

СПИНРАЗА
(нузинерсен)
раствор для инъекций
12 мг/5 мл

Инструкция по применению препарата

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной Инструкцией по применению и изучите важную информацию по безопасности

Перевод выполнен



ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Данные выдержки не включают всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного приема Спинразы. Изучите полную инструкцию по применению Спинразы.

Спинраза (нужинерсен), раствор для инъекций, для интратекального введения

Впервые одобрен в США в 2016 г.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Спинраза – это антисмысловый олигонуклеотид, воздействующий на ген выживаемости мотонейронов-2 (SMN2), предназначенный для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у детей и взрослых (1)

ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ

Спинраза вводится интратекально (2.1)

Информация о дозировке (2.1)

- Рекомендуемая дозировка составляет 12 мг (5 мл) на одно введение
- Начните лечение Спинразой с 4 насыщающих доз; первые три насыщающие дозы вводятся с интервалом 14 дней; 4я насыщающая доза вводится через 30 дней после 3ей дозы; далее вводятся поддерживающие дозы по одной каждые 4 месяца

Важные инструкции по подготовке и введению (2.2)

- Перед введением дайте препарату нагреться до комнатной температуры
- Вводите не позднее чем через 4 часа после извлечения из ампулы
- Перед введением удалите 5 мл спинномозговой жидкости
- Вводите интратекальной болюсной инъекцией в течение от 1 до 3 минут

Лабораторные анализы и наблюдение в целях безопасности (2.3)

- Проводите анализы уровня тромбоцитов, свертываемости крови и разовый количественный анализ уровня белка в моче до начала лечения и перед введением каждой новой дозы

ФОРМА ВЫПУСКА И КОНЦЕНТРАЦИЯ

Раствор для инъекций: 12 мг/5 мл (2,4 мг/мл) в ампуле на одну дозу (3)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Отсутствуют

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Тромбоцитопения и нарушения свертываемости: Повышенный риск кровотечений; необходимы анализы до начала лечения и перед каждой дозой (5.1, 2.3)
- Нефротоксичность: Разовый количественный анализ белка в моче необходим до начала лечения и перед каждой дозой (5.2, 2.3)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Наиболее распространенные нежелательные реакции, которые наблюдались у более чем 20% пациентов, получавших Спинразу, и на 5 и более процентов чаще, чем в контрольной группе, включали: инфекции нижних дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей и запор (6.1)

Обновлено: декабрь 2016 г.

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ: СОДЕРЖАНИЕ*

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

2 ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ

- 2.1 Информация о дозировке
- 2.2 Важные инструкции по введению
- 2.3 Лабораторные анализы и наблюдение в целях безопасности

3 ФОРМА ВЫПУСКА И КОНЦЕНТРАЦИЯ

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- 5.1 Тромбоцитопения и нарушения свертываемости крови
- 5.2 Нефротоксичность

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- 6.1 Опыт клинических исследований
- 6.2 Иммуногенность

8 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ У РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

- 8.1 Беременность
- 8.2 Кормление грудью
- 8.4 Использование для детей
- 8.5 Использование для пожилых пациентов

11 ОПИСАНИЕ

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- 12.1 Механизм действия
- 12.2 Фармакодинамика
- 12.3 Фармакокинетика

13 НЕКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

- 13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение способности к зачатию

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 14.1 Клиническое испытание у пациентов со стартом СМА в младенческом возрасте

16 ФОРМА ПОСТАВКИ/УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВКИ

- 16.1 Форма поставки
- 16.2 Условия хранения и транспортировки

17 ИНФОРМИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

* Разделы или подразделы, не включенные в полную инструкцию по применению, не перечислены.

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Спинраза используется для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у детей и взрослых.

2 ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ

2.1 Информация о дозировке

Спинраза вводится интратекально медиком, имеющим опыт проведения люмбальной пункции, или под его контролем.

Рекомендуемая дозировка

Рекомендуемая дозировка составляет 12 мг (5 мл) на одно введение.

Начните лечение Спинразой с 4 насыщающих доз. Первые три насыщающие дозы вводятся с интервалом 14 дней. 4я насыщающая доза вводится через 30 дней после 3ей дозы. Далее вводятся поддерживающие дозы по одной каждые 4 месяца.

Пропущенная доза

Если насыщающая доза была задержана или пропущена, введите Спинразу как можно скорее, с интервалом между дозами как минимум 14 дней, и продолжайте дозировку согласно назначению. Если задержана или пропущена поддерживающая доза, введите Спинразу как можно скорее и продолжайте введение доз каждые 4 месяца.

2.2 Важные инструкции по подготовке и введению

Спинраза предназначена исключительно для интратекального введения.

Готовьте и используйте Спинразу согласно нижеописанной схеме с использованием асептического метода. Каждая ампула рассчитана только на одну дозу.

Подготовка

- Храните Спинразу в оригинальной картонной коробке в холодильнике до использования.
- Дайте Спинразе нагреться до комнатной температуры (25°C/77°F) перед введением. Не используйте дополнительные источники тепла.
- Проверьте ампулу Спинразы на наличие твердых примесей и изменения цвета перед введением. Не вводите Спинразу, если заметны видимые частицы, либо если жидкость в ампуле изменила цвет.
- Наберите 12 мг (5 мл) Спинразы из ампулы (1 ампула на 1 дозу) в шприц. Остатки содержимого ампулы слейте.
- Вводите Спинразу не позднее чем через 4 часа после извлечения из ампулы.

Введение

- Рассмотрите возможность наркоза в зависимости от клинического состояния пациента.
- Рассмотрите возможность использования ультразвука или других методов визуализации для контроля интратекального введения Спинразы, в особенности пациентам младшего возраста.
- Перед введением препарата удалите 5 мл спинномозговой жидкости.
- Вводите Спинразу интратекальной болюсной инъекцией в течение от 1 до 3 минут с использованием иглы для спинальной анестезии [См. «Дозировка и введение» (2.1)]. Не вводите Спинразу через области кожи с признаками инфекции или воспаления.

2.3 Лабораторные анализы и наблюдение в целях безопасности

Проводите нижеперечисленные анализы до начала лечения и перед введением каждой дозы Спинразы, а также по клинической необходимости [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1, 5.2)]:

- Уровень тромбоцитов
- Протромбиновое время; время образования и активности тромбопластина
- Разовый количественный анализ белка в моче

3 ФОРМА ВЫПУСКА И КОНЦЕНТРАЦИЯ

Раствор для инъекций: 12 мг/5 мл (2,4 мг/мл) нузинерсена в виде прозрачной бесцветной жидкости в ампуле на одну дозу.

4 ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Отсутствуют

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Тромбоцитопения и нарушения свертываемости

Нарушения свертываемости и тромбоцитопения, включая острую тяжелую тромбоцитопению, наблюдались после введения некоторых антисмысловых олигонуклеотидов.

В клинических испытаниях у 6 из 56 (11%) пациентов с нормальными или повышенными уровнями тромбоцитов, получавших лечение Спинразой, уровень тромбоцитов оказался ниже нормы, в то время как среди 28 плацебо-пациентов такого понижения не наблюдалось.

Ни у одного из пациентов в данном исследовании уровень тромбоцитов не падал ниже 50,000 на мкл, и ни у одного пациента не наблюдалось устойчивое снижение уровня тромбоцитов, несмотря на продолжительный прием препарата.

В связи с риском тромбоцитопении и нарушений свертываемости на фоне приема Спинразы, возможен повышенный риск осложнений в виде кровотечения.

Проводите анализы уровня тромбоцитов и свертываемости до начала лечения, перед каждым введением Спинразы, а также по клинической необходимости.

5.2 Нефротоксичность

Нефротоксичность, включая потенциально летальный гломерулонефрит, наблюдалась после введения некоторых антисмысловых олигонуклеотидов.

Спинраза обнаруживается в почках и выводится ими [см. «Клиническая фармакология» (12.3)]. В клиническом испытании (средний срок приема препарата – 7 месяцев) у 17 из 51 (33%) пациентов, получавших Спинразу, был повышен белок в моче, в то время как в группе плацебо таких пациентов было 5 из 25 (20%). В группе пациентов с более поздним стартом СМА (средний срок приема препарата – 34 месяца) белок в моче был повышен у 36 из 52 (69%). В данных испытаниях не наблюдалось повышений уровней креатинина в сыворотке или цистатина С. Проводите разовый количественный анализ белка в моче (предпочтительно на образце первой утренней мочи) до начала лечения и перед каждой дозой Спинразы. Если концентрация белка в моче будет больше 0,2 г/л, рассмотрите возможность повторного анализа и дальнейшего наблюдения.

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

В других разделах данной инструкции подробно описаны следующие серьезные нежелательные реакции:

- Тромбоцитопения и нарушения свертываемости [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)]
- Нефротоксичность [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.2)]

6.1 Опыт клинических исследований

Поскольку клинические испытания проводятся при очень разных условиях, частоту нежелательных реакций в клинических испытаниях Спинразы нельзя напрямую сравнивать с частотой таких реакций в клинических испытаниях других препаратов, а также с их частотой на практике.

Нижеизложенные данные описывают лечение Спинразой 173 пациентов (50% мужского пола, 82% европеоидной расы), из которых 120 получали препарат 6 месяцев и более, а 83 – в течение 1 года и более. Безопасность препарата была исследована на младенцах с клиническими проявлениями СМА в возрасте от 1 до 8 месяцев на момент начала исследования; в плацебо-контролируемом испытании (n=80 в Спинраза-группе, n=41 в контрольной группе); в открытых исследованиях на младенцах до появления симптомов и с симптомами СМА (n=37), а также в открытых исследованиях на пациентах с более поздним стартом заболевания (n=56, возраст от 2 до 15 лет на момент начала исследования).

В плацебо-контролируемом исследовании на младенцах с симптомами заболевания, 41 пациент получал препарат как минимум 6 месяцев и 19 пациентов получали препарат как минимум 12 месяцев. В

плацебо-контролируемом исследовании признаки заболевания до начала лечения были примерно сходными у пациентов, получавших Спинразу и в плацебо-группе, за исключением того, что в Спинраза-группе была выше доля пациентов с парадоксальным дыханием (абдоминальный парадокс), чем в плацебо-группе (89% и 66% соответственно), пневмонией или другими респираторными симптомами (35% и 22%), трудностями с глотанием или кормлением (51% и 29%) и необходимостью респираторной поддержки (26% и 15%).

В плацебо-контролируемом исследовании наиболее распространенными нежелательными реакциями, которые наблюдались у 20 и более процентов пациентов, получавших Спинразу, и на 5 и более процентов чаще, чем в контрольной группе, стали инфекции нижних дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей и запор. Серьезная нежелательная реакция в виде ателектаза наблюдалась у пациентов, получавших Спинразу, чаще (14%), чем в контрольной группе (5%). Поскольку в контролируемом исследовании участвовали младенцы, нежелательные эффекты, которые могли бы описываться вербально, не оценивались в данном исследовании.

Таблица 1. Нежелательные реакции в плацебо-контролируемом исследовании у младенцев с клиническими проявлениями СМА у более чем 5% (включительно) пациентов, получавших Спинразу, наблюдавшиеся на более чем 5% чаще или как минимум в 2 раза чаще, чем в контрольной группе

Нежелательные реакции	Спинраза 12 мг ¹	Плацебо-группа (контрольная)
	N=80 %	N=41 %
Инфекции нижних дыхательных путей ²	43	29
Инфекции верхних дыхательных путей ³	39	34
Запор	30	22
Прорезывание зубов	14	7
Застойные явления в верхних дыхательных путях	6	2
Аспирации	5	2
Ушные инфекции	5	2
Сколиоз	5	2

¹ Четыре насыщающие дозы с последующим введением доз 12 мг (5 мл) каждые 4 месяца

² Включая пневмонию, бронхолит, вирусную пневмонию, РСВ-бронхолит, инфекции нижних дыхательных путей, бактериальную пневмонию, бронхит, вирусный бронхит, пневмонию при моракселла, пневмонию при парагриппозной инфекции, вирусные инфекции нижних дыхательных путей, легочные инфекции, гриппозную пневмонию, псевдомонадную пневмонию, РСВ-пневмонию

³ Включая инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, фарингит и трахеит

В открытом клиническом исследовании у младенцев с клиническими проявлениями СМА, у одного младенца, получавшего Спинразу, наблюдалась тяжелая гипонатриемия, и ему потребовалось дополнительное потребление соли в течение 14 месяцев.

У некоторых пациентов, получавших Спинразу, отмечались случаи сыпи. У одного пациента через 8 месяцев после начала лечения Спинразой появились безболезненные красные пятна на предплечьях, ногах и ступнях, которые держались в течение 8 недель. Затем в течение 4 недель пятна изъязвились и зарубцевались, и через несколько месяцев состояние кожи вернулось в норму. У второго пациента через 10 месяцев после начала лечения Спинразой появились красные пятна на щеке и ладони, которые исчезли через 3 месяца. Оба пациента продолжили прием Спинразы, а сыпь прошла сама по себе.

Наблюдения в контролируемых исследованиях показывают, что Спинраза может быть причиной замедления роста при введении младенцам. Неизвестно, может ли прекращение приема препарата привести к компенсации этого замедления.

В открытых исследованиях на пациентах с более поздним стартом заболевания наиболее распространенные нежелательные явления включали головные боли (50%), боли в спине (41%), а также постпункционный синдром (41%). Большая часть этих явлений наблюдалась в течение 5 дней после люмбальной пункции. Прочие нежелательные явления у этих пациентов были такими же, как и в контролируемом исследовании.

6.2 Иммуногенность

Иммунный ответ на нужинерсен определялся у 126 пациентов путем проверки образцов плазмы на антитела к препарату до и после начала лечения. У пяти (4%) пациентов лечение привело к появлению антител к препарату. У троих из этих пациентов данное состояние было транзиторным, а у двоих рассматривалось как персистентное. На данный момент недостаточно данных, чтобы оценить влияние антител к препарату на клинический ответ, нежелательные явления или фармакокинетику нужинерсена.

Обнаружение формирования антител очень зависит от чувствительности и специфики образца для анализов. Кроме того, на зафиксированную частоту встречаемости антител в образце (включая нейтрализующие антитела) могут влиять различные факторы, такие как метод взятия образца, хранение образца, время взятия образца, сопутствующее лечение и сопутствующее заболевание. По вышеперечисленным причинам, сравнение частоты встречаемости антител к Спинразе в вышеописанных исследованиях с частотой встречаемости антител в других исследованиях или к другим препаратам может быть недостоверным.

8 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ У РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

8.1 Беременность

Обзор рисков

Достаточные данные о рисках нарушений развития плода при приеме Спинразы беременными женщинами отсутствуют. В исследованиях на животных, где нужинерсен вводился в виде подкожной инъекции беременным мышам и кроликам, никаких нежелательных эффектов для развития эмбриона и плода не наблюдалось (см. «Данные»).

В целом по США, фоновый риск серьезных врожденных пороков развития и невынашивания в клинически диагностированных беременностях составляет от 2 до 4% и от 15 до 20% соответственно. Фоновый риск серьезных врожденных пороков развития и невынашивания для данной группы неизвестен.

Данные

Данные по животным

Когда нужинерсен (0, 3, 10, или 25 мг/кг) вводился через день подкожно самкам и самцам мышей до и во время периода спаривания и продолжал вводиться женским особям в течение органогенеза, никаких нежелательных эффектов для развития эмбриона и плода не наблюдалось. Подкожное введение нужинерсена через день (0, 6, 12,6, или 25 мг/кг) беременным самкам кролика в период органогенеза не привело к появлению признаков токсичности для развития эмбриона и плода.

8.2 Кормление грудью

Обзор рисков

Данные о проникновении нужинерсена в человеческое молоко, по влиянию препарата на ребенка при кормлении грудью или на выработку молока отсутствуют. Необходимо рассматривать преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в Спинразе и любые потенциальные нежелательные эффекты для грудного ребенка от Спинразы или от основного заболевания матери.

8.4 Использование для детей

Безопасность и эффективность Спинразы для детей в возрасте от рождения до 17 лет были подтверждены [см. «Клинические исследования» (14.1)]

Токсичность для детенышей животных

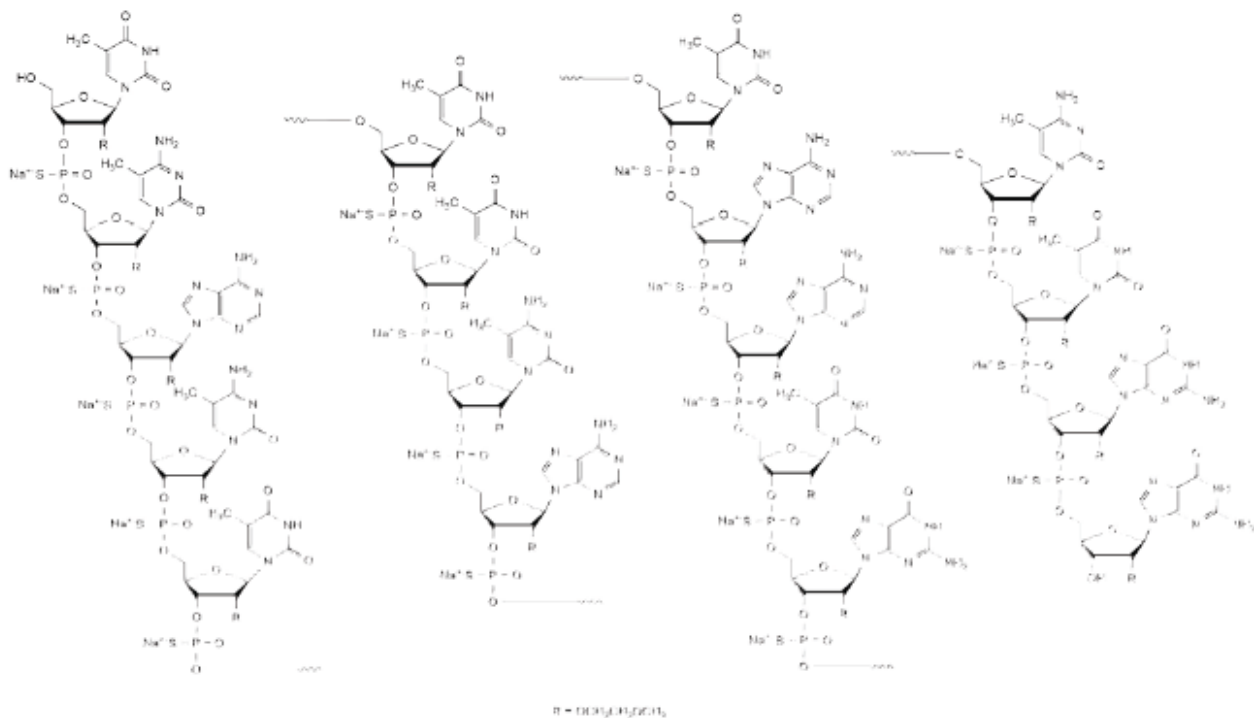
В исследовании токсичности для детенышей обезьян при интратекальном введении нужинерсена (дозами по 0, 0,3, 1, или 3 мг в течение 14 недель; и дозами по 0, 0,3, 1, или 4 мг в течение 53 недель), наблюдались гистопатологии головного мозга (вакуолизация нейронов и некроз/продукты распада клеток в гиппокампе) при средней и высокой дозировке, а также острый транзиторный дефицит рефлексов нижних сегментов спинного мозга при высокой дозировке в обоих исследованиях. Кроме того, возможные нейроповеденческие нарушения наблюдались в тестах на обучаемость и память у обезьян, получавших высокие дозы препарата в течение 53 недель. Доза, не вызвавшая никаких нейрогистопатологий у обезьян (0,3 мг) примерно соответствует дозе, которую человек получает в год, с учетом корректировки по объему спинномозговой жидкости у разных видов.

8.5 Использование для пожилых пациентов

СМА преимущественно является болезнью детей и молодых людей, поэтому опыт приема Спинразы пожилыми пациентами отсутствует.

11 ОПИСАНИЕ

Спинраза содержит нужинерсен, представляющий собой антисмысловой олигонуклеотид, в котором 2'-гидрокси группы в кольцах рибофуранозила заменены группами 2'-О-2-метоксиэтил, а фосфатные связи заменены фосфоротиоатными связями. Нужинерсен связывается со специфической интронной последовательностью в экзоне 7 транскрипта SMN2. Структурная формула препарата:



Спинраза поставляется в виде стерильной бесцветной жидкости без консервантов для интратекального введения в стеклянной ампуле на одну дозу. В 1 мл раствора содержится 2,4 мг нужинерсена (эквивалентно 2,53 мг натриевой соли нужинерсена). В 1 мл препарата также содержится кальций хлористый двуводный (0,21 мг), гексагидрат хлорида магния (0,16 мг), хлористый калий (0,22 мг), хлористый натрий (8,77мг), натрия фосфат двузамещенный безводный (0,10 мг), натрия фосфат однозамещенный безводный (0,05 мг), а также вода для инъекций. Препарат может содержать соляную кислоту или гидроксид натрия для выравнивания уровня pH. Уровень pH составляет ~7,2.

Молекулярная формула Спинразы: $C_{234}H_{323}N_{61}O_{128}P_{17}S_{17}Na_{17}$. Молекулярный вес – 7501,0 дальтонов.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Спинраза – антисмысловой олигонуклеотид (АСО), разработанный для лечения СМА, вызванной мутациями в хромосоме 5q, приводящими к дефициту белка SMN. В образцах *in vitro* и исследованиях на трансгенных животных моделях СМА Спинраза продемонстрировала способность увеличивать включение экзона 7 в транскрипты матричной РНК (мРНК) SMN2 и выработку полноразмерного SMN-белка.

12.2 Фармакодинамика

Образцы тканей, взятые при патологоанатомическом вскрытии пациентов (n=3) показали более высокий уровень мРНА SMN2, содержащей экзон 7, в грудном сегменте спинного мозга, по сравнению с младенцами, не получавшими препарат.

Кардиоэлектрофизиология

Из 121 пациента со спинальной мышечной атрофией, получавших Спинразу или плацебо-процедуру, у 5% пациентов, получавших Спинразу, наблюдались показатели интервала QT с корректировкой Fridericia (QTcF) >500 мс и отклонения от базовых показателей >60 мс. По сравнению с контрольной группой, у

пациентов, получавших Спинразу, не наблюдалось повышения частоты сердечных нежелательных реакций, связанных с задержкой реполяризации желудочков.

12.3 Фармакокинетика

Всасывание

Инtrateкальное введение Спинразы в спинномозговую жидкость (СМЖ) позволяет нужинерсену распространяться из СМЖ в намеченные ткани центральной нервной системы (ЦНС). После intrateкального введения остаточные концентрации нужинерсена в плазме были относительно низкими по сравнению с остаточными концентрациями в СМЖ. Медианные значения времени достижения максимальной концентрации препарата в плазме составляли от 1,7 до 6,0 часов. Средняя концентрация препарата в плазме и площадь под кривой (AUC) увеличивались примерно пропорционально дозам вплоть до дозы 12 мг.

Распределение

Данные патологоанатомических вскрытий пациентов (n=3) показали, что при intrateкальном введении Спинразы распределяется по ЦНС и периферическим тканям, таким как скелетные мышцы, печень и почки.

Выведение

Метаболизм

Нужинерсен метаболизируется через гидролиз экзонуклеазы (3'- и 5') и не является питательной средой, ингибитором или стимулятором цитохромов P450.

Экскреция

Средний конечный период полувыведения оценивается в 135-177 дней в СМЖ и от 63 до 87 дней в плазме. Основной путь выведения нужинерсена и его метаболитов с укороченными цепочками – выведение с мочой. Через 24 часа в моче обнаруживалось только 0,5% введенной дозы.

13 НЕКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение способности к зачатию

Канцерогенез

Долгосрочные исследования на животных для оценки потенциального канцерогенеза нужинерсена не проводились.

Мутагенез

Нужинерсен не показал признаков генотоксичности в образцах *in vitro* (хромосомные aberrации и тест Эймса в клетках ЯКХ) и *in vivo* (микроядерный тест на мышах).

Нарушение способности к зачатию

Когда нужинерсен (0, 3, 10, или 25 мг/кг) вводился подкожно мышам через день до периода спаривания и во время него и продолжал вводиться самкам в течение органогенеза, никаких нежелательных эффектов для фертильности самцов или самок не наблюдалось.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность Спинразы была продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании на пациентах младенческого возраста со СМА с клиническими проявлениями. Эффективность Спинразы также подтвердили открытые клинические исследования на группах пациентов со СМА до клинических симптомов, а также с клиническими проявлениями.

14.1 Клиническое испытание на пациентах со стартом СМА в младенческом возрасте

Данное исследование было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым и контролируемым плацебо-процедурой. В нем приняли участие 121 пациент с клиническими проявлениями СМА (диагноз СМА подтвержден, старт симптомов до возраста 6 месяцев) в возрасте ≤ 7 месяцев на момент первого введения препарата. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для введения Спинразы или получения плацебо-инъекции.

Плановый промежуточный анализ эффективности был проведен для пациентов, которые умерли, прекратили лечение или получали лечение в течение как минимум 183 дней. Из 82 пациентов, включенных в

промежуточный анализ, 44% были мужского и 56% - женского пола. Возраст на начало терапии составлял от 30 до 262 дней (в среднем 181). 87% пациентов были европеоидной расы, 2% - негроидной, и 4% - монголоидной (азиатской). Длительность лечения составила от 6 до 442 дней (в среднем 261 день). Основные демографические характеристики у Спинраза-группы и контрольной группы были сходными, за исключением возраста первого приема препарата (средний возраст соответственно составил 175 и 206 дней). Спинраза-группа и контрольная группа были сбалансированы по признакам гестационного возраста, веса при рождении, длительности заболевания и количества копий гена SMN2 (2 копии у 98% пациентов в обеих группах). Средняя длительность заболевания составляла 14 недель. Группы несколько различались по возрасту первого проявления симптомов: у 88% пациентов в Спинраза-группе и 77% в контрольной группе первые симптомы появились в течение первых 12 недель жизни.

Главный ожидаемый результат, который оценивался в промежуточном анализе, - это доля положительного ответа на лечение: количество пациентов, улучшивших двигательные показатели по Разделу 2 Младенческого неврологического теста Хаммерсмита (HINE). Оценивались семь различных областей двигательного развития, с максимальным баллом от 2 до 4 за каждую, и общим максимальным количеством баллов 26. Пациентом, ответившим на лечение, считался пациент с улучшением как минимум на 2 балла (или получивший максимальные 4 балла) за способность пинать ногами (вместе с улучшением по как минимум 2 другим показателям), или как минимум на 1 балл в таких навыках как контроль головы, способность переворачиваться, сидеть, ползать, стоять или ходить (вместе с улучшением по как минимум одному другому показателю). Для того чтобы считаться пациентом, ответившим на лечение, пациентам необходимо было продемонстрировать улучшение по большему количеству показателей, чем ухудшение. Из 82 пациентов в промежуточном анализе, большая доля пациентов (статистически значимо) положительно ответила на лечение в части двигательных навыков, чем в контрольной группе (см. Таблицу 2). На Рисунке 1 показано распределение чистого изменения общего количества баллов за двигательные навыки согласно Разделу 2 теста HINE.

Хотя промежуточный анализ не включал корректировку проблемы множественных сравнений по этой шкале, в исследовании также оценивались достижения по шкале CHOP-INTEND (Тест нейромышечных заболеваний детской больницы Филадельфии), который оценивает двигательные навыки пациентов со стартом СМА в младенческом возрасте. Результаты тестов CHOP-INTEND показаны в Таблице 2.

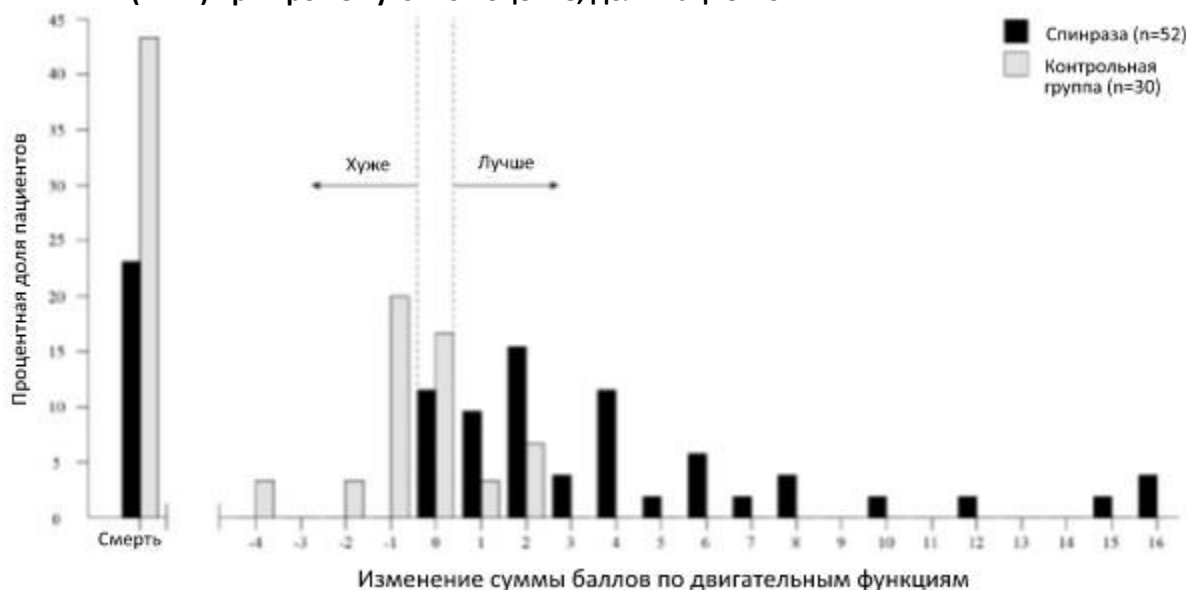
Таблица 2. Развитие двигательных навыков и результаты CHOP-INTEND

Ожидаемый результат	Пациенты, получавшие Спинразу (n=52) ¹	Пациенты, подвергавшиеся плацебо-процедуре (n=30) ¹
Двигательный навык (HINE раздел 2)		
Освоены двигательные навыки	21 (40%) p<0.0001	0 (0%)
Улучшения по шкале CHOP-INTEND ²		
Как минимум на 4 балла	33 (63%)	1 (3%)
Ухудшения по шкале CHOP-INTEND ²		
Как минимум на 4 балла	2 (4%)	12 (40%)

¹ Анализ включал всех живых пациентов с возможностью оценки как минимум на протяжении 6 месяцев (183 дней), а также всех пациентов, которые умерли или прекратили участие в исследовании на момент промежуточного анализа.

² В промежуточном анализе не проводилась корректировка проблемы множественных сравнений.

Рисунок 1. Чистое изменение по сравнению с базовыми показателями по двигательным функциям (HINE) при промежуточной оценке, доля пациентов*



*Для пациентов, оставшихся в живых и продолжающих принимать участие в исследовании, изменение суммы баллов по двигательным функциям вычислялось на конец дня 183, дня 302 и дня 394.

Результаты плацебо-контролируемого испытания на пациентах со стартом клинических проявлений СМА в младенческом возрасте также подтвердились в открытых неконтролируемых испытаниях на пациентах с клиническими проявлениями СМА в возрасте от 30 дней до 15 лет на момент первого введения препарата, а также на пациентах со СМА до появления симптомов в возрасте от 8 до 42 дней на момент первого введения. У пациентов в этих исследованиях была или должна была развиваться СМА 1, 2 или 3 типа. Некоторые пациенты приобрели двигательные навыки, такие как способность сидеть без поддержки, стоять или ходить при том, что без лечения это было маловероятно, а также остались в живых и достигли возраста, достижение которого было маловероятно с учетом их количества копий гена SMN2.

Общие выводы контролируемых испытаний на пациентах со стартом СМА в младенческом возрасте и открытых неконтролируемых испытаний подтверждают эффективность Спинразы для различных типов СМА, а также преимущества раннего начала лечения Спинразой.

16 ФОРМА ПОСТАВКИ/УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВКИ

16.1 Форма поставки

Раствор для инъекций Спинраза представляет собой стерильную прозрачную бесцветную жидкость и поставляется в концентрации 12 мг/5 мл (2,4 мг/мл) в стеклянной ампуле на одну дозу без консервантов. Код NDC: 64406-058-01.

16.2 Условия хранения и транспортировки

Хранить в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C (36°F до 46°F) в оригинальной коробке для защиты от света. Не замораживать.

Спинразу необходимо хранить в защищенном от света месте в оригинальной коробке до момента введения. Если нет возможности хранить в холодильнике, Спинразу можно хранить в оригинальной коробке, защищенной от света, при температуре 30°C (86°F) и ниже в течение 14-ти дневного срока.

До введения, неоткрытые ампулы Спинразы можно вынимать из холодильника и возвращать туда по необходимости. После извлечения из оригинальной коробки общее суммарное время вне холодильника не должно превышать 30 часов при температуре не выше 25°C (77°F).

17 ИНФОРМИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Тромбоцитопения и нарушения свертываемости

Проинформируйте пациентов и родителей/опекунов о том, что Спинраза может быть причиной повышенного риска кровотечений. Проинформируйте пациентов и родителей/опекунов о том, что важно сделать лабораторные анализы крови до начала терапии и перед каждым новым введением препарата для отслеживания рисков кровотечения. Проинструктируйте пациентов и родителей/опекунов о том, что

СПИНРАЗА (нузинерсен)

раствор для инъекций 12 мг/5 мл

необходимо обратиться за медицинской помощью в случае непредвиденного кровотечения [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)]

Нефротоксичность

Проинформируйте пациентов и родителей/опекунов о том, что Спинраза может вызывать нефротоксичность. Проинформируйте пациентов и родителей/опекунов о том, что важно сделать лабораторные анализы мочи до начала терапии и перед каждым новым введением препарата для отслеживания рисков нефротоксичности [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.2)]

Изготовлено для:

Biogen Inc. Cambridge, MA 02142

Спинраза – зарегистрированная торговая марка компании Биоген

© 2016 Biogen