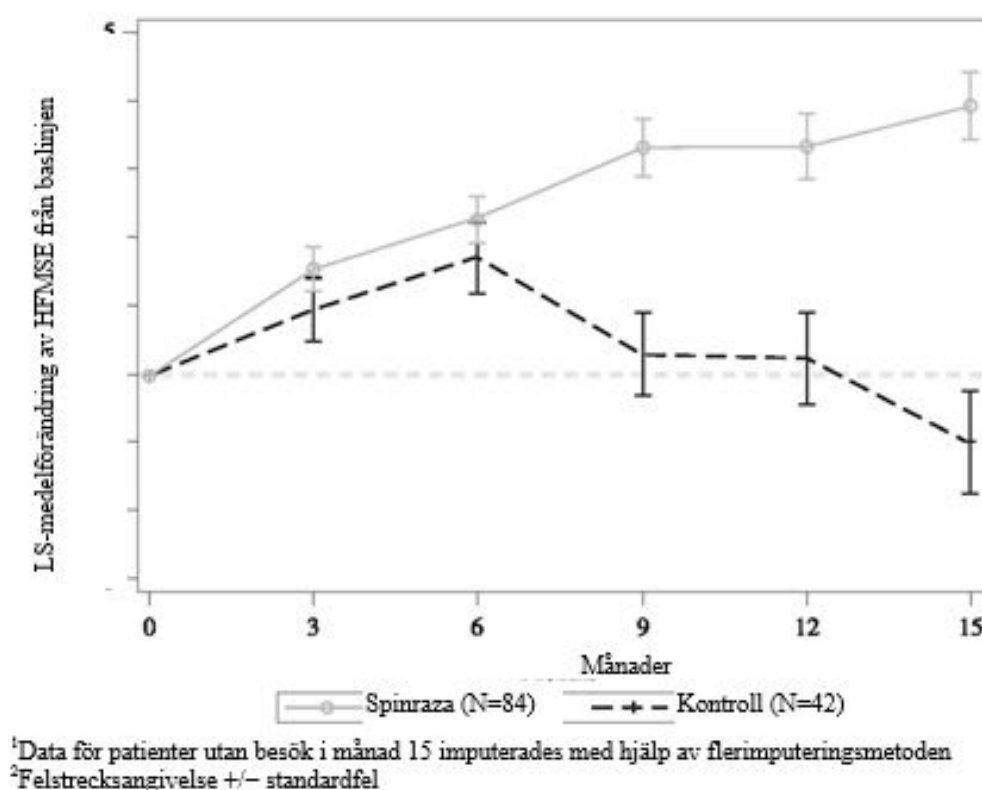
³Minsta kvadratmedelvärde.

⁴Bedömning med hjälp av effektmått för månad 15 (Spinraza n=66, simuleringskontroll n=34), analyserna baseras på imputeringsdata när data saknas.

⁵Baserat på logistisk regression med behandlingseffekt och justering för varje patients ålder vid screening och HFMSE-poäng vid baslinjen.

⁶Nominellt p-värde.

Figur 2: Medelförändring från baslinjen av HFMSE-poäng över tid vid slutlig analys (ITT) –studie CS4^{1,2}



Då studie CS4 (CHERISH) avslutats inkluderades 125 patienter från CS4 i studie CS11 (SHINE), där alla patienter fick Spinraza. Behandlingens längd var mellan 74 och 474 dagar (median 250 dagar) vid tiden för interimanalys. En majoritet av Spinraza-behandlade patienter upplevde motorisk funktionsstabilisering eller -förbättring och den största nyttan observerades hos dem som inlett behandlingen tidigare.

Hos patienter som inledde Spinraza-behandling i studie CS4 (n = 39) observerades stabilisering eller ytterligare förbättringar från medelpoäng enligt HFMSE (0,2; SD 3,06) och RULM (0,7; SD 2,69) från baslinjen till studiedag 265 i CS11.

Patienter som inledde Spinraza-behandling i studie CS11 (n = 20) var i en medianålder av 4,0 år (intervall 3-8 år). Hos dessa patienter observerades stabilisering eller förbättring i medelpoäng enligt HFMSE (1,4; SD 4,02) och RULM (2,1; SD 2,56) från baslinjen till studiedag 265 i CS11.

