1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spinraza™ 12 mg Injektionslösung.
Spinraza™ 28 mg Injektionslösung
Spinraza™ 50 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Spinraza 12 mg
Jede 5 ml-Durchstechflasche zum Einmalgebrauch enthält Nusinersen-Natrium, entsprechend 12 mg Nusinersen.
Ein Milliliter enthält 2,4 mg Nusinersen.

Spinraza 28 mg
Jede 5 ml-Durchstechflasche zum Einmalgebrauch enthält Nusinersen-Natrium, entsprechend 28 mg Nusinersen.
Ein Milliliter enthält 5,6 mg Nusinersen.

Spinraza 50 mg
Jede 5 ml-Durchstechflasche zum Einmalgebrauch enthält Nusinersen-Natrium, entsprechend 50 mg Nusinersen.
Ein Milliliter enthält 10 mg Nusinersen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare und farblose Lösung mit einem pH-Wert von ungefähr 7,2.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Spinraza sollte nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) hat.

Die Entscheidung zur Behandlung sollte sich auf eine individuelle Einschätzung des zu erwartenden Nutzens der Behandlung für den betroffenen Patienten durch einen Experten stützen und gegen die möglichen Risiken einer Behandlung mit Nusinersen abgewogen werden. Patienten mit ausgeprägter Hypotonie und Ateminsuffizienz bei der Geburt, bei denen Spinraza nicht untersucht wurde, werden wahrscheinlich aufgrund des schweren *Survival Motor Neuron* (SMN)-Protein-Mangels keinen klinisch bedeutsamen Nutzen von der Behandlung haben.

Dosierung

Es stehen zwei Dosierungsschemata zur Verfügung: ein niedrigdosiertes Schema mit 12 mg und ein hochdosiertes Schema mit 50/28 mg. Die Behandlung mit Spinraza sollte so früh wie möglich nach der Diagnose begonnen werden.

Niedrigdosiertes Schema
Dieses Schema wird mit einer Aufsättigungsdosis von 12 mg an Tag 0, 14, 28 und 63 begonnen. Anschließend wird eine Erhaltungsdosis von 12 mg einmal alle 4 Monate verabreicht.

Hochdosiertes Schema
Eine Aufsättigungsdosis von 50 mg sollte an Tag 0 und an Tag 14 verabreicht werden. Anschließend sollte eine Erhaltungsdosis von 28 mg einmal alle 4 Monate verabreicht werden.

Umstellung vom niedrigdosierten Schema auf das hochdosierte Schema
Patienten, die eine laufende Therapie mit Spinraza 12 mg erhalten, können mit einer Aufsättigungsdosis von 50 mg, die mindestens 4 Monate (+/– 14 Tage) nach Gabe der letzten 12-mg-Dosis verabreicht wird, auf das Dosierungsschema mit 50/28 mg umgestellt werden. Anschließend sollte alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis von 28 mg verabreicht werden.

Behandlungsdauer
Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem Erscheinungsbild des Patienten und seinem Ansprechen auf die Behandlung im jeweiligen Einzelfall abgewogen werden.

Ausgelassene oder verspätet verabreichte Dosen
Wenn eine Aufsättigungs- oder Erhaltungsdosis verspätet verabreicht oder ausgelassen wird, sollte Spinraza gemäß dem 12-mg-Dosierungsschema bzw. dem 50/28-mg-Dosierungsschema in Tabelle 1 und Tabelle 2 verabreicht werden.

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Nusinersen wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nusinersen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist nicht erwiesen und diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Leberfunktionsstörung
Nusinersen wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Nusinersen wird nicht über das Cytochrom-P450-Enzymsystem in der Leber metabolisiert und es ist daher unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Art der Anwendung

Spinraza ist zur intrathekalen Anwendung mittels Lumbalpunktion bestimmt.

Die Behandlung sollte nur durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben.

Spinraza wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert. Die Injektion darf nicht in Hautareale appliziert werden, die Anzeichen einer Infektion oder Entzündung zeigen. Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Spinraza eine der zu injizierenden Menge Spinraza entsprechende Menge Liquor beim Patienten zu entnehmen.

Zur Anwendung von Spinraza ist gegebenenfalls eine Sedierung erforderlich, wenn dies aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten angezeigt ist. Zur Überwachung der intrathekalen Applikation von Spinraza ist insbesondere bei jüngeren Patienten und Patienten mit Skoliose Ultraschall (oder andere bildgebende Verfahren) in Betracht zu ziehen; siehe Hinweise zur Anwendung in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Tabelle 1: Empfehlungen bei einer verspäteten oder ausgelassenen Dosis des 12-mg-Dosierungsschemas

Verspätete oder ausgelassene Dosis	**Zeitpunkt der Dosis-Gabe**
Aufsättigungsdosis	
• Die verspätete oder ausgelassene Dosis schnellstmöglich verabreichen, mit einem Abstand von mindestens 14 Tagen zwischen den Dosen; Behandlung fortsetzen, indem die nachfolgenden Dosen ab der letzten Dosis in den vorgeschriebenen Abständen verabreicht werden. Wenn z. B. die dritte Aufsättigungsdosis mit einer Verspätung von 30 Tagen an Tag 58 verabreicht wird (anstatt an Tag 28 wie im ursprünglichen Zeitplan), ist die vierte Aufsättigungsdosis 35 Tage später an Tag 93 (anstatt an Tag 63 wie im ursprünglichen Zeitplan) zu verabreichen, gefolgt von einer Erhaltungsdosis 4 Monate später.	
Erhaltungsdosis	**Zeitpunkt der Dosis-Gabe**
> 4 bis < 8 Monate seit der letzten Dosis	• Die verspätete Dosis schnellstmöglich verabreichen, dann • die nächste Erhaltungsdosis zum ursprünglich geplanten Datum verabreichen, solange diese zwei Dosen in einem Abstand von mindestens 14 Tagen verabreicht werden*;
≥ 8 bis < 16 Monate seit der letzten Dosis	• Die versäumte Dosis schnellstmöglich verabreichen und die darauffolgende Dosis 14 Tage später verabreichen*;
≥ 16 bis < 40 Monate seit der letzten Dosis	• Die ausgelassene Dosis schnellstmöglich und die darauffolgende Dosis 14 Tage später, gefolgt von einer dritten Dosis 14 Tage später, verabreichen*;
≥ 40 Monate seit der letzten Dosis	• Das gesamte Aufsättigungsschema in den vorgeschriebenen Abständen (Tage 0, 14, 28 und 63) verabreichen*;
* Im Anschluss an die oben genannten Empfehlungen ist 4 Monate nach der letzten Dosis eine Erhaltungsdosis zu verabreichen und alle 4 Monate zu wiederholen.	

Tabelle 2: Empfehlungen bei einer verspäteten oder ausgelassenen Dosis des 50/28-mg-mg-Dosierungsschemas

Verspätete oder ausgelassene Dosis	Zeitpunkt der Dosis-Gabe
Zweite Aufsättigungsdosis	
• Beträgt der Zeitraum seit Gabe der letzten Dosis weniger als 4,5 Monate, die ausgelassene 50-mg-Aufsättigungsdosis so bald wie möglich verabreichen; die 28-mg-Erhaltungsdosis zum ursprünglich geplanten Datum verabreichen, solange diese zwei Dosen in einem Abstand von mindestens 14 Tagen gegeben werden; danach alle 4 Monate eine Dosis von 28 mg verabreichen. • Beträgt der Zeitraum seit Gabe der letzten Dosis 4,5 Monate bis weniger als 8,5 Monate, die ausgelassene 50-mg-Aufsättigungsdosis so bald wie möglich verabreichen, gefolgt von der 28-mg-Erhaltungsdosis 14 Tage später; anschließend die nächste 28-mg-Erhaltungsdosis 4 Monate später verabreichen. • Beträgt der Zeitraum seit Gabe der letzten Dosis mehr als 8,5 Monate, das Dosierungsschema erneut beginnen.	
Erhaltungsdosis	
< 8 Monate seit der letzten Dosis	• Die ausgelassene Dosis so bald wie möglich verabreichen, dann • die nächste Erhaltungsdosis zum ursprünglich geplanten Datum verabreichen, solange diese zwei Dosen in einem Abstand von mindestens 14 Tagen gegeben werden, dann • die nächsten Erhaltungsdosen im Abstand von jeweils 4 Monaten verabreichen.
8 bis < 12 Monate seit der letzten Dosis	• Die verspätete Dosis so bald wie möglich verabreichen; dann • eine zusätzliche Erhaltungsdosis 14 Tage später verabreichen; dann • die nächsten Erhaltungsdosen im Abstand von jeweils 4 Monaten verabreichen.
≥ 12 Monate seit der letzten Dosis	• Das Dosierungsschema erneut beginnen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lumbalpunktions-Verfahren

Es besteht ein Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Lumbalpunktion (z. B. Arachnoiditis, Kopfschmerz, Rückenschmerzen, Erbrechen; siehe Abschnitt 4.8). Schwierigkeiten bei dieser Art der Anwendung können unter Umständen bei sehr jungen Patienten sowie bei Patienten mit Skoliose auftreten. Die Verwendung von Ultraschall oder anderen bildgebenden Verfahren kann zur Unterstützung der intrathekalen Anwendung von Spinraza je nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden. Bei Verdacht auf Arachnoiditis ist eine MRT durchzuführen, um das Vorliegen einer Arachnoiditis und das Ausmaß der Entzündung zu ermitteln. Beim Nachweis einer Arachnoiditis darf die Injektionsstelle erst wieder verwendet werden, wenn eine lokale Entzündung ausgeschlossen wurde.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Nach der Gabe von anderen subkutan oder intravenös angewendeten Antisense-Oligonukleotiden wurden Blutgerinnungsstörungen und Thrombozytopenie, einschließlich akuter schwerer Thrombozytopenie, beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird empfohlen, vor der Anwendung von Spinraza die Thrombozyten und die Blutgerinnung anhand von Labortests zu bestimmen.

Nierentoxizität

Nach Gabe anderer subkutan oder intravenös angewendeter Antisense-Oligonukleotide wurde eine Nierentoxizität beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird eine Urinuntersuchung auf Protein (vorzugsweise mit einer Probe des ersten Morgenurins) empfohlen. Bei einem anhaltend erhöhten Proteingehalt des Urins sollte eine weitere Abklärung erwogen werden.

Hydrozephalus

Nach Markteinführung wurde über das Auftreten eines kommunizierenden Hydrozephalus bei Patienten unter Behandlung mit 12 mg Nusinersen berichtet, der nicht mit einer Meningitis oder einer Blutung assoziiert war. Einigen Patienten wurde ein ventrikuloperitonealer Shunt implantiert. Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen ist eine Untersuchung auf einen Hydrozephalus in Betracht zu ziehen. Nutzen und Risiken einer Behandlung mit Nusinersen bei Patienten mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt sind derzeit nicht bekannt und die Beibehaltung der Therapie ist sorgfältig abzuwägen.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Kalium

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro 5 ml Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. *In vitro*-Studien deuteten darauf hin, dass Nusinersen keine Induktion oder Inhibition des CYP450-vermittelten Stoffwechsels bewirkt. *In vitro*-Studien deuten darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen mit Nusinersen durch kompetitive Plasmaproteinbindung oder eine kompetitive Wirkung auf oder Hemmung von Transportern gering ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nusinersen bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Nusinersen während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nusinersen/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Nusinersen verzichtet werden soll/die Behandlung mit Nusinersen zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In Toxizitätsstudien an Tieren wurden keine Effekte auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten über die potenziellen Effekte auf die Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nusinersen hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit der Anwendung von Nusinersen mittels Lumbalpunktion waren Kopfschmerzen, Erbrechen und Rückenschmerzen.

Erfahrungen mit der Anwendung des 12-mg-Dosierungsschemas

Die Sicherheit von Spinraza 12 mg wurde in zwei klinischen Phase-3-Studien an Säuglingen (CS3B) und Kindern (CS4) mit SMA sowie in einer Phase-2-Studie an Säuglingen und Kindern mit SMA (CS7) und in unverblindeten Studien an präsymptomatischen Säuglingen (CS5) mit genetisch diagnostizierter SMA und Säuglingen und Kindern mit SMA beurteilt. In Studie CS11 wurden Patienten im Säuglingsalter und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn eingeschlossen, darunter Pa-

tienten, die die Studien CS3B, CS4 und CS12 abgeschlossen hatten.
Insgesamt wurden 385 SMA-Patienten mit Spinraza in einer Dosis von 12 mg oder niedriger behandelt und die Gesamtdauer der Studienteilnahme reichte von 1 bis 3 940 Tagen (> 10 Jahre) (Median 2 388 Tage).

Erfahrungen mit der Anwendung des 50/28-mg-Dosierungsschemas

Die Sicherheit von Spinraza in der 50/28-mg-Dosis bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit SMA wurde in Studie SM203 und in Studie SM302 bei symptomatischen SMA-Patienten untersucht, deren Alter bei Gabe der ersten Dosis in der Studie zwischen14 Tagen und 65 Jahren lag.
Es wurden insgesamt 128 SMA-Patienten mit Spinraza 50 mg oder 28 mg behandelt und die Gesamtdauer der Studienteilnahme reichte von 13 bis 1 521 Tagen (> 4 Jahre) (Median 740,5 Tage).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsbeurteilung von Nusinersen basiert auf Daten von Patienten aus klinischen Studien und aus der Überwachung nach der Markteinführung. Die UAW im Zusammenhang mit der Anwendung von Nusinersen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die Bewertung der Nebenwirkungen basiert auf folgenden Häufigkeitsangaben:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 3

Nach der Markteinführung wurden Ereignisse eines kommunizierenden Hydrozephalus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Nusinersen mittels Lumbalpunktion beobachtet. Die meisten davon wurden innerhalb von 72 Stunden nach dem Eingriff gemeldet. Die Inzidenz und der Schweregrad dieser Ereignisse entsprachen den Ereignissen, die im Zusammenhang mit einer Lumbalpunktion zu erwarten sind. In den klinischen Studien mit Nusinersen wurden keine schwerwiegenden Komplikationen, wie schwerwiegende Infektionen, bei der Lumbalpunktion beobachtet.

Einige Nebenwirkungen, die häufig in Zusammenhang mit einer Lumbalpunktion auftreten (z. B. Kopfschmerz und Rückenschmerzen), konnten bei dem mit Nusinersen behandelten Säuglings-Kollektiv aufgrund der in dieser Altersgruppe begrenzten Möglichkeiten der Kommunikation nicht bewertet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen (siehe nachstehende Angaben).

Tabelle 3: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Spinraza

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Meningitis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit*	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen** Aseptische Meningitis Arachnoiditis	Sehr häufig Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen**	Sehr häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen**	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig

* z. B. Angioödem, Urtikaria und Ausschlag.
** Nebenwirkungen, die als mit der Lumbalpunktion in Zusammenhang stehend eingestuft wurden. Diese Nebenwirkungen können als Manifestationen eines Post-Lumbalpunktion-Syndroms betrachtet werden. Diese Nebenwirkungen wurden in CS4 (späterer Krankheitsbeginn der SMA) mit einer Inzidenz gemeldet, die bei mit Spinraza 12 mg behandelten Patienten (n = 84) um mindestens 5 % höher war als in der Scheininterventions-Gruppe.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

Belgien
Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
www.afmps.be
Abteilung Vigilanz:
Website: www.notifieruneffetindesirable.be
E-Mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung, die mit Nebenwirkungen verbunden waren, wurden in klinischen Studien nicht berichtet.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine unterstützende medizinische Behandlung durchgeführt und Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden; der klinische Zustand des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX07.

Wirkmechanismus

Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das den Anteil des Einschlusses von Exon 7 in die Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA)-Transkripte des *Survival Motor Neuron* 2 (SMN2) erhöht, indem es an eine intronische *Splice Silencing Site* (ISS-N1) im Intron 7 auf der Prä-Messenger-Ribonukleinsäure (prä-mRNA) von SMN2 bindet. Durch diese Bindung verdrängt das ASO die Spleißfaktoren, welche normalerweise das Spleißen unterdrücken. Die Verdrängung dieser Faktoren führt zu einer Retention des Exon 7 in der SMN2-mRNA, die dann bei Bildung der SMN2-mRNA in ein funktionelles SMN-Protein voller Länge translatiert werden kann.

SMA ist eine progressive neuromuskuläre Erkrankung, die auf Mutationen des Chromosoms 5q im SMN1-Gen zurückzuführen ist. Ein zweites Gen, SMN2, das in der Nähe von SMN1 lokalisiert ist, ist für die Bildung einer geringen Menge von SMN-Protein verantwortlich. SMA ist ein klinisches Krankheitsspektrum und der Schweregrad der Erkrankung hängt davon ab, wie niedrig die Anzahl an SMN2-Gen-Kopien und wie jung der Patient bei Symptombeginn ist.

Neurofilament-Leichtketten (NfL) im Plasma

Die Plasmawerte der Neurofilament-Leichtketten (NfL), ein im Blut vorkommender Marker für axonale Schädigungen, wurden zu Studienbeginn und zu mehreren Zeitpunkten während der Studie SM203 gemessen, die das 50/28-mg-Dosierungsschema bei Patienten mit der infantilen

Form und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn der SMA untersuchte.

Die NfL-Plasmawerte sanken in der 50/28-mg-Gruppe schneller als in der 12-mg-Gruppe, mit einer Verringerung um 88 % gegenüber dem Ausgangswert bis zu Tag 64 in der 50/28-mg-Gruppe im Vergleich zu einer Verringerung um 77 % in der 12-mg-Gruppe (Differenz der geometrischen Mittelwerte für die 50/28-mg-Gruppe gegenüber der 12-mg-Gruppe: 49 %; p = 0,0035) (Abbildung 1).

Siehe Abbildung 1

In ähnlicher Weise kam es bei therapienaiven Patienten mit späterem Krankheitsbeginn der SMA zu einer Verringerung der NfL-Plasmawerte um 62 % gegenüber dem Ausgangswert bis zu Tag 64 in der 50/28-mg-Gruppe im Vergleich zu einer Verringerung um 34 % in der 12-mg-Gruppe (Differenz der geometrischen Mittelwerte für die 50/28-mg-Gruppe gegenüber der 12-mg-Gruppe: 42 %; p = 0,0047).

Immunogenität

Das Auftreten von Antikörpern gegen das Arzneimittel (ADA) schien die Plasmaclearance von Spinraza zu verringern. Unter den Spinraza-Dosierungsschemata 12 mg und 50/28 mg war kein erkennbarer Einfluss der ADA auf die NfL-Plasmawerte oder auf klinische Funktionsparameter zu beobachten. Die ADA hatten keinen Einfluss auf die Sicherheit, wie die Bestimmung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE), einschließlich Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion und Angioödem, zeigte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Symptomatische Patienten, die mit Spinraza 50/28 mg behandelt wurden

Die Studie SM203 Teil B war eine randomisierte, doppelblinde Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von 50/28 mg Nusinersen bei therapienaiven Patienten mit der infantilen Form der Erkrankung und mit späterem Krankheitsbeginn. Teil B war darauf ausgelegt, die Wirksamkeit bei Patienten mit der infantilen Form in der 50/28-mg-Gruppe im Vergleich zu einer vorab festgelegten, gematchten Scheininterventionsgruppe aus Studie CS3B zu bewerten. Das 12-mg-Dosierungsschema in Studie SM203 Teil B lieferte unterstützende Belege, aber die Studie war nicht ausreichend gepowert, um statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den Patienten festzustellen, die zu der Gruppe mit 50/28 mg bzw. der Gruppe mit 12 mg Nusinersen randomisiert waren. Teil C war eine offene Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Erwachsenen mit der infantilen Form oder späterem Krankheitsbeginn der SMA, die von dem 12-mg- auf das 50/28-mg-Dosierungsschema umgestellt wurden.

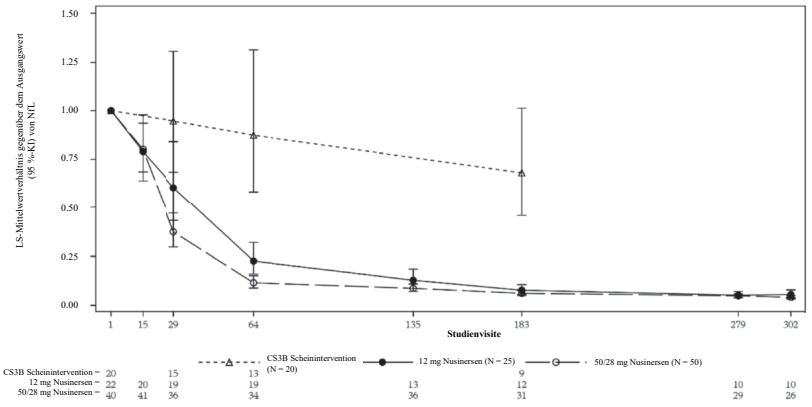
Infantile Form

In der Studie SM203 Teil B wurden Patienten mit der infantilen Form der SMA (2 *SMN2*-Kopien; Symptombeginn vor dem 6. Lebensmonat) im Verhältnis 2 : 1 zu einer Behandlung mit dem 50/28-mg- Schema oder dem 12-mg-Schema randomisiert. Vorab festgelegte Analysen matchten 20 von 37 Patienten in der Scheininterventionsgruppe von Studie CS3B auf der Grundlage von Ähnlichkeiten sowohl hinsichtlich der Dauer der Erkrankung zu Studienbeginn als auch hinsichtlich der CHOP-INTEND-Punktzahl (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*). Der primäre Endpunkt war die Veränderung der CHOP-INTEND-Punktzahl an Tag 183 bei Patienten mit der infantilen Form in der 50/28-mg-Gruppe im Vergleich zu dieser gematchten Scheininterventionsgruppe aus Studie CS3B.

In der Kohorte mit der infantilen Form in Studie SM203 wurden die Teilnehmer bei der Randomisierung nach Alter stratifiziert, um ausgewogene 50/28-mg- und 12-mg-Gruppen zu bilden. Die wichtigsten demografischen Ausgangsmerkmale (Alter bei der ersten Dosis, Alter bei der Screening-Untersuchung, Alter bei Symptombeginn, Zahl der *SMN2*-Kopien und motorische Funktion zu Studienbeginn) waren zwischen der 50/28-mg-Gruppe, der 12-mg-Gruppe und der gematchten Scheininterventionsgruppe ausgewogen. Im Vergleich zur Population mit der infantilen Form in Studie CS3B zeigten die in die Studie SM203 aufgenommenen Patienten eine raschere Progression und befanden sich in einem fortgeschritteneren Erkrankungsstadium. Diese Patienten hatten eine kürzere Krankheitsdauer (Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Screening) und niedrigere CHOP-INTEND-Ausgangspunktzahlen. Ein vorab festgelegtes Matching mit einer Untergruppe der Scheininterventions-Kontrollgruppe in Studie CS3B trug dazu bei, dieses Ungleichgewicht teilweise auszugleichen. Dennoch blieb die mittlere (SD) Krankheitsdauer zu Studienbeginn in den Gruppen mit 50/28 mg und 12 mg im Vergleich zu der gematchten Scheininterventionsgruppe von Studie CS3B kürzer und die CHOP-INTEND-Punktzahl zu Studienbeginn blieb niedriger (Tabelle 4). Andere wichtige demografische Merkmale zu Studienbeginn (Alter bei der ersten Dosis, Alter bei der Screening-Untersuchung, Alter bei Symptombeginn, Zahl der *SMN2*-Kopien und motorische Funktion zu Studienbeginn) waren zwischen der 50/28-mg-Gruppe, der 12-mg-Gruppe und der gematchten Scheininterventionsgruppe ausgeglichen.

Siehe Tabelle 4

Abbildung 1: Studie SM203 Teil B LS-Mittelwertverhältnis der Plasma-NfL bei der infantilen Form der SMA gegenüber dem Ausgangswert (95 %-KI) nach Studienvisite gemäß ANCOVA-Analyse unter Verwendung von MI: ITT, gematchte Scheininterventionsgruppe



Tag 64 ist der sekundäre Endpunkt für den Vergleich von 12 mg mit 50/28 mg.
Tag 183 ist der sekundäre Endpunkt für den Vergleich der gematchten Scheinintervention mit 50/28 mg.

Tabelle 4: Ausgangsmerkmale der Patienten in Studie SM203 Teil B

Patientenmerkmale	Spinraza 50/28 mg (n = 50)	Spinraza 12 mg (n = 25)	Gematchte Scheininterventionsgruppe von CS3B (n = 20)
Medianes (Bereich) Alter bei der ersten Dosis (Wochen) zu Studienbeginn	18,4 (2 bis 33)	15,9 (3 bis 31)	22,2 (4 bis 34)
Mittleres (SD) Alter bei Symptombeginn (Wochen) zu Studienbeginn	7,5 (5,26)	5,8 (4,44)	8,8 (5,11)
Mittlere (SD) Krankheitsdauer (Zeit von Symptombeginn bis zum Screening) (Wochen) zu Studienbeginn	9,6 (5,29)	9,2 (6,11)	11,1 (4,92)
Mittlerer (SD) CHOP-INTEND-Score (Punktzahl) zu Studienbeginn	20,9 (10,23)	19,9 (9,63)	23,6 (5,84)

Der primäre Endpunkt, die mittlere Veränderung der CHOP-INTEND-Punktzahl vom Ausgangswert bis Tag 183, war in der 50/28-mg-Gruppe (Verbesserung um 15,1 Punkte) statistisch signifikant größer als in der gematchten Scheininterventionsgruppe (Verschlechterung um 11,1 Punkte) (LS-Mittelwertdifferenz: 26,19 Punkte [95 %-KI: 20,7; 31,7] p < 0,0001).

Die Veränderung der CHOP-INTEND-Punktzahl vom Ausgangswert bis Tag 302 war in der 50/28-mg-Gruppe numerisch größer als in der 12-mg-Gruppe, basierend auf der Rangdifferenz, aber dieser Unterschied war auf der Grundlage des *Joint Rank Tests* (JRT) nicht statistisch signifikant (LS-Mittelwertdifferenz der Ränge (1,00 (95 %-KI: –9,290; 11,299); JRT p = 0,8484). Die LS-Mittelwertänderung vom Ausgangswert bis Tag 302 basierend auf der ANCOVA mit MI war in der 12-mg-Gruppe numerisch größer: 50/28-mg-Gruppe (Verbesserung um 19,6 Punkte), 12-mg-Gruppe (Verbesserung um 21,6 Punkte; [95 %-KI; 16,5; 22,8]) (LS-Mittelwertdifferenz –1,94 [7,77; 3,88]).

In einer ergänzenden Analyse, ähnlich dem primären Endpunkt der Studie CS3B, erfüllten 60 % der Patienten in der 50/28-mg-Gruppe und 44 % der Patienten in der 12-mg-Gruppe die Definition eines Responders gemäß HINE Abschnitt 2 (HINE-2) an Tag 302. Die Veränderung der motorischen Meilensteine gemäß HINE-2 vom Ausgangswert bis Tag 302 war in der 50/28-mg-Gruppe (Verbesserung um 5,9 Punkte) numerisch größer als in der 12-mg-Gruppe (Verbesserung um 5,3 Punkte) (LS-Mittelwertdifferenz 0,58 (1,89; 3,04)), aber diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Im Vergleich zur Scheininterventionsgruppe erfüllte ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten in der 50/28-mg-Gruppe an Tag 183 die Responder-Definition gemäß HINE Abschnitt 2 (HINE-2) (58 % gegenüber 0 %; p < 0,0001) (Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5

Die 50/28-mg-Gruppe verzeichnete eine Verringerung um 29,9 % gegenüber der 12-mg-Gruppe (p = 0,2775) und eine nominell statistisch signifikante Verringerung des Risikos für Tod oder dauerhafte Beatmung um 68 % gegenüber der gematchten Scheininterventionsgruppe (p = 0,0006). Die mediane Zeit bis zum Tod oder bis zu einer dauerhaften Beatmung wurde in der 50/28-mg-Gruppe nicht erreicht; sie betrug in der 12-mg-Gruppe 24,7 Wochen und in der gematchten Scheininterventionsgruppe 19,1 Wochen. Ähnliche Beobachtungen wurden für das Gesamtüberleben gemacht (Abbildung 2).

Siehe Abbildung 2

Späterer Krankheitsbeginn

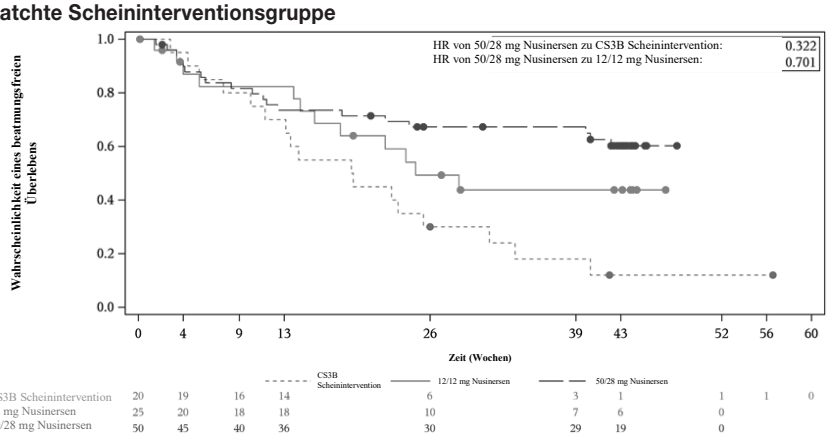
Die Studie SM203 Teil B schloss 24 Patienten mit späterem Krankheitsbeginn der SMA ein (die Mehrheit mit 3 *SMN2*-Kopien; Symptombeginn nach dem 6. Lebensmonat), die im Verhältnis 2 : 1 zu einer Behandlung mit entweder dem 50/28-mg-Dosierungsschema (n = 16) oder dem 12-mg-Dosierungsschema (n = 8) randomisiert

Tabelle 5: Motorische Ergebnisse in der 50/28-mg-Gruppe im Vergleich zur 12-mg-Gruppe und in der 50/28-mg-Gruppe im Vergleich zur gematchten Scheininterventionsgruppe – Studie SM203 Teil B infantile Form

Wirksamkeits-parameter	Spinraza 50/28-mg-Gruppe (n = 50)	Gematchte Schein-interventionsgruppe von Studie CS3B (n = 20)	Unterschiede zwischen den Gruppen (95 %-KI)
CHOP INTEND			
LS-Mittelwert (95 %-KI) des Ranking-Scores für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bis Tag 183	42,9 (38,7; 47,2)	16,9 (10,1; 23,7)	26,06 (17,94; 34,17) p < 0,0001[3]
LS-Mittelwert der Veränderung (95 %-KI) vom Ausgangswert bis Tag 183[1,2]	15,1 (12,4; 17,8)	–11,1 (–15,9; –6,2)	26,1 (20,7; 31,7)[2]
HINE-2-Responder[5]			
Anteil Patienten, welche die Responder-Kriterien in Bezug auf das Erreichen von motorischen Meilensteinen bis Tag 183 erfüllten	29 (58 %)	0 (0 %)	58 % (39,5; 71,8)[4] p < 0,0001
HINE-2-Gesamtscore			
LS-Mittelwert (95 %-KI) des Ranking-Scores für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bis Tag 183	43,1 (39,0; 47,2)	16,5 (9,9; 23,0)	26,67 (18,81; 35,53) p < 0,0001[3]
LS-Mittelwert der Veränderung (95 %-KI) vom Ausgangswert bis Tag 183 des HINE-2-Gesamtscores[1,2]	3,7 (3,0; 4,4)	–0,2 (–1,5; 1,0)	3,94 (2,46; 5,42)[2]

1 Unter Anwendung von ANCOVA und multipler Imputation
2 Differenz der LS-Mittelwerte
3 *Joint Rank Test*
4 Exakter Test nach Fischer
5 Definition von Responder: ≥ 2 Punkte Anstieg [oder maximale Punktzahl] in der Fähigkeit zu treten oder ≥ 1 Punkt Anstieg bei den motorischen Meilensteinen Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen und eine Verbesserung in mehr Kategorien motorischer Meilensteine als eine Verschlechterung, definiert als Responder für diese primäre Analyse.

Abbildung 2 Teil B: Infantile Form der SMA: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Tod oder bis zu einer dauerhaften Beatmung (EAC-beurteilte Ereignisse): ITT, gematchte Scheininterventionsgruppe



wurden. Die Analysen wurden vorab festgelegt, um das 50/28-mg-Schema mit der entsprechenden Scheinintervention aus der CS4-Studiengruppe zu vergleichen. Die Analysen waren nicht darauf ausgelegt, signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Die demografischen Ausgangsmerkmale der 50/28-mg-Gruppe, der gematchten Behandlungsgruppe und der gematchten Scheininterventionsgruppe waren mit Ausnahme des Alters bei der ersten Dosis im Allgemeinen ausgewogen. Das mittlere (SD) Alter bei der ersten Dosis betrug

6,1 (3,0) Jahre in der 50/28-mg-Gruppe, 5,7 (3,0) Jahre in der 12-mg-Gruppe und 5,13 (1,8) Jahre in der gematchten Scheininterventionsgruppe.

Die Veränderung der HFMSE-Punktzahl (LS-Mittelwert [95 %-KI]) vom Ausgangswert bis Tag 302 war in der 50/28-mg-Gruppe (3,3 [1,5; 5,0]) numerisch größer als in der 12-mg-Gruppe (2,6 [0,2; 5,1]) (LS-Mittelwertdifferenz: 0,63 (–2,5; 3,8; p = 0,70). Die Veränderung der HFMSE-Punktzahl vom Ausgangswert bis Tag 279 war in der 50/28-mg-Gruppe ebenfalls numerisch größer als in der gematchten Scheininterventionsgruppe aus der Studie CS4 (LS-Mittelwertdifferenz: 3,2 (0,2; 6,2); p = 0,037).

Die Veränderung der RULM-Punktzahl (*Revised Upper Limb Module*) vom Ausgangswert bis Tag 302 (LS-Mittelwert [95 %-KI]) war in der 50/28-mg-Gruppe (2,5 [0,7; 4,2]) numerisch größer als in der 12-mg-Gruppe (1,8 [–0,8; 4,4]), aber der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,66). Die Veränderung der RULM-Punktzahl vom Ausgangswert bis Tag 279 war in der 50/28-mg-Gruppe ebenfalls numerisch größer als in der gematchten Scheininterventionsgruppe aus Studie CS4 (LS-Mittelwertdifferenz: 1,7 (–0,2; 3,5); p = 0,076).

Studie SM203 Teil C war eine offene Kohortenstudie, an der 40 Patienten im Alter von 4 bis 65 Jahren mit 1 bis 4 *SMN2*-Kopien teilnahmen, die vom 12-mg-Schema auf das 50/28-mg-Schema umgestellt worden waren. Die Patienten erhielten eine Dosis von 50 mg, gefolgt von zwei Erhaltungsdosen von 28 mg (im Abstand von 4 Monaten).

Zwei Patienten (5 %) hatten die infantile Form der Erkrankung und 38 (95 %) Patienten die Form mit späterem Krankheitsbeginn. Sechzehn Patienten waren zum Zeitpunkt der 50-mg-Aufsättigungsdosis jünger als 18 Jahre und 24 Patienten waren älter als 18 Jahre. Das mediane Alter (Bereich) bei Auftreten der SMA-Symptome betrug 24 (4 bis 192) Monate. Die mediane Dauer (Bereich) der Spinraza-Therapie mit dem 12-mg-Schema betrug 3,9 Jahre (1, 5). Einundzwanzig Patienten (53 %) konnten zu Beginn der Studie 15 Schritte selbstständig gehen.

Die Teilnehmer zeigten eine mittlere Verbesserung des HFMSE-Scores um 1,8 Punkte [SD 3,99] vom Ausgangswert bis Tag 302, mit einer mittleren Verbesserung um 2,3 Punkte [SD 3,95] in der Subgruppe der Erwachsenen (n = 24). Insgesamt zeigten 53 % der Patienten (n = 38) einen Anstieg der HFMSE-Punktzahl vom Ausgangswert bis Tag 302.

Im RULM zeigten die Teilnehmer eine durchschnittliche Verbesserung von 1,2 Punkten [SD 2,14] vom Ausgangswert bis Tag 302, mit einer Verbesserung von 0,9 Punkten [SD 1,89] in der Subgruppe der Erwachsenen. Von denjenigen, bei denen eine Verbesserung möglich war (zu Studienbeginn eine Punktzahl unter dem maximal möglichen Wert; n = 26), verzeichneten 62 % einen Anstieg der RULM-Punktzahl von Studienbeginn bis Tag 302.

Symptomatische Patienten, die mit Spinraza 12 mg behandelt wurden

Infantile Form

Die Studie CS3B (ENDEAR) war eine randomisierte Doppelblindstudie der Phase 3 mit einer Kontrollgruppe mit Scheinintervention, die an 121 symptomatischen Säuglingen im Alter von ≤ 7 Monaten mit der Diagnose SMA (Symptombeginn vor dem 6. Lebensmonat) durchgeführt wurde. Die Studie CS3B war so konzipiert, dass die Wirkung von Spinraza auf die motorische Funktion und das Überleben bewertet werden konnte. Die Patienten wurden im Verhältnis von 2 : 1 entweder Spinraza 12 mg (gemäß dem genehmigten Dosierungsschema) oder der Kontrollgruppe mit Scheinintervention zufällig zugewiesen; die Behandlungsdauer betrug 6 bis 442 Tage.

Das mediane Alter bei Beginn der klinischen Anzeichen und Symptome der SMA betrug 6,5 Wochen bei den mit Spinraza 12 mg behandelten Patienten bzw. 8 Wochen bei den Kontrollpatienten mit Scheinintervention; 99 % der Patienten besaßen 2 Kopien des SMN2-Gens und waren daher am wahrscheinlichsten von der Entwicklung einer SMA Typ I betroffen. Das mediane Alter der Patienten bei der ersten Dosis betrug 164,5 Tage bei den Patienten mit Verumbehandlung und 205 Tage bei den Kontrollpatienten mit Scheinintervention. Die Krankheitsmerkmale zu Beginn der Studie (Baseline) der Patienten in der mit Spinraza 12 mg behandelten Gruppe und in der Kontrollgruppe mit Scheinintervention waren im Großen und Ganzen vergleichbar, außer dass unter den mit Spinraza 12 mg behandelten Patienten zu Studienbeginn ein prozentual größerer Anteil mit paradoxer Atmung (89 % vs. 66 %), Pneumonie oder respiratorischen Symptomen (35 % vs. 22 %), Schluckbeschwerden oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme (51 % vs. 29 %) und Erfordernis von Beatmung (26 % vs. 15 %) vertreten war als unter den Patienten in der Kontrollgruppe mit Scheinintervention.

Zum Zeitpunkt der Abschlussanalyse erreichte ein statistisch signifikant größerer Prozentsatz an Patienten in der Spinraza-12-mg-Gruppe (51 %) die Definition eines Responders mit motorischem Meilenstein als in der Kontrollgruppe mit Scheinintervention (0 %) (p < 0,0001). Die Zeit bis zum Tod oder bis zur permanenten Beatmung (≥ 16 Stunden Beatmung/Tag kontinuierlich für > 21 Tage ohne akutes reversibles Ereignis oder Tracheostomie) wurde als primärer Endpunkt festgelegt. Bei den Patienten in der Spinraza-12-mg-Gruppe wurden im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit Scheinintervention ein statistisch signifikanter Einfluss auf das ereignisfreie Überleben, das Gesamtüberleben, den Anteil Patienten, welche die Definition eines Responders mit motorischem Meilenstein erreichten, und den Prozentsatz an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert der CHOP-INTEND-Punktzahl beobachtet (Tabelle 6).

Im Wirksamkeitskollektiv benötigten 18 Patienten (25 %) in der Spinraza-12-mg-Gruppe und 12 Patienten (32 %) in der Kontrollgruppe mit Scheinintervention eine permanente Beatmung. Von diesen Patienten erfüllten 6 (33 %) in der Spinraza-12-mg-Gruppe und 0 (0 %) in der Kontrollgruppe mit Scheinintervention die im Prüfplan definierten Kriterien eines Responders mit motorischem Meilenstein.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 7

Das Ausmaß der Verbesserung auf der CHOP-INTEND-Skala ist in Abbildung 3 dargestellt (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für jeden Patienten).

Siehe Abbildung 3 auf Seite 8

Um eine langfristige Nachuntersuchung (Follow-up) dieser Patienten zu ermöglichen, wurden am Ende der Studie CS3B 89 Patienten (Spinraza: n = 65; Scheinintervention: n = 24) in Studie CS11 (SHINE) aufgenommen. Studie CS11 ist eine unverblindete Verlängerungsstudie für SMA-Patienten, die zuvor an anderen klinischen Studien mit Spinraza teilgenommen hatten. Die Patienten, die in Studie CS3B zu Spinraza randomisiert wurden, einschließlich der Verlängerung der Behandlung mit Spinraza in Studie CS11, erhielten die Medikation für eine Dauer von 6 bis 3 043 Tagen (Median 2 443 Tage). Die Patienten, die in Studie CS3B zur Scheinintervention randomisiert wurden und in Studie CS11 eine Behandlung mit Spinraza begannen, erhielten die Medikation für eine Dauer von 65 bis 2 520 Tagen (Median 2 090 Tage).

Es wurden Verbesserungen der motorischen Funktion bei Patienten festgestellt, die ihre Behandlung mit Spinraza nach Studie CS3B fortsetzten, sowie bei Patienten, die in Studie CS11 erstmals Spinraza erhielten (Abbildung 5); dabei wurde der größte Nutzen bei Patienten mit früherem Behandlungsbeginn beobachtet. Die Mehrheit der Patienten war nach Beginn der Spinraza-Behandlung, entweder in Studie CS3B oder in Studie CS11, bei der letzten Studienvisite am Leben.

Patienten, die in Studie CS3B eine Behandlung mit Spinraza begannen, hatten ein medianes Alter von 5,5 Monaten (Bereich 1,7 bis 14,9 Monate). Vom Beginn der Spinraza-Behandlung, einschließlich der Verlängerung der Behandlung in Studie CS11, betrug die mediane Zeit bis zum Tod oder zur permanenten Beatmung 1,4 Jahre. Am Ende von Studie CS11 waren 60 von 81 Patienten (74 %) am Leben und 41 von 81 Patienten (51 %) waren am Leben, ohne die Definition von permanenter Beatmung in Studie CS11 zu erfüllen. Die mittlere Gesamtpunktzahl des motorischen Meilensteins HINE-2 erhöhte sich um 5,3 Punkte (SD 4,6; n = 52) und die CHOP-INTEND-Punktzahl erhöhte sich um 18,4 Punkte (SD 14,7; n = 38) vom Beginn der Spinraza-Behandlung bis zur Nachuntersuchungsvisite an Tag 394 bzw. 2 198.

Patienten, die in Studie CS3B zur Scheinintervention randomisiert wurden und in Studie CS11 eine Behandlung mit Spinraza begannen, hatten ein medianes Alter von 17,8 Monaten (Bereich 10,1 bis 23,0 Monate). Vor dem Beginn der Spinraza-Behandlung erfüllten 12 von 24 Patienten

Tabelle 6: Primäre und sekundäre Endpunkte bei der Abschlussanalyse – Studie CS3B

Wirksamkeitsparameter	Mit Spinraza 12 mg behandelte Patienten	Patienten mit Scheinintervention
Überleben		
Ereignisfreies Überleben[2] Anzahl der Patienten, die verstarben oder permanent beatmet werden mussten	31 (39 %)	28 (68 %)
Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert[6]	0,53 (0,32; 0,89) p = 0,0046	
Gesamtüberleben[2] Anzahl verstorbener Patienten	13 (16 %)	16 (39 %)
Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert[6]	0,37 (0,18; 0,77) p = 0,0041	
Motorische Funktion		
Motorische Meilensteine[3] Anteil an Patienten, welche die vorab festgelegten Kriterien für Responder mit motorischen Meilensteinen erreichten (HINE Abschnitt 2)[4,5]	37 (51 %)[1] p < 0,0001	0 (0 %)
Anteil am Tag 183	41 %	5 %
Anteil am Tag 302	45 %	0 %
Anteil am Tag 394	54 %	0 %
Anteil mit Verbesserung der Gesamtpunktzahl motorische Meilensteine	49 (67 %)	5 (14 %)
Anteil mit Verschlechterung der Gesamtpunktzahl motorische Meilensteine	1 (1 %)	8 (22 %)
CHOP INTEND[3] Anteil mit einer Verbesserung um 4 Punkte	52 (71 %) p < 0,0001	1 (3 %)
Anteil mit einer Verschlechterung um 4 Punkte	2 (3 %)	17 (46 %)
Anteil mit jeglicher Verbesserung	53 (73 %)	1 (3 %)
Anteil mit jeglicher Verschlechterung	5 (7 %)	18 (49 %)

[1] CS3B wurde nach einer positiven statistischen Analyse des primären Endpunktes bei der Zwischenanalyse beendet (ein statistisch signifikant größerer Prozentsatz von Patienten in der Spinraza-12-mg-Gruppe (41 %) erfüllte die Definition eines Responders mit motorischem Meilenstein als in der Kontrollgruppe mit Scheinintervention (0 %) (p < 0,0001).

[2] Zum Zeitpunkt der Abschlussanalyse wurden das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben anhand des *Intent-to-Treat*-Kollektivs ausgewertet (ITT: Spinraza 12 mg n = 80, Kontrolle mit Scheinintervention n = 41).

[3] Zum Zeitpunkt der Abschlussanalyse wurden Analysen von CHOP INTEND und der motorischen Meilensteine anhand des Wirksamkeitskollektivs vorgenommen (Spinraza 12 mg n = 73, Kontrolle mit Scheinintervention n = 37).

[4] Bewertung bei Studienvisite am Tag 183, Tag 302 oder Tag 394 der Studie, je nachdem was der jeweils späteste Erhebungszeitpunkt war.

[5] Nach der *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE) Abschnitt 2: Verbesserung um ≥ 2 Punkte [oder Höchstpunktzahl] für die Fähigkeit zu strampeln ODER Verbesserung der motorischen Meilensteine Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen um ≥ 1 Punkt UND Verbesserungen in mehr Kategorien von motorischen Meilensteinen als Verschlechterungen, definiert als Responder in dieser primären Analyse.

[6] Basierend auf einem nach Krankheitsdauer stratifizierten Log-Rank-Test.

(50 %) die Definition der permanenten Beatmung in Studie CS11. Die mediane Zeit bis zum Tod bzw. zur permanenten Beatmung betrug 2,76 Jahre nach Beginn der Spinraza-Behandlung in Studie CS11. Am Ende von Studie CS11 waren 19 von 24 Patienten (79 %) am Leben und 6 von 12 Patienten (50 %) waren ohne permanente Beatmung am Leben. Eine Verbesserung der mittleren Gesamtpunktzahl der motorischen Meilensteine um 1,4 Punkte (SD 1,8; n = 12) und der CHOP-INTEND-Punktzahl um 11,5 Punkte (SD 12,2; n = 10) vom Ausgangswert in Studie CS11 bis zur Nachuntersuchungsvisite an Tag 394 bzw. 2 198 wurde beobachtet.

Diese Ergebnisse werden von einer offenen Phase-2-Studie unterstützt, die an symptomatischen Patienten mit SMA-Diagnose durchgeführt wurde (CS3A). Das mediane Lebensalter bei Beginn der klinischen Anzeichen und Symptome betrug 56 Tage und die Patienten wiesen entweder 2 Kopien des SMN2-Gens auf (n = 17) oder 3 Kopien dieses Gens (n = 2) (zu 1 Patient liegen keine Angaben über die Anzahl der SMN2-Gen-Kopien vor). Bei den Patienten in dieser Studie wurde die Möglichkeit, dass sie eine SMA Typ I entwickeln, als sehr wahrscheinlich eingestuft. Das mediane Lebensalter bei der ersten Dosis betrug 162 Tage.

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit Verbesserungen in einer oder mehreren Kategorien von motorischen Meilensteinen (gemäß HINE Abschnitt 2: Verbesserung um ≥ 2 Punkte [oder Höchstpunktzahl] für die Fähigkeit zu strampeln oder spontanes Greifen oder Verbesserung der motorischen Meilensteine Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen um ≥ 1 Punkt). In der Studie hatten zwölf von 20 Patienten (60 %) den primären Endpunkt mit einer Verbesserung beim Mittelwert der im Zeitverlauf erzielten motorischen Meilensteine erreicht. Eine Verbesserung der mittleren CHOP-INTEND-Punktzahl wurde vom Ausgangswert bis Tag 1072 im Zeitverlauf beobachtet (mittlere Veränderung 21,30). Insgesamt erreichten 11 von 20 Patienten (55 %) den Endpunkt einer Verbesserung der CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl um ≥ 4 Punkte bis zur letzten Studienvisite für die Studie. Bei der letzten Visite waren von den 20 eingeschlossenen Studienteilnehmern 11 Patienten (55 %) am Leben und benötigten keine permanente Beatmung. Vier Patienten erfüllten die Kriterien der permanenten Beatmung und fünf Patienten verstarben während der Studie.

Späterer Krankheitsbeginn

Die Studie CS4 (CHERISH) war eine randomisierte Doppelblindstudie der Phase 3 mit einer Kontrollgruppe mit Scheinintervention, die an 126 symptomatischen Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (Symptombeginn nach dem 6. Lebensmonat) durchgeführt wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 entweder Spinraza 12 mg (mit 3 Aufsättigungsdosen sowie Erhaltungsdosen alle 6 Monate) oder der Kontrollgruppe mit Scheinintervention zufällig zugewiesen; die Behandlungsdauer betrug 324 bis 482 Tage. Das mediane Lebensalter beim Screening lag bei 3 Jahren und das mediane Alter bei Beginn der klinischen Anzeichen und Symptome der SMA bei 11 Monaten. Die Mehrheit der Patienten (88 %) besitzt 3 Kopien des SMN2-Gens (8 % haben 2 Kopien, 2 % haben 4 Kopien und bei 2 % liegen keine Angaben über die Anzahl der Kopien vor). Zu Studienbeginn (Baseline) hatten die Patienten eine mittlere HFMSE-Punktzahl (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*) von 21,6 und eine mittlere RULM-Punktzahl (*Revised Upper Limb Module*) von 19,1. Alle Patienten hatten freies Sitzen, aber kein Patient freies Gehen erreicht. Bei den Patienten in dieser Studie wurde die Möglichkeit, dass sie eine SMA Typ II oder III entwickeln, als sehr wahrscheinlich eingestuft. Die Krankheitsmerkmale zu Beginn der Studie (Baseline) waren im Allgemeinen vergleichbar, außer dass der Anteil an Patienten, welche bereits einmal die Fähigkeit frei zu stehen (13 % der Patienten in der Spinraza-12 mg-Gruppe und 29 % in der Gruppe mit Scheinintervention) oder mit Unterstützung zu gehen (24 % der Patienten in der Spinraza-12-mg-Gruppe und 33 % in

der Gruppe mit Scheinintervention) erreicht hatten, ungleich verteilt war.

Bei der Abschlussanalyse wurde in der Spinraza-12-mg-Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der HFMSE-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert bis Monat 15 im Vergleich zur Scheininterventions-Gruppe festgestellt (Tabelle 7, Abbildung 4). Die Analyse wurde am ITT-Kollektiv durchgeführt (Spinraza 12 mg: n = 84; Scheinintervention: n = 42). Bei Patienten, bei denen keine Studienvisite in Monat 15 durchgeführt wurde, wurden die HFMSE-Daten nach Baseline nach dem Verfahren der multiplen Imputation berechnet. Eine Analyse der Untergruppe von Patienten im ITT-Kollektiv, von denen Beobachtungswerte für Monat 15 vorlagen, zeigte einheitliche, statistisch signifikante Ergebnisse. Von den Patienten, für die Beobachtungswerte von Monat 15 vorlagen, zeigte ein höherer Anteil der mit Spinraza 12 mg behandelten Patienten eine Verbesserung der HFMSE-Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Scheininterventions-Gruppe (73 % versus 41 %) und ein geringerer Anteil von mit Spinraza 12 mg behandelten Patienten hatte eine Verschlechterung (23 % versus 44 %) im Vergleich zur Scheininterventions-Gruppe. Die sekundären Endpunkte, einschließlich Funktionsmessungen und das Erreichen von motorischen Meilensteinen gemäß WHO wurden formal statistisch ausgewertet und sind in Tabelle 7 dargestellt.

Die Einleitung der Behandlung zu einem früheren Zeitpunkt nach Symptombeginn führte zu einer früheren und ausgeprägteren Verbesserung der motorischen Funktion als bei späterem Behandlungsbeginn. Jedoch zeigte sich bei beiden Gruppen ein Nutzen gegenüber der Scheinintervention.

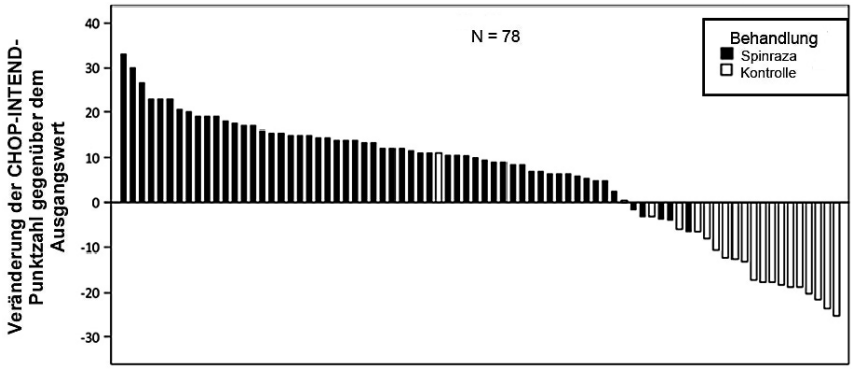
Siehe Tabelle 7 und Abbildung 4 auf Seite 9

Nach Beendigung der Studie CS4 (CHERISH) wurden 125 Patienten (83 mit Spinraza-Behandlung und 42 mit Scheinintervention) in die Studie CS11 (SHINE) eingeschlossen, in der alle Patienten Spinraza 12 mg erhielten. Die Mehrheit der mit Spinraza 12 mg behandelten Patienten zeigte eine Stabilisierung oder Verbesserung der motorischen Funktion, wobei der größte Nutzen bei den Patienten mit früherem Behandlungsbeginn beobachtet wurde.

Patienten, die in Studie CS4 eine Behandlung mit Spinraza begannen, hatten ein medianes Alter von 4,1 Jahren (Bereich 2,1 bis 9,2 Jahre). Vom Beginn der Spinraza-Behandlung, einschließlich der Verlängerung der Behandlung in Studie CS11, erhielten die Patienten die Medikation für einen medianen Zeitraum von 7,2 Jahren (Bereich 1,3 bis 8,4 Jahre). Bei der Nachuntersuchungsvisite an Tag 2 070 zeigte die mittlere HFMSE-Punktzahl einen Anstieg um 1,3 Punkte (SD 9,4; n = 54) und die mittlere RULM-Punktzahl einen Anstieg um 6,4 Punkte (SD 6,5; n = 54).

Die in Studie CS4 zur Scheinintervention randomisierten Patienten begannen die Behandlung mit Spinraza in Studie CS11 in einem medianen Alter von 4,9 Jahren (Bereich 3,3 bis 9,0 Jahre). Vom Beginn der Spinraza-Behandlung in Studie CS11 erhielten die Patienten die Medikation für einen medianen Zeitraum von 5,8 Jahren (Bereich 2,7 bis 6,7 Jahre). Bei der Nachuntersuchungsvisite an Tag 2 070 zeigte die mittlere HFMSE-Punktzahl eine Reduktion um 1,3 Punkte (SD 9,3; n = 22) und die mittlere RULM-Punktzahl einen Anstieg um 4,2 Punkte (SD 4,4; n = 23).

Abbildung 3: Veränderung der CHOP-INTEND-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert bis zum jeweils spätesten Erhebungszeitpunkt der Studienvisiten am Tag 183, Tag 302 und Tag 394 der Studie – ENDEAR-Studie/CS3B (Wirksamkeitskollektiv, ES = *Efficacy Set*)



Hinweis Nr. 1: Die kürzesten Säulen bei der 0-Linie zeigen den Wert 0 an.
Hinweis Nr. 2: Von den 110 Patienten im Wirksamkeitskollektiv verstarben 29 (13 (18 %) in der Spinraza-Gruppe und 16 (43 %) in der Kontrollgruppe); 3 schieden aus anderen Gründen außer Tod aus (2 (3 %) in der Spinraza-Gruppe und 1 (3 %) in der Kontrollgruppe) und wurden deshalb nicht in diese ES-Analyse einbezogen.

Tabelle 7: Primäre und sekundäre Endpunkte bei der Abschlussanalyse – Studie CS4[1]

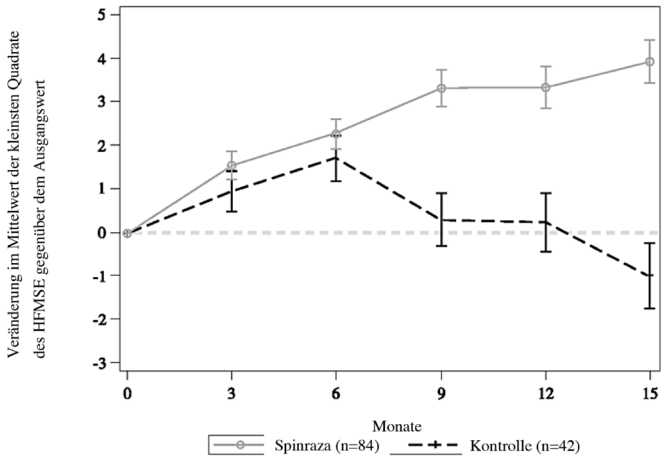
	Mit Spinraza 12 mg behandelte Patienten	Patienten mit Scheinintervention
HFMSE-Punktzahl		
Veränderung der HFMSE-Gesamtpunktzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 15 Monaten[1,2,3]	3,9 (95 %-KI: 3,0; 4,9) p = 0,0000001	−1,0 (95 %-KI: −2,5; 0,5)
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert bis Monat 15.[2]	56,8 % (95 %-KI: 45,6; 68,1) p = 0,0006[5]	26,3 % (95 %-KI: 12,4; 40,2)
RULM		
Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bis Monat 15 bei der RULM-Gesamtpunktzahl[2,3]	4,2 (95 %-KI: 3,4; 5,0) p = 0,0000001[6]	0,5 (95 %-KI: −0,6; 1,6)
Motorische Meilensteine gemäß WHO		
Anteil an Patienten, die bis Monat 15 neue motorische Meilensteine erreichten[4]	19,7 % (95 %-KI: 10,9; 31,3) p = 0,0811	5,9 % (95 %-KI: 0,7; 19,7)

1 CS4 wurde nach einer positiven statistischen Analyse des primären Endpunktes bei der Zwischenanalyse beendet (bei den mit Spinraza 12 mg behandelten Patienten wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der HFMSE-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu den Patienten mit Scheinintervention beobachtet (Spinraza 12 mg vs. Scheinintervention: 4,0 vs. −1,9; p = 0,0000002))
2 Bewertung anhand des *Intent-to-Treat*-Kollektivs (Spinraza 12 mg n = 84; Scheinintervention n = 42); die Daten von Patienten ohne Studienvisite in Monat 15 wurden nach dem Verfahren der multiplen Imputation berechnet.
3 Mittelwert der kleinsten Quadrate
4 Bewertung anhand des Wirksamkeitssets von Monat 15 (Spinraza 12 mg n = 66; Scheinbehandlung n = 34); bei fehlenden Daten basieren die Analysen auf kalkulierten Daten.
5 Basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungseffekt und Anpassung um das Alter jedes Patienten beim Screening und HFMSE-Punktzahl zu Studienbeginn (Baseline)
6 Nominaler p-Wert

Im Gegensatz dazu zeigt der natürliche Krankheitsverlauf von unbehandelten Patienten gleichen Alters und mit vergleichbaren klinischen Merkmalen einen im Zeitverlauf fortschreitenden Verlust motorischer Funktionen mit einer geschätzten durchschnittlichen Abnahme der HFMSE-Punktzahl um 6,6 Punkte über einen vergleichbaren Zeitraum von 5 Jahren.

Diese Ergebnisse werden durch 2 offene Studien (Studie CS2 und Studie CS12) un-

Abbildung 4: Mittlere Veränderung der HFMSE-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert im zeitlichen Verlauf bei der Abschlussanalyse (ITT) – Studie CS4[1,2]



[1] Daten für Patienten ohne Studienvisite in Monat 15 wurden nach dem Verfahren der multiplen Imputation berechnet.
[2] Fehlerbalken bezeichnen +/- Standardfehler

terstützt. Die Analyse schloss 28 Patienten ein, die ihre erste Dosis in Studie CS2 erhielten und dann in die Verlängerungsphase, Studie CS12, übernommen wurden. In die Studien wurden Patienten eingeschlossen, die bei der ersten Dosis zwischen 2 und 15 Jahre alt waren. Von den 28 Patienten waren 3 bei ihrer letzten Studienvisite im Rahmen der Studie mindestens 18 Jahre alt. Von den 28 Patienten hatte einer 2 Kopien des SMN2-Gens, 21 hatten 3 Kopien und 6 hatten 4 Kopien.

Die Patienten wurden über einen Behandlungszeitraum von 3 Jahren beurteilt. Eine anhaltende Verbesserung wurde bei Patienten mit SMA Typ II beobachtet, bei denen eine mittlere Verbesserung der HFMSE-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert um 5,1 Punkte (Standardabweichung [SD] 4,05; n = 11) an Tag 253 und um 9,1 Punkte (SD 6,61, n = 9) an Tag 1050 vorlag. Die mittlere Gesamtpunktzahl betrug 26,4 (SD 11,91) an Tag 253 und 31,3 (SD 13,02) an Tag 1050; es wurde kein Plateau beobachtet. Patienten mit SMA Typ III zeigten eine mittlere Verbesserung der HFMSE-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert um 1,3 Punkte (SD 1,87, n = 16) an Tag 253 und 1,2 Punkte (SD 4,64, n = 11) an Tag 1050. Die mittlere Gesamtpunktzahl betrug 49,8 (SD 12,46) an Tag 253 und 52,6 (SD 12,78) an Tag 1050.

Bei Patienten mit SMA Typ II wurde der *Upper Limb Module*-Test durchgeführt und ergab eine mittlere Verbesserung um 1,9 Punkte (SD 2,68, n = 11) an Tag 253 und um 3,5 Punkte (SD 3,32, n = 9) an Tag 1050. Der mittlere Gesamtwert betrug 13,8 (SD 3,09) an Tag 253 und 15,7 (SD 1,92) an Tag 1050.

Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT, engl. *six-minute walk test*) wurde nur bei gehfähigen Patienten durchgeführt. Bei diesen Patienten wurde eine mittlere Verbesserung um 28,6 Meter (SD 47,22, n = 12) an Tag 253 und um 86,5 Meter (SD 40,58, n = 8) an Tag 1050 beobachtet. Die mittlere 6MWT-Gehstrecke betrug 278,5 Meter (SD 206,46) an Tag 253 und 333,6 Meter (SD 176,47) an Tag 1050. Zwei Patienten, die zuvor nicht ohne Hilfe gehfähig waren (SMA Typ III) sowie ein nicht gehfähiger Patient (Typ II), erlangten die Fähigkeit unabhängig zu gehen.

Eine zusätzliche klinische Studie CS7 (EMBRACE) wurde für Patienten geöffnet, die aufgrund ihres Alters beim Screening oder der Anzahl der SMN2-Kopien nicht für die Teilnahme an Studie CS3B oder CS4 in Frage kamen. Studie CS7 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 2 mit Scheinintervention, die mit Patienten durchgeführt wurde, die mit SMA mit Krankheitsbeginn im Säuglingsalter (≤ 6 Monate) oder mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (> 6 Monate) und 2 oder 3 Kopien des SMN2-Gens (Teil 1) diagnostiziert wurden. Im Anschluss an diese Studie erfolgte eine langfristige, unverblindete Verlängerungsphase (Teil 2). In Teil 1 der Studie wurden die Patienten für eine mediane Dauer von 302 Tagen beobachtet.

Alle Patienten, die Spinraza 12 mg erhielten, waren zum Zeitpunkt der vorzeitigen Beendigung von Teil 1 am Leben; ein Patient des Kontrollarms verstarb jedoch an Studientag 289. Darüber hinaus benötigte kein Patient in der Spinraza-12-mg- oder Scheininterventionsgruppe eine permanente Beatmung. Von den 13 Patienten mit SMA mit Krankheitsbeginn im Säuglingsalter haben 7 von 9 Patienten (78 %, 95 % KI: 45, 94) in der Spinraza-12-mg-Gruppe und 0 von 4 Patienten (0 %; 95 % KI: 0, 60) in der Scheininterventionsgruppe die Kriterien für das Ansprechen mit motorischen Meilensteinen erfüllt (gemäß HINE, Abschnitt 2: Verbesserung um ≥ 2 Punkte [oder Höchstpunktzahl] für die Fähigkeit zu strampeln ODER Verbesserung der motorischen Meilensteine Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen um ≥ 1 Punkt UND Verbesserungen in mehr Kategorien von motorischen Meilensteinen als Verschlechterungen). Von den 8 Patienten mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn erfüllten 4 von 5 Patienten (80 %, 95 % KI: 38, 96) in der Spinraza-12-mg-Gruppe und 2 von 3 Patienten (67 %; 95 % KI: 21, 94) in der Scheininterventionsgruppe diese Definition des Ansprechens.

Erwachsene

Real-World-Resultate aus der klinischen Anwendung stützen die Wirksamkeit von Nusinersen bei der Stabilisierung oder der Verbesserung der motorischen Funktion bei einigen erwachsenen Patienten mit SMA Typ II und III.

Nach 14-monatiger Behandlung mit 12 mg Nusinersen betrug die Anzahl der Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung gegenüber Baseline auf der HFMSE-Funktionsskala (≥ 3 Punkte) 53 von 129 Patienten, die Anzahl an Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung auf der RULM-Skala (≥ 2 Punkte) 28 von 70 und unter gehfähigen Patienten im 6MWT (≥ 30 Meter) 25 von 49.

Teil C der Studie SM203 zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten, die auf das Dosierungsschema mit Spinraza 50/28 mg umgestellt worden waren, schloss 24 Erwachsene (≥ 18 Jahre) ein, die im Median 3,9 Jahre lang mit 12 mg behandelt worden waren. Nach der Umstellung zeigten die Teilnehmer in der Subgruppe der Erwachsenen (n = 24) eine mittlere Verbesserung des HFMSE-Scores um 2,3 Punkte [SD 3,95]. Auf der RULM-Skala zeigten die Teilnehmer in der Subgruppe der Erwachsenen eine Verbesserung um 0,9 Punkte [SD 1,89]. Darüber hinaus zeigten 14 von 23 Erwachsenen (61 %) an Tag 302 eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert auf der HFMSE-Skala, und 8 von 12 Erwachsenen (67 %), die zu Beginn der Studie nicht die maximale RULM-Punktzahl erreicht hatten, zeigten an Tag 302 eine Verbesserung.

Die Sicherheitsdaten in der erwachsenen Population stehen im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Nusinersen und mit den Komorbiditäten, die mit der Grunderkrankung SMA assoziiert sind.

Präsymptomatische Säuglinge

Studie CS5 (NURTURE) ist eine offene Studie an präsymptomatischen Säuglingen mit genetisch diagnostizierter SMA, die im Alter von 6 Wochen oder jünger in die Studie eingeschlossen wurden. Bei den Patienten in dieser Studie wurde die Möglichkeit, dass sie eine SMA Typ I oder II entwickeln, als sehr wahrscheinlich eingestuft. Das mediane Lebensalter bei der ersten Dosis betrug 22 Tage.

Eine Zwischenanalyse wurde durchgeführt, als die Studienteilnahme der Patienten eine mediane Dauer von 48,3 Monaten (36,6 bis 57,1 Monate) betrug und die Patienten bei der letzten Visite ein medianes Alter von 46,0 Monaten (34,0 bis 57,1 Monate) hatten. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren alle 25 Patienten (2 SMN2-Genkopien, n = 15; 3 SMN2-Genkopien, n = 10) ohne permanente Beatmung am Leben. Die mediane Dauer der Studienteilnahme betrug 317,5 Tage. Der primäre Endpunkt, der Zeitpunkt bis zum Tod oder bis zu einer respiratorischen Intervention (definiert als invasive oder nicht-invasive kontinuierliche Beatmung für ≥ 6 Stunden/Tag an ≥ 7 aufeinanderfolgenden Tagen oder Tracheosto-

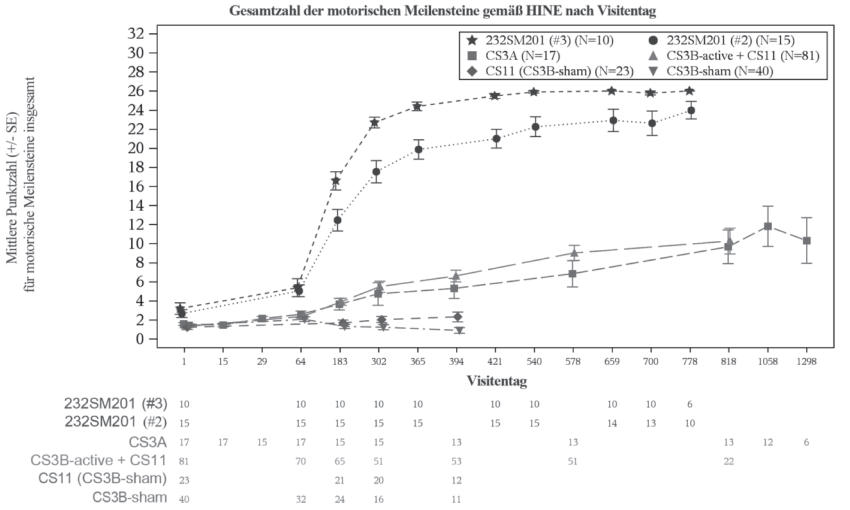
mie), konnte aufgrund zu weniger Ereignisse nicht bestimmt werden. Bei vier Patienten (2 SMN2-Kopien) war eine respiratorische kontinuierliche Intervention für > 6 Stunden/Tag an ≥ 7 aufeinanderfolgenden Tagen erforderlich; bei allen wurde eine Beatmungsunterstützung während einer akuten reversiblen Krankheit initiiert.

Die Patienten erreichten Meilensteine, die man bei einer SMA des Typs I oder II nicht erwarten würde und die eher denen einer normalen Entwicklung entsprachen. Bei der Zwischenanalyse erreichten alle 25 Patienten (100 %) den motorischen Meilenstein gemäß WHO für freies Sitzen, 23 Patienten (92 %) konnten mit Hilfe gehen und 22 (88 %) konnten ohne Hilfe gehen. Von den Patienten erzielten 21 (84 %) die maximal erreichbare CHOP-INTEND-Punktzahl von 64. Alle Patienten konnten bei der letzten Visite (Tag 788) nuckeln und schlucken, wobei 22 der Säuglinge (88 %) die Höchstpunktzahl der HINE, Abschnitt 1 erreichten.

Die Anzahl der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA entwickelten, wurde bei der Studienvisite an Tag 700 bewertet. Die im Prüfplan definierten Kriterien für eine klinisch manifeste SMA waren ein altersangepasstes Körpergewicht unterhalb der fünften Perzentile gemäß WHO, eine Abnahme um 2 oder mehr entscheidenden Kurvenperzentilen der Gewichtszunahme, das Anlegen einer perkutanen Magensonde und/oder die Unfähigkeit, den erwarteten altersentsprechenden WHO-Meilenstein (freies Sitzen, Stehen mit Hilfe, auf Händen und Knien krabbeln, Gehen mit Hilfe, freies Stehen und Gehen ohne Hilfe) zu erreichen. An Tag 700 erfüllten 7 von 15 Patienten (47 %) mit 2 SMN2-Genkopien und 0 von 5 Patienten (0 %) mit 3 SMN2-Genkopien die im Prüfplan definierten Kriterien einer klinisch manifesten SMA; diese Patienten zeigten jedoch eine Gewichtszunahme und erreichten WHO-Meilensteine, die bei einer SMA Typ I nicht erwartet werden.
Abbildung 5 zeigt einen Vergleich der erreichten motorischen Meilensteine von Patienten mit infantiler symptomatischer SMA und präsymptomatischer SMA.

Siehe Abbildung 5

Abbildung 5: Veränderung der motorischen Meilensteine gemäß HINE versus Studientage für Studie CS3B (Verum- und Scheinintervention), CS3A, CS5 und CS11



Legende: sham = Scheinintervention; active = aktive Behandlung
Population, die in der Abbildung verwendet wurde: 232SM201 Teilnehmer in der ITT-Population mit einer in Klammern angegebenen Anzahl der SMN2-Kopien, CS3A: Studienteilnehmer mit 2 SMN2-Kopien, CS3B: Studienteilnehmer mit 2 SMN2-Kopien in der ITT-Population.
Für CS3A und CS3B wurden die Daten auf der Grundlage der Zeit ab Beginn der Studie in Intervalle eingeteilt.
Für 232SM201 und CS3A sind Visiten mit n < 5 nicht graphisch dargestellt. Für die übrigen Gruppen sind Visiten mit n < 10 nicht graphisch dargestellt.
QUELLE: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-2024/F-HMOTOR-BYVIS-GRA-CLN.SAS DATUM: 18. MÄRZ 2024

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Nusinersen nach einmaliger und mehrmaliger Gabe mittels intrathekaler Injektion wurde an pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit diagnostizierter SMA untersucht.

Resorption

Die intrathekale Injektion von Nusinersen in den Liquor sorgt dafür, dass Nusinersen vollständig für die Verteilung vom Liquor aus in die Zielgewebe des zentralen Nervensystems (ZNS) zur Verfügung steht.
Die kumulativen CSF-PK-Daten, die in der Studie CS11 zur Langzeitexposition mit dem 12-mg-Dosierungsschema ausgewertet wurden, ließen erkennen, dass sich die Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit der infantilen Form der SMA und bei Patienten mit späterem Krankheitsbeginn über etwa 9 Jahre hinweg weiter anreicherten.

Ein ähnlicher Trend in Bezug auf die Akkumulation der Konzentration im Liquor wurde auch mit dem 50/28-mg-Dosierungsschema in Studie SM203 und in Studie SM302 anhand der über den gesamten Datenzeitraum gesammelten CSF-PK beobachtet.

Nach intrathekaler Verabreichung waren die niedrigsten Nusinersen-Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Talkonzentration im Liquor relativ niedrig. Die medianen T_{max}-Werte im Plasma reichten von 1,7 bis 6,0 Stunden. Die mittleren C_{max}- und AUC-Werte im Plasma stiegen über den ausgewerteten Dosisbereich etwa dosisproportional an. Nach Mehrfachgabe fand keine Akkumulation bei den Plasmaexpositionsparametern (C_{max} und AUC) statt.

Verteilung

Autopsiedaten von Patienten (n = 3) zeigen, dass intrathekal verabreichtes Nusinersen innerhalb des ZNS breit verteilt wird und in den Zielgeweben des Rückenmarks therapeutische Konzentrationen erreicht. Nusinersen wurde auch in Neuronen und anderen Zellarten im Rückenmark und Gehirn nachgewiesen und war auch in peripheren Geweben wie Skelettmuskulatur, Leber und Nieren zu finden.

Biotransformation

Nusinersen wird langsam und vorwiegend über eine durch Exonuklease (3'- und 5')-vermittelte Hydrolyse verstoffwechselt; es ist weder ein Substrat noch ein Inhibitor oder Induktor von CYP450-Enzymen.

Elimination

Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit im Liquor wird auf etwa 20 Monate geschätzt. Der primäre Ausscheidungsweg von Nusinersen und seinen Metaboliten ist voraussichtlich die Ausscheidung über den Harn.

Interaktionen

In vitro-Studien zeigten, dass Nusinersen keine Induktion oder Inhibition des oxidativen CYP450-vermittelten Stoffwechsels bewirkt, und es sollte daher nicht mit anderen Arzneimitteln um diese Stoffwechselwege konkurrieren. Nusinersen ist kein Substrat oder Inhibitor von humanem BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 oder BSEP-Transportern.

Eigenschaften bei besonderen Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Nusinersen wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Auswirkung einer Leber- oder Niereninsuffizienz als Kovariablen konnte angesichts der Seltenheit von Patienten, die eine klinisch relevante Leber- oder Niereninsuffizienz aufweisen, im populationspharmakokinetischen Modell nicht umfassend bewertet werden. Populationspharmakokinetische Analysen zeigten keine erkennbare Korrelation zwischen klinisch-chemischen Leber- und Nierenmarkern und einer interindividuellen Variabilität.

Ethnische Zugehörigkeit
Die Mehrheit der untersuchten Patienten war kaukasisch. Die populationspharmakokinetische Analyse deutet darauf hin, dass die ethnische Zugehörigkeit wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nusinersen hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität/Kanzerogenität

Nusinersen zeigte keine Anzeichen für Genotoxizität.

In einer Kanzerogenitätsstudie wurde Nusinersen männlichen und weiblichen Mäusen über einen Zeitraum von 2 Jahren alle zwei Wochen in einer Dosierung von 0, 5, 15 oder 50 mg/kg subkutan injiziert. Bei der 50 mg/kg-Dosis wurde eine Zunahme der Inzidenz von Gefäßtumoren (kombinierte

Hämangiome und Hämangiosarkome) beobachtet. Bei Dosierungen bis zu 15 mg/kg wurden keine Hinweise auf onkogene Wirkungen von Nusinersen beobachtet. Bezogen auf die jährliche Dosis war diese Dosis mit einer Serum-AUC_{0-24} verbunden, die 30-mal höher war als die klinische Serumkonzentration bei einer Erhaltungsdosis von 28 mg.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Studien wurden an Mäusen und Kaninchen nach subkutaner Anwendung von Nusinersen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder auf die embryofetale Entwicklung oder die prä-/postnatale Entwicklung beobachtet.

Toxikologie

In Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe (Kombination 6 Wochen und 13 Wochen, 14 Wochen und 53 Wochen) an juvenilen Cynomolgus-Affen führte die intrathekale Applikation von Nusinersen in den untersuchten Dosen nicht zu schädlichen toxischen Wirkungen.

Bei den Affen traten vereinzelt vorübergehende akute Defizite an Reflexen im Bereich der unteren Wirbelsäule, eine eingeschränkte Nutzung der Gliedmaßen und/oder unkoordinierte Bewegungen auf. Diese Wirkungen wurden innerhalb weniger Stunden nach Gabe der Dosis beobachtet und bildeten sich im Allgemeinen innerhalb von 48 Stunden wieder zurück. Sie wurden nicht als schädliche Wirkungen gewertet.

In der 53-wöchigen toxikologischen Studie an juvenilen Affen wurde Nusinersen in Dosierungen von bis zu 4 mg pro Dosis getestet, was einer intrathekalen Dosis von 40 mg bei Patienten entspricht und über ein Jahr zu einer kumulativen Dosis führt, die 6,2-mal höher ist als die klinische Erhaltungsdosis von Nusinersen von 28 mg (drei Erhaltungsdosen pro Jahr).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat
Magnesiumchlorid-Hexahydrat
Natriumhydroxid
(zur Einstellung des pH-Werts)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Wenn keine Kühlung verfügbar ist, kann Spinraza in der Originalverpackung lichtgeschützt und bei bis zu 30 °C für bis zu 14 Tage aufbewahrt werden.

Vor der Anwendung können ungeöffnete Spinraza-Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank entnommen und, falls nötig, wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Wenn das Arzneimittel aus der Originalverpackung herausgenommen wurde, darf die Gesamtdauer, die das Arzneimittel ungekühlt gelagert wurde, maximal 30 Stunden bei einer Temperatur von höchstens 25°C betragen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Spinraza 12 mg
Durchstechflasche zum Einmalgebrauch aus Typ I-Glas mit einem grauen Bromobutyl-Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und Kunststoffkappe. Die Durchstechflasche enthält 12 mg Nusinersen in 5 ml künstlichem Liquor.
Packungen mit einer Durchstechflasche pro Umkarton.

Spinraza 28 mg
Durchstechflasche zum Einmalgebrauch aus Typ I-Glas mit einem grauen Bromobutyl-Gummistopfen, roter Aluminiumversiegelung und Kunststoffkappe. Die Durchstechflasche enthält 28 mg Nusinersen in 5 ml künstlichem Liquor.
Packungen mit einer Durchstechflasche pro Umkarton.

Spinraza 50 mg
Durchstechflasche zum Einmalgebrauch aus Typ I-Glas mit einem grauen Bromobutyl-Gummistopfen, blauer Aluminiumversiegelung und Kunststoffkappe. Die Durchstechflasche enthält 50 mg Nusinersen in 5 ml künstlichem Liquor.
Packungen mit einer Durchstechflasche pro Umkarton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung bei einem Patienten. Nicht verdünnen.

Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung

1. Die Spinraza-Durchstechflasche muss vor der Anwendung auf Schwebeteilchen untersucht werden. Wenn Schwebeteilchen zu sehen sind und/oder die Flüssigkeit in der Durchstechflasche nicht klar und farblos ist, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.
2. Bei der Vorbereitung der Spinraza-Lösung zur intrathekalen Anwendung ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.
3. Vor der Anwendung sollte die Durchstechflasche aus dem Kühlschrank entnommen werden und sich auf Raumtemperatur (25 °C) erwärmen, wozu aber keine externen Wärmequellen verwendet werden dürfen.
4. Wenn die Durchstechflasche ungeöffnet bleibt und die Lösung nicht verwendet wird, sollte sie wieder zurück in den Kühlschrank gestellt werden (siehe Abschnitt 6.4).
5. Nehmen Sie unmittelbar vor der Anwendung die Kunststoffkappe ab, stechen Sie mit der Nadel der Spritze durch die Mitte der Versiegelung in die Durchstechflasche und entnehmen Sie die erforderliche Menge. Spinraza darf nicht verdünnt werden. Die Verwendung von externen Filtern ist nicht erforderlich.
6. Wenn die in die Spritze aufgezogene Lösung nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet wird, muss sie entsorgt werden.
7. Nicht verwendetes Arzneimittel in der Durchstechflasche ist zu entsorgen und Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Mai 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

07.2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt