

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
11.01.2020 № 41
Ресстраційне посвідчення
UA/17852/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СПІНРАЗА
(SPINRAZA)

Склад:

діюча речовина: nusinersen;

1 мл містить 2,4 мг нусінерсену;

1 флакон по 5 мл містить 12 мг нусінерсену;

допоміжні речовини: натрію дигідрофосфат дигідрат; динатрію фосфат; натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрія гідроксид; хлороводнева кислота; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група.

Інші препарати для лікування захворювань кістково-м'язової системи. Нусінерсен.

Код АТХ: M09AX07.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Механізм дії

Препарат Спінраза є антисмысловим олігонуклеотидом (АСО), який збільшує частку транскриптів матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) з включенням екзона 7 гена виживаності мотонейронів 2 (SMN2), зв'язуючись з інтронним сайленсером сплайсингу (intronic splice silencing site — ISS-N1), розташованим в інтроні 7 попередника матричної рибонуклеїнової кислоти (пре-мРНК) гена SMN2. Зв'язуючись з ним, АСО витісняє фактори сплайсингу, які в нормі пригнічують його. Витіснення цих факторів призводить до збереження екзона 7 в мРНК SMN2, а отже, після синтезу мРНК SMN2 може відбуватися її трансляція в білок SMN з повною довжиною ланцюга.

Спінальна м'язова атрофія (СМА) є прогресуюче нервово-м'язове захворювання, причиною розвитку якого є мутації хромосоми 5q гена SMN1. Другий ген SMN2, розташований поблизу SMN1, відповідає за продукування невеликої кількості білка SMN. СМА — це спектр різних клінічних станів, при цьому тяжкість захворювання пов'язана з меншою кількістю копій гена SMN2 та більш молодим віком появи симптомів.

Клінічна ефективність і безпека

Симптоматичні пацієнти

Рання маніфестація захворювання

Дослідження CS3B (ENDEAR) — це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження 3 фази за участю 121 симптоматичного немовляти віком ≤ 7 місяців із діагнозом СМА (виникнення симптомів до 6-місячного віку). Дослідження CS3B було призначене для оцінки впливу препарату Спінраза на рухову функцію та виживаність. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для введення препарату Спінраза (відповідно до затвердженого режиму дозування) або отримання плацебо-ін'єкції з тривалістю лікування від 6 до 442 днів.

Середній вік виникнення клінічних ознак та симптомів СМА становив 6,5 тижнів та 8 тижнів у групі лікування препаратом Спінраза та контрольній групі, відповідно, 99% пацієнтів мали 2 копії гена SMN2, і, отже, вважалося, що розвиток СМА І типу найбільш імовірний. Середній вік отримання



першої дози становив 164,5 дня для пацієнтів, які отримували лікування, та 205 днів — для контрольної групи плацебо. Вихідні характеристики захворювання були в значній мірі схожі серед пацієнтів, які отримували препарат Спінраза, і пацієнтів з контрольної групи, які отримували плацебо, за винятком того, що у пацієнтів, які лікувалися препаратом Спінраза, на початку дослідження був вищий відсоток у порівнянні з пацієнтами з контрольної групи проявів парадоксального дихання (89% проти 66%), пневмонії або респіраторних симптомів (35% проти 22%), труднощів з ковтанням або годуванням (51% проти 29%) і потреби в респіраторній підтримці (26% проти 15%).

Під час остаточного аналізу статистично значимо більший відсоток пацієнтів позитивно відповів на лікування в частині ключових рухових навичок у групі лікування препаратом Спінраза (51%) порівняно з контрольною групою (0%) ($p < 0,0001$). Час до смерті або постійної вентиляції (≥ 16 годин вентиляції/добу безперервно протягом > 21 дня за відсутності гострого оборотного порушення або трахеостомії) оцінювали як первинну кінцеву точку. Статистично значущий вплив на виживаність без подій, загальну виживаність, частку пацієнтів, які позитивно відповіли на лікування в частині рухових навичок, та відсоток пацієнтів з поліпшенням як мінімум на 4 бали від вихідного рівня за шкалою Тесту нейром'язових захворювань дитячої лікарні Філадельфії (CHOP INTEND) спостерігався у пацієнтів у групі лікування препаратом Спінраза у порівнянні з контрольною групою (Таблиця 1).

У вибірці для аналізу ефективності постійна вентиляція була потрібна 18 пацієнтам (25%) з групи лікування препаратом Спінраза та 12 пацієнтам (32%) з контрольної групи. З цих пацієнтів критерієм відповіді на лікування в частині основних рухових навичок, визначеним протоколом, відповідали 6 пацієнтів (33%) у групі лікування препаратом Спінраза та 0 пацієнтів (0%) у контрольній групі.

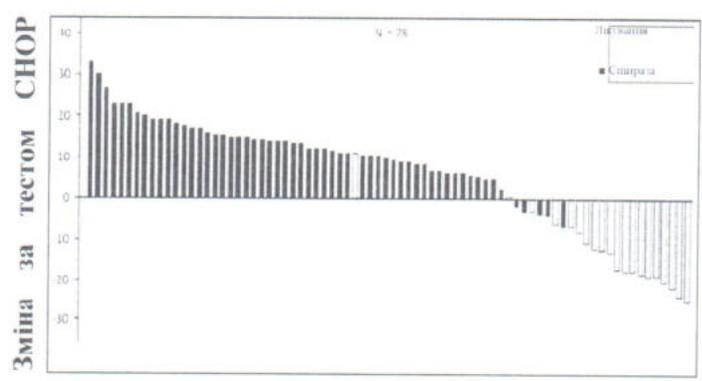
Таблиця 1: Первинні та вторинні кінцеві точки при остаточному аналізі — дослідження CS3B

Параметр ефективності	Пацієнти, які отримували препарат Спінраза	Пацієнти, з контрольної групи
Вживаність		
Вживаність без подій²		
Кількість пацієнтів, які померли або отримували постійну вентиляцію	31 (39%)	28 (68%)
Відношення ризиків (95% ДІ) р-значення ⁶	0,53 (0,32–0,89) p = 0,0046	
Загальна виживаність²		
Кількість пацієнтів, які померли	13 (16%)	16 (39%)
Відношення ризиків (95% ДІ) р-значення ⁶	0,37 (0,18–0,77) p = 0,0041	
Рухова функція		
Основні показники рухових навичок³		
Частка, що досягла заздалегідь визначених критеріїв відповіді на лікування в частині основних рухових показників (HINE, розділ 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p<0,0001	0 (0%)
Частка на 183 день	41%	5%
Частка на 302 день	45%	0%
Частка на 394 день	54%	0%
Частка загального покращення за шкалою основних рухових показників	49 (67%)	5 (14%)
Частка загального погіршення за шкалою основних рухових показників	1 (1%)	8 (22%)
CHOP INTEND³		
Частка з поліпшенням на 4 бали	52 (71%) p<0,0001	1 (3%)
Частка з погіршенням на 4 бали	2 (3%)	17 (46%)

Частка з будь-яким поліпшенням	53 (73%)	1 (3%)
Частка з будь-яким погіршенням	5 (7%)	18 (49%)

- 1 Дослідження CS3B було припинено після позитивного статистичного аналізу на первинній кінцевій точці при проміжному аналізі (статистично значимо більший відсоток пацієнтів позитивно відповів на лікування в частині ключових рухових навичок у групі лікування препаратом Спінраза (41%) порівняно з контрольною групою (0%), p<0,0001)
- 2 Під час остаточного аналізу виживаність без подій та загальна виживаність оцінювали за допомогою вибірки «пацієнтів із призначеним лікуванням» (Intent to Treat population — ІТТ-групи лікування препаратом Спінраза n=80; контрольна плацебо-група n=41).
- 3 Під час остаточного аналізу, аналіз CHOP INTEND та аналіз основних рухових показників виконувалися за допомогою вибірки для аналізу ефективності (група лікування препаратом Спінраза n=73; контрольна плацебо-група n=37)
- 4 Оцінка проводилась на кінець візиту 183 дня, 302 дня та 394 дня
- 5 Згідно з розділом 2 Дитячого неврологічного тесту Хаммерсмита (Hammersmith Infant Neurological Examination — HINE): поліпшення ≥ 2 балів [або максимальний бал] за здатність штовхати ногами, АБО поліпшення ≥ 1 бала в таких навичках як контроль голови, здатність перевертатися, сидіти, повзати, стояти або ходити, ТА поліпшення по більшій кількості рухових показників, ніж погіршення, для того щоб вважатися пацієнтом, який відповів на лікування, для цього первинного аналізу.
- 6 На підставі тесту за логранговим критерієм, стратифікованого за тривалістю захворювання

Рисунок 1: Зміна за тестом CHOP INTEND в порівнянні з вихідними показниками на кінець візиту 183 дня, 302 дня та 394 дня — дослідження Endeavor/CS3B (вибірка для аналізу ефективності, BAE)



Примітка 1: Найкоротші стовпці в рядку 0 позначають значення 0.
 Примітка 2: Зі 110 пацієнтів у вибірці для аналізу ефективності 29 померли (13 (18%) для групи препарату Спінраза і 16 (43%) для контрольної групи), а 3 були виведені з дослідження через причину, відмінну від смерті (2 (3%) для групи препарату Спінраза і 1 (3%) для контрольної групи), і, отже, не були включені в цей аналіз BAE.

Щоб забезпечити довгострокове спостереження за цими пацієнтами, в кінці дослідження CS3B 89 пацієнтів (група лікування препаратом Спінраза: n=65; контрольна група: n=24) були включені в дослідження CS11 (SHINE). Дослідження CS11 — це відкрите розширене дослідження для пацієнтів зі СМА, які раніше брали участь в інших клінічних дослідженнях препарату Спінраза. У дослідженні CS11 всі пацієнти отримували препарат Спінраза, з тривалістю лікування від 65 до 592 днів (в середньому 289 днів) на момент проміжного аналізу. Поліпшення рухових функцій спостерігалось у пацієнтів, які продовжували прийом препарату Спінраза, який вони почали в дослідженні CS3B, а також у тих, хто почав прийом препарату Спінраза в дослідженні CS11 (Рисунок 3), при цьому

найбільша користь спостерігалася у пацієнтів із більш раннім початком лікування. Серед пацієнтів без постійної вентиляції на початок дослідження CS11 більшість були живі і без постійної вентиляції на момент проміжного аналізу.

У пацієнтів, рандомізованих до лікування препаратом Спінраза у дослідженні CS3B, включно з досвідом дослідження CS11, медіана часу до смерті або постійної вентиляції становила 73 тижні. На момент проміжного аналізу дослідження CS11 61 з 65 пацієнтів (94%) були живі. З 45 пацієнтів, які не відповідали визначенню постійної вентиляції в дослідженні CS3B, 38 пацієнтів (84%) були живими без постійної вентиляції в дослідженні CS11 під час проміжного аналізу. Подальше поліпшення середніх загальних рухових показників (HINE, розділ 2) (2,1; СВ 4,36; n=22) та показників за тестом CHOP INTEND (4,68; СВ 3,993, n=22) спостерігалася від вихідного рівня до 304 дня в дослідженні CS11.

Пацієнти, які вперше почали лікування препаратом Спінраза в дослідженні CS11 (n=24; контрольна група в дослідженні CS3B), мали середній вік, який становив 17,8 місяця (діапазон 10–23 місяці), і середній бал тесту CHOP INTEND, який становив 17,25 (діапазон 2,0–46,0), на вихідному рівні в дослідженні CS11. На момент проміжного аналізу 22 з 24 пацієнтів (92%) були живі. З 12 пацієнтів (50%), які не відповідали визначенню постійної вентиляції в дослідженні CS3B, 7 пацієнтів (58%) були живими без постійної вентиляції в дослідженні CS11. Медіана часу до смерті або постійної вентиляції становила 50,9 тижнів з початку лікування препаратом Спінраза в дослідженні CS11. Поліпшення середніх загальних рухових показників (HINE, розділ 2) (1,2; СВ 1,8; n=12) та показників за тестом CHOP INTEND (3,58; СВ 7,051, n=12) спостерігалася від вихідного рівня до 304 дня в дослідженні CS11.

Ці результати підтверджуються відкритим дослідженням 2 фази у симптоматичних пацієнтів, у яких діагностовано СМА (CS3A). Середній вік виникнення клінічних ознак та симптомів становив 56 днів, а пацієнти мали по 2 копії гена SMN2 (n=17) або по 3 копії гена SMN2 (n=2) (у 1 пацієнта кількість копій гена SMN2 невідома). Вважалося, що пацієнти в цьому дослідженні мають найбільшу ймовірність розвитку СМА I типу. Середній вік отримання першої дози становив 162 дні.

Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, які мали поліпшення в одній або декількох категоріях рухових показників (відповідно до розділу 2 HINE: поліпшення ≥ 2 балів [або максимальний бал] за здатність штовхати ногами чи самостійно хапати, АБО поліпшення ≥ 1 бала в таких навичках як контроль голови, здатність перевертатися, сидіти, повзати, стояти або ходити). Дванадцять з 20 пацієнтів (60%) у дослідженні досягли первинної кінцевої точки з поліпшенням середніх основних рухових показників у динаміці. Поліпшення середнього показника CHOP INTEND в динаміці спостерігалася від вихідного рівня до 1 072 дня (середня зміна 21,30). У цілому, 11 з 20 пацієнтів (55%) досягли кінцевої точки збільшення загального балу CHOP INTEND ≥ 4 балів на момент останнього візиту дослідження. З 20 зареєстрованих учасників 11 (55%) були живі та не мали постійної вентиляції під час останнього візиту. Чотири пацієнти відповідали критеріям постійної вентиляції, п'ять пацієнтів померли під час дослідження.

Пізня маніфестація

Дослідження CS4 (CHERISH) — це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження 3 фази за участю 126 симптоматичних пацієнтів із пізньою маніфестацією СМА (виникнення симптомів після 6-місячного віку). Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для введення препарату Спінраза (3 дози насичення та підтримувальні дози кожні 6 місяців) або отримання плацебо-ін'єкції з тривалістю лікування від 324 до 482 днів. Середній вік при скринінгу становив 3 роки, а середній вік виникнення клінічних ознак та симптомів СМА становив 11 місяців. Більшість пацієнтів (88%) мала 3 копії гена SMN2 (8% мали 2 копії, 2% мали 4 копії та 2% мали невідому кількість копій). На початку дослідження пацієнти мали середній бал за розширеною шкалою оцінки рухової функції Хаммерсміта (Hammersmith Functional Motor Scale Extended — HFMSE), що дорівнював 21,6, середній модифікований модуль верхньої кінцівки (revised upper limb module — RULM), що дорівнював 19,1, всі вони могли самостійно сидіти, і жоден пацієнт не міг самостійно ходити. Вважалося, що пацієнти в цьому дослідженні мають найбільшу ймовірність розвитку СМА II та III типу. Вихідні характеристики захворювання були в цілому схожими, за винятком дисбалансу в долі пацієнтів, які коли-небудь досягали здатності стояти без підтримки (13% пацієнтів у групі лікування препаратом Спінраза і 29% в контрольній групі) або ходити з підтримкою (24% пацієнтів у групі лікування препаратом Спінраза і 33% в контрольній групі).

Під час остаточного аналізу статистично значуще покращення за шкалою HFMSE від вихідного рівня до 15 місяця спостерігалось в групі лікування препаратом Спінраза у порівнянні з контрольною групою (Таблиця 2, Рисунок 2). Аналіз проводився у популяції ІТТ (група лікування препаратом Спінраза: n=84; контрольна група: n=42), а дані за шкалою HFMSE після вихідного рівня для пацієнтів без урахування візиту 15 місяця були введені за допомогою методу множинної імпутації. Аналіз підгрупи пацієнтів у популяції ІТТ, які мали дані, отримані впродовж 15 місяця, продемонстрував узгоджені, статистично значущі результати. Серед тих, які мали дані, отримані впродовж 15 місяця, більш висока частка суб'єктів, які лікувалися препаратом Спінраза, мала поліпшення (73% проти 41%, відповідно), а більш низька частка суб'єктів, які лікувалися препаратом Спінраза, мала погіршення (23% проти 44%, відповідно) за загальною шкалою HFMSE в порівнянні з контрольною групою. Вторинні кінцеві точки, включно зі шкалою функціональної незалежності та основними руховими показниками ВООЗ, були формально статистично проаналізовані та описані в таблиці 2. Початок лікування зразу ж після появи симптомів призвів до більш раннього та більшого поліпшення рухових функцій, ніж у пацієнтів із затримкою початку лікування; однак обидві групи отримали переваги від лікування порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2: Первинні та вторинні кінцеві точки при остаточному аналізі — дослідження CS4¹

	Пацієнти, які отримували препарат Спінраза	Контрольна група пацієнтів
Шкала HFMSE Зміна в порівнянні з вихідним рівнем загального бала за шкалою HFMSE за 15 місяців ^{1,2,3}	3,9 (95% ДІ: 3,0, 4,9) p = 0,0000001	-1,0 (95% ДІ: -2,5, 0,5)
Частка пацієнтів, які досягли поліпшення принаймні на 3 бали від вихідного рівня до 15 місяця ²	56,8% (95% ДІ: 45,6, 68,1) P=0,0006 ⁵	26,3% (95% ДІ: 12,4, 40,2)
RULM Середня зміна в порівнянні з вихідним рівнем загального бала за шкалою RULM до 15 місяця ^{2,3}	4,2 (95% ДІ: 3,4, 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (95% ДІ: -0,6, 1,6)
Основні рухові показники ВООЗ Частка пацієнтів, які досягли нових рухових показників за 15 місяців ⁴	19,7% (95% ДІ: 10,9, 31,3) p = 0,0811	5,9% (95% ДІ: 0,7, 19,7)

¹ Дослідження CS4 було припинено після позитивного статистичного аналізу на первинній кінцевій точці при проміжному аналізі (статистично значуще покращення за шкалою HFMSE від вихідного рівня спостерігалось у пацієнтів в групі лікування препаратом Спінраза порівняно з контрольною групою (група лікування препаратом Спінраза проти контрольної групи: 4,0 проти -1,9; p=0,0000002))

² Аналіз проводився за допомогою вибірки «пацієнтів з призначеним лікуванням» (група лікування препаратом Спінраза: n=84; контрольна група: n=42), а дані без урахування візиту 15 місяця були введені за допомогою методу множинної імпутації

³ Середньоквадратичне значення

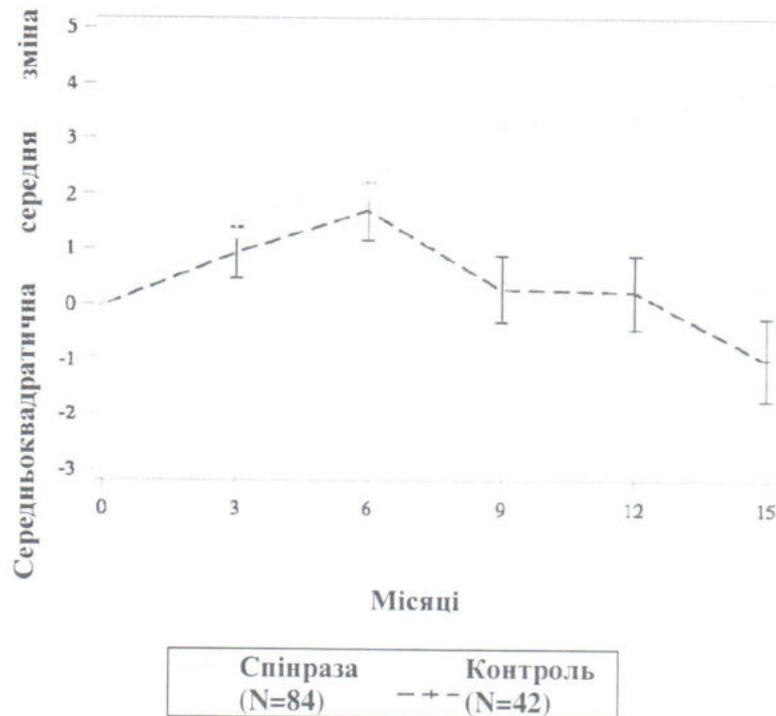
⁴ Аналіз проводився за допомогою вибірки 15 місяця для аналізу ефективності (група лікування препаратом Спінраза: n=66; контрольна група: n=34); аналіз ґрунтується на умовних цифрах у випадку відсутності даних.

⁵ На основі логістичного регресивного аналізу з урахуванням лікувального ефекту і коригуванням для віку кожного суб'єкта при скринінгу і показників шкали HFMSE на вихідному рівні

⁶ Номінальне p-значення



Рисунок 2: Середня зміна в порівнянні з вихідним рівнем за шкалою HFMSE в динаміці при остаточному аналізі (ITT) — дослідження CS4 ^{1,2}



¹ Дані для пацієнтів без урахування візиту 15 місяця були введені за допомогою методу множинної імпутації

² Столпчики помилок позначають +/- стандартну помилку

Після закінчення дослідження CS4 (CHERISH) 125 пацієнтів були включені в дослідження CS11 (SHINE), де всі пацієнти отримували препарат Спінраза. Тривалість лікування складала від 74 до 474 днів (в середньому 250 днів) на момент проміжного аналізу. У більшості пацієнтів, які приймали препарат Спінраза, відзначалася стабілізація або поліпшення рухової функції, при цьому найбільша користь спостерігалася у пацієнтів із більш раннім початком лікування.

У пацієнтів, які розпочали лікування препаратом Спінраза у дослідженні CS4 (n=39), спостерігалася стабілізація або додаткові покращення середнього показника за шкалою HFMSE (0,2; СВ 3,06) та за шкалою RULM (0,7; СВ 2,69) від вихідного рівня до 265 дня у дослідженні CS11.

Пацієнти, що почали лікування препаратом Спінраза в дослідженні CS11 (n=20), мали середній вік 4,0 роки (віковий діапазон від 3 до 8 років). У цих пацієнтів спостерігалася стабілізація або покращення середнього показника за шкалою HFMSE (1,4; СВ 4,02) та за шкалою RULM (2,1; СВ 2,56) від вихідного рівня до 265 дня у дослідженні CS11.

Ці результати підтверджуються 2 відкритими дослідженнями (дослідження CS2 та дослідження CS12). В аналіз були включені 28 пацієнтів, які отримали свою першу дозу в дослідженні CS2, а потім були переведені в фазу розширення — дослідження CS12. У дослідженні брали участь пацієнти, вік отримання першої дози яких становив від 2 до 15 років. 3 з 28 пацієнтів мали вік як мінімум 18 років під час останнього візиту дослідження. 1 з 28 пацієнтів мав 2 копії гена SMN2, 21 — по 3 копії, а 6 — по 4 копії.

Пацієнтів оцінювали протягом 3-річного періоду лікування. Стійке поліпшення спостерігалася у пацієнтів із СМА II типу, у яких середнє поліпшення в порівнянні з вихідним показником за шкалою HFMSE становило 5,1 (СВ 4,05, n=11) на 253 день та 9,1 (СВ 6,61, n=9) на 1 050 день. Середній загальний бал становив 26,4 (СВ 11,91) на 253 день та 31,3 (СВ 13,02) на 1 050 день, плато не спостерігалася. У пацієнтів із СМА III типу середнє поліпшення в порівнянні з вихідним показником за шкалою HFMSE становило 1,3 (СВ 1,87, n=16) на 253 день та 1,2 (СВ 4,64, n=11) на 1 050 день. Середній загальний бал становив 49,8 (СВ 12,46) на 253 день та 52,6 (СВ 12,78) на 1 050 день.

103

У пацієнтів із СМА II типу було проведено тест модуля верхньої кінцівки із середнім поліпшенням, яке становило 1,9 (СВ 2,68, n=11) на 253 день та 3,5 (СВ 3,32, n=9) на 1 050 день. Середній загальний бал становив 13,8 (СВ 3,09) на 253 день та 15,7 (СВ 1,92) на 1 050 день.

ТШХ (тест шестихвилинної ходьби) проводили лише для амбулаторних пацієнтів. У цих пацієнтів середнє поліпшення становило 28,6 метра (СВ 47,22, n=12) на 253 день та 86,5 метрів (СВ 40,58, n=8) на 1 050 день. Середня ТШХ відстань становила 278,5 метрів (СВ 206,46) на 253 день та 333,6 метрів (СВ 176,47) на 1 050 день. Два раніше незалежних ходячих пацієнти (тип III) змогли самостійно ходити, і один лежачий пацієнт (тип II) зміг самостійно ходити.

Додаткове клінічне дослідження CS7 (EMBRACE) було відкрито для пацієнтів, які не могли прийняти участь у дослідженні CS3B або дослідження CS4 через вік на момент скринінгу або кількість копій SMN2. Дослідження CS7 — це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження 2 фази за участю симптоматичних пацієнтів із ранньою маніфестацією СМА (> 6 місяців) та 2 або 3 копіями гена SMN2 (частина 1), з наступною довгостроковою відкритою розширеною фазою (частина 2). У першій частині дослідження за пацієнтами спостерігали в середньому протягом 302 днів.

Усі пацієнти, які отримували препарат Спінраза, були живими станом на дату дострокового припинення 1 частини дослідження, однак один пацієнт у контрольній групі помер на 289 день дослідження. Крім того, жоден пацієнт з групи лікування препаратом Спінраза або з контрольної групи не потребував постійної вентиляції легенів. Серед 13 пацієнтів з ранньою маніфестацією СМА, 7 із 9 пацієнтів (78%; 95% ДІ: 45, 94) у групі лікування препаратом Спінраза та 0 із 4 пацієнтів (0%; 95% ДІ: 0, 60) у контрольній групі задовольняли критеріям відповіді на лікування в частині основних рухових навичок (відповідно до 2 розділу HINE: поліпшення ≥ 2 балів [або максимальний бал] за здатність штовхати ногами, АБО поліпшення ≥ 1 бала в таких навичках як контроль голови, здатність перевертатися, сидіти, повзати, стояти або ходити, та поліпшення по більшій кількості рухових показників, ніж погіршення). Серед 8 пацієнтів з пізньою маніфестацією СМА, 4 із 5 пацієнтів (80%; 95% ДІ: 38, 96) у групі лікування препаратом Спінраза та 2 із 3 пацієнтів (67%; 95% ДІ: 21, 94) у контрольній групі задовольняли цим критеріям відповіді.

Пре-симптоматичні немовлята

Дослідження CS5 (NURTURE) є відкритим дослідженням у пре-симптоматичних немовлят з генетично діагностованою СМА, які були зараховані у віці 6 тижнів і молодше. Вважалося, що пацієнти в цьому дослідженні мають найбільшу ймовірність розвитку СМА I та II типу. Середній вік отримання першої дози становив 22 дня.

Проміжний аналіз проводився, коли пацієнти перебували в дослідженні в середньому протягом 27,1 місяців (15,1–35,5 місяців) і мали середній вік на час останнього візиту 26,0 місяців (14,0–34,3 місяців). Під час проміжного аналізу всі 25 пацієнтів (2 копії гена SMN2, n=15; 3 копії гена SMN2, n=10) були живими без використання постійної вентиляції. Первинну кінцеву точку, час до смерті або респіраторного втручання (що визначається як інвазивна або неінвазивна вентиляція протягом ≥ 6 годин на добу безперервно ≥ 7 днів поспіль АБО трахеостомія), не можна було оцінити, оскільки подій було занадто мало. Четверо пацієнтів (2 копії гена SMN2) потребували респіраторного втручання > 6 годин на добу безперервно ≥ 7 днів, для всіх допоміжна вентиляція легенів була ініційована під час гострого оборотного порушення.

Пацієнти досягли показників, неочікуваних при СМА I або II типу, які більш відповідали нормальному розвитку. Під час проміжного аналізу всі 25 (100%) пацієнтів досягли рухових показників ВООЗ щодо сидіння без опори, 22 (88%) пацієнтів ходили з допомогою. Серед пацієнтів, які старше, ніж встановлене вікно ВООЗ для очікуваного віку досягнення (95-й перцентиль), 17 з 22 (77%) змогли самостійно ходити. Середній показник за шкалою CHOP INTEND за останньою оцінкою становив 61,0 (46–64) серед пацієнтів із 2 копіями гена SMN2 та 62,6 (58–64) серед пацієнтів із 3 копіями гена SMN2. Всі пацієнти мали здатність смоктати і ковтати за останньою оцінкою, при цьому 22 (88%) дитини отримали максимальний бал згідно з розділом 1 дослідження HINE.

Частка пацієнтів із клінічно вираженою СМА була оцінена серед пацієнтів, які досягли візиту на 700 день, при проміжному аналізі (n=16). Критерії, визначені протоколом для клінічно вираженої СМА, включали скориговану за віком вагу нижче п'ятого перцентилу ВООЗ, зниження основної кривої зростання ваги на 2 або більше перцентилей, встановлення черезшкірного шлункового зонду і/або нездатність досягти очікуваних вікових показників ВООЗ (сидіння без опори, стояння з

межах вивченого діапазону доз. Після багаторазових введень не спостерігалось ознак кумуляції з боку показників, що відображають системні рівні в плазмі (C_{max} та AUC).

Розподіл

Згідно з матеріалами розтину пацієнтів (n=3), відзначається широкий розподіл нусінерсену, введеного інтратекально, в ЦНС, з досягненням терапевтичних концентрацій в тканинах спинного мозку, що становлять собою терапевтичну мішень. Крім того, продемонстровано наявність нусінерсену в нейронах та інших клітинних популяціях спинного і головного мозку, а також у периферичних тканинах, зокрема, в скелетних м'язах, печінці і нирках.

Метаболізм

Нусінерсен повільно метаболізується під впливом гідролізу, опосередкованого екзонуклеазами (3' і 5'); він не є субстратом, інгібітором або індуктором ферментів цитохрому P450.

Виведення

Середній розрахунковий термінальний період напіввиведення з ЦСР становить 135–177 днів. Основний спосіб виведення — екскреція нусінерсену і його метаболітів з сечею.

Взаємодії

Дослідження *in vitro* показали, що нусінерсен не є індуктором або інгібітором окислювального метаболізму, опосередкованого CYP450, і тому не повинен перешкоджати іншим лікарським засобам, які використовують ці метаболічні шляхи. Нусінерсен не є субстратом або інгібітором транспортерів BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 або BSEP людини.

Застосування в особливих групах пацієнтів

Ниркова та печінкова недостатність

Фармакокінетика нусінерсену у пацієнтів із нирковою або печінковою недостатністю не вивчена. Ефект печінкової або ниркової недостатності як коваріатів не міг бути ретельно оцінений у популяційній фармакокінетичній моделі, враховуючи рідкість пацієнтів із клінічно значущою печінковою або нирковою недостатністю. Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив явної кореляції між печінковими і нирковими біохімічними маркерами та варіабельністю між пацієнтами.

Раса

Більшість досліджуваних пацієнтів належали до європеоїдної раси. Популяційний фармакокінетичний аналіз говорить про відсутність впливу раси на фармакокінетику нусінерсену.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Спінраза показаний для лікування спінальної м'язової атрофії (СМА), спричиненої мутацією в хромосомі 5q.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічних досліджень взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилося. Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що нусінерсен не є індуктором або інгібітором метаболізму, опосередкованого ферментами цитохрому P450. Результати досліджень *in vitro* свідчать про низьку ймовірність взаємодії нусінерсену з іншими препаратами на рівні конкуренції за зв'язування з білками плазми крові або за використання транспортних систем, або в зв'язку з пригніченням активності транспортних систем.

Особливості застосування.

Процедура люмбальної пункції

Процедура люмбальної пункції супроводжується ризиком виникнення побічних реакцій (наприклад, головний біль, біль у спині, блювання; див. розділ Побічні реакції). Потенційні складності можуть виникнути при введенні препарату пацієнтам у ранній віковій групі і пацієнтам зі сколіозом. За рішенням лікаря може бути використаний ультразвуковий контроль або інші методи візуалізації для полегшення інтратекального введення препарату Спінраза.

Тромбоцитопенія та порушення згортання крові

Тромбоцитопенія і випадки порушення згортання крові, включно з гострою важкою тромбоцитопенією, спостерігалися після підшкірного або внутрішньовенного введення інших антисмислових олігонуклеотидів. При наявності клінічних показань, рекомендовано виконувати лабораторні тести для визначення кількості тромбоцитів і показників згортання крові перед введенням препарату Спінраза.

Нефротоксичність

Нефротоксичність спостерігалася після підшкірного або внутрішньовенного введення інших антисмислових олігонуклеотидів. При наявності клінічних показань, рекомендовано виконувати кількісне визначення білка в сечі (переважно в першій ранкової порції сечі). У разі стабільного підвищення вмісту білка в сечі рекомендовано подальше обстеження.

Гідроцефалія

Повідомлялося про випадки гідроцефалії, не пов'язаної з менінгітом або кровотечею, у пацієнтів, які отримували нусінерсен у післяреєстраційний період. Деяким пацієнтам було імплантовано вентрикулоперитонеальний шунт. Слід провести оцінку розвитку гідроцефалії у пацієнтів зі порушеною свідомістю. Переваги та ризики лікування нусінерсеном пацієнтів із вентрикулоперитонеальним шунтом наразі невідомі, і необхідно ретельно оцінити необхідність у продовженні лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування нусінерсену у жінок під час вагітності відсутні або обмежені. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на репродуктивну токсичність. Бажано, як запобіжний захід, уникати застосування препарату Спінраза у період вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає нусінерсен/метаболіти в грудне молоко.

Не можна виключати ризик для новонародженого/немовляти. Тому необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або про припинення/утримання від терапії нусінерсеном, беручи до уваги користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для матері.

Фертильність

У токсикологічних дослідженнях на тваринах не виявлено впливу на фертильність у самців або самок. Відсутні дані щодо потенційного впливу на фертильність у людей.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом іншими механізмами.

Вплив препарату Спінраза на здатність керувати транспортом та працювати з іншими механізмами відсутній або незначний.

Спосіб застосування та дози.

Терапію препаратом Спінраза повинен проводити лікар, який має досвід у лікуванні спінальної м'язової атрофії.

Рішення щодо лікування повинно ґрунтуватися на індивідуальній експертній оцінці очікуваних переваг лікування для конкретного пацієнта у співвідношенні з потенційним ризиком лікування препаратом Спінраза. Пацієнти з вираженою гіпотонією та дихальною недостатністю при народженні, у яких не вивчалася дія препарату Спінраза, можуть не мати клінічно значущого ефекту через важкий дефіцит білку SMN.

Дозування

Препарат Спінраза призначений для інтратекального введення за допомогою люмбальної пункції.

Рекомендована доза становить 12 мг (5 мл) на одне введення.

Терапію препаратом Спінраза слід починати якомога раніше після встановлення діагнозу з 4 доз насичення у 0, 14, 28 та 63 день. Після цього один раз кожні 4 місяці слід вводити підтримувальну дозу.

Тривалість лікування

Інформація щодо довгострокової ефективності цього лікарського засобу відсутня. Необхідність продовження терапії слід регулярно переглядати і розглядати в індивідуальному порядку залежно від клінічної картини захворювання пацієнта і реакції на терапію.

Пропущені або затримані дози

Якщо доза насичення була затримана або пропущена, введіть препарат Спінраза якомога швидше, з інтервалом між дозами як мінімум 14 днів, і продовжуйте дозування відповідно до призначення. Якщо підтримувальну дозу затримано або пропущено, введіть препарат Спінраза якомога швидше і продовжуйте введення доз кожні 4 місяці.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

Дослідження препарату Спінраза у пацієнтів з нирковою недостатністю не проводились. Безпека та ефективність застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю не встановлені, тому необхідне ретельне спостереження за станом таких пацієнтів.

Печінкова недостатність

Дослідження препарату Спінраза у пацієнтів із печінковою недостатністю не проводились. Препарат Спінраза не метаболізується ферментною системою цитохрому Р450 в печінці, у зв'язку з чим мало ймовірно, щоб при печінковій недостатності потрібна була корекція дози (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Лікування повинно проводитися медичними працівниками, що володіють досвідом виконання люмбальних пункцій.

Препарат Спінраза вводиться інтратекально болюсно протягом 1-3 хвилин за допомогою голки для спінальної анестезії. Не можна проводити ін'єкцію на тих ділянках шкіри, де є ознаки інфекційного або запального процесу. Перед введенням препарату Спінраза рекомендується вилучити об'єм спинномозкової рідини (СМР), що еквівалентний об'єму препарату Спінраза, що вводиться.

Для введення препарату Спінраза може знадобитися седация, якщо це показано на підставі клінічного стану пацієнта. Можна розглянути питання щодо застосування ультразвукового контролю (або інших методів візуалізації) при інтратекальному введенні препарату Спінраза, особливо в більш ранніх вікових групах і в пацієнтів зі сколіозом. Приготування і введення препарату Спінраза повинні здійснюватися в асептичних умовах.

Призначений лише для одноразового застосування.

Інструкція щодо приготування лікарського засобу перед введенням

1. Флакон з препаратом Спінраза слід перевірити на наявність частинок перед введенням. Флакон не слід використовувати, якщо спостерігаються частинки та/або рідина у флаконі не прозора і безбарвна.
2. Приготування розчину препарату Спінраза для інтратекального введення повинно здійснюватися в асептичних умовах.
3. Перед введенням флакон слід дістати з холодильника і дати нагрітися до кімнатної температури (25°C), не вдаючись до зовнішніх джерел тепла.
4. Якщо флакон не було відкрито і розчин не використовувався, флакон слід повернути в холодильник (див. розділ «Умови зберігання»).
5. Безпосередньо перед введенням, знімають пластикову кришку, протикають центр пробки флакона голкою шприца та витягують необхідний об'єм розчину. Препарат Спінраза не слід розводити. Використання зовнішніх фільтрів не потрібно.
6. У разі, якщо розчин не використовувався протягом 6 годин після його набирання у шприц, розчин слід утилізувати.
7. Невикористаний лікарський засіб і відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти. Препарат застосовують для лікування дітей.

Передозування.

Випадків передозування, пов'язаних із побічними реакціями, в клінічних дослідженнях не було.

У разі передозування слід забезпечити підтримувальну терапію, включно з консультацією з медичним працівником та ретельним спостереженням за клінічним станом пацієнта.

Побічні реакції.

Зведений профіль безпеки

Оцінка безпеки препарату Спінраза ґрунтувалася на результатах двох клінічних досліджень 3 фази за участю немовлят (CS3B) і дітей (CS4) з СМА, одного клінічного дослідження 2 фази за участю немовлят і дітей з СМА (CS7), а також на результатах відкритих досліджень за участю немовлят з генетично діагностованою СМА до появи симптомів (CS5), а також немовлят і дітей з СМА. У дослідження CS11 були включені пацієнти з ранньою дитячою та пізньою маніфестацією, включно з тими, хто завершив дослідження CS3B, CS4 і CS12. З 346 пацієнтів, які отримували препарат Спінраза протягом максимум 5 років, 258 пацієнтів отримували його протягом, як мінімум, 1 року.

Зведена таблиця з випадками побічних реакцій

Оцінка небажаних явищ ґрунтується на таких критеріях частоти:

Дуже часті (≥ 1/10)

Невідомі (не можна оцінити з наявних даних)

Таблиця 1: Побічні реакції, пов'язані з люмбальною пункцією, зареєстровані в дослідженні CS4 (пізня маніфестація СМА), що спостерігалися з частотою, як мінімум, на 5% вище у пацієнтів, які отримували препарат Спінраза, у порівнянні з пацієнтами з контрольної групи, які отримували плацебо

Клас системи органів відповідно до MedDRA	Термін переважного вживання MedDRA	Категорія частоти в групі препарату Спінраза, n=84
Порушення з боку нервової системи	Головний біль*	Дуже часто
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Блювання*	Дуже часто
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Біль у спині*	Дуже часто

* Небажані явища, які розцінювалися як пов'язані з процедурою люмбальної пункції. Ці небажані явища можуть бути розцінені як прояви постпункційного синдрому, внаслідок люмбальної пункції

Досвід післяреєстраційного застосування

У післяреєстраційному періоді застосування препарату Спінраза виявлено ряд побічних реакцій. У пацієнтів, яким препарат Спінраза вводився за допомогою люмбальної пункції, спостерігалися серйозні інфекції, такі як менінгіт. Також були повідомлення про випадки гідроцефалії та асептичного менінгіту. Частота виникнення подібних реакцій невідома, оскільки вони спостерігалися в післяреєстраційному періоді.

Опис окремих побічних реакцій

При введенні препарату Спінраза за допомогою люмбальної пункції спостерігалися побічні реакції. Більшість подібних реакцій зареєстровано протягом 72 годин після процедури. Частота виникнення і ступінь тяжкості подібних явищ відповідає прогнозованій частоті небажаних явищ, що виникають при виконанні люмбальної пункції. Серйозні ускладнення люмбальної пункції, такі як серйозні інфекції, в клінічних дослідженнях препарату Спінраза не спостерігалися.

Деякі небажані явища, які часто супроводжують люмбальну пункцію (наприклад, головний біль і біль у спині), неможливо оцінити в популяції немовлят, яким вводився препарат Спінраза, зважаючи на обмежені комунікативні можливості цієї вікової групи.

Імуногенність

Імуногенні реакції на нусінерсен вивчалися на 346 пацієнтах, у яких проводилася оцінка зразків плазми, взятих до і після початку введення препарату, на утримання антилікарських антитіл (АЛА). Загалом частота формування АЛА була низькою, в цілому 15 (4%) пацієнтів були класифіковані як АЛА-позитивні, з них 4 мали транзиторну відповідь, 5 мали стійку відповідь, а 6 пацієнтів мали відповіді, які не можна класифікувати як транзиторні або стійкі на момент закінчення збору даних. Вплив імуногенності на безпеку офіційно не аналізувався, оскільки кількість хворих з АЛА була низькою. Однак індивідуальні дані про безпеку для АЛА-позитивних випадків, що виникали на тлі лікування, були переглянуті, і не було виявлено жодних небажаних явищ, які були зареєстровані.

Термін придатності.

3 роки

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати. Зберігати флакон в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

При відсутності холодильника допускається зберігання в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 30°C протягом не більше 14 днів.

До використання невідкриті флакони препарату Спінраза можуть бути вилучені і повернені в холодильник при необхідності. У разі вилучення з оригінальної упаковки загальний сумарний час без охолодження не повинен перевищувати 30 годин при температурі не вище 25°C.

Несумісність. Не застосовується.

Упаковка.

По 5 мл у флаконі зі скла типу I з пробкою з бромбутилового каучуку і алюмінієвим ковпачком з пластиковою кришкою. По 1 флакону у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Біоген (Денмарк) Мануфакчурінг АпС/ Biogen (Denmark) Manufacturing ApS.

Заявник. Біоген Нідерландс Бі. Ві./Biogen Netherlands B.V.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Біоген Алле 1, Хіллерод, 3400, Данія /Biogen Allé 1, Hillerød, 3400, Denmark.

Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності.

Прінс Маурітслаан 13, 1171 LP Бадхоеведорп, Нідерланди /Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Netherlands.

Дата останнього перегляду.

*Францискус Гуссінгер
2. 12. 2015.*



UA/17852/01/01/10
big 11.01.2020

**КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ДОЗУВАННЯ, ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Спінраза (Spinraza), розчин для ін'єкцій 12 мг/мл

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

1 мл містить 2,4 мг нусінерсену.

1 флакон по 5 мл містить 12 мг нусінерсену.

допоміжні речовини: натрію дигідрофосфат дигідрат; динатрію фосфат; натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрія гідроксид; хлороводнева кислота; вода для ін'єкцій.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Розчин для ін'єкцій.

Прозорий і безбарвний розчин.

4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ

4.1. Терапевтичні показання

Препарат Спінраза показаний для лікування спінальної м'язової атрофії, спричиненої мутацією в хромосомі 5q.

4.2. Дози та спосіб застосування

Терапію препаратом Спінраза повинен проводити лікар, який має досвід у лікуванні спінальної м'язової атрофії (СМА).

Рішення щодо лікування повинно ґрунтуватися на індивідуальній експертній оцінці очікуваних переваг лікування для конкретного пацієнта у співвідношенні з потенційним ризиком лікування препаратом Спінраза. Пацієнти з вираженою гіпотонією та дихальною недостатністю при народженні, у яких не вивчалася дія препарату Спінраза, можуть не мати клінічно значущого ефекту через важкий дефіцит білку SMN.

Дозування

Препарат Спінраза призначений для інтратекального введення за допомогою люмбальної пункції.

Рекомендована доза становить 12 мг (5 мл) на одне введення.

Терапію препаратом Спінраза слід починати якомога раніше після встановлення діагнозу з 4 доз насичення у 0, 14, 28 та 63 день. Після цього один раз кожні 4 місяці слід вводити підтримувальну дозу.

Тривалість лікування

Інформація щодо довгострокової ефективності цього лікарського засобу відсутня. Необхідність продовження терапії слід регулярно переглядати і розглядати в індивідуальному порядку залежно від клінічної картини захворювання пацієнта і реакції на терапію.

Пропущені або затримані дози

Якщо доза насичення була затримана або пропущена, введіть препарат Спінраза якомога швидше, з інтервалом між дозами як мінімум 14 днів, і продовжуйте дозування відповідно до призначення. Якщо підтримувальну дозу затримано або пропущено, введіть препарат Спінраза якомога швидше і продовжуйте введення доз кожні 4 місяці.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

Дослідження препарату Спінраза у пацієнтів з нирковою недостатністю не проводились. Безпека та ефективність застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю не встановлені, тому необхідне ретельне спостереження за станом таких пацієнтів.

Печінкова недостатність

Дослідження препарату Спінраза у пацієнтів із печінковою недостатністю не проводились. Препарат Спінраза не метаболізується ферментною системою цитохрому P450 в печінці, у зв'язку з чим мало ймовірно, щоб при печінковій недостатності потрібна була корекція дози (див. розділи Взаємодія та Фармакокінетика).

Спосіб застосування

Лікування повинно проводитися медичними працівниками, що володіють досвідом виконання люмбальних пункцій.

Препарат Спінраза вводиться інтратекально болюсно протягом 1-3 хвилин за допомогою голки для спінальної анестезії. Не можна проводити ін'єкцію на тих ділянках шкіри, де є ознаки інфекційного



112

або запального процесу. Перед введенням препарату Спінраза рекомендується вилучити об'єм спинномозкової рідини (СМР), що еквівалентний об'єму препарату Спінраза, що вводиться.

Для введення препарату Спінраза може знадобитися седація, якщо це показано на підставі клінічного стану пацієнта. Можна розглянути питання щодо застосування ультразвукового контролю (або інших методів візуалізації) при інтратекальному введенні препарату Спінраза, особливо в більш ранніх вікових групах і в пацієнтів зі сколіозом. Приготування і введення препарату Спінраза повинні здійснюватися в асептичних умовах.

Призначений лише для одноразового застосування.

Інструкція щодо приготування лікарського засобу перед введенням

1. Флакон з препаратом Спінраза слід перевірити на наявність частинок перед введенням. Флакон не слід використовувати, якщо спостерігаються частинки та/або рідина у флаконі не прозора і безбарвна.
2. Приготування розчину препарату Спінраза для інтратекального введення повинно здійснюватися в асептичних умовах.
3. Перед введенням флакон слід дістати з холодильника і дати нагрітися до кімнатної температури (25°C), не вдаючись до зовнішніх джерел тепла.
4. Якщо флакон не було відкрито і розчин не використовувався, флакон слід повернути в холодильник (див. розділ 6.4).
5. Безпосередньо перед введенням, знімають пластикову кришку, протикають центр пробки флакона голкою шприца та витягують необхідний обсяг розчину. Препарат Спінраза не слід розводити. Використання зовнішніх фільтрів не потрібно.
6. У разі, якщо розчин не використовувався протягом 6 годин після його набирання у шприц, розчин слід утилізувати.
7. Невикористаний лікарський засіб і відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

4.3. Діти

Препарат призначають для лікування дітей.

4.4. Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

4.5. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Процедура люмбальної пункції

Процедура люмбальної пункції супроводжується ризиком виникнення побічних реакцій (наприклад, головний біль, біль у спині, блювання; див. розділ Побічні реакції). Потенційні складності можуть виникнути при введенні препарату пацієнтам у ранній віковій групі і пацієнтам зі сколіозом. За рішенням лікаря може бути використаний ультразвуковий контроль або інші методи візуалізації для полегшення інтратекального введення препарату Спінраза.

Тромбоцитопенія та порушення згортання крові

Тромбоцитопенія і випадки порушення згортання крові, включно з гострою важкою тромбоцитопенією, спостерігалися після підшкірного або внутрішньовенного введення інших антисмислових олігонуклеотидів. При наявності клінічних показань, рекомендовано виконувати лабораторні тести для визначення кількості тромбоцитів і показників згортання крові перед введенням препарату Спінраза.

Нефротоксичність

Нефротоксичність спостерігалася після підшкірного або внутрішньовенного введення інших антисмислових олігонуклеотидів. При наявності клінічних показань, рекомендовано виконувати кількісне визначення білка в сечі (переважно в першій ранкової порції сечі). У разі стабільного підвищення вмісту білка в сечі рекомендовано подальше обстеження.

Гідроцефалія

Повідомлялося про випадки гідроцефалії, не пов'язаної з менінгітом або кровотечею, у пацієнтів, які отримували нусінерсен у післяреєстраційний період. Деяким пацієнтам було імплантовано вентрикулоперитонеальний шунт. Слід провести оцінку розвитку гідроцефалії у пацієнтів зі порушеною свідомістю. Переваги та ризики лікування нусінерсеном пацієнтів із вентрикулоперитонеальним шунтом наразі невідомі, і необхідно ретельно оцінити необхідність у продовженні лікування.

4.6. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Клінічних досліджень взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилося. Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що нусінерсен не є індуктором або інгібітором метаболізму, опосередкованого ферментами цитохрому P450. Результати досліджень *in vitro* свідчать про низьку ймовірність взаємодії нусінерсену з іншими препаратами на рівні конкуренції за зв'язування з білками плазми крові або за використання транспортних систем, або в зв'язку з пригніченням активності транспортних систем.

4.7. Застосування під час вагітності та годування груддю

Вагітність

Дані щодо застосування нусінерсену у жінок під час вагітності відсутні або обмежені. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3). Бажано, як запобіжний захід, уникати застосування препарату Спінраза у період вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає нусінерсен/метаболіти в грудне молоко.

Не можна виключати ризик для новонародженого/немовляти. Тому необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або про припинення/утримання від терапії нусінерсеном, беручи до уваги користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для матері.

Фертильність

У токсикологічних дослідженнях на тваринах не виявлено впливу на фертильність у самців або самиць (див. розділ 5.3). Відсутні дані щодо потенційного впливу на фертильність у людей.

4.8. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

Вплив препарату Спінраза на здатність керувати транспортом та працювати з іншими механізмами відсутній або незначний.

4.9. Побічні реакції

Зведений профіль безпеки

Оцінка безпеки препарату Спінраза ґрунтувалася на результатах двох клінічних досліджень 3 фази за участю немовлят (CS3B) і дітей (CS4) з СМА, одного клінічного дослідження 2 фази за участю немовлят і дітей з СМА (CS7), а також на результатах відкритих досліджень за участю немовлят з генетично діагностованою СМА до появи симптомів (CS5), а також немовлят і дітей з СМА. У дослідження CS11 були включені пацієнти з ранньою дитячою та пізньою маніфестацією, включно з тими, хто завершив дослідження CS3B, CS4 і CS12. З 346 пацієнтів, які отримували препарат Спінраза протягом максимум 5 років, 258 пацієнтів отримували його протягом, як мінімум, 1 року.

Зведена таблиця з випадками побічних реакцій

Оцінка небажаних явищ ґрунтується на таких критеріях частоти:

Дуже часті (≥ 1/10)

Невідомі (не можна оцінити з наявних даних)

Таблиця 1: Побічні реакції, пов'язані з люмбальною пункцією, зареєстровані в дослідженні CS4 (пізня маніфестація СМА), що спостерігалися з частотою, як мінімум, на 5% вище у пацієнтів, які отримували препарат Спінраза, у порівнянні з пацієнтами з контрольної групи, які отримували плацебо

Клас системи органів відповідно до MedDRA	Термін переважного вживання MedDRA	Категорія частоти в групі препарату Спінраза, n=84
Порушення з боку нервової системи	Головний біль*	Дуже часто
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Блювання*	Дуже часто
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Біль у спині*	Дуже часто

* Небажані явища, які розцінювалися як пов'язані з процедурою люмбальної пункції. Ці небажані явища можуть бути розцінені як прояви постпункційного синдрому, внаслідок люмбальної пункції

Досвід післяреєстраційного застосування

У післяреєстраційному періоді застосування препарату Спінраза виявлено ряд побічних реакцій. У пацієнтів, яким препарат Спінраза вводився за допомогою люмбальної пункції, спостерігалися



серйозні інфекції, такі як менінгіт. Також були повідомлення про випадки гідроцефалії та асептичного менінгіту. Частота виникнення подібних реакцій невідома, оскільки вони спостерігалися в післяреєстраційному періоді.

Опис окремих побічних реакцій

При введенні препарату Спінраза за допомогою люмбальної пункції спостерігалися побічні реакції. Більшість подібних реакцій зареєстровано протягом 72 годин після процедури. Частота виникнення і ступінь тяжкості подібних явищ відповідає прогнозованій частоті небажаних явищ, що виникають при виконанні люмбальної пункції. Серйозні ускладнення люмбальної пункції, такі як серйозні інфекції, в клінічних дослідженнях препарату Спінраза не спостерігалися.

Деякі небажані явища, які часто супроводжують люмбальну пункцію (наприклад, головний біль і біль у спині), неможливо оцінити в популяції немовлят, яким вводився препарат Спінраза, зважаючи на обмежені комунікативні можливості цієї вікової групи.

Імуногенність

Імуногенні реакції на нусінерсен вивчалися на 346 пацієнтах, у яких проводилася оцінка зразків плазми, взятих до і після початку введення препарату, на утримання антілікарських антитіл (АЛА). Загалом частота формування АЛА була низькою, в цілому 15 (4%) пацієнтів були класифіковані як АЛА-позитивні, з них 4 мали транзиторну відповідь, 5 мали стійку відповідь, а 6 пацієнтів мали відповіді, які не можна класифікувати як транзиторні або стійкі на момент закінчення збору даних. Вплив імуногенності на безпеку офіційно не аналізувався, оскільки кількість хворих з АДА була низькою. Однак індивідуальні дані про безпеку для АЛА-позитивних випадків, що виникали на тлі лікування, були переглянуті, і не було виявлено жодних небажаних явищ, які були зареєстровані.

4.10. Передозування

Випадків передозування, пов'язаних із побічними реакціями, в клінічних дослідженнях не було.

У разі передозування слід забезпечити підтримувальну терапію, включно з консультацією з медичним працівником та ретельним спостереженням за клінічним станом пацієнта.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакотерапевтична група: Інші препарати для лікування захворювань кістково-м'язової системи. Нусінерсен. Код АТХ: M09AX07

5.1. Фармакодинамічні властивості.

Механізм дії

Препарат Спінраза є антисмисловим олігонуклеотидом (АСО), який збільшує частку транскриптів матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) з включенням екзона 7 гена виживаності мотонейронів 2 (SMN2), зв'язуючись з інтронним сайленсером сплайсингу (intronic splice silencing site — ISS-N1), розташованим в інтроні 7 попередника матричної рибонуклеїнової кислоти (пре-мРНК) гена SMN2. Зв'язуючись з ним, АСО витісняє фактори сплайсингу, які в нормі пригнічують його. Витіснення цих факторів призводить до збереження екзона 7 в мРНК SMN2, а отже, після синтезу мРНК SMN2 може відбуватися її трансляція в білок SMN з повною довжиною ланцюга.

СМА є прогресуюче нервово-м'язове захворювання, причиною розвитку якого є мутації хромосоми 5q гена SMN1. Другий ген SMN2, розташований поблизу SMN1, відповідає за продукування невеликої кількості білка SMN. СМА — це спектр різних клінічних станів, при цьому тяжкість захворювання пов'язана з меншою кількістю копій гена SMN2 та більш молодим віком появи симптомів.

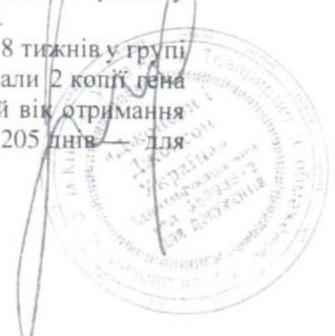
Клінічна ефективність і безпека

Симптоматичні пацієнти

Рання маніфестація захворювання

Дослідження CS3B (ENDEAR) — це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження 3 фази за участю 121 симптоматичного немовляти віком ≤ 7 місяців із діагнозом СМА (виникнення симптомів до 6-місячного віку). Дослідження CS3B було призначене для оцінки впливу препарату Спінраза на рухову функцію та виживаність. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для введення препарату Спінраза (відповідно до затвердженого режиму дозування) або отримання плацебо-ін'єкції з тривалістю лікування від 6 до 442 днів.

Середній вік виникнення клінічних ознак та симптомів СМА становив 6,5 тижнів та 8 тижнів у групі лікування препаратом Спінраза та контрольній групі, відповідно, 99% пацієнтів мали 2 копії гена SMN2, і, отже, вважалось, що розвиток СМА І типу найбільш імовірний. Середній вік отримання першої дози становив 164,5 дня для пацієнтів, які отримували лікування, та 205 днів — для



185

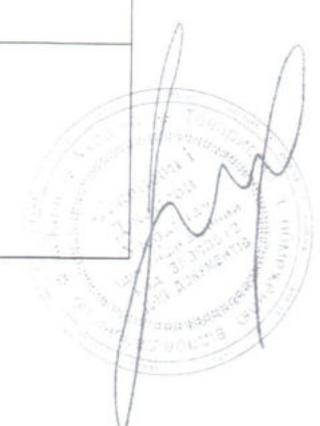
контрольної групи плацебо. Вихідні характеристики захворювання були в значній мірі схожі серед пацієнтів, які отримували препарат Спінраза, і пацієнтів з контрольної групи, які отримували плацебо, за винятком того, що у пацієнтів, які лікувалися препаратом Спінраза, на початку дослідження був вищий відсоток у порівнянні з пацієнтами з контрольної групи проявів парадоксального дихання (89% проти 66%), пневмонії або респіраторних симптомів (35% проти 22%), труднощів з ковтанням або годуванням (51% проти 29%) і потреби в респіраторній підтримці (26% проти 15%).

Під час остаточного аналізу статистично значимо більший відсоток пацієнтів позитивно відповів на лікування в частині ключових рухових навичок у групі лікування препаратом Спінраза (51%) порівняно з контрольною групою (0%) ($p < 0,0001$). Час до смерті або постійної вентиляції (≥ 16 годин вентиляції/добу безперервно протягом > 21 дня за відсутності гострого оборотного порушення або трахеостомії) оцінювали як первинну кінцеву точку. Статистично значущий вплив на виживаність без подій, загальну виживаність, частку пацієнтів, які позитивно відповіли на лікування в частині рухових навичок, та відсоток пацієнтів з поліпшенням як мінімум на 4 бали від вихідного рівня за шкалою Тесту нейром'язових захворювань дитячої лікарні Філадельфії (CHOP INTEND) спостерігався у пацієнтів у групі лікування препаратом Спінраза у порівнянні з контрольною групою (Таблиця 2).

У вибірці для аналізу ефективності постійна вентиляція була потрібна 18 пацієнтам (25%) з групи лікування препаратом Спінраза та 12 пацієнтам (32%) з контрольної групи. З цих пацієнтів критерієм відповіді на лікування в частині основних рухових навичок, визначеним протоколом, відповідали 6 пацієнтів (33%) у групі лікування препаратом Спінраза та 0 пацієнтів (0%) у контрольній групі.

Таблиця 2: Первинні та вторинні кінцеві точки при остаточному аналізі — дослідження CS3B

Параметр ефективності	Пацієнти, які отримували препарат Спінраза	Пацієнти, з контрольної групи
Вживаність		
Вживаність без подій²		
Кількість пацієнтів, які померли або отримували постійну вентиляцію	31 (39%)	28 (68%)
Відношення ризиків (95% ДІ)	0,53 (0,32–0,89)	
р-значення ⁶	p = 0,0046	
Загальна виживаність²		
Кількість пацієнтів, які померли	13 (16%)	16 (39%)
Відношення ризиків (95% ДІ)	0,37 (0,18–0,77)	
р-значення ⁶	p = 0,0041	
Рухова функція		
Основні показники рухових навичок³		
Частка, що досягла заздалегідь визначених критеріїв відповіді на лікування в частині основних рухових показників (HINE, розділ 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ $p < 0,0001$	0 (0%)
Частка на 183 день	41%	5%
Частка на 302 день	45%	0%
Частка на 394 день	54%	0%
Частка загального покращення за шкалою основних рухових показників	49 (67%)	5 (14%)
Частка загального погіршення за шкалою основних рухових показників	1 (1%)	8 (22%)
CHOP INTEND³		
Частка з поліпшенням на 4 бали	52 (71%) $p < 0,0001$	1 (3%)
Частка з погіршенням на 4 бали	2 (3%)	17 (46%)
Частка з будь-яким поліпшенням	53 (73%)	1 (3%)
Частка з будь-яким погіршенням	5 (7%)	18 (49%)



¹ Дослідження CS3B було припинено після позитивного статистичного аналізу на первинній кінцевій точці при проміжному аналізі (статистично значимо більший відсоток пацієнтів позитивно відповів на лікування в частині ключових рухових навичок у групі лікування препаратом Спінраза (41%) порівняно з контрольною групою (0%), $p < 0,0001$)

² Під час остаточного аналізу виживаність без подій та загальна виживаність оцінювали за допомогою вибірки «пацієнтів із призначеним лікуванням» (Intent to Treat population — ІТТ-групи лікування препаратом Спінраза $n=80$; контрольна плацебо-група $n=41$).

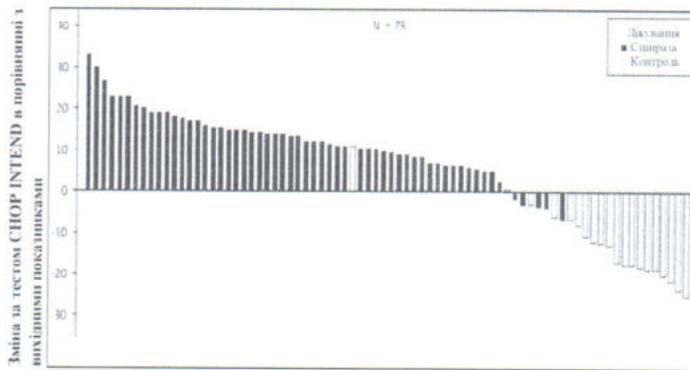
³ Під час остаточного аналізу, аналіз CHOP INTEND та аналіз основних рухових показників виконувалися за допомогою вибірки для аналізу ефективності (група лікування препаратом Спінраза $n=73$; контрольна плацебо-група $n=37$)

⁴ Оцінка проводилась на кінець візиту 183 дні, 302 дні та 394 дні

⁵ Згідно з розділом 2 Дитячого неврологічного тесту Хаммерсміта (Hammersmith Infant Neurological Examination — HINE): поліпшення ≥ 2 балів [або максимальний бал] за здатність штовхати ногами, АБО поліпшення ≥ 1 бала в таких навичках як контроль голови, здатність перевертатися, сидіти, повзати, стояти або ходити, ТА поліпшення по більшій кількості рухових показників, ніж погіршення, для того щоб вважатися пацієнтом, який відповів на лікування, для цього первинного аналізу. ⁶ На підставі тесту за логранговим критерієм, стратифікованого за тривалістю захворювання

Ступінь поліпшення за тестом CHOP INTEND показана на рисунку 1 (зміна в порівнянні з вихідними показниками для кожного суб'єкта).

Рисунок 1: Зміна за тестом CHOP INTEND в порівнянні з вихідними показниками на кінець візиту 183 дні, 302 дні та 394 дні — дослідження Ender/CS3B (вибірка для аналізу ефективності, БАЕ)



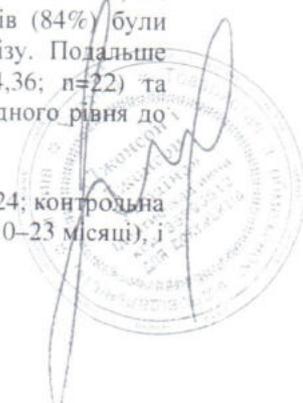
Примітка 1: Найкоротші стовпці в рядку 0 позначають значення 0.

Примітка 2: Зі 110 пацієнтів у вибірці для аналізу ефективності 29 померли (13 (18%) для групи препарату Спінраза і 16 (43%) для контрольної групи), а 3 були виведені з дослідження через причину, відмінну від смерті (2 (3%) для групи препарату Спінраза і 1 (3%) для контрольної групи), і, отже, не були включені в цей аналіз БАЕ.

Щоб забезпечити довгострокове спостереження за цими пацієнтами, в кінці дослідження CS3B 89 пацієнтів (група лікування препаратом Спінраза: $n=65$; контрольна група: $n=24$) були включені в дослідження CS11 (SHINE). Дослідження CS11 — це відкрите розширене дослідження для пацієнтів зі СМА, які раніше брали участь в інших клінічних дослідженнях препарату Спінраза. У дослідженні CS11 всі пацієнти отримували препарат Спінраза, з тривалістю лікування від 65 до 592 днів (в середньому 289 днів) на момент проміжного аналізу. Поліпшення рухових функцій спостерігалось у пацієнтів, які продовжували прийом препарату Спінраза, який вони почали в дослідженні CS3B, а також у тих, хто почав прийом препарату Спінраза в дослідженні CS11 (Рисунок 3), при цьому найбільша користь спостерігалася у пацієнтів із більш раннім початком лікування. Серед пацієнтів без постійної вентиляції на початок дослідження CS11 більшість були живі і без постійної вентиляції на момент проміжного аналізу.

У пацієнтів, рандомізованих до лікування препаратом Спінраза у дослідженні CS3B, включно з досвідом дослідження CS11, медіана часу до смерті або постійної вентиляції становила 73 тижні. На момент проміжного аналізу дослідження CS11 61 з 65 пацієнтів (94%) були живі. 345 пацієнтів, які не відповідали визначенню постійної вентиляції в дослідженні CS3B, 38 пацієнтів (84%) були живими без постійної вентиляції в дослідженні CS11 під час проміжного аналізу. Подальше поліпшення середніх загальних рухових показників (HINE, розділ 2) (2,1; СВ 4,36; $n=22$) та показників за тестом CHOP INTEND (4,68; СВ 3,993, $n=22$) спостерігалось від вихідного рівня до 304 дні в дослідженні CS11.

Пацієнти, які вперше почали лікування препаратом Спінраза в дослідженні CS11 ($n=24$; контрольна група в дослідженні CS3B), мали середній вік, який становив 17,8 місяця (діапазон 10–23 місяці); і



117

середній бал тесту CHOP INTEND, який становив 17,25 (діапазон 2,0–46,0), на вихідному рівні в дослідженні CS11. На момент проміжного аналізу 22 з 24 пацієнтів (92%) були живі. 3 12 пацієнтів (50%), які не відповідали визначенню постійної вентиляції в дослідженні CS3B, 7 пацієнтів (58%) були живими без постійної вентиляції в дослідженні CS11. Медіана часу до смерті або постійної вентиляції становила 50,9 тижнів з початку лікування препаратом Спінраза в дослідженні CS11. Поліпшення середніх загальних рухових показників (HINE, розділ 2) (1,2; СВ 1,8; n=12) та показників за тестом CHOP INTEND (3,58; СВ 7,051, n=12) спостерігалось від вихідного рівня до 304 дня в дослідженні CS11.

Ці результати підтверджуються відкритим дослідженням 2 фази у симптоматичних пацієнтів, у яких діагностовано СМА (CS3A). Середній вік виникнення клінічних ознак та симптомів становив 56 днів, а пацієнти мали по 2 копії гена SMN2 (n=17) або по 3 копії гена SMN2 (n=2) (у 1 пацієнта кількість копій гена SMN2 невідома). Вважалося, що пацієнти в цьому дослідженні мають найбільшу ймовірність розвитку СМА I типу. Середній вік отримання першої дози становив 162 дні.

Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, які мали поліпшення в одній або декількох категоріях рухових показників (відповідно до розділу 2 HINE: поліпшення ≥ 2 балів [або максимальний бал] за здатність штовхати ногами чи самостійно хапати, АБО поліпшення ≥ 1 бала в таких навичках як контроль голови, здатність перевертатися, сидіти, повзати, стояти або ходити). Дванадцять з 20 пацієнтів (60%) у дослідженні досягли первинної кінцевої точки з поліпшенням середніх основних рухових показників у динаміці. Поліпшення середнього показника CHOP INTEND в динаміці спостерігалось від вихідного рівня до 1 072 дня (середня зміна 21,30). У цілому, 11 з 20 пацієнтів (55%) досягли кінцевої точки збільшення загального балу CHOP INTEND ≥ 4 балів на момент останнього візиту дослідження. З 20 зареєстрованих учасників 11 (55%) були живі та не мали постійної вентиляції під час останнього візиту. Чотири пацієнти відповідали критеріям постійної вентиляції, п'ять пацієнтів померли під час дослідження.

Пізня маніфестація

Дослідження CS4 (CHERISH) — це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження 3 фази за участю 126 симптоматичних пацієнтів із пізньою маніфестацією СМА (виникнення симптомів після 6-місячного віку). Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для введення препарату Спінраза (3 дози насичення та підтримувальні дози кожні 6 місяців) або отримання плацебо-ін'єкції з тривалістю лікування від 324 до 482 днів. Середній вік при скринінгу становив 3 роки, а середній вік виникнення клінічних ознак та симптомів СМА становив 11 місяців. Більшість пацієнтів (88%) мала 3 копії гена SMN2 (8% мали 2 копії, 2% мали 4 копії та 2% мали невідому кількість копій). На початку дослідження пацієнти мали середній бал за розширеною шкалою оцінки рухової функції Хаммерсміта (Hammersmith Functional Motor Scale Extended — HFMSE), що дорівнював 21,6, середній модифікований модуль верхньої кінцівки (revised upper limb module — RULM), що дорівнював 19,1, всі вони могли самостійно сидіти, і жоден пацієнт не міг самостійно ходити. Вважалося, що пацієнти в цьому дослідженні мають найбільшу ймовірність розвитку СМА II та III типу. Вихідні характеристики захворювання були в цілому схожими, за винятком дисбалансу в долі пацієнтів, які коли-небудь досягали здатності стояти без підтримки (13% пацієнтів у групі лікування препаратом Спінраза і 29% в контрольній групі) або ходити з підтримкою (24% пацієнтів у групі лікування препаратом Спінраза і 33% в контрольній групі).

Під час остаточного аналізу статистично значуще покращення за шкалою HFMSE від вихідного рівня до 15 місяця спостерігалось в групі лікування препаратом Спінраза у порівнянні з контрольною групою (Таблиця 3, Рисунок 2). Аналіз проводився у популяції ІТТ (група лікування препаратом Спінраза: n=84; контрольна група: n=42), а дані за шкалою HFMSE після вихідного рівня для пацієнтів без урахування візиту 15 місяця були введені за допомогою методу множинної імпутації. Аналіз підгрупи пацієнтів у популяції ІТТ, які мали дані, отримані впродовж 15 місяця, продемонстрував узгоджені, статистично значущі результати. Серед тих, які мали дані, отримані впродовж 15 місяця, більш висока частка суб'єктів, які лікувалися препаратом Спінраза, мала поліпшення (73% проти 41%, відповідно), а більш низька частка суб'єктів, які лікувалися препаратом Спінраза, мала погіршення (23% проти 44%, відповідно) за загальною шкалою HFMSE в порівнянні з контрольною групою. Вторинні кінцеві точки, включно зі шкалою функціональної незалежності та основними руховими показниками ВООЗ, були формально статистично проаналізовані та описані в таблиці 3.

Початок лікування зразу ж після появи симптомів призвів до більш раннього та більшого поліпшення рухових функцій, ніж у пацієнтів із затримкою початку лікування; однак обидві групи отримали переваги від лікування порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3: Первинні та вторинні кінцеві точки при остаточному аналізі — дослідження CS4¹

	Пацієнти, які отримували препарат Спінраза	Контрольна група пацієнтів
Шкала HFMSE Зміна в порівнянні з вихідним рівнем загального бала за шкалою HFMSE за 15 місяців ^{1,2,3}	3,9 (95% ДІ: 3,0, 4,9) p = 0,0000001	-1,0 (95% ДІ: -2,5, 0,5)
Частка пацієнтів, які досягли поліпшення принаймні на 3 бали від вихідного рівня до 15 місяця ²	56,8% (95% ДІ: 45,6, 68,1) P=0,0006 ⁵	26,3% (95% ДІ: 12,4, 40,2)
RULM Середня зміна в порівнянні з вихідним рівнем загального бала за шкалою RULM до 15 місяця ^{2,3}	4,2 (95% ДІ: 3,4, 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (95% ДІ: -0,6, 1,6)
Основні рухові показники ВООЗ Частка пацієнтів, які досягли нових рухових показників за 15 місяців ⁴	19,7% (95% ДІ: 10,9, 31,3) p = 0,0811	5,9% (95% ДІ: 0,7, 19,7)

¹ Дослідження CS4 було припинено після позитивного статистичного аналізу на первинній кінцевій точці при проміжному аналізі (статистично значуще покращення за шкалою HFMSE від вихідного рівня спостерігалось у пацієнтів в групі лікування препаратом Спінраза порівняно з контрольною групою (група лікування препаратом Спінраза проти контрольної групи: 4,0 проти -1,9; p < 0,0000002))

² Аналіз проводився за допомогою вибірки «пацієнтів з призначеним лікуванням» (група лікування препаратом Спінраза: n=84; контрольна група: n=42), а дані без урахування візиту 15 місяця були введені за допомогою методу множинної імпутації

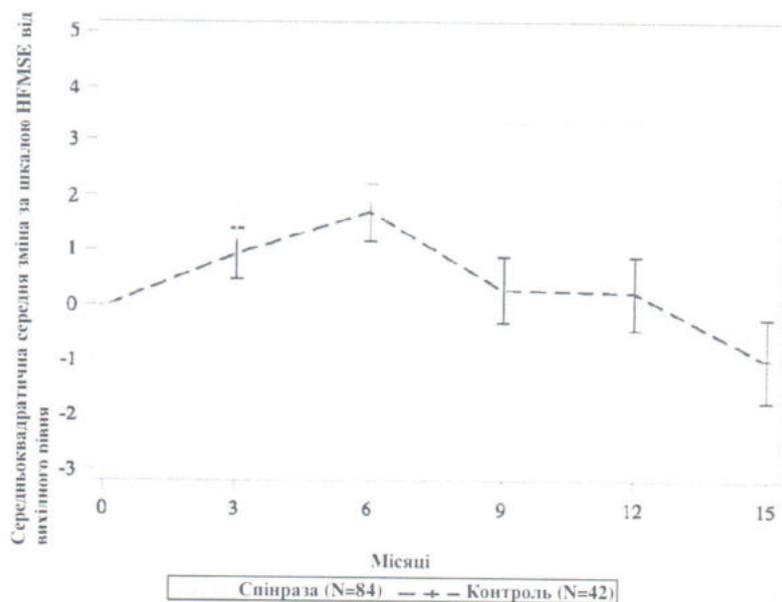
³ Середньоквадратичне значення

⁴ Аналіз проводився за допомогою вибірки 15 місяця для аналізу ефективності (група лікування препаратом Спінраза: n=66; контрольна група: n=34); аналіз ґрунтується на умовних цифрах у випадку відсутності даних.

⁵ На основі логістичного регресивного аналізу з урахуванням лікувального ефекту і коригуванням для віку кожного суб'єкта при скринінгу і показників шкали HFMSE на вихідному рівні

⁶ Номінальне p-значення

Рисунок 2: Середня зміна в порівнянні з вихідним рівнем за шкалою HFMSE в динаміці при остаточному аналізі (ITT) — дослідження CS4^{1,2}



¹ Дані для пацієнтів без урахування візиту 15 місяця були введені за допомогою методу множинної імпутації
² Стовпчики помилок позначають +/- стандартну помилку



Після закінчення дослідження CS4 (CHERISH) 125 пацієнтів були включені в дослідження CS11 (SHINE), де всі пацієнти отримували препарат Спінраза. Тривалість лікування складала від 74 до 474 днів (в середньому 250 днів) на момент проміжного аналізу. У більшості пацієнтів, які приймали препарат Спінраза, відзначалася стабілізація або поліпшення рухової функції, при цьому найбільша користь спостерігалася у пацієнтів із більш раннім початком лікування.

У пацієнтів, які розпочали лікування препаратом Спінраза у дослідженні CS4 (n=39), спостерігалась стабілізація або додаткові покращення середнього показника за шкалою HFMSE (0,2; СВ 3,06) та за шкалою RULM (0,7; СВ 2,69) від вихідного рівня до 265 дня у дослідженні CS11.

Пацієнти, що почали лікування препаратом Спінраза в дослідженні CS11 (n=20), мали середній вік 4,0 роки (віковий діапазон від 3 до 8 років). У цих пацієнтів спостерігалась стабілізація або покращення середнього показника за шкалою HFMSE (1,4; СВ 4,02) та за шкалою RULM (2,1; СВ 2,56) від вихідного рівня до 265 дня у дослідженні CS11.

Ці результати підтверджуються 2 відкритими дослідженнями (дослідження CS2 та дослідження CS12). В аналіз були включені 28 пацієнтів, які отримали свою першу дозу в дослідженні CS2, а потім були переведені в фазу розширення — дослідження CS12. У дослідженні брали участь пацієнти, вік отримання першої дози яких становив від 2 до 15 років. 3 з 28 пацієнтів мали вік як мінімум 18 років під час останнього візиту дослідження. 1 з 28 пацієнтів мав 2 копії гена SMN2, 21 — по 3 копії, а 6 — по 4 копії.

Пацієнтів оцінювали протягом 3-річного періоду лікування. Стійке поліпшення спостерігалось у пацієнтів із СМА II типу, у яких середнє поліпшення в порівнянні з вихідним показником за шкалою HFMSE становило 5,1 (СВ 4,05, n=11) на 253 день та 9,1 (СВ 6,61, n=9) на 1 050 день. Середній загальний бал становив 26,4 (СВ 11,91) на 253 день та 31,3 (СВ 13,02) на 1 050 день, плато не спостерігалось. У пацієнтів із СМА III типу середнє поліпшення в порівнянні з вихідним показником за шкалою HFMSE становило 1,3 (СВ 1,87, n=16) на 253 день та 1,2 (СВ 4,64, n=11) на 1 050 день. Середній загальний бал становив 49,8 (СВ 12,46) на 253 день та 52,6 (СВ 12,78) на 1 050 день.

У пацієнтів із СМА II типу було проведено тест модуля верхньої кінцівки із середнім поліпшенням, яке становило 1,9 (СВ 2,68, n=11) на 253 день та 3,5 (СВ 3,32, n=9) на 1 050 день. Середній загальний бал становив 13,8 (СВ 3,09) на 253 день та 15,7 (СВ 1,92) на 1 050 день.

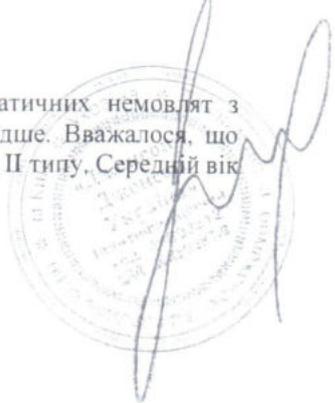
ТШХ (тест шестихвилинної ходьби) проводили лише для амбулаторних пацієнтів. У цих пацієнтів середнє поліпшення становило 28,6 метра (СВ 47,22, n=12) на 253 день та 86,5 метрів (СВ 40,58, n=8) на 1 050 день. Середня ТШХ відстань становила 278,5 метрів (СВ 206,46) на 253 день та 333,6 метрів (СВ 176,47) на 1 050 день. Два раніше залежних ходячих пацієнти (тип III) змогли самостійно ходити, і один лежачий пацієнт (тип II) зміг самостійно ходити.

Додаткове клінічне дослідження CS7 (EMBRACE) було відкрито для пацієнтів, які не могли прийняти участь у дослідженні CS3B або дослідження CS4 через вік на момент скринінгу або кількість копій SMN2. Дослідження CS7 — це рандомізоване подвійне сліпе плацебо–контрольоване дослідження 2 фази за участю симптоматичних пацієнтів із ранньою маніфестацією СМА (> 6 місяців) та 2 або 3 копіями гена SMN2 (частина 1), з наступною довгостроковою відкритою розширеною фазою (частина 2). У першій частині дослідження за пацієнтами спостерігали в середньому протягом 302 днів.

Усі пацієнти, які отримували препарат Спінраза, були живими станом на дату дострокового припинення 1 частини дослідження, однак один пацієнт у контрольній групі помер на 289 день дослідження. Крім того, жоден пацієнт з групи лікування препаратом Спінраза або з контрольної групи не потребував постійної вентиляції легенів. Серед 13 пацієнтів з ранньою маніфестацією СМА, 7 із 9 пацієнтів (78%; 95% ДІ: 45, 94) у групі лікування препаратом Спінраза та 0 із 4 пацієнтів (0%; 95% ДІ: 0, 60) у контрольній групі задовольняли критеріям відповіді на лікування в частині основних рухових навичок (відповідно до 2 розділу HINE: поліпшення ≥ 2 балів [або максимальний бал] за здатність штовхати ногами, АБО поліпшення ≥ 1 бала в таких навичках як контроль голови, здатність перевертатися, сидіти, повзати, стояти або ходити, та поліпшення по більшій кількості рухових показників, ніж погіршення). Серед 8 пацієнтів з пізньою маніфестацією СМА, 4 із 5 пацієнтів (80%; 95% ДІ: 38, 96) у групі лікування препаратом Спінраза та 2 із 3 пацієнтів (67%; 95% ДІ: 21, 94) у контрольній групі задовольняли цим критеріям відповіді.

Пре-симптоматичні немовлята

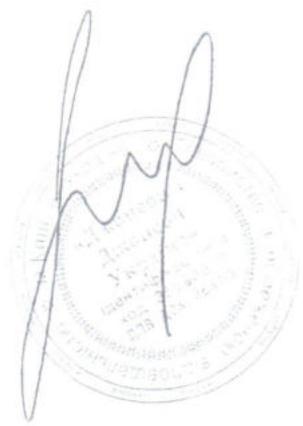
Дослідження CS5 (NURTURE) є відкритим дослідженням у пре-симптоматичних немовлят з генетично діагностованою СМА, які були зараховані у віці 6 тижнів і молодше. Вважалось, що пацієнти в цьому дослідженні мають найбільшу ймовірність розвитку СМА I та II типу. Середній вік отримання першої дози становив 22 дня.



Проміжний аналіз проводився, коли пацієнти перебували в дослідженні в середньому протягом 27,1 місяців (15,1–35,5 місяців) і мали середній вік на час останнього візиту 26,0 місяців (14,0–34,3 місяців). Під час проміжного аналізу всі 25 пацієнтів (2 копії гена SMN2, n=15; 3 копії гена SMN2, n=10) були живими без використання постійної вентиляції. Первинну кінцеву точку, час до смерті або респіраторного втручання (що визначається як інвазивна або неінвазивна вентиляція протягом ≥ 6 годин на добу безперервно ≥ 7 днів поспіль АБО трахеостомія), не можна було оцінити, оскільки подій було занадто мало. Четверо пацієнтів (2 копії гена SMN2) потребували респіраторного втручання >6 годин на добу безперервно ≥ 7 днів, для всіх допоміжна вентиляція легенів була ініційована під час гострого оборотного порушення

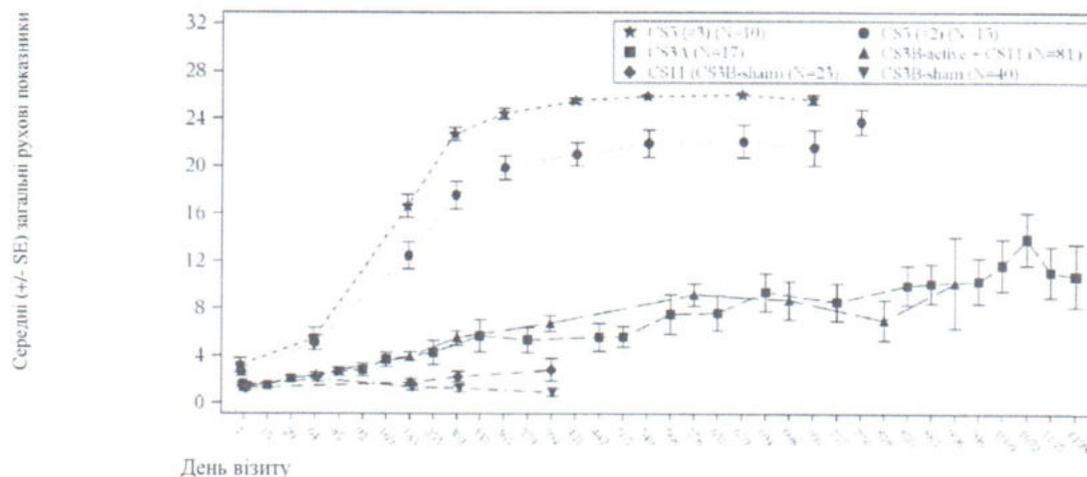
Пацієнти досягли показників, неочікуваних при СМА I або II типу, які більш відповідали нормальному розвитку. Під час проміжного аналізу всі 25 (100%) пацієнтів досягли рухових показників ВООЗ щодо сидіння без опори, 22 (88%) пацієнтів ходили з допомогою. Серед пацієнтів, які старше, ніж встановлене вікно ВООЗ для очікуваного віку досягнення (95-й перцентиль), 17 з 22 (77%) змогли самостійно ходити. Середній показник за шкалою CHOP INTEND за останньою оцінкою становив 61,0 (46–64) серед пацієнтів із 2 копіями гена SMN2 та 62,6 (58–64) серед пацієнтів із 3 копіями гена SMN2. Всі пацієнти мали здатність смоктати і ковтати за останньою оцінкою, при цьому 22 (88%) дитини отримали максимальний бал згідно з розділом I дослідження HINE.

Частка пацієнтів із клінічно вираженою СМА була оцінена серед пацієнтів, які досягли візиту на 700 день, при проміжному аналізі (n=16). Критерії, визначені протоколом для клінічно вираженої СМА, включали скориговану за віком вагу нижче п'ятого перцентилу ВООЗ, зниження основної кривої зростання ваги на 2 або більше перцентилей, встановлення черезшкірного шлункового зонду і/або нездатність досягти очікуваних вікових показників ВООЗ (сидіння без опори, стояння з допомогою, повзання рачки, ходіння з допомогою, самостійне стояння та ходіння). На 700 день 7 із 11 пацієнтів (64%) з 2 копіями гена SMN2 та 0 із 5 пацієнтів (0%) з 3 копіями гена SMN2 відповідали визначеним протоколом критеріям клінічно вираженою СМА, однак ці пацієнти набирали вагу та досягли показників ВООЗ, які не відповідають СМА I типу. Порівняння основних рухових показників серед пацієнтів із симптоматичною ранньою маніфестацією СМА та пре-симптоматичною СМА показано на Рисунку 3.



121

Рисунок 3: Зміна в основних показниках рухової активності за шкалою HINE у порівнянні з днями дослідження для дослідження CS3B (лікування і плацебо-контроль), CS3A, CS5 та CS11



CS5 (№ 3)	10	10	10	10	10	10	9	6	5
CS5 (№ 2)	15	15	15	15	15	15	13	11	9
CS3A	17	17	16	15	12	13	11	13	13
CS3B-активн. + CS11	81	70	65	51	48	48	31	17	10
CS11 (CS3B-контроль)	23		19	12	8				8
CS3B-контроль	40	32	24	16	11				

Популяції, показані на рисунку: Суб'єкти дослідження CS5 у виборці ПТТ із числом копій гена SMN2, позначеним у дужках. CS3A: суб'єкти з 2 копіями гена SMN2.

CS3B: суб'єкти з 2 копіями гена SMN2 у виборці ПТТ.

Для дослідження CS3B дані були розподілені по інтервалах залежно від часу, що минув від початку дослідження.

Для всіх досліджень візити з n < 5 не наносяться на графік.

5.2. Фармакокінетичні властивості.

Фармакокінетика (ФК) нусінерсену після одноразових і багаторазових інтратекальних ін'єкцій визначалася у педіатричних пацієнтів із діагнозом СМА.

Абсорбція

Інтратекальні ін'єкції нусінерсену в цереброспінальну рідину (ЦСР) забезпечують повний розподіл нусінерсену по всій ЦСР в тканини центральної нервової системи (ЦНС), що є мішенями його терапевтичної дії. Середні мінімальні залишкові концентрації нусінерсену в ЦСР збільшувалися приблизно в 1,4–3 рази після багаторазового введення доз насичення та підтримувальних доз, досягаючи рівноважного стану приблизно протягом 24 місяців. Після інтратекального введення мінімальні залишкові концентрації нусінерсену в плазмі крові були відносно низькі, в порівнянні з залишковими концентраціями в ЦСР. Середні значення T_{max} в плазмі крові становили від 1,7 до 6,0 годин. Спостерігалася дозопропорційне збільшення середніх значень C_{max} та AUC у плазмі в межах вивченого діапазону доз. Після багаторазових введенень не спостерігалася ознак кумуляції з боку показників, що відображають системні рівні в плазмі (C_{max} та AUC).

Розподіл

Згідно з матеріалами розтину пацієнтів (n=3), відзначається широкий розподіл нусінерсену, введеного інтратекально, в ЦНС, з досягненням терапевтичних концентрацій в тканинах спинного мозку, що становлять собою терапевтичну мішень. Крім того, продемонстровано наявність нусінерсену в нейронах та інших клітинних популяціях спинного і головного мозку, а також у периферичних тканинах, зокрема, в скелетних м'язах, печінці і нирках.

Метаболізм

Нусінерсен повільно метаболізується під впливом гідролізу, опосередкованого екзонуклеазами (3' і 5'); він не є субстратом, інгібітором або індуктором ферментів цитохрому P450.

Виведення

Середній розрахунковий термінальний період напіввиведення з ЦСР становить 135–177 днів. Основний спосіб виведення — екскреція нусінерсену і його метаболітів з сечею.

Взаємодії



Дослідження *in vitro* показали, що нусінерсен не є індуктором або інгібітором окислювального метаболізму, опосередкованого CYP450, і тому не повинен перешкоджати іншим лікарським засобам, які використовують ці метаболічні шляхи. Нусінерсен не є субстратом або інгібітором транспортерів BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 або BSEP людини.

Застосування в особливих групах пацієнтів

Ниркова та печінкова недостатність

Фармакокінетика нусінерсену у пацієнтів із нирковою або печінковою недостатністю не вивчена. Ефект печінкової або ниркової недостатності як коваріатів не міг бути ретельно оцінений у популяційній фармакокінетичній моделі, враховуючи рідкість пацієнтів із клінічно значущою печінковою або нирковою недостатністю. Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив явної кореляції між печінковими і нирковими біохімічними маркерами та варіабельністю між пацієнтами.

Раса

Більшість досліджуваних пацієнтів належали до європеїдної раси. Популяційний фармакокінетичний аналіз говорить про відсутність впливу раси на фармакокінетику нусінерсену.

5.3. Доклінічні дані з безпеки

Канцерогенез

Довгострокові дослідження на тваринах для оцінки потенційного канцерогенезу нусінерсену не проводилися.

Мутагенез

Нусінерсен не показав ознак генотоксичності.

Репродуктивна токсичність

Дослідження репродуктивної токсичності проводили шляхом підшкірного введення нусінерсену мишам і кролям. Жодного впливу на фертильність самців або самок, ембріофетальний або пренатальний/постнатальний розвиток не спостерігалось.

Токсикологія

У дослідженнях токсичності повторних доз (14 тижнів і 53 тижні) за участю дитинчат яванських макак при інтратекальному введенні нусінерсен добре переносився. Винятком був гострий транзиторний дефіцит рефлексів нижніх сегментів спинного мозку, який виникав при найвищих рівнях дозування в кожному дослідженні (3 або 4 мг на дозу; еквівалентно 30 або 40 мг на інтратекальну дозу в пацієнтів). Ці ефекти спостерігалися протягом декількох годин після введення дози і, як правило, минали протягом 48 годин.

У 53-тижневому дослідженні інтратекального дозування у яванських макак не спостерігалось токсичних ефектів при рівнях, які в 14 разів перевищують рекомендовану річну клінічну підтримувальну дозу.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1. Допоміжні речовини.

- Натрію дигідрофосфат дигідрат
- Динатрію фосфат
- Натрію хлорид
- Калію хлорид
- Кальцію хлорид дигідрат
- Магнію хлорид гексагідрат
- Натрію гідроксид (для коригування рН)
- Хлороводнева кислота (для коригування рН)
- Вода для ін'єкцій

6.2. Основні випадки несумісності.

Не застосовується.

6.3. Термін придатності

3 роки

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні

- Зберігати у холодильнику (2°C–8°C).
- Не заморожувати.
- Зберігати флакон в оригінальній упаковці з метою захисту від світла.



При відсутності холодильника допускається зберігання в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 30°C протягом не більше 14 днів.

До використання невідкриті флакони препарату Спінраза можуть бути вилучені і повернені в холодильник при необхідності. У разі вилучення з оригінальної упаковки загальний сумарний час без охолодження не повинен перевищувати 30 годин при температурі не вище 25°C.

6.5. Тип та вміст первинної упаковки

По 5 мл у флаконі зі скла І типу з пробкою з бромбутилового каучуку і алюмінієвим ковпачком з пластиковою кришкою.

Розмір упаковки — по одному флакону в картонній пачці.

6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу

Не застосовується

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

«Биоген Нидерландс Бі.Ві.»/Biogen Netherlands B.V.

Прінс Маурітслаан 13/Prins Mauritslaan 13

1171 LP Бадхоеведорп/1171 LP Badhoevedorp

Нідерланди/The Netherlands

8. НОМЕР(-И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(-ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ(-НЬ)

EU/1/17/1188/001

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ АБО ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Дата першого дозволу: 30 травня 2017 р.

10. ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ.