Dessa resultat stöds av 2 öppna studier (studie CS2 och studie C12). I analysen ingick 28 patienter som fick sin första dos i studie CS2 och därefter överfördes till förlängningsfasen, studie CS12. Patienter som var mellan 2–15 år vid första dosen var registrerade i studierna. Av de 28 patienterna var 3 minst 18 år vid sitt sista studiebesök. 1 av 28 patienter hade 2 SMN2-genkopior, 21 hade 3 kopior och 6 hade 4 kopior.

Patienterna bedömdes under en behandlingsperiod på 3 år. En kvarstående förbättring sågs hos patienter med SMA av typ II som upplevde en medelförbättring från poäng vid baslinjen enligt HFMSE på 5,1 (SD 4,05; n=11) på dag 253 och 9,1 (SD 6,61; n=6) på dag 1 050. Totalt medelpoäng var 26,4 (SD 11,91) på dag 253 och 31,3 (SD 13,02) på dag 1 050, ingen platå observerades. Patienter med SMA av typ III uppvisade en medelförbättring från poäng vid baslinjen enligt HFMSE på 1,3 (SD 1,87; n=16) på dag 253 och 1,2 (SD 4,64; n=11) på dag 1 050. Totalt medelpoäng var 49,8 (SD 12,46) på dag 253 och 52,6 (SD 12,78) vid 1 050 dagar.

Hos patienter med SMA av typ II utfördes modultestet av övre extremitet med medelförbättring på 1,9 (SD 2,68; n=11) på dag 253 och 3,5 (SD 3,32; n=9) på dag 1 050. Totalt medelpoäng var 13,8 (SD 3,09) på dag 253 och 15,7 (SD 1,92) på dag 1 050.

6MWT (6-minuters gångtest) genomfördes endast på uppegående patienter. Hos dessa patienter sågs en medelförbättring på 28,6 meter (SD 47,22; n=12) på dag 253 och 86,5 meter (SD 40,58; n=8) på dag 1 050. Medelsträckan för 6MWT var 278,5 meter (SD 206,46) på dag 253 och 333,6 meter (SD 176,47) på dag 1 050. Två tidigare oberoende uppgående patienter (typ III) uppnådde oberoende gång och en patient som inte var uppgående (typ II) uppnådde oberoende gång.

En ytterligare klinisk studie, CS7 (EMBRACE), var öppen för patienter som inte kunde inkluderas för deltagande i studie CS3B eller studie CS4 på grund av screeningålder eller antal SMN2 kopior.

CS7 är en randomiserad, dubbelblind, simuleringskontrollerad fas 2 med studie symptomatiska patienter som diagnostiserats med infantil SMA (symtomdebut $\leq$ 6 månader) eller senare symtomdebut ($>$ 6 månader) och 2 eller 3 kopior av SMN2 (del 1), följt av en långtids förlängningsfas (del 2). I del 1 av studien följdes patienterna under en mediantid på 302 dagar.

Alla patienter som fick Spinraza var vid liv från den tidiga avslutningen av del 1. En patient i kontrollarmen avled dock på studiedag 289. Inga patienter i vare sig Spinraza- eller simuleringskontrollgruppen behövde använda permanent ventilation. Av de 13 patienterna med infantil SMA uppfyllde 7 av 9 patienter (78 %; 95 % KI: 45, 94) i Spinraza-gruppen och 0 av 4 patienter (0 %; 95 % KI: 0, 60) i den simuleringskontrollerade gruppen kriterierna för motoriskt milstolpesvar (enligt HINE avsnitt 2: $\geq$ 2 poängs ökning [eller maximumpoäng] av förmågan att sparka ELLER $\geq$ 1 poängs ökning av de motoriska milstolparna för kontroll av huvudet, rullande, sittande, krypande, stående eller

gående och förbättring i flera olika milstolpar än försämring). Av de 8 patienterna med senare symtomdebut uppfyllde 4 av 5 patienter (80 %; 95 % KI: 38, 96) i Spinraza-gruppen och 2 av 3 (67 %; 95 % KI: 21, 94) i simuleringskontrollgruppen denna svarsdefinition.

Vuxna

Observationer vid klinisk användning stöder nusinersens effektivitet att stabilisera eller förbättra den motoriska funktionen hos vissa vuxna patienter med typ II och III SMA.

Vid den 14:e månaden av behandling med nusinersen var antalet patienter med kliniskt meningsfull förbättring från baslinje av HFMSE (≥ 3 poäng) 53 av 129 patienter, RULM (≥ 2 poäng) 28 av 70 patienter och 6MWT (≥ 30 meter) 25 av 49 patienter bland de patienter som kan gå.

Säkerhetsdata för den vuxna populationen överensstämmer med nusinersens kända säkerhetsprofil och med komorbiditeter förknippade med den underliggande SMA-sjukdomen.

Presymtomatiska spädbarn

Studie CS5 (NURTURE) är en öppen studie på presymtomatiska spädbarn med diagnosen genetisk SMA som var registrerade vid 6 veckors ålder eller yngre. Patienterna i denna studie ansågs sannolikt utveckla SMA av typ I eller II. Medianåldern vid första dos var 22 dagar.

En interimanalys utfördes när patienterna hade varit i studien under en mediantid av 27,1 månader (15,1-35,5 månader) och hade en medianålder vid sista besöket på minst 26,0 månader

(14,0-34,3 månader). Vid interimanalysen var alla 25 patienter (2 SMN2-genkopior, n = 15; 3 SMN2-genkopior, n = 10) vid liv utan permanent ventilation. Det primära effektmåttet, tiden till död eller andningsåtgärd (definierad som invasiv eller icke-invasiv ventilation under ≥ 6 timmar/dag kontinuerligt under ≥ 7 efterföljande dagar ELLER trakeostomi), kunde inte uppskattas då det fanns för få fall. Fyra patienter (2 SMN2-kopior) krävde andningsåtgärd > 6 timmar/dag kontinuerligt under ≥ 7 dagar, och alla dessa inledde ventilationsstöd under en akut reversibel sjukdom.

Patienterna uppnådde milstolpar som var oväntade vid SMA av typ I eller II och mer förenliga med normal utveckling. Vid interimanalysen hade alla 25 (100 %) patienter uppnått WHO:s motoriska milstolpe för sittande utan stöd, 22 (88 %) patienter gick utan hjälp. Bland patienter som var äldre än det av WHO definierade fönstret för förväntad prestationsålder (nittiofemte percentilen), hade 17 av 22 (77 %) uppnått förmågan att gå utan hjälp.

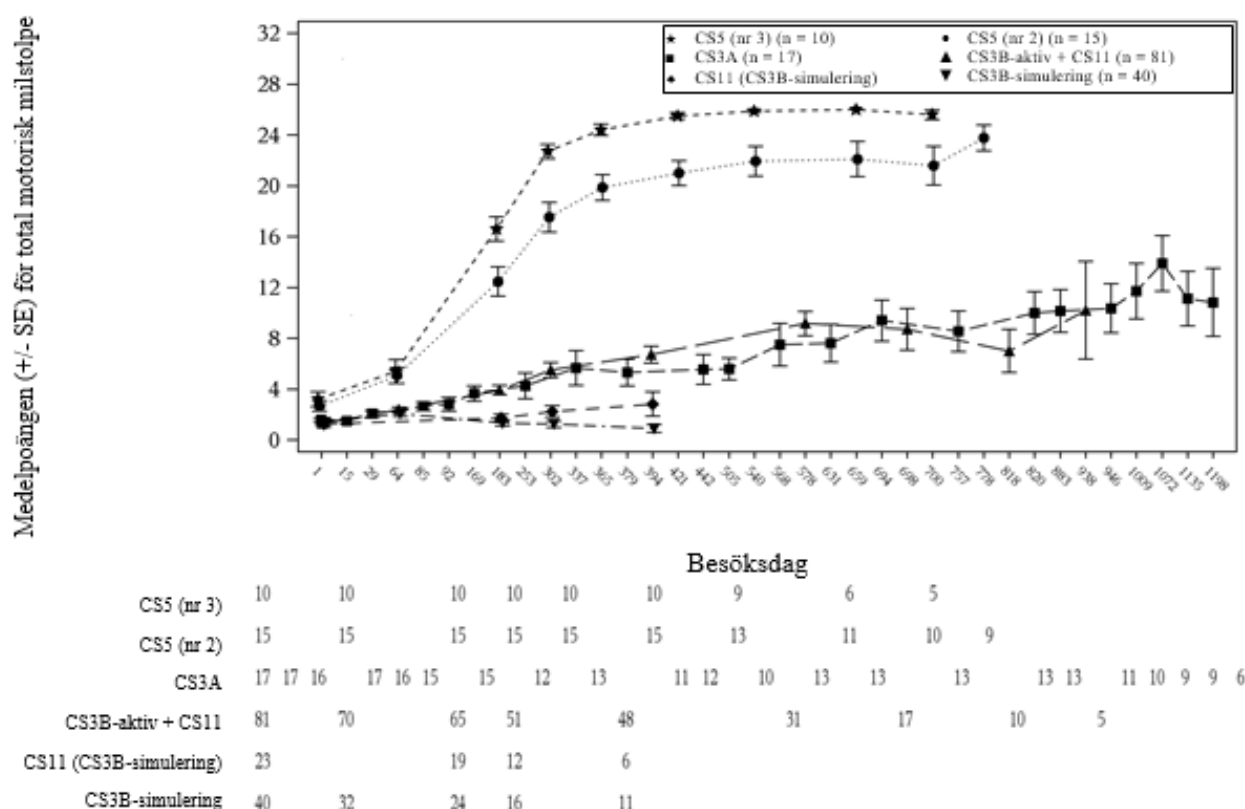
Medelpoängen enligt CHOP INTEND vid den sista bedömningen var 61,0 (46-64) bland patienter med 2 SMN2-kopior och 62,6 (58-64) bland dem med 3 SMN2-kopior.

