KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPİNRAZA 12 mg/5 mL intratekal enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Tek kullanımlık her 5 mL'lik flakon, 12 mg nusinersene eşdeğer nusinersen sodyum içerir. Her mL 2,4 mg nusinersen içerir.

Yardımcı maddeler: Her bir flakon sodyum dihidrojen fosfat dihidrat, disodyum fosfat, sodyum klorür, potasyum klorür ve pH ayarlayıcı olarak sodyum hidroksit içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
pH değeri yaklaşık 7.2 olan berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

SPİNRAZA, 5q Spinal Musküler Atrofi tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
SPİNRAZA tedavisi sadece spinal müsküler atrofi (SMA) tedavisinin yönetiminde tecrübeli bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

Tedavi kararı, SPİNRAZA ile tedavinin potansiyel risklerine karşılık tedavinin birey için beklenen faydalarının bir uzman tarafından bireye özgü değerlendirmesine dayanmalıdır. SPİNRAZA'nın çalışılmadığı doğumda şiddetli hipotonisi ve solunum yetmezliği olan hastalar, ciddi sağkalım motor nöronu (SMN) protein eksikliği nedeniyle klinik olarak anlamlı bir fayda sağlamayabilir.

Pozoloji:
Önerilen doz her uygulama için 12 mg (5 mL)'dır.
SPİNRAZA tedavisi, teşhisten sonra mümkün olan en erken sürede 0, 14, 28 ve 63. günlerdeki 4 yükleme dozuyla başlatılmalıdır. Bunun sonrasında, her 4 ayda bir 12 mg'lık idame dozu uygulanmalıdır.

Tedavinin süresi
Tedavinin sürdürülmesi ihtiyacı düzenli olarak gözden geçirilmeli ve hastanın klinik durumuna ve tedaviye yanıtına bağlı olarak bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Kaçırılan ve geciken dozlar
Eğer bir yükleme veya idame dozu kaçırıldı veya geciktiyse;
SPİNRAZA 12 mg Tablo 1'de yer alan programa göre uygulanmalıdır.

Tablo 1: 12 mg'lık doz rejimi için kaçırılan veya geciken doz için öneriler

Kaçırılan ve geciken dozlar	**Dozaj uygulamasının zamanlaması**
Yükleme dozu	
• - Geciken veya kaçırılan yükleme dozunu, dozlar arasında en az 14 gün olacak şekilde mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır; devam eden dozlara son dozdan itibaren öngörülen aralıklarla devam edilmelidir. • Örneğin, üçüncü yükleme dozu 58. günde 30 gün geç uygulanırsa (28. Gündeki orijinal program yerine), dördüncü yükleme dozu 35 gün sonra 93. günde uygulanmalıdır (63. Gündeki orijinal program yerine) ve bundan 4 ay sonra bir idame dozu uygulanmalıdır.	
İdame dozu	**Dozaj uygulamasının zamanlaması**
Son dozdan itibaren > 4 ila < 8 ay	• Gecikmiş idame dozunu mümkün olan en kısa sürede uygulayın; ardından • Bu iki doz en az 14 gün arayla uygulandığı sürece, orijinal planlanan tarihe göre bir sonraki idame dozu*; • Son dozdan 4 ay sonra bir idame dozu uygulanmalı ve her 4 ayda bir tekrarlanmalıdır.
Son dozdan itibaren ≥ 8 ila < 16 ay	• Kaçırılan dozu mümkün olan en kısa sürede ve bir sonraki dozu 14 gün sonra uygulayın*; • Son dozdan 4 ay sonra bir idame dozu uygulanmalı ve her 4 ayda bir tekrarlanmalıdır.
Son dozdan itibaren ≥ 16 ila < 40 ay	• Kaçırılan dozu mümkün olan en kısa sürede ve bir sonraki dozu 14 gün sonra uygulayın, ardından 14 gün sonra üçüncü bir doz uygulayın*; • Son dozdan 4 ay sonra bir idame dozu uygulanmalı ve her 4 ayda bir tekrarlanmalıdır.
Son dozdan itibaren ≥ 40 ay	• Tüm yükleme dozajını öngörülen aralıklarla (0, 14, 28 ve 63. günler)* uygulayın;

	• Son dozdan 4 ay sonra bir idame dozu uygulanmalı ve her 4 ayda bir tekrarlanmalıdır.

Uygulama şekli:
SPİNRAZA lomber ponksiyon yoluyla intratekal kullanım içindir.

Tedavi, lomber ponksiyon uygulamalarında deneyimli sağlık meslek mensupları tarafından uygulanmalıdır.

SPİNRAZA, spinal anestezi iğnesi kullanılarak 1 ila 3 dakika boyunca intratekal bolus enjeksiyon ile uygulanır. Enjeksiyon, cildin enfeksiyon veya inflamasyon belirtileri olan bölgelerine yapılmamalıdır. SPİNRAZA uygulamasından önce hastadan, enjekte edilecek SPİNRAZA hacmine eşdeğer hacimde boyun omurilik sıvısının (BOS) alınması önerilmektedir.

SPİNRAZA uygulaması için hastanın klinik durumuna göre sedasyon gerekebilir. Özellikle daha küçük hastalarda ve skolyozlu hastalarda ultrason (veya diğer görüntüleme teknikleri) rehberliğinde, SPİNRAZA'nın intratekal uygulaması düşünülebilir. Kullanım talimatları için bkz. bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Nusinersen, böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ve etkililiği saptanmamıştır ve bu hastalar yakından takip edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:
Nusinersen, karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Nusinersen, karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize edilmez, bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.5 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklar için ayrı bir doz ayarlaması yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş üstündeki hastalarda veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1.'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık bulunması.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lomber ponksiyon prosedürü

Lomber ponksiyon prosedürünün bir parçası olarak advers reaksiyonların ortaya çıkma riski vardır (örneğin; araknoidit, baş ağrısı, sırt ağrısı, kusma. bkz. bölüm 4.8). Bu uygulama yönteminin potansiyel zorlukları çok genç hastalarda ve skolyozu olanlarda görülmektedir. SPİNRAZA'nın intratekal uygulamasına yardımcı olmak için ultrason veya diğer görüntüleme tekniklerinin kullanımı doktorun takdirine bağlı olarak düşünülebilir.

Araknoiditten şüphelenilmesi halinde, araknoiditi ve inflamasyonun boyutunu doğrulamak için bir MRG yapılmalıdır. Araknoiditin tanımlanması, lokal enflamasyon ekarte edilene kadar enjeksiyon bölgesinin kullanılmasını engeller.

Trombositopeni ve koagülasyon anomalileri

Subkütan veya intravenöz olarak uygulanan diğer antisens oligonükleotidlerin uygulanmasından sonra akut ciddi trombositopeni dahil trombositopeni ve koagülasyon anomalileri gözlenmiştir. Eğer klinik olarak gerekliyse, SPİNRAZA uygulamasından önce pıhtılaşma sistemi ile ilgili laboratuvar testlerinin yapılması önerilmektedir.

Renal toksisite

Subkütan ve intravenöz uygulanan diğer antisens oligonükleotidlerin uygulanmasından sonra renal toksisite gözlenmiştir. Eğer klinik olarak gerekliyse, idrarda protein testlerinin (tercihen sabah ilk idrar örneği kullanılarak) yapılması önerilmektedir. İdrar proteinin inatçı artışı için ileri değerlendirmeler düşünülmelidir.

Hidrosefali:

Pazarlama sonrası raporlarda menenjit veya nusinersen 12 mg ile tedavi edilen hastalarda kanama ile ilişkili olmayan komunikan hidrosefali bildirilmiştir. Bazı hastalar ventrikülоperitoneal şant ile implante edildi. Bilinç kaybı olan hastalarda, hidrosefali için bir değerlendirme düşünülmelidir. Ventrikülоperitoneal şantı olan hastalarda nusinersen tedavisinin yararları ve riskleri halen bilinmemektedir ve tedavinin sürdürülmesi dikkatle değerlendirilmelidir.

Yardımcı maddeler

Sodyum

Bu tıbbi ürün her 5 mL flakon başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum" içermez.

Potasyum

Bu tıbbi ürün her 5 mL flakon başına 1 mmol potasyum (39 mg)'dan daha az potasyum ihtiva eder; yani esasında "potasyum" içermez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır. *İn vitro* çalışmalar, nusinersenin CYP450 aracılı metabolizmanın indükleyicisi ya da inhibitörü olmadığını göstermiştir. *İn vitro* çalışmalar,

plazma proteinlerine bağlanmak için yarışma ya da taşıyıcılarla yarışma veya inhibisyonu nedeniyle nusinersen ile etkileşme olasılığının düşük olduğunu göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.
Pediyatrik popülasyon:
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hayvanlardaki toksisite çalışmalarında; üreme organları, erkek veya dişi fertilitesi veya embriyo-fetal gelişim üzerine hiçbir etki gözlenmemiştir.

Gebelik dönemi:

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yetersiz/sınırlı veri mevcuttur.

Tedbir amaçlı olarak, gebelik süresince nusinersen kullanımından kaçınılması daha uygundur.

Gebe kadınlara uygulanırken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi:
Nusinersen veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Yenidoğan/ infant açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da nusinersen tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişki karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve nusinersen tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:
Hayvanlardaki toksisite çalışmalarında, erkek ya da dişi fertilitesi üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsan fertilitesi üzerine potansiyel etkileri hakkında veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nusinersenin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur ya da önemsizdir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
Lomber ponksiyon yoluyla nusinersenin uygulaması ile ilişkili en yaygın advers reaksiyonlar (ADR'ler) baş ağrısı, kusma ve sırt ağrısı olmuştur.

SPİNRAZA 12 mg'ın güvenlilik değerlendirmesi, SMA'lı yenidoğanlarda ve çocuklarda (CS7) bir Faz 2 çalışmasına ve SMA genetik tanısı almış presemptomatik yenidoğanlar (CS5) ve SMA'lı yenidoğanlarda ve çocuklarda dahil açık-etiketli çalışmalar ile birlikte SMA'lı yenidoğan (CS3B) ve çocuklarla (CS4) yapılan iki Faz 3 klinik çalışmaya dayanmaktadır. CS11 çalışması, infantilleri ve CS3B, CS4 ve CS12 çalışmalarını tamamlamış olanlar da dahil olmak üzere geç başlangıçlı hastaları kaydetmiştir.

Toplam 385 SMA hastası SPİNRAZA 12 mg veya daha düşük bir dozla tedavi edilmiştir ve toplam çalışma süresi 1 ila 3940 gün (>10 yıl) arasında değişmektedir (medyan 2388 gün).

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi
Nusinersenin güvenlilik değerlendirmesi, klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen hasta verilerine dayanmaktadır. Nusinersen uygulaması ile ilişkili ADR'ler Tablo 2'de özetlenmiştir.

İstenmeyen etkiler, Tablo 2'de MedDRA Sistem Organ Sınıfı ve sıklık kategorilerine göre listelenmiştir. Sıklıklar tüm dereceleri temel almaktadır ve istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: SPİNRAZA uygulaması ile ilişkili advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Adverse reaksiyon	Sıklık Kategorisi
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Menenjit	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite*	Bilinmiyor

Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı** Aseptik menenjit Araknoidit	Çok yaygın Bilinmiyor Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma**	Çok yaygın
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt Ağrısı**	Çok yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine iliskin hastalıkları	Ateş	Çok yaygın

* Ör. anjiyoödem, ürtiker ve döküntü.
** Lomber ponksiyon prosedürü ile ilişkili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar. Bu reaksiyonlar lomber ponksiyon sonrası sendromun belirtileri olarak kabul edilebilir. Bu advers reaksiyonlar CS4'te (geç başlangıçlı SMA), SPİNRAZA 12 mg ile tedavi edilen hastalarda (n=84) Sham kontrolüne kıyasla en az %5 daha yüksek insidansla bildirilmiştir.
Pazarlama sonrası ortamda kominikan hidrosefali olayları gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması
Lomber ponksiyon ile nusinersen uygulamasıyla ilişkili advers reaksiyonlar gözlenmiştir. Bunların büyük bir kısmı prosedürden sonraki 72 saat içinde rapor edilmiştir. Bu olayların insidansı ve şiddeti, lomber ponksiyon ile meydana gelmesi beklenen olaylarla uyumluydu. Nusinersenin klinik çalışmalarında, ciddi enfeksiyonlar gibi lomber ponksiyonun hiçbir ciddi komplikasyonu gözlenmemiştir.

Nusinersene maruz kalan yenidoğan popülasyonunda, lomber ponksiyonla yaygın bir şekilde ilişkili olan bazı advers reaksiyonlar (örn., baş ağrısı ve sırt ağrısı) bu yaş grubunun sınırlı sözlü iletişimi nedeniyle değerlendirilememiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, advers reaksiyonlar ile ilişkili hiçbir doz aşımı bildirilmemiştir.

Doz aşımı durumunda, bir sağlık profesyoneline danışılması ve hastanın klinik durumunun yakından izlenmesini kapsayan destekleyici tıbbi bakım sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kas-iskelet sistemi, kas-iskelet sistemi bozukluklarında kullanılan diğer ilaçlar, ATC kodu: M09AX07

Etki Mekanizması
Nusinersen, SMN2 pre-messenger ribonükleik asidinin (pre-mRNA) intron 7'de bulunan intronik splice silencing bölgesine (ISS-N1) bağlanarak survival motor nöron 2 (SMN2) messenger ribonükleik asit (mRNA) transkriptlerinde ekson 7 inklüzyonunun oranını arttıran bir antisens oligonükleotiddir (ASO). Bu bağlanma ile ASO, normalde splicingi baskılayan splicing faktörlerin yerine geçer. Bu faktörlerin yer değişimi, SMN2 mRNA'sında ekson 7'nin tutulmasına neden olur ve dolayısıyla SMN2 mRNA üretildiğinde, tam uzunlukta fonksiyonel SMN proteinine çevrilebilir.

SMA, kromozom 5q üzerindeki SMN1 genindeki mutasyondan kaynaklanan ilerleyici bir nöromüsküler hastalıktır. SMN1 geninin yanında yer alan ve ikinci bir gen olan SMN2, az miktarda SMN proteini üretiminden sorumludur. SMA, SMN2 gen kopyasının az sayıda olmasıyla bağlantılı olarak hastalık şiddetinin ve semptomların ortaya çıkış yaşının değiştiği klinik bir hastalık yelpazesidir.

İmmunojenesite
Anti-ilaç antikorları (ADA) varlığının SPİNRAZA plazma klirensini azalttığı görülmüştür. SPİNRAZA 12 mg doz rejiminde ADA'ların plazma Nf-L veya klinik fonksiyon ölçümleri üzerinde fark edilebilir bir etkisi gözlenmemiştir. Aşırı duyarlılık, anafilaktik reaksiyon ve anjiyoödem dahil advers olayların (AO) görülme sıklığı ile ölçüldüğünde, ADA'ların güvenlilik üzerinde bir etkisi olmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Semptomatik hastalar

İnfantil başlangıç
Çalışma CS3B (ENDEAR), SMA tanısı alan (semptom başlangıçları 6 aydan önce olan), ≤7 ay olan 121 semptomatik infant ile yapılan Faz 3, randomize, çift kör, sham-prosedür kontrollü bir çalışmadır. CS3B, SPİNRAZA'nın motor fonksiyon ve sağkalım üzerine etkisini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Hastalar, ya SPİNRAZA 12 mg (onaylanan doz rejimine göre) ya da sham kontrol grubuna 2:1 oranında 6 ila 442 gün arasında değişen bir tedavi rejimine randomize edilmiştir.

SMA klinik belirtilerinin ve semptomlarının ortaya çıktığı medyan yaş, SPİNRAZA 12 mg ile tedavi edilenler ve sham-kontrol gruplarında sırasıyla 6,5 hafta ve 8 haftalıktır, hastaların %99'u SMN2 geninin 2 kopyasını taşımaktaydı ve bu nedenle muhtemel Tip I SMA kabul edilmişlerdir. Hastaların ilk dozu aldığı medyan yaş, tedavi alan hastalarda 164,5 gün ve sham-

kontrol hastalarında 205 gündür. Başlangıç hastalık karakteristikleri, Sham-kontrol hastalarına kıyasla SPİNRAZA 12 mg tedavisi alan hastalarda daha yüksek oranda görünen paradoksal solunum (%66'ya karşı %89), pnömoni ve solunum semptomları (%22'ye karşı %35), yutma ve beslenme güçlükleri (%29'a karşı %51) ve solunum desteği gereksinimi (%15'e karşı %26) haricinde büyük ölçüde benzerdir.

Son analizde, sham-kontrol grubuna (%0) (p<0,0001) göre SPİNRAZA 12 mg grubunda (%51), hastaların istatistiksel olarak anlamlı büyük bir yüzdesi "motor kilometre taşları yanıtlı" tanımına ulaşmışlardır. Ölüme veya kalıcı ventilasyona (akut reversible bir olay ya da trakeostomi olmaksızın >21 gün boyunca ≥16 saat ventilasyon/gün) kadar geçen zaman primer sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Olaysız sağkalım, genel sağkalım, bir motor kilometre taşı yanıtlı hasta tanımına ulaşılması ve başlangıçtan itibaren (CHOP INTEND) skorunda en az 4 puan iyileşme gösteren hastaların yüzdesinde Sham-kontrol grubuna kıyasla SPİNRAZA 12 mg grubunda, istatistiksel olarak anlamlı etkiler görülmüştür (Tablo 3).

Etkililik setinde, SPİNRAZA 12 mg grubunda 18 hastada (%25) ve sham-kontrol grubunda 12 hastada (%32) kalıcı ventilasyon gerekmiştir. Bu hastalardan, protokolde tanımlanan motor kilometre taşı yanıt kriterini karşılayanların sayısı SPİNRAZA 12 mg grubunda 6 (%33) ve sham-kontrol grubunda 0'dır (%0).

Tablo 3: Son analizde primer ve sekonder sonlanım noktaları - Çalışma CS3B

Etkililik Parametresi	**SPİNRAZA 12 mg ile tedavi edilen**	**Sham-kontrol hastaları**
Sağkalım		
Olaysız sağkalım[2] Ölen veya kalıcı ventilasyona geçen hastaların sayısı	31 (%39)	28 (%68)
Tehlike Oranı (%95 GA) p-değeri[6]	0,53 (0,32 – 0,89) p = 0,0046	
Genel sağkalım[2] Ölen hastaların sayısı	13 (%16)	16 (%39)
Tehlike Oranı (%95 GA) p-değeri[6]	0,37 (0,18 – 0,77) p=0,0041	
Motor fonksiyon		
Motor kilometre taşları[3] Ön tanımlı motor kilometre taşı yanıt kriterlerine ulaşanların oranı (HINE bölüm 2)[4,5]	37 (%51)[1] p<0,0001	0 (%0)
183. gündeki oran	%41	%5
302. gündeki oran	%45	%0
394. gündeki oran	%54	%0
toplam motor kilometre taşı skorundaki iyileşme ile orantısı	49 (%67)	5 (%14)

toplam motor kilometre skorundaki kötüleşme ile orantısı	1 (%1)	8 (%22)
CHOP INTEND[3]		
4 puan iyileşme olanların oranı	52 (%71) p<0,0001	1 (%3)
4 puan kötüleşme olanların oranı	2 (%3)	17 (%46)
Herhangi bir iyileşme olanların oranı	53 (%73)	1 (%3)
Herhangi bir kötüleşme olanların	5 (%7)	18 (%49)

1 CS3B ara analizde primer sonlanım noktasındaki olumlu istatistiksel analizlerin ardından sonlandırılmıştır (SPİNRAZA 12 mg grubundaki hastalarda (%41) sham-kontrol grubuyla kıyaslandığında (%0), p<0,0001, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde büyük oranda büyük motor kilometre taşı yanıt kriterlerine ulaşılmıştır).

2 Son analizde, olaysız sağkalım ve genel sağkalım tedavi amacına yönelik (intent to treat) popülasyon kullanılarak değerlendirilmiştir (ITT SPİNRAZA 12 mg n=80; sham-kontrol n=41).

3 Son analizde, CHOP INTEND ve motor kilometre taşları analizleri Etkililik seti kullanılarak yapılmıştır (SPİNRAZA 12 mg n=73; Sham-kontrol n=37).

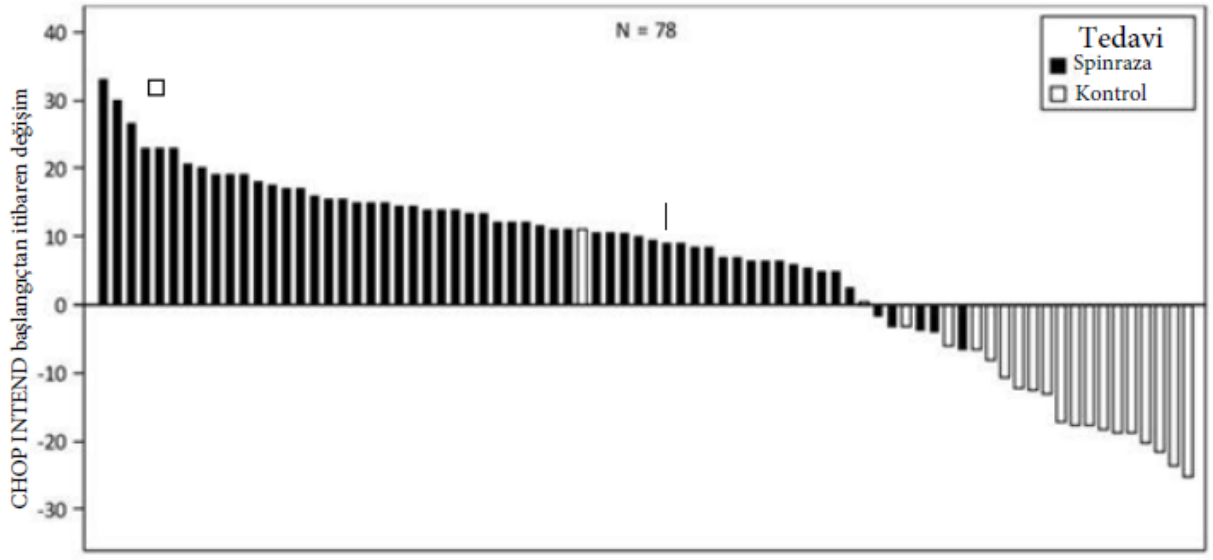
4 183. gün, 302. gün ve 394. gün çalışma ziyaretlerinin sonrasında değerlendirilmiştir.

5 Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) bölüm 2'ye göre: tekme kabiliyeti (ya da azami skorda) ≥2 puan artış, YA DA başın kontrolü, yuvarlanma, oturma, emekleme, ayakta durma ve yürüme motor kilometre taşlarında ≥1 puan artış, VE motor kilometre taşlarında kötüleşme olandan daha fazla kategoride iyileşme olması, primer analiz için yanıt kriteri olarak tanımlanmıştır.

6 Hastalık süresine göre katmanlı log-rank testine dayanarak

CHOP INTEND'deki iyileşmenin boyutu Şekil 1'de gösterilmiştir (her hasta için başlangıçtan itibaren skordaki değişim).

Şekil 1: Başlangıçtan 183. gün, 302. gün ve 394. gün sonrası çalışma vizitlerinde CHOP INTEND değişimi - Endear Çalışması/CS3B (Etkililik Seti, ES)



Not 1: 0. Satırdaki en kısa çubuklar hiçbir değeri göstermez.

Not 2: Etkililik setindeki 110 hastanın 29'u öldü (SPİNRAZA grubundan 13(%18), kontrol grubundan 16 (%43)), 3'ü ölüm dışında nedenlerle ayrıldı (SPİNRAZA grubundan 2(%3), kontrol grubundan 1(%3)) ve bu nedenle ES'nin bu analizine dahil edilmedi.

Bu hastaların uzun süreli takibini sağlamak için, CS3B çalışmasının sonunda, 89 hasta (SPİNRAZA: n= 65; Sham kontrol: n= 24) CS11 çalışmasına (SHINE) kaydolmuştur. CS11 çalışması, daha önce diğer SPİNRAZA klinik çalışmalarına katılan SMA hastaları için açık-etiketli uzatılmış bir çalışmadır. CS3B çalışmasında SPİNRAZA'ya randomize edilen ve CS11 çalışmasındaki SPİNRAZA tedavi uzatmasına da dahil olan hastalarda, hastalar ilacı 6 günden 3.043 güne kadar (medyan 2.443 gün) almışlardır. CS3B çalışmasında Sham grubuna randomize edilen ve CS11 çalışmasında SPİNRAZA tedavisine başlayan hastalar, ilacı 65 ila 2.520 gün (medyan 2.090 gün) boyunca almıştır.

CS11 çalışmasına en büyük faydanın gözlendiği erken tedaviye başlayan hastalar yanında CS3B'de SPİNRAZA tedavisine devam edenler ve CS11 çalışmasında SPİNRAZA tedavisi başlanan hastalarda fayda görmüşlerdir (Şekil 3). Hastaların çoğunun, CS3B veya CS11 çalışmasında SPİNRAZA tedavisine başladıktan sonra son ziyaretlerinde hayatta kaldığı görülmüştür.

CS3B çalışmasında SPİNRAZA tedavisine başlayan hastaların medyan yaşı 5,5 ay idi (1,7 ila 14,9 ay arası). SPİNRAZA tedavisi başlangıcından itibaren ve CS11 çalışmasında tedavinin uzatılması da dahil olmak üzere, ölüm veya kalıcı ventilasyona kadar geçen medyan süre 1,4 yıl olmuştur. CS11 çalışmasının sonunda, 81 hastanın 60'ı (%74) hayatta kalmış ve 81 hastanın 41'i (%51) hayat kalmış olup CS11 çalışmasının kalıcı ventilasyon tanımını karşılamamıştır. Ortalama HINE-2 toplam motor gelişim aşaması skoru, SPİNRAZA tedavisine başlanmasından itibaren 394. ve 2.198. takip ziyaret günlerine kadar sırasıyla 5,3 (SD 4,6; n=52) ve CHOP INTEND skoru 18,4 (SD 14,7; n=38) puan artmıştır.

CS3B çalışmasında Sham grubuna randomize edilen ve CS11 çalışmasında SPİNRAZA tedavisine başlayan hastaların medyan yaşı 17,8 aydır (10,1 ila 23 ay arası). SPİNRAZA tedavisine başlamadan önce, 24 hastanın 12'si (%50) CS11 çalışmasının kalıcı ventilasyon tanımını karşılamaktadır. CS11 çalışmasında SPİNRAZA tedavisine başlandıktan sonra ölüm veya kalıcı ventilasyona kadar geçen medyan süre 2,76 yıl olmuştur. CS11 çalışmasının sonunda, 24 hastanın 19'u (%79) hayatta kalmıştır ve 12 hastanın 6'sı (%50) kalıcı ventilasyon olmadan hayatta kalmıştır. CS11 çalışması başlangıç noktasından 394. veya 2.198. takip gününe kadar ortalama toplam motor gelişim aşaması skorunda 1,4 (SD 1,8; n=12) ve CHOP INTEND skorunda 11,5 (SD 12,2, n=10) puanlık bir iyileşme gözlemlenmiştir.

Bu sonuçlar, SMA tanısı alan semptomatik hastalarda açık-etiketli bir faz 2 çalışma (CS3A) ile desteklenmiştir. Klinik belirtilerin ve semptomların ortaya çıktığı medyan yaş 56 gündü ve hastalar ya 2 SMN2 gen kopyası (n=17) ya da 3 SMN2 gen kopyası (n=2) taşımaktaydı (SMN2 gen kopya sayısı bilinmeyen 1 hasta). Bu çalışmadaki hastalar muhtemel Tip 1 SMA olarak düşünülmektedir. İlk dozun alındığı medyan yaş 162 gündür.

Primer sonlanım noktası, motor kilometre taşlarında bir veya daha fazla kategoride iyileşme olan hastaların oranıydı (HINE bölüm 2'ye göre: tekme kabiliyeti ya da gönüllü kavramada ≥2 puan artış [ya da azami skorda], ya da başın kontrolü, yuvarlanma, oturma, emekleme, ayakta durma ve yürüme motor kilometre taşlarında ≥1 puan artış). Zamanla 20 hastanın 12'si (%60), zaman içinde ortalama motor kilometre taşı ulaşımında sürekli iyileşme ile primer sonlanım

noktasını karşılamıştır. Başlangıçtan 1072. güne kadar ortalama CHOP INTEND skorunda sürekli bir iyileşme gözlendi (ortalama değişim 21,30). Genel olarak, 20 hastanın 11'i (%55) veri kesiminden önceki son çalışma vizitlerinde toplam CHOP INTEND skorunda ≥4 puan artış ile sonlanım noktasını karşılamıştı. Kayıtlı 20 hastanın 11'i (%55) hayatta kalmıştır ve son ziyarette sürekli ventilasyondan muaf tutulmuştur. 4 hasta kalıcı ventilasyon tanımını karşılamış ve 5 hasta ise çalışma süresince kaybedilmiştir.

Geç başlangıç
Çalışma CS4 (CHERISH), geç başlangıçlı SMA'sı olan (semptomların 6 aydan sonra başladığı) 126 semptomatik hastada yürütülen randomize, çift kör, sham-prosedür kontrollü bir faz 3 çalışmasıdır. Hastalar, 2:1 oranında ya SPİNRAZA 12 mg (3 yükleme dozu ve sonrasında her 6 ayda bir idame dozu ile dozlanan) veya sham-kontrol gruplarında 324. günden 482. güne değişen uzunluktaki tedavilerine 2:1 oranında randomize edilmiştir.

Taramadaki medyan yaş 3 yıl ve SMA'nın klinik belirti ve semptomlarının başladığı medyan yaş 11 aydı. Hastaların çoğunluğu (%88) 3 SMN2 gen kopyası (%8'i 2 kopya, %2'si 4 kopya ve %2'si bilinmeyen sayıda kopya) taşımaktaydı. Başlangıçta, hastaların ortalama Hammersmith Fonksiyonel Motor Skalası Genişletme (HFMSE) skoru 21,6, ortalama revize üst ekstremite modülü (RULM) 19,1 idi, hepsi bağımsız bir şekilde oturmuştu ve hiçbir hasta bağımsız yürümemişti. Bu çalışmadaki hastalar muhtemel Tip II ya da III SMA hastası olarak kabul edildiler. Başlangıç hastalık özellikleri, desteksiz ayakta durma kabiliyetini halen kaybetmemiş hastaların (SPİNRAZA 12 mg grubunda hastaların %13'ü ve sham-kontrol grubunda hastaların %29'u) veya destekle yürüyen hastaların (SPİNRAZA 12 mg grubunda hastaların %24'ü ve sham-kontrol grubunda hastaların %33'ü) oranındaki bir dengesizlik dışında genel olarak benzerdi.

Son analizde, SPİNRAZA 12 mg ile tedavi edilen hastalarda, sham-kontrol hastalarına kıyasla HFMSE skorunda başlangıçtan itibaren 15. aya kadar istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlendi (Tablo 4, Şekil 2). Analiz ITT (tedavi amacına yönelik) popülasyonda (SPİNRAZA 12 mg: n=84; sham-kontrol: n=42) gerçekleştirildi ve çoklu imputasyon yöntemi kullanılarak 15. ay ziyareti olmayan hastalar için başlangıç sonrası HFMSE verileri tamamlandı. 15. ayda gözlenen değerlere sahip olan ITT popülasyonundaki hastaların alt kümesinin bir analizinin tutarlı, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdiği kanıtlandı. 15. ayda gözlenen değerlere sahip olanlardan, SPİNRAZA 12 mg ile tedavi edilen deneklerin daha yüksek bir oranının iyileşme gösterdiği (sırasıyla %41'e karşı %73) ve daha düşük bir oranda SPİNRAZA 12 mg ile tedavi edilen deneklerin toplam HFMSE skorunda sham-kontrolüne kıyasla kötüleşme olduğu (sırasıyla %44'e karşı %23) görülmüştür. Fonksiyonel önlemleri ve WHO motor kilometre taşı başarısını içeren ikincil sonlanım noktaları resmen istatistiksel olarak test edilmiş ve Tablo 4'te açıklanmıştır.

Semptomların başlangıcından hemen sonra tedavinin başlatılması, gecikmiş tedavi başlangıcı olanlara kıyasla motor fonksiyonlarda daha erken ve daha büyük iyileşme kaydedilmesini sağlamıştır, bununla beraber sham-kontrol grubuna nazaran her iki grup da fayda görmüştür.

Tablo 4: Son analizde primer ve sekonder sonlanım noktaları - Çalışma CS4[1]

	SPİNRAZA 12 mg ile tedavi edilen	Sham-kontrol hastaları
HFMSE score 15. ayda toplam HFMSE skorunda başlangıçtan itibaren olan değişim[1,2,3]	3,9 (%95 CI: 3, 4,9) p=0,0000001	-1 (%95 CI: -2,5, 0,5)
Başlangıçtan itibaren 15. aya kadar en az 3 puan iyileşme olan hastaların oranı[2]	56,8% (%95 CI:45,6, 68,1) p=0,0006[5]	26,3% (%95 CI: 12,4, 40,2)
RULM Toplam RULM skorunda başlangıçtan 15. aya kadar olan ortalama değişim[2,3]	4,2 (%95 CI: 3,4, 5,) p=0,00000016	0,5 (%95 CI: -0,6, 1,6)
WHO motor kilometre taşları 15. ayda yeni bir kilometre taşına ulaşan hastaların oranı[4]	%19,7 (%95 CI: 10,9, 31,3) p=0,0811	%5,9 (%95 CI: 19,7)

1 CS4, primer sonlanım noktasında olumlu istatistiksel analizin ardından sonlandırılmıştır (sham-kontrol hastalarına kıyasla HFMSE skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (sham-kontrol grubuna karşı SPİNRAZA 12 mg: -1,9'a karşı 4; p = 0,0000002)).

2 Tedavi Amaçlı Nüfus kullanılarak değerlendirilmiştir (SPİNRAZA 12 mg n = 84; Sham-kontrol n = 42); 15. ay ziyareti olmayan hastalar için veri çoklu implantasyon yöntemi kullanılarak uygulandı.

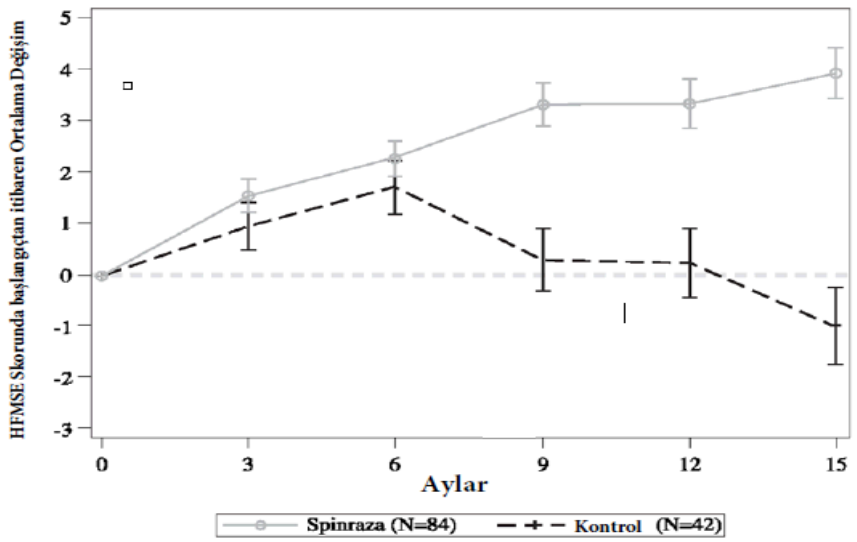
3 En küçük kareler ortalaması

4 15. Ay Etkililik Seti kullanılarak değerlendirilmiştir (SPİNRAZA 12 mg n = 66; Sham kontrolü n = 34; kayıp veriler bulunduğunda, analizler tamamlanan verilere dayandırılmaktadır.

5 Her bir deneğin taramadaki yaşı ve başlangıçta HFMSE skoru için tedavi etkisi ve uyum ile lojistik regresyona dayanır.

6 Nominal p değeri

Şekil 2: HFMSE skorunun başlangıcından zaman içindeki son analizde (ITT) ortalama değişim - Çalışma CS4 [1,2]



[1] Çoklu imputasyon yöntemi kullanılarak 15. ay ziyareti olmayan hastalar için veriler

2 +/- standart hatayı gösteren hata çubukları

CS4 (CHERISH) çalışması tamamladıktan hemen sonra, 125 (83 SPİNRAZA ve 42 sham) hasta, tüm hastaların SPİNRAZA 12 mg aldığı CS11'e (SHINE) çalışmasına kaydedildi. SPİNRAZA 12 mg ile tedavi edilen hastaların çoğu motor fonksiyonlarda stabilizasyon veya iyileşme gösterirlerken, en büyük iyileşme erken tedavi başlangıcında gözlenmiştir.

CS4 çalışmasında SPİNRAZA tedavisi başlatılan hastaların medyan yaşı 4,1 yıldır (2,1 ila 9,2 yıl aralığında). SPİNRAZA tedavisine başlanmasından itibaren ve CS11 çalışmasında tedavinin uzatılması da dahil olmak üzere, hastalar ilacı medyan 7,2 yıl (1,3 ila 8,4 yıl arasında) süreyle almıştır. 2.070. takip ziyareti gününde HFMSE ortalama skoru 1,3 (SD 9,4 n=54) ve RULM ortalama skoru da 6,4 (SD 6,5 n=54) puan artmıştır.

CS4 çalışmasında Sham grubuna randomize edilen hastalar, CS11 çalışmasında medyan 4,9 yaşında (3,3 ila 9 yaş aralığında) SPİNRAZA tedavisine başlatılmıştır. CS11 çalışmasında SPİNRAZA tedavisine başlanmasından itibaren, hastalar medyan 5,8 yıl (2,7 ila 6,7 yıl arasında) süreyle ilacı almıştır. 2.070. takip ziyareti gününde HFMSE ortalama skoru 1,3 (SD 9,3 n=22) puan azalırken, RULM skoru 4,2 (SD 4,4 n=23) puan artmıştır.

Buna karşılık, benzer yaş ve klinik özelliklere sahip tedavi almamış hastaların doğal hastalık seyri, zamanla motor fonksiyonlarda ilerleyici bir kayıp göstermektedir ve benzer bir 5 yıllık dönemde HFMSE'de ortalama 6,6 puanlık bir düşüş tahmin edilmektedir.
Bu sonuçlar, 2 açık-etiketli çalışma ile (CS2 ve CS12 çalışmaları) ile desteklenmiştir. İlk dozlarını Çalışma CS2'de alan 28 hasta analize dahil edildi ve sonrasında uzatma fazı olan Çalışma CS12'ye transfer edildi. Bu çalışmalara ilk dozlarını 2 ila 15 yaşları arasında alan hastalar kayıt edilmiştir. 28 hastadan 3 tanesi, son çalışma vizitlerinde en az 18 yaşındalardı. 28 hastadan 1'i 2 SMN2 gen kopyasına, 21 tanesi 3 gen kopyasına ve 6 tanesi 4 gen kopyasına sahipti.

Hastalar 3 yıldan fazla süren bir tedavi periyodunda değerlendirilmiştir. Tip II SMA hastalarında başlangıç HFMSE skorlarında 253'üncü günde ortalama 5,1 (SD 4,05, n=11) ve 1050'nci günde ortalama 9,1 (SS 6,61, n=9) kalıcı iyileşme gözlenmiştir. Plato olmaksızın, 253 gün sonrasında ortalama skor 26,4 (SD 11,91) ve 1050 gün sonrasında ortalama skor 31,3 (SD 13,02) idi. Tip III SMA hastalarında, başlangıçtan itibaren HFMSE skorunda 253 gün sonrasında ortalama 1,3 (SD 1,87, n=16) ve 1050 gün sonrasında ortalama 1,2 (SD 4,64, n=11) toplam skorda iyileşme görülmüştür. Ortalama toplam skor 253 gün sonrasında 49,8 (SD 12,46) ve 1050 gün sonrasında 52,6 (SD 12,78) idi.

Tip II SMA'lı hastalarda Üst Ekstremite Modülü testi, 253 gün sonrasında ortalama 1,9 (SD 2,68, n= 11) ve 1050 gün sonrasında ortalama 3,5 (SD 3,32, n= 9) ortalama iyileşme ile yürütülmüştür. Ortalama toplam skor 253 gün sonrasında 13,8 (SD 3,09) ve 1050 gün sonrasında 15,7'dir (SD 1,92).

6MWT (6 dakika yürüme testi) sadece ambulatuvar hastalarda yapılmıştır. Bu hastalarda, ortalama iyileşme 253 gün sonrasında 28,6 metre (SD 47,22, n=12) ve 1050 gün sonrasında 86,5 metre (SD 40,58, n=8) olarak gözlendi. Ortalama 6 MWT uzunluğu, 253 gün sonrasında 278,5 metre (SD 206,46) ve 1050 gün sonrasında 333,6 metre (SD 176,47) dir. Daha önceden

bağımlı ambulatuvar olan 2 (Tip III) hasta ve ambulatuvar olmayan bir (Tip II) hasta bağımsız yürümeyi başarmışlardır.

Tarama yaşı veya SMN2 kopya numarası çalışma CS4 veya CS3B'ye uygun olmayan hastalar için ek bir klinik çalışma olan CS7 (EMBRACE) açılmıştır. CS7, infantil başlangıçlı SMA (≤6 ay) veya geç başlangıçlı SMA (>6 ay) ve uzun süreli açık-etiketli uzatma çalışması fazını (2. bölüm) takip eden 2 veya 3 SMN2 kopyası (1. bölüm) teşhisi konan hastalarda randomize, çift kör, sham-prosedür kontrollü bir faz 2 çalışmasıdır. Çalışmanın 1. bölümünde, hastalar medyan 302 gün takip edildiler.

SPİNRAZA 12 mg alan tüm hastalar Bölüm 1'in erken sonlanması itibariyle hayatta kalmıştır, ancak kontrol kolundaki bir hasta 289. çalışma gününde hayatını kaybetmiştir. Ek olarak, SPİNRAZA 12 mg veya sham-kontrol grubundaki hiçbir hastada sürekli ventilasyon kullanımına gerek olmamıştır. İnfantil-başlangıçlı SMA'lı 13 hastada, SPİNRAZA 12 mg grubundaki 9 hastanın 7'si (%78; %95 CI:45,94) ve sham grubundaki 4 hastanın 0'ı (%0; %95 CI: 0,60) motor kilometre taşı cevabı için gerekli kriteri karşılamıştır (Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) bölüm 2'ye göre: tekme kabiliyeti (ya da azami skorda) ≥2 puan artış, YA DA başın kontrolü, yuvarlanma, oturma, emekleme, ayakta durma ve yürüme motor kilometre taşlarında ≥1 puan artış, VE motor kilometre taşlarında kötüleşme olandan daha fazla kategoride iyileşme olması). Geç-başlangıçlı SMA'lı 8 hastanın SPİNRAZA 12 mg grubundaki 5 hastanın 4'ü (% 80; % 95 CI: 38,96) ve sham-kontrol grubundaki 3 hastanın 2'si (% 67; % 95 CI: 21,94) bu cevabın tanımını karşılamıştır.

Yetişkin
Gerçek dünyadaki klinik bulgular, bazı SMA yetişkin Tip II ve III hastalarında motor fonksiyonu stabilize etmek veya iyileştirmek için nusinersenin etkinliğini desteklemektedir.

Nusinersen 12 mg tedavisinin 14. ayında, HFMSE'de (≥ 3 puan) başlangıçtan itibaren klinik olarak anlamlı bir iyileşme gösteren hasta sayısı 129 hastadan 53'ü, RULM'de (≥ 2 puan) klinik olarak anlamlı iyileşme gösteren hasta sayısı 70 hastadan 28'i ve yürüyenler arasında 6MWT (≥ 30 metre) için 49 hastadan 25'i olmuştur.

Yetişkin popülasyonundaki güvenlilik verileri, nusinersenin bilinen güvenlilik profili ve altta yatan SMA hastalığı ile ilişkili komorbiditeler ile tutarlıdır.

Presemptomatik yenidoğanlar
Çalışma CS5 (NURTURE) genetik olarak tanı almış SMA'lı presemptomatik 6 haftalık ve daha küçük infantlarla yapılan açık-etiketli bir çalışmadır. Bu çalışmadaki hastalar, muhtemel Tip I veya II SMA hastası kabul edilmektedir. İlk doz alındığındaki medyan yaş 22 gündür.

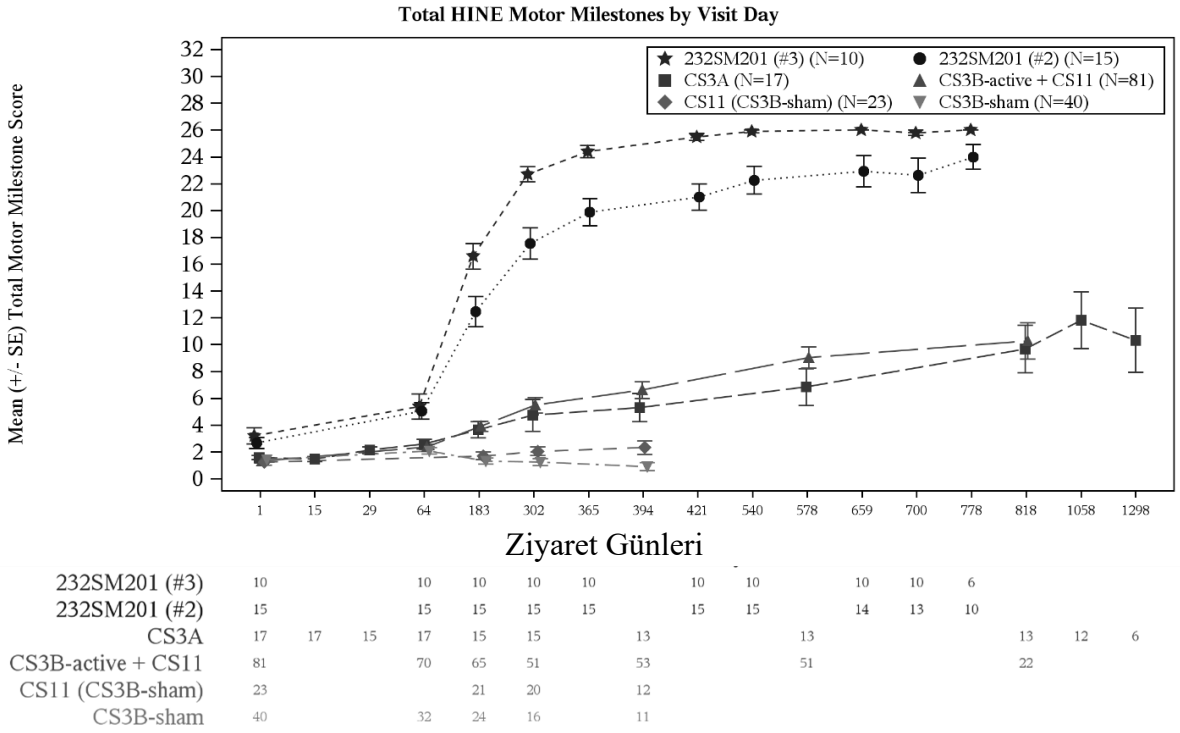
Hastalar çalışmanın medyan 48,3. ayında (36,6-57,1 ay) ve son vizitte medyan 46 aylık (34-57,1 ay) yaşta iken bir ara analiz yapıldı. Ara analizde 25 hastanın hepsi (2 SMN2 gen kopya sayılı, n=15, 3 SMN2 gen kopya sayılı, n=10) kalıcı ventilasyon ihtiyacı göstermeden hayattaydı. Birincil son nokta, ölüm zamanı veya solunum yolu ile müdahale (ardışık ≥ 7gün boyunca ≥ 6 saat/gün sürekli invaziv ya da non-invaziv ventilasyon ya da trakeostomi olarak

tanımlanmıştır) çok az vaka olduğu için tahmin edilememiştir. Bir akut geri dönüşlü (reversible) hastalık sırasında ventilatör desteği başlatılan dört hasta (2 SMN2 kopyası) ardışık ≥ 7gün boyunca > 6 saat/gün sürekli solunum yolu ile müdahaleye ihtiyaç duymuştur.

Hastalar, normal gelişime daha uygun olan ve Tip I ve II SMA için beklenmeyen kilometre taşlarını başarmıştır. Ara analizde, 25 hastanın tümü (% 100) WHO (Dünya Sağlık Örgütü) motor kilometre taşlarında desteksiz oturmayı, 23 hasta (%92) destekli yürümeyi ve 22'si (%88) yalnız yürümeyi başarmıştır. Yirmi bir (%84) hasta, ulaşılabilir maksimum CHOP INTEND skoru olan 64'e ulaşmıştır. Son ziyarette (788. gün) HINE bölüm 1'deki azami skoru tutturan 22 (% 88) infantlarla birlikte tüm hastalar emme ve yutma yeteneğine sahipti.

Klinik olarak belirgin SMA gelişen hastalar 700. günde yapılan muayenede değerlendirildi. Klinik olarak belirgin SMA'nın protokolde tanımlanmış kriterleri yaşa göre ayarlanmış ağırlığın WHO 5. persentilinin altında olması, 2 ya da daha fazla temel ağırlık gelişim eğrisi persentili düşüş, perkütanöz gastrik tüp yerleştirilmesi, ve/veya yaşa uygun WHO kilometre taşlarını başaramama (bağımsız oturma, yardımla ayakta durma, el ve dizler üstünde emekleme, destekle yürüme, yalnız ayakta durma ve yalnız yürüme). 700'üncü günde, 2 SMN2 gen kopyası olan 15 hastadan 7'si (% 47) ve 3 SMN2 kopyası olan 5 hastanın 0'ı (% 0) klinik olarak ortaya konulan SMA'nın protokol tanımlı kriterlerini karşıladı, ancak bu hastalar kilo alıyordu ve Tip IA SMA ile uyumlu olmayan WHO kilometre taşlarına erişiyordu.
Semptomatik yenidoğan başlangıçlı SMA ve presemptomatik SMA hastaları arasında motor kilometre taşları başarısının karşılaştırılması Şekil 3'de gösterilmiştir.

Şekil 3: Çalışma CS3B (tedavi ve sham-kontrol), CS3A, CS5 ve CS11 için HINE motor kilometre taşları ve çalışma günlerinin değişimi



Şekilde kullanılan popülasyon: ITT setinde yer alan 232SM201 denekleri (parantez içinde kopya

SMN2 sayısı belirtilmiştir), CS3A: 2 kopya SMN2 denekleri, CS3B: ITT setinde 2 kopya SMN2 deneklerdir.
CS3A ve CS3B için veriler, başlangıç zamanına göre aralıklara bölünmüştür.
232SM201 ve CS3A için n < 5 olan ziyaretler grafiğe dahil edilmemiştir. Diğer gruplar için n < 10 olan ziyaretler grafiğe dahil edilmemiştir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler:
İntratekal enjeksiyon ile uygulanan nusinersenin tek ve çoklu doz farmakokinetiği (FK), SMA tanısı alan pediatrik ve yetişkin hastalarda incelenmiştir.

Emilim:
Nusinersenin BOS'a intratekal enjeksiyonu, nusinersenin BOS'dan hedef merkezi sinir sistemi (MSS) dokularına tamamen dağılımını mümkün kılar. Uzun süreli maruziyet çalışması CS11'de 12 mg doz rejiminde değerlendirilen kümülatif BOS FK verileri, infantil ve daha geç başlangıçlı SMA hastalarında BOS konsantrasyonlarının yaklaşık 9 yıl boyunca birikmeye devam ettiğini göstermiştir.

İntratekal uygulamanın ardından nusinersenin en düşük plazma konsantrasyonları, en düşük BOS konsantrasyonuna göre nispeten düşüktür. Medyan plazma Tmaks değeri 1.7 ila 6 saat arasında değişmektedir. Ortalama plazma Cmaks ve EAA değerleri, takriben doz artışı ile orantılı olarak artmıştır.
Çoklu dozlardan sonra plazma maruziyet ölçümlerinde (Cmaks ve EAA) hiçbir birikim olmamıştır.

Dağılım:
Hastalardan elde edilen otopsi verileri (n=3) intratekal uygulanan nusinersenin BOS içinde yaygın bir şekilde dağılarak hedef omurilik dokularında terapötik seviyelere ulaştığını göstermektedir. Nusinersenin varlığı, beyin ve omurilikteki nöronlarda ve diğer hücre tiplerinin yanında iskelet kasları, karaciğer ve böbrek gibi periferal dokularda da gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:
Nusinersen yavaşça ve ağırlıklı olarak ekzonükleaz (3'- ve 5') aracılı hidroliz yoluyla metabolize olmaktadır ve CYP450 enziminin substratı, inhibitörü ya da indükleyicisi değildir.

Eliminasyon:
BOS'ta ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 20 ay olarak tahmin edilmektedir. Başlıca eliminasyon yolunun, nusinersen ve metabolitlerinin idrarla atılımı olduğu düşünülmektedir.

Etkileşimler:
İn vitro çalışmalar, nusinersenin CYP450- aracılı oksidatif metabolizmanın bir indükleyicisi ya da inhibitörü olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, bu metabolik yolaklar için diğer tıbbi ürünlerle karışmamalıdır. Nusinersen, insan BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2,

OATP1B1, OATP1B3 ya da BSEP taşıyıcılarının substratı ya da inhibitörü değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:
Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda nusinersenin farmakokinetiğine ilişkin çalışma yapılmamıştır. FK modelinin sunulduğu popülasyonda klinik olarak ilişkili karaciğer ve böbrek yetmezliği görülen hastaların nadir bulunması nedeniyle eş değişkenleri olarak hepatik ve renal yetmezliğin etkileri detaylı olarak incelenememiştir. Popülasyon FK analizleri, hepatik ve renal klinik kimya belirteçleri ve hastalar arası değişkenlik arasında belirgin bir korelasyon olmadığını ortaya koymuştur.

Irk:
Hastaların büyük kısmı beyaz ırktandı. Popülasyon FK analizleri, ırkın nusinersenin farmakokinetiğini etkilemesinin olası olmadığını ortaya koymuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genotoksisite/Karsinogenez
Nusinersenin genotoksik olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Üreme toksisitesi
Üreme toksikolojisi çalışmaları, fare ve tavşanlarda nusinersenin subkütan uygulaması kullanılarak yürütülmüştür. Erkek ya da dişi fertilitesine veya embriyo-fetal gelişime ya da pre/post-natal gelişime hiçbir etkisi gözlenmemiştir.

Toksikoloji
Yavru cynomolgus maymunlarında tekrarlı doz (kombine 6 hafta ve 13 hafta, 14 hafta ve 53 hafta) toksisite çalışmalarında nusinersenin intratekal uygulaması, değerlendirilen dozlarda herhangi bir advers toksik etki oluşturmamıştır.

Bazı maymunlarda alt spinal reflekslerde akut, geçici defisit, uzuvların sınırlı kullanımı ve/veya koordinasyonsuz hareket meydana gelmiştir. Bu etkiler dozdan sonraki birkaç saat içinde gözlemlenmiş ve 48 saat içinde çözülmüş ve advers olarak değerlendirilmemiştir.

53 haftalık yavru maymun toksikoloji çalışmasında nusinersen, hastalarda intratekal doz başına 40 mg'a eşdeğer olan ve bir yıl boyunca 28 mg'lık nusinersen klinik idame dozundan (yılda üç idame dozu) 6,2 kat daha yüksek bir kümülatif dozla sonuçlanan doz başına 4 mg'a kadar doz seviyelerinde test edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat

Disodyum fosfat
Sodyum klorür
Potasyum klorür
Kalsiyum klorür dihidrat
Magnezyum klorür hekzahidrat
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız.
Dondurmayınız.
Flakonları ışıktan korumak için kutusunda saklayınız.
Eğer soğutucu mevcut değilse, SPİNRAZA kendi orijinal kutusunda, 30°C ve altındaki sıcaklıklarda ışıktan korunarak 14 güne kadar saklanabilir.

Uygulama öncesinde, açılmamış SPİNRAZA flakonları gerekirse buzdolabından alınabilir veya geri buzdolabına konulabilir. Eğer, orijinal ambalajından çıkarıldıysa, buzdolabının dışında kaldığı toplam süre 30 saati geçmemeli ve sıcaklık 25°C'yi aşmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobütil gri kauçuk tıpalı, alüminyum üst contalı ve plastik kapaklı 5 mL yapay serebral spinal sıvı içinde 12 mg nusinersen içeren tek kullanımlık Tip I cam flakon. Her bir kutu 1 adet flakon içermektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Yalnızca tek bir hasta için tek kullanımlıktır. Seyreltmeyiniz.
Uygulamadan önce tıbbi ürünün hazırlanması için talimatlar

1. Uygulama öncesinde SPİNRAZA flakonu partiküller bakımından kontrol edilmelidir. Eğer partikül gözlenirse ve/veya flakon içindeki sıvı berrak ve renksiz değilse, flakon kullanılmamalıdır.
2. SPİNRAZA çözeltisi, intratekal uygulama için hazırlanırken aseptik teknik kullanılmalıdır.
3. Uygulamadan önce, flakon buzdolabından çıkarılmalı ve harici ısı kaynakları

kullanılmaksızın oda sıcaklığına (25°C) gelmesi sağlanmalıdır.

4. Eğer flakon açılmamışsa ve çözelti kullanılmamışsa, tekrar buzdolabına koyulmalıdır (bkz. Bölüm 6.4)
5. Uygulamadan hemen önce, plastik kapağı çıkarın ve şırınga iğnesini üst contanın ortasından flakon içine sokarak uygun hacimde sıvıyı çekin. SPİNRAZA seyreltilmemelidir. Harici filtrelerin kullanımına gerek yoktur.
6. Enjektöre çekilen çözelti 6 saat içinde kullanılmazsa atılmalıdır.
7. Flakon içinde kalan kullanılmamış ürün atılmalı ve atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Biogen Turkey İlaç Ticaret Limited Şirketi
Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/524

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.11.2025
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