Alla patienter hade förmågan att suga och svälja vid den sista bedömningen, med 22 (88 %) spädbarn som uppnådde ett maximumpoäng på HINE avsnitt 1.

Andelen patienter som utvecklade kliniskt manifesterad SMA bedömdes bland patienter som nådde besöket på dag 700 vid interimanalysen (n = 16). Kriterierna enligt fastställt protokoll för kliniskt manifesterad SMA omfattade åldersjusterad vikt under femte WHO-percentilen, en minskning på 2 eller fler större percentiler på tillväxtkurvan, placering av perkutan magsond och/eller oförmåga att uppnå väntade ålderslämpliga

WHO-milstolpar (sittande utan stöd, stående med stöd, krypande på händer och knä, gående med hjälp, stående ensam och gående utan hjälp). På dag 700 uppfyllde 7 av 11 patienter (64 %) med 2 SMN2-genkopior och 0 av 5 patienter (0 %) med 3 SMN2-kopior kriterierna för kliniskt manifesterad SMA enligt fastställt protokoll. Dessa patienter gick dock upp i vikt och uppnådde WHO-milstolpar, oförenliga med SMA av typ 1. En jämförelse av prestation i motorisk milstolpe bland patienterna med symptomatisk SMA med debut i spädbarnsåldern och presymtomatisk SMA visas i figur 3.

Figur 3: Förändring i motoriska milstolpar enligt HINE kontra studiedagar för studie CS3B (behandlad och simuleringskontroll), CS3A, CS5 och CS11



Population som används i figuren: CS5-patienter i ITT-uppsättning med SMN2-kopians nummer noterad i parenteser, CS3A: SMN2 2-kopiepatienter, CS3B: Patienter med SMN2 2-kopia i ITT-uppsättning.
 För CS3B ramades data i intervaller baserat på tid från baslinjen.
 För varje studie är besök med n < 5 inte plottade.

Farmakokinetik

Farmakokinetik (PK) vid engångsdoser eller upprepade dosering av nusinersen, som administreras som intratekal injektion, fastställdes hos pediatrika patienter med diagnosen SMA.

Absorption

Intratekal injektion av nusinersen i cerebrospinalvätskan möjliggör fullständig distribuering av nusinersen från cerebrospinalvätskan till målvävnaden i centrala nervsystemet (CNS). Genomsnittliga dalkoncentrationer av nusinersen i cerebrospinalvätskan ackumulerades ungefär 1,4- till 3-faldigt efter flera laddnings- och underhållsdoser och nådde stabilitet inom cirka 24 månader. Efter intratekal administrering var dalkoncentrationerna av nusinersen i plasma relativt låga jämfört med dalkoncentrationerna i cerebrospinalvätska. Medianvärden för T_{max} i plasma låg på 1,7–6,0 timmar. Medelvärden för C_{max} och AUC i plasma ökade ungefär proportionellt mot dosen över det utvärderade dosintervallet. Det finns ingen ackumulering i uppmätta plasmaexponeringar (C_{max} och AUC) efter flera doser.

Distribution

Obduktionsdata från patienter (n=3) visar att nusinersen som administrerats intratekalt distribueras i stor utsträckning i CNS och uppnår terapeutiska nivåer i målvävnaden i ryggmärgen. Förekomst av nusinersen fanns också i neuroner och andra celltyper i ryggmärgen, hjärnan och perifer vävnad såsom skelettmuskel, lever och njure.

Metabolism

Nusinersen metaboliseras långsamt och framförallt via exonukleas (3'-och 5')-medierad hydrolys och är inte ett substrat för eller en hämmare eller inducerare av CYP450-enzymmer.

Eliminering

Den genomsnittliga elimineringen med en slutlig halveringstid i cerebrospinalvätska uppskattades vid 135 till 177 dagar. Den primära elimineringsvägen förväntas vara utsöndring av nusinersen och dess metaboliter via urinen.

Interaktioner

Studier in vitro tyder på att nusinersen inte är en inducerare eller hämmare av CYP450-medierad oxidativ metabolism och bör därför inte påverka andra läkemedel för dessa metabola processer.

Nusinersen är inte ett substrat eller en hämmare av transportörer av mänskligt BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eller BSEP.

Egenskaper hos särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Farmakokinetiken för nusinersen har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller leverfunktion. Effekten av lever- och njursvikt som kovariater kunde inte utvärderas ordentligt hos populations-PK-modellen givet sällsyntheten av patienter som uppvisade kliniskt relevant lever- eller njursvikt.

Populationsanalyser av farmakokinetik avslöjade inget uppenbart samband mellan kliniska kemiska lever- och njurmarkörer och variabilitet mellan försökspersonerna.

Etnicitet

Majoriteten av patienterna som studerades var européer. Populationsanalyser av farmakokinetik tyder på att etnicitet sannolikt inte påverkar PK av nusinersen.

Prekliniska uppgifter

Genotoxicitet/karcinogenicitet

Nusinersen uppvisade inga bevis för genotoxicitet. Nusinersen var inte karcinogen i en 2-årig studie på möss vid exponeringsnivåer i plasma som var 104 gånger högre än hos patienter som fick en underhållsdos på 12 mg nusinersen.

Reproduktionstoxicitet

Reproduktionstoxikologiska studier genomfördes med hjälp av subkutan administrering av nusinersen på möss och råttor. Ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet, embryofetal utveckling eller pre-/postnatal utveckling observerades.

Toxicitet

I toxicitetsstudier vid upprepad dosering (14 veckor och 53 veckor) av intratekal administrering till ungar från cynomolgusapor tolererades nusinersen väl. Undantaget var en akut, övergående

brist på reflexer från nedre delen av ryggmärgen, som inträffade vid de högsta dosnivåerna i varje studie (3 eller 4 mg per dos, motsvarande 30 eller 40 mg per intratekal dos hos patienter. Dessa effekter observerades inom flera timmar efter dosen och gick i allmänhet över inom 48 timmar.

I studien på 53 veckor av intratekal dosering till cynomolgusapor sågs inga toxiska effekter vid nivåer upp till 14 gånger den rekommenderade årliga kliniska underhållsdosen.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller nusinersennatrium motsvarande 12 mg nusinersen. Varje ml innehåller 2,4 mg nusinersen.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatdihydrat

Dinatriumfosfat

Natriumklorid

Kaliumklorid

Kalciumkloriddihydrat

Magnesiumkloridhexahydrat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

nusinersen

Miljörisk: Användning av nusinersen bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment. However, even though biomolecules such as oligonucleotides (nusinersen) are exempted they should still be regarded as biologically active.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Om kylskåp inte finns tillgängligt ska Spinraza förvaras i sin originalkartong, skyddat från ljus, vid eller under 30 °C under högst 14 dagar.

Före administrering kan oöppnade Spinraza injektionsflaskor tas ut ur och ställas tillbaka i kylskåpet vid behov. Om injektionsflaskan tas ut ur originalkartongen får den totala sammanlagda tiden utanför kylskåp inte överstiga 30 timmar, vid en temperatur som inte överstiger 25 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Endast avsedd för engångsbruk.

Instruktioner om beredning av läkemedlet innan administrering

1. Injektionsflaskan med Spinraza ska inspekteras för partiklar före administrering. Om partiklar observeras och/eller vätskan i injektionsflaskan inte är klar och färglös, ska injektionsflaskan inte användas.
2. Aseptisk teknik ska användas vid beredning av Spinraza lösning för intratekal administrering.
3. Injektionsflaskan ska tas ut ur kylskåpet och anta rumstemperatur (25 °C) utan användning av yttre värmekällor före administrering.
- 4.
5. Precis före administrering, avlägsna plastlocket och för in sprutans injektionskanyl i mitten av injektionsflaskans försegling för att dra upp lämplig volym. Spinraza får inte spädas. Externa filter behöver inte användas.
6. När lösningen har dragits upp i sprutan måste den kasseras om den inte används inom 6 timmar.
7. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning med ett pH på cirka 7,2.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 12 mg klar och färglös

1 x 5 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF