

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Spinraza 12 mg soluzione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino da 5 ml contiene nusinersen sodico equivalente a 12 mg di nusinersen.  
Ogni ml contiene 2,4 mg di nusinersen.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e incolore con pH di circa 7,2.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Spinraza è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Spinraza deve essere iniziato esclusivamente da un medico esperto nella gestione dell'atrofia muscolare spinale (SMA).

La decisione di procedere con il trattamento deve basarsi su una esperta valutazione personalizzata sul singolo soggetto dei benefici attesi dal trattamento con Spinraza rispetto al suo potenziale rischio. È possibile che i pazienti con ipotonia profonda e insufficienza respiratoria alla nascita, in cui Spinraza non è stato studiato, non manifestino un beneficio clinicamente significativo a causa del deficit severo della proteina SMN.

#### Posologia

Spinraza è per uso intratecale mediante puntura lombare.

La dose raccomandata è 12 mg (5 ml) per somministrazione.

Il trattamento con Spinraza deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi, con 4 dosi di carico ai Giorni 0, 14, 28 e 63. Successivamente, una dose di mantenimento deve essere somministrata una volta ogni 4 mesi.

#### *Durata del trattamento*

Non sono disponibili informazioni sull'efficacia a lungo termine di questo medicinale. La necessità di continuare la terapia deve essere verificata periodicamente e considerata su base individuale, in funzione del quadro clinico e della risposta alla terapia del paziente.

### *Dosi saltate o ritardate*

Se una dose di carico viene ritardata o saltata, Spinraza deve essere somministrato non appena possibile, con un intervallo di almeno 14 giorni tra le dosi, e la somministrazione deve proseguire alla frequenza prescritta. Se una dose di mantenimento viene ritardata o saltata, Spinraza deve essere somministrato non appena possibile e la somministrazione deve proseguire una volta ogni 4 mesi.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

L'uso di Spinraza non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con compromissione renale non sono state stabilite; pertanto, tali pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione.

#### *Compromissione epatica*

L'uso di Spinraza non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Spinraza non è metabolizzato attraverso il sistema enzimatico del citocromo P450 a livello epatico; pertanto, è improbabile che si richieda un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

### Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere somministrato da operatori sanitari esperti nell'esecuzione di punture lombari.

Spinraza viene somministrato mediante iniezione intratecale in bolo nell'arco di 1-3 minuti, utilizzando un ago da anestesia spinale. L'iniezione non deve essere praticata in aree della cute in cui vi siano segni di infezione o infiammazione. Si raccomanda di rimuovere il volume di liquido cerebrospinale (LCS) equivalente al volume di Spinraza da iniettare, prima della somministrazione di Spinraza.

Per somministrare Spinraza può essere necessaria la sedazione, come indicato dalla condizione clinica del paziente. Può essere considerato l'impiego dell'ecografia (o di altre tecniche di imaging) per guidare la somministrazione intratecale di Spinraza, soprattutto nei pazienti più giovani e nei pazienti con scoliosi. Deve essere utilizzata una tecnica asettica durante la preparazione e la somministrazione di Spinraza; vedere le istruzioni per l'uso al paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Procedura di puntura lombare

Esiste il rischio di comparsa di reazioni avverse nell'ambito della procedura di puntura lombare (ad es. cefalea, dolore dorsale, vomito; vedere paragrafo 4.8). Potenziali difficoltà con questa via di somministrazione possono essere osservate in pazienti molto giovani e in quelli affetti da scoliosi. A discrezione del medico, può essere considerato l'impiego dell'ecografia o di altre tecniche di imaging per guidare la somministrazione intratecale di Spinraza.

#### Trombocitopenia e anomalie della coagulazione

Anomalie della coagulazione e trombocitopenia, inclusa trombocitopenia severa acuta, sono state osservate dopo la somministrazione di altri oligonucleotidi antisense per via sottocutanea o endovenosa. Se clinicamente indicato, si raccomanda l'esecuzione di test di laboratorio della funzionalità piastrinica e della coagulazione prima della somministrazione di Spinraza.

## Tossicità renale

Tossicità renale è stata osservata dopo la somministrazione di altri oligonucleotidi antisenso per via sottocutanea o endovenosa. Se clinicamente indicato, si raccomanda l'esecuzione di test delle proteine urinarie (preferibilmente utilizzando un campione delle prime urine del mattino). In caso di proteine urinarie persistentemente elevate, si deve considerare un'ulteriore valutazione.

## Idrocefalo

Vi sono state segnalazioni di idrocefalo comunicante non correlato a meningite o emorragia in pazienti trattati con nusinersen nel contesto post-marketing. Alcuni pazienti sono stati sottoposti a impianto di una derivazione ventricolo-peritoneale. Nei pazienti con riduzione del livello di coscienza devono essere considerati accertamenti per possibile idrocefalo. I rischi e benefici del trattamento con nusinersen nei pazienti con derivazione ventricolo-peritoneale non sono noti al momento e la continuazione del trattamento deve essere oggetto di attenta valutazione.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Gli studi *in vitro* hanno indicato che nusinersen non è un induttore o inibitore del metabolismo mediato dal CYP450. Gli studi *in vitro* indicano una bassa probabilità di interazioni con nusinersen dovute a competizione per il legame alle proteine plasmatiche, o a competizione con i trasportatori o inibizione degli stessi.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di nusinersen in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Spinraza durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se nusinersen/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Spinraza tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile negli studi di tossicità sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati riguardo ai potenziali effetti sulla fertilità negli esseri umani.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Spinraza non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione della sicurezza di Spinraza si è basata su due studi clinici di fase 3 in neonati (CS3B) e bambini (CS4) affetti da SMA, unitamente a studi in aperto comprendenti neonati pre-sintomatici con

diagnosi genetica di SMA e neonati e bambini affetti da SMA. Dei 260 pazienti trattati con Spinraza fino a un massimo di 4 anni, 154 pazienti hanno ricevuto il trattamento per almeno 1 anno.

#### Tabella delle reazioni avverse

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1: Reazioni avverse correlate alla procedura di puntura lombare riportate nello studio CS4 (SMA a insorgenza più tardiva) con un'incidenza almeno del 5% più elevata nei pazienti trattati con Spinraza, rispetto a quelli sottoposti a procedura simulata (sham)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine preferito MedDRA	Categoria di frequenza di Spinraza, n=84
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Vomito*	Molto comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale*	Molto comune

\*Eventi avversi ritenuti correlati alla procedura di puntura lombare. Questi eventi possono considerarsi manifestazioni della sindrome post-puntura lombare.

#### Esperienza post-marketing

Sono state identificate reazioni avverse durante l'uso di Spinraza dopo l'approvazione. Tra i pazienti trattati con Spinraza mediante puntura lombare, è stata osservata insorgenza di un'infezione grave, come la meningite. È stato segnalato anche idrocefalo comunicante. La frequenza di queste reazioni non è nota, poiché sono state segnalate nel contesto post-marketing.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono state osservate reazioni avverse associate alla somministrazione di Spinraza mediante puntura lombare, la maggior parte della quali segnalate entro 72 ore dalla procedura. L'incidenza e la severità di questi eventi erano in linea con quelli previsti per una puntura lombare. Nel corso degli studi clinici di Spinraza non sono state osservate complicanze gravi della puntura lombare, come infezioni gravi.

Nella popolazione neonatale esposta a Spinraza non è stato possibile valutare alcuni eventi avversi comunemente associati a puntura lombare (ad es. cefalea e dolore dorsale), data la limitata comunicazione adeguata a tale fascia d'età.

#### Immunogenicità

La risposta immunogenica a nusinersen è stata determinata in 229 pazienti con campioni plasmatici al basale e post-basale valutati per la presenza di anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA). Nel complesso, l'incidenza di ADA è stata bassa, con 13 (6%) pazienti che hanno sviluppato ADA emergenti dal trattamento, dei quali 2 erano transitori e 5 considerati persistenti, mentre 6 erano non confermati. Lo sviluppo di ADA non ha avuto alcun effetto evidente su risposta clinica, eventi avversi o profilo farmacocinetico di nusinersen.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio associato a reazioni avverse negli studi clinici.

In caso di sovradosaggio, si deve prevedere un'assistenza medica di supporto, inclusi il consulto con un operatore sanitario e un'attenta osservazione dello stato clinico del paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per disturbi del sistema muscolo-scheletrico, codice ATC: M09AX07

#### Meccanismo d'azione

Nusinersen è un oligonucleotide antisense (*antisense oligonucleotide*, ASO) che aumenta la percentuale di inclusione dell'esone 7 nei trascritti di acido ribonucleico messaggero (mRNA) di *survival motor neuron 2* (SMN2), legandosi a un sito ISS-N1 (*Intronic Splice Silencing*) presente nell'introne 7 dell'acido ribonucleico pre-messaggero (pre-mRNA) di SMN2. Attraverso il legame, l'ASO sposta i fattori di splicing, che normalmente reprimono lo splicing. Lo spostamento di questi fattori porta all'inclusione dell'esone 7 nell'mRNA di SMN2 e, di conseguenza, quando l'mRNA di SMN2 viene prodotto può essere tradotto nella proteina SMN funzionante di lunghezza completa (*full length*).

La SMA è una malattia neuromuscolare progressiva, derivante da mutazioni nel gene SMN1, localizzato sul cromosoma 5q. Un secondo gene SMN2, situato in prossimità di SMN1, è responsabile della produzione di una piccola quantità di proteina SMN. La SMA è uno spettro clinico di malattia, la cui gravità è legata al minore numero di copie del gene SMN2 e alla più giovane età di insorgenza dei sintomi.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Pazienti sintomatici

##### *Insorgenza in età neonatale*

Lo studio CS3B (ENDEAR) è stato uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con procedura simulata, condotto in 121 neonati sintomatici di età  $\leq 7$  mesi, con diagnosi di SMA (insorgenza dei sintomi prima dei 6 mesi di età). Lo studio CS3B è stato progettato per valutare l'effetto di Spinraza sulla funzione motoria e sulla sopravvivenza. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 al gruppo Spinraza (secondo il regime posologico approvato) o al gruppo di controllo con procedura simulata, per una durata di trattamento compresa tra 6 e 442 giorni.

L'età mediana di insorgenza dei segni e sintomi clinici di SMA è stata 6,5 settimane e 8 settimane rispettivamente per i pazienti trattati con Spinraza vs pazienti di controllo con procedura simulata, e il 99% dei pazienti aveva 2 copie del gene SMN2 e pertanto si riteneva avere una maggiore probabilità di sviluppare SMA di tipo I. L'età mediana dei pazienti al ricevimento della prima dose è stata 164,5 giorni per i pazienti trattati e 205 giorni per i pazienti di controllo con procedura simulata. Le caratteristiche della malattia al basale erano in larga misura simili nei pazienti trattati con Spinraza e nei pazienti di controllo con procedura simulata, eccetto che i pazienti del gruppo Spinraza al basale avevano una percentuale più elevata, rispetto ai pazienti del gruppo di controllo con procedura simulata, di respiro paradossale (89% vs 66%), polmonite o sintomi respiratori (35% vs 22%), difficoltà di deglutizione o nutrizione (51% vs 29%) e necessità di supporto respiratorio (26% vs 15%).

All'analisi finale, una percentuale di pazienti maggiore in misura statisticamente significativa ha raggiunto la definizione di responder per tappe di sviluppo motorio (*motor milestones*) nel gruppo

Spinraza (51%), rispetto al gruppo di controllo con procedura simulata (0%) ( $p < 0,0001$ ). Il tempo al decesso o alla ventilazione permanente ( $\geq 16$  ore di ventilazione/giorno continuativamente per  $> 21$  giorni in assenza di evento acuto reversibile o tracheostomia) è stato valutato come endpoint primario. Effetti statisticamente significativi su sopravvivenza libera da eventi, sopravvivenza globale, percentuale di pazienti che raggiungono la definizione di responder per *motor milestones* e percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno 4 punti rispetto al basale nel punteggio dell'Infant Test for Neuromuscular Disease del Children's Hospital of Philadelphia (CHOP INTEND) sono stati osservati nei pazienti del gruppo Spinraza, rispetto a quelli nel gruppo di controllo con procedura simulata (Tabella 2).

Nell'insieme di pazienti per la valutazione di efficacia, 18 pazienti (25%) nel gruppo Spinraza e 12 pazienti (32%) nel gruppo di controllo con procedura simulata hanno richiesto ventilazione permanente. Di questi pazienti, 6 (33%) nel gruppo Spinraza e 0 (0%) nel gruppo di controllo con procedura simulata hanno soddisfatto i criteri definiti dal protocollo per i *motor milestones responder*.

**Tabella 2: Endpoint primari e secondari all'analisi finale – Studio CS3B**

Parametro di efficacia	Pazienti trattati con Spinraza	Pazienti di controllo con procedura simulata
<b>Sopravvivenza</b>		
<b>Sopravvivenza libera da eventi<sup>2</sup></b>		
Numero di pazienti deceduti o sottoposti a ventilazione permanente	31 (39%)	28 (68%)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,53 (0,32 - 0,89)	
Valore p <sup>6</sup>	p = 0,0046	
<b>Sopravvivenza globale<sup>2</sup></b>		
Numero di pazienti deceduti	13 (16%)	16 (39%)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,37 (0,18 - 0,77)	
Valore p <sup>6</sup>	p=0,0041	
<b>Funzione motoria</b>		
<b>Motor milestones<sup>3</sup></b>		
Percentuale che raggiunge i criteri predefiniti di responder per <i>motor milestones</i> (HINE sezione 2) <sup>4,5</sup>	37 (51%) <sup>1</sup> p < 0,0001	0 (0%)
Percentuale al Giorno 183	41%	5%
Percentuale al Giorno 302	45%	0%
Percentuale al Giorno 394	54%	0%
Percentuale con miglioramento del punteggio delle <i>motor milestones</i> totali	49 (67%)	5 (14%)
Percentuale con peggioramento del punteggio delle <i>motor milestones</i> totali	1 (1%)	8 (22%)
<b>CHOP INTEND<sup>3</sup></b>		
Percentuale che consegue un miglioramento di 4 punti	52 (71%) p < 0,0001	1 (3%)
Percentuale che consegue un peggioramento di 4 punti	2 (3%)	17 (46%)
Percentuale con qualsiasi miglioramento	53 (73%)	1 (3%)
Percentuale con qualsiasi peggioramento	5 (7%)	18 (49%)

<sup>1</sup>CS3B è stato interrotto dopo la positiva analisi statistica sull'endpoint primario nell'analisi ad interim (una percentuale di pazienti maggiore in misura statisticamente significativa ha raggiunto la definizione di responder per *motor milestones* nel gruppo Spinraza (41%), rispetto al gruppo di controllo con procedura simulata (0%),  $p < 0,0001$ ).

<sup>2</sup>All'analisi finale, la sopravvivenza libera da eventi e la sopravvivenza globale sono state valutate utilizzando la popolazione Intent to Treat (ITT Spinraza  $n = 80$ ; controllo con procedura simulata  $n = 41$ ).

<sup>3</sup>All'analisi finale, sono state condotte analisi per CHOP INTEND e per *motor milestones* utilizzando il gruppo per la valutazione di efficacia (Spinraza  $n = 73$ ; controllo con procedura simulata  $n = 37$ ).

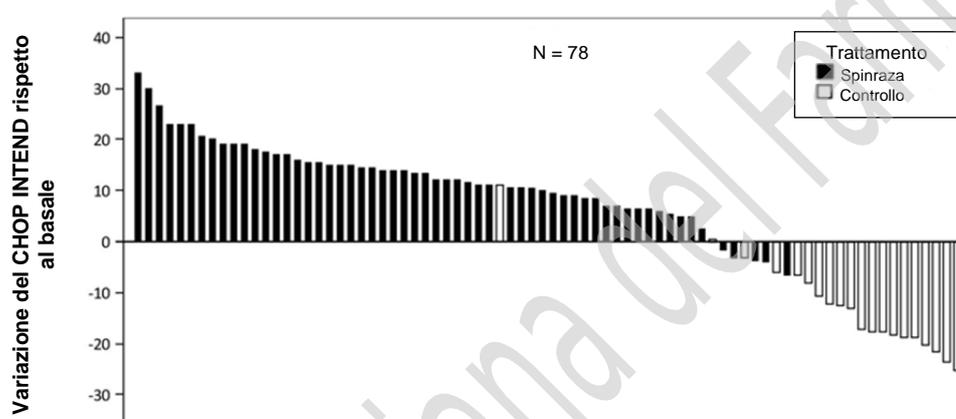
<sup>4</sup>Valutato entro la Visita di studio del Giorno 183, Giorno 302 e Giorno 394.

<sup>5</sup>Secondo la sezione 2 dell'Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE): aumento  $\geq 2$  punti [o punteggio massimo] della capacità di calciare, OPPURE aumento  $\geq 1$  punto delle *motor milestones* di controllo della testa, rotolamento, capacità di star seduti, gattonamento, capacità di stare in posizione eretta o deambulazione, E miglioramento in più categorie di *motor milestones* rispetto al peggioramento, definito come responder per questa analisi primaria.

<sup>6</sup>Basato su log-rank test stratificato per durata della malattia.

L'entità del miglioramento in CHOP INTEND è riportata nella Figura 1 (variazione rispetto al punteggio al basale per ogni soggetto).

**Figura 1: Variazione in CHOP INTEND dal basale entro la Visita di studio del Giorno 183, Giorno 302 e Giorno 394 - Studio Ender / CS3B (gruppo per la valutazione di efficacia, ES)**



Nota 1: le barre più corte alla riga 0 indicano un valore di 0.

Nota 2: dei 110 pazienti nel gruppo per la valutazione di efficacia, 29 sono deceduti (13 (18%) per Spinraza e 16 (43%) per il gruppo di controllo) e 3 si sono ritirati per un motivo diverso dal decesso (2 (3%) per Spinraza e 1 (3%) per il gruppo di controllo) e, pertanto, non sono stati inclusi in questa analisi di ES.

Questi risultati sono supportati da uno studio di fase 2 in aperto in pazienti sintomatici con diagnosi di SMA (CS3A). L'età mediana di insorgenza dei segni e dei sintomi clinici era 56 giorni e i pazienti avevano 2 copie del gene SMN2 ( $n = 17$ ) oppure 3 copie del gene SMN2 ( $n = 2$ ) (numero di copie del gene SMN2 non noto per 1 paziente). I pazienti in questo studio avevano una maggiore probabilità di sviluppare SMA di tipo I. L'età mediana alla prima dose era 162 giorni.

Al momento dell'analisi ad interim programmata, i pazienti nello studio avevano un tempo mediano in studio di 670 giorni. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che conseguivano un miglioramento in una o più categorie nelle *motor milestones* (secondo la sezione 2 HINE: aumento  $\geq 2$  punti [o punteggio massimo] della capacità di calciare o afferrare volontariamente, OPPURE aumento  $\geq 1$  punto delle *motor milestones* di controllo della testa, rotolamento, capacità di star seduti, gattonamento, capacità di stare in posizione eretta o deambulazione). In tale momento, 13 pazienti su 20 (65%) avevano soddisfatto l'endpoint primario con un miglioramento sostenuto del raggiungimento medio delle *motor milestones* nel corso del tempo. Un miglioramento sostenuto del punteggio CHOP INTEND medio è stato osservato dal basale al giorno 694 (variazione media 16,90). Nel complesso, 11 pazienti su 20 (55%) hanno soddisfatto l'endpoint di un aumento del punteggio CHOP INTEND totale di  $\geq 4$  punti all'ultima visita dello studio prima del cut-off dei dati.

#### *Insorgenza più tardiva*

Lo studio CS4 (CHERISH) era uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con procedura simulata, condotto in 126 pazienti sintomatici con diagnosi di SMA a insorgenza più tardiva (esordio dei sintomi dopo i 6 mesi di età). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a Spinraza

(somministrazione di 3 dosi di carico e dosi di mantenimento ogni 6 mesi) o controllo con procedura simulata, per una durata di trattamento compresa tra 324 e 482 giorni. L'età mediana allo screening era 3 anni, mentre l'età mediana di insorgenza dei segni e sintomi clinici della SMA era 11 mesi. La maggior parte dei pazienti (88%) aveva 3 copie del gene SMN2 (l'8% aveva 2 copie, il 2% aveva 4 copie e per il 2% non si conosceva il numero di copie). Al basale, i pazienti avevano un punteggio sulla scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) di 21,6, un punteggio RULM (Revised Upper Limb Module) medio di 19,1, tutti avevano raggiunto la capacità di stare seduti autonomamente e nessun paziente aveva conseguito una deambulazione autonoma. I pazienti in questo studio si ritenevano avere una maggiore probabilità di sviluppare SMA di tipo II o III. Le caratteristiche della malattia al basale erano in genere simili, fatta eccezione per uno squilibrio nella percentuale di pazienti che non avevano mai conseguito la capacità di stare in piedi senza sostegno (13% dei pazienti nel gruppo Spinraza e 29% nel gruppo di controllo con procedura simulata) o di camminare senza sostegno (24% dei pazienti nel gruppo Spinraza e 33% nel gruppo di controllo con procedura simulata).

All'analisi finale, è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio HFMSE, dal basale al Mese 15, nel gruppo trattato con Spinraza rispetto al gruppo di controllo con procedura simulata (Tabella 3, Figura 2). L'analisi è stata condotta nella popolazione ITT (Spinraza: n = 84; controllo con procedura simulata: n = 42) e i dati HFMSE post-basale per i pazienti senza una visita al Mese 15 sono stati imputati mediante il metodo dell'imputazione multipla. Un'analisi del sottoinsieme di pazienti nella popolazione ITT che avevano valori osservati al Mese 15 ha dimostrato risultati coerenti, statisticamente significativi. Tra quelli con valori osservati al Mese 15, una percentuale più elevata di soggetti trattati con Spinraza ha evidenziato un miglioramento (rispettivamente 73% vs 41%) e una percentuale inferiore di soggetti trattati con Spinraza ha registrato un peggioramento (rispettivamente 23% vs 44%) nel punteggio HFMSE totale, rispetto ai pazienti di controllo con procedura simulata. Gli endpoint secondari comprendenti misure funzionali e il raggiungimento delle *motor milestones* WHO sono stati formalmente testati dal punto di vista statistico e sono descritti nella Tabella 3.

L'inizio del trattamento più precoce dopo l'insorgenza dei sintomi ha prodotto un miglioramento anticipato e più pronunciato della funzione motoria, rispetto ai pazienti con inizio del trattamento tardivo; tuttavia, entrambi i gruppi hanno osservato benefici rispetto al controllo con procedura simulata.

**Tabella 3: Endpoint primari e secondari all'analisi finale – Studio CS4<sup>1</sup>**

	<b>Pazienti trattati con Spinraza</b>	<b>Pazienti di controllo con procedura simulata</b>
<b>Punteggio HFMSE</b> Variazione rispetto al basale del punteggio HFMSE totale a 15 mesi <sup>1,2,3</sup>	3,9 (IC al 95%: 3,0; 4,9) p=0,0000001	-1,0% (IC al 95%: -2,5, 0,5)
Percentuale di pazienti che hanno conseguito un miglioramento di almeno 3 punti dal basale al mese 15 <sup>2</sup>	56,8% (IC al 95%: 45,6; 68,1) p=0,0006 <sup>5</sup>	26,3% (IC al 95%: 12,4; 40,2)
<b>RULM</b> Variazione media dal basale al Mese 15 del punteggio RULM totale <sup>2,3</sup>	4,2 (IC al 95%: 3,4; 5,0) p=0,0000001 <sup>6</sup>	0,5 (IC al 95%: -0,6; 1,6)
<b>Motor milestones WHO</b> Percentuale di pazienti che ha raggiunto nuove <i>motor milestones</i> a 15 mesi <sup>4</sup>	19,7% (IC al 95%: 10,9; 31,3) p=0,0811	5,9% (IC al 95%: 0,7; 19,7)

<sup>1</sup>CS4 è stato interrotto dopo analisi statistica positiva sull'endpoint primario all'analisi ad interim (un miglioramento statisticamente significativo rispetto al punteggio HFMSE al basale è stato osservato nei pazienti trattati con Spinraza, rispetto ai pazienti di controllo con procedura simulata (Spinraza vs controllo procedura simulata: 4,0 vs -1,9; p = 0,0000002))

<sup>2</sup>Valutata utilizzando la popolazione Intent-to-Treat (Spinraza: n = 84; controllo con procedura simulata: n = 42); i dati per i pazienti senza una visita al Mese 15 sono stati imputati mediante il metodo dell'imputazione multipla

<sup>3</sup>Media dei minimi quadrati

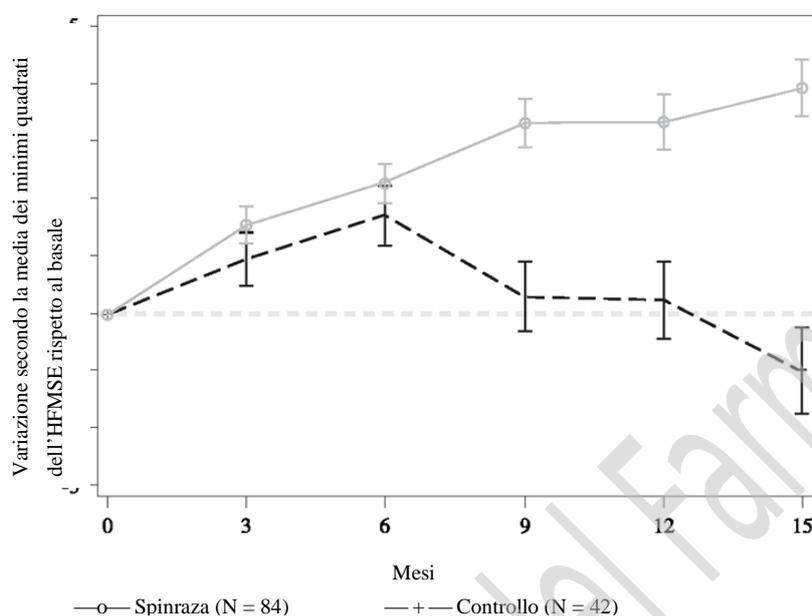
<sup>4</sup> Valutato utilizzando la popolazione per la valutazione di efficacia al Mese 15 (Spinraza n = 66; controllo con procedura simulata n = 34); in caso di dati mancanti, le analisi si basano su dati imputati

<sup>5</sup> Basato sulla regressione logistica con effetto del trattamento e aggiustamento per l'età di ogni soggetto allo screening e il punteggio HFMSE al basale

<sup>6</sup>Valore p nominale

**Figura 2: Variazione media rispetto al basale del punteggio HFMSE nel corso del tempo, all'analisi finale (ITT) –**

**Studio CS4<sup>1,2</sup>**



<sup>1</sup> I dati per i pazienti senza una visita al Mese 15 sono stati imputati mediante il metodo dell'imputazione multipla

<sup>2</sup> Le barre di errore indicano +/- errore standard

Questi risultati sono supportati da 2 studi in aperto (studio CS2 e studio CS12). L'analisi comprendeva 28 pazienti che avevano ricevuto la prima dose nello studio CS2 ed erano poi stati trasferiti alla fase di estensione, studio CS12. Gli studi hanno arruolato pazienti di età compresa tra 2 e 15 anni alla prima dose. Dei 28 pazienti, 3 avevano almeno 18 anni di età all'ultima visita dello studio. 1 paziente su 28 aveva 2 copie del gene SMN2, 21 pazienti ne avevano 3 copie e 6 ne avevano 4 copie.

I pazienti sono stati valutati nell'arco di un periodo di trattamento di 3 anni. Un miglioramento sostenuto è stato osservato in pazienti con SMA di tipo II che hanno manifestato un miglioramento medio rispetto al punteggio HFMSE al basale di 5,1 (DS 4,05 - n = 11) al Giorno 253 e di 9,1 (DS 6,61 - n = 9) al Giorno 1050. Il punteggio totale medio è stato 26,4 (DS 11,91) al Giorno 253 e 31,3 (DS 13,02) al Giorno 1050; non è stato osservato alcun plateau. I pazienti con SMA di tipo III hanno dimostrato un miglioramento medio rispetto al punteggio HFMSE al basale di 1,3 (DS 1,87, n = 16) al Giorno 253 e di 1,2 (DS 4,64 - n = 11) al Giorno 1050. Il punteggio totale medio è stato 49,8 (DS 12,46) al Giorno 253 e 52,6 (DS 12,78) al Giorno 1050.

Nei pazienti con SMA di tipo II è stato eseguito il test modulare degli arti superiori, con un miglioramento medio di 1,9 (DS 2,68 - n = 11) al Giorno 253 e di 3,5 (DS 3,32 - n = 9) al Giorno 1050. Il punteggio totale medio è stato 13,8 (SD 3,09) al Giorno 253 e 15,7 (SD 1,92) al Giorno 1050.

Il test del cammino dei 6 minuti (6MWT – *six-minute walk test*) è stato eseguito solo per i pazienti deambulanti. In questi pazienti, è stato osservato un miglioramento medio di 28,6 metri (DS 47,22, n = 12) al Giorno 253 e di 86,5 metri (DS 40,58, n = 8) al Giorno 1050. La distanza 6MWT media è stata 278,5 metri (DS 206,46) al Giorno 253 e 333,6 metri (DS 176,47) al Giorno 1050. Due pazienti deambulanti in precedenza non autosufficienti (tipo III) e un paziente non deambulante (tipo II) hanno conseguito una deambulazione autonoma.

### Neonati pre-sintomatici

Lo studio CS5 (NURTURE) è uno studio in aperto in neonati pre-sintomatici con diagnosi genetica di SMA, arruolati a un'età di 6 settimane o inferiore. I pazienti in questo studio avevano una maggiore probabilità di sviluppare SMA di tipo I o II. L'età mediana alla prima dose era 19 giorni.

All'analisi ad interim, 18 dei 20 pazienti avevano completato la visita del Giorno 64, costituendo così il gruppo per la valutazione di efficacia (2 copie del gene SMN2, n = 13; 3 copie del gene SMN2, n = 5). Il tempo mediano nello studio è stato di 317,5 giorni. L'endpoint primario valutato al momento dell'analisi ad interim è stato il tempo al decesso o all'intervento respiratorio (definito come ventilazione invasiva o non invasiva per  $\geq 6$  ore/giorno continuativamente per  $\geq 7$  giorni OPPURE tracheostomia). Nell'analisi ad interim programmata, nessun paziente aveva soddisfatto l'endpoint primario di decesso o di intervento respiratorio.

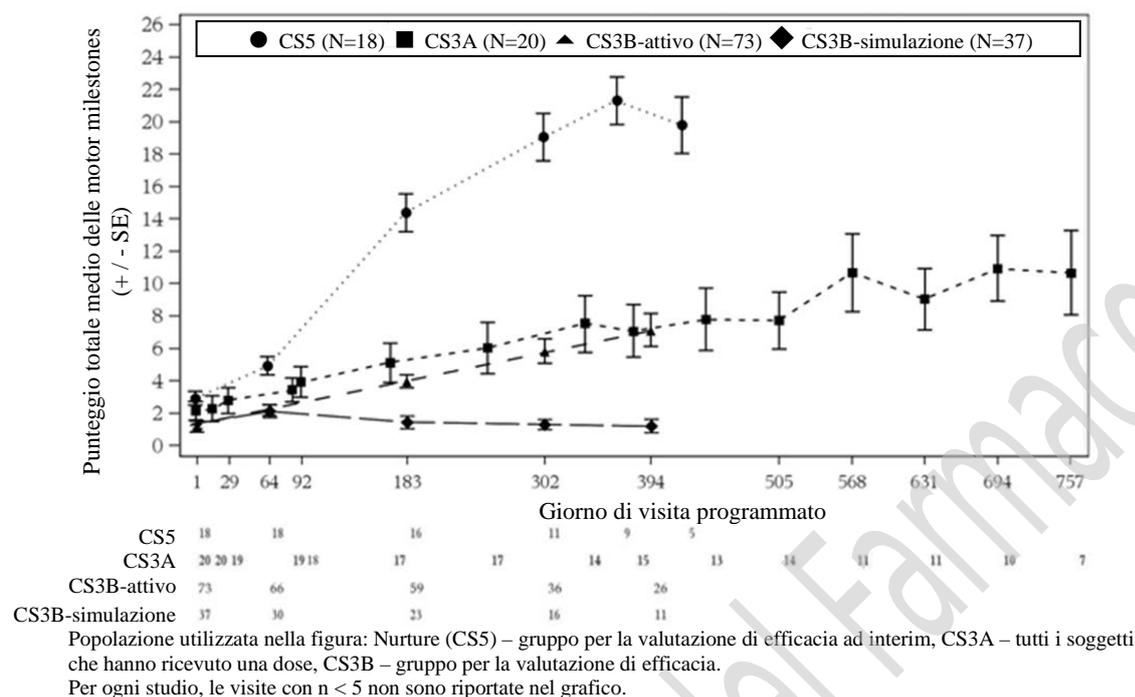
I pazienti hanno conseguito *milestones* inattese nella SMA di tipo I o II e più coerenti con uno sviluppo normale. Rispetto al basale, miglioramenti nelle *motor milestones* HINE sono stati conseguiti in 16 pazienti (89%) nel gruppo per la valutazione di efficacia nell'analisi ad interim. Dodici pazienti stavano seduti autonomamente, 9 stavano in piedi con o senza sostegno e 6 camminavano con o senza sostegno.

Sedici pazienti (89%) hanno dimostrato un miglioramento  $\geq 4$  punti nel punteggio totale CHOP INTEND, 7 dei quali hanno raggiunto il punteggio CHOP INTEND totale massimo di 64. In un soggetto (6%) si è osservata una diminuzione  $\geq 4$  punti nel punteggio totale CHOP INTEND.

La percentuale di pazienti che ha sviluppato SMA con manifestazioni cliniche è stata valutata tra i pazienti che hanno raggiunto la visita del Giorno 365 all'analisi ad interim (n = 9). I criteri di SMA con manifestazioni cliniche definiti dal protocollo comprendevano peso aggiustato per l'età inferiore al quinto percentile WHO, diminuzione di 2 o più percentili principali nella curva di crescita ponderale, posizionamento di sonda gastrica percutanea e/o incapacità di raggiungere le *motor milestones* WHO adeguate previste per l'età (posizione seduta indipendente, posizione eretta con assistenza e gattonamento). Cinque (56%) pazienti hanno registrato un aumento ponderale e raggiunto *motor milestones* WHO coerenti con uno sviluppo normale. Nonostante 4 pazienti (44%) (ciascuno con 2 copie del gene SMN2) avessero soddisfatto i criteri definiti dal protocollo, tali pazienti hanno registrato un aumento di peso e raggiunto *motor milestones* WHO in contrasto con la SMA di tipo I, inclusa la capacità di stare seduti in modo indipendente.

Un confronto del raggiungimento delle *motor milestones* tra i pazienti con SMA a insorgenza neonatale sintomatica e SMA pre-sintomatica è riportato nella Figura 3.

Figura 3: Variazione delle *motor milestones* HINE rispetto ai giorni di studio per lo Studio CS3B (trattamento e procedura simulata), CS3A e CS5



## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) a dose singola e a dosi ripetute di nusinersen, somministrato per iniezione intratecale, è stata determinata in pazienti pediatrici con diagnosi di SMA.

### Assorbimento

L'iniezione intratecale di nusinersen nel liquido cerebrospinale (LCS) consente la piena disponibilità di questo principio attivo per la distribuzione dall'LCS ai tessuti target del sistema nervoso centrale (SNC). I valori medi di concentrazione minima di nusinersen nell'LCS si sono raccolti approssimativamente da 1,4 a 3 volte dopo dosi di carico e di mantenimento ripetute e hanno raggiunto uno *steady state* entro 24 mesi circa. Dopo la somministrazione intratecale le concentrazioni plasmatiche minime di nusinersen erano relativamente basse, rispetto alla concentrazione minima nell'LCS. I valori plasmatici medi di  $T_{max}$  variavano da 1,7 a 6,0 ore. I valori plasmatici medi di  $C_{max}$  e AUC sono aumentati in modo approssimativamente proporzionale alla dose nell'ambito dell'intervallo di dose valutato. Non vi è accumulo nelle misure di esposizione plasmatica ( $C_{max}$  e AUC) dopo dosi ripetute.

### Distribuzione

I dati autoptici derivati da pazienti (n = 3) dimostrano che nusinersen somministrato per via intratecale è ampiamente distribuito all'interno dell'SNC, raggiungendo livelli terapeutici nei tessuti target del midollo spinale. La presenza di nusinersen è stata dimostrata anche nei neuroni ed in altri tipi di cellule nel midollo spinale e nel cervello, e nei tessuti periferici, quali muscolo scheletrico, fegato e rene.

### Biotrasformazione

Nusinersen viene metabolizzato lentamente e prevalentemente attraverso idrolisi mediata da esonucleasi (3' - e 5') e non è un substrato degli enzimi del CYP450, né un inibitore o induttore degli stessi.

## Eliminazione

L'emivita media di eliminazione terminale nell'LCS è stimata in 135-177 giorni. La via di eliminazione principale è prevedibilmente l'escrezione urinaria di nusinersen e dei suoi metaboliti.

## Interazioni

Gli studi *in vitro* hanno indicato che nusinersen non è un induttore o inibitore del metabolismo ossidativo mediato dal CYP450 e, pertanto, non dovrebbe interferire con altri medicinali per queste vie metaboliche. Nusinersen non è un substrato né un inibitore dei seguenti trasportatori presenti nell'uomo: BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 o BSEP.

## Caratteristiche in popolazioni di pazienti specifiche

### *Compromissione renale ed epatica*

La farmacocinetica di nusinersen nei pazienti con compromissione renale o epatica non è stata studiata. Non è stato possibile valutare approfonditamente l'effetto dell'insufficienza epatica o renale come covariata nel modello di PK di popolazione, data la rarità di pazienti che manifestano insufficienza epatica o renale clinicamente rilevante. Le analisi di PK di popolazione non hanno rivelato una correlazione evidente tra marcatori chimico-clinici epatici e renali e variabilità interindividuale.

### *Etnia*

La maggior parte dei pazienti studiati era caucasica. L'analisi di PK di popolazione suggerisce l'improbabilità che la etnia influisca sulla PK di nusinersen.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di nusinersen.

### Mutagenesi

Nusinersen non ha dimostrato evidenza di genotossicità.

### Tossicità della riproduzione

Studi di tossicologia della riproduzione sono stati condotti con la somministrazione sottocutanea di nusinersen a topi e conigli. Non è stato osservato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile, né sullo sviluppo embriofetale o sullo sviluppo pre/post-natale.

### Tossicologia

Nusinersen è stato ben tollerato in studi di tossicità a dosi ripetute (14 settimane e 53 settimane) con somministrazione intratecale in scimmie cynomolgus di giovane età. L'eccezione è stata un deficit acuto transitorio nei riflessi spinali inferiori, che si è verificato ai livelli di dose massimi in ogni studio (3 o 4 mg per dose; equivalenti a 30 o 40 mg per dose intratecale nei pazienti). Questi effetti sono stati osservati entro diverse ore dalla somministrazione e si sono risolti in genere entro 48 ore.

Nello studio con somministrazione intratecale di 53 settimane condotto nelle scimmie cynomolgus, non sono stati osservati effetti di tossicità a livelli fino a 14 volte la dose di mantenimento clinica annuale raccomandata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Diidrogenofosfato di sodio diidrato  
Fosfato disodico  
Cloruro di sodio  
Cloruro di potassio  
Cloruro di calcio diidrato  
Cloruro esaidrato di magnesio  
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)  
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Se non è disponibile la refrigerazione, Spinraza può essere conservato nell'imballaggio originale, al riparo dalla luce o a temperatura pari o inferiore a 30°C, fino a 14 giorni.

Prima della somministrazione, i flaconcini integri di Spinraza possono essere estratti dal frigorifero e rimessi in frigorifero, se necessario. Se estratti dalla confezione originale, il tempo totale di conservazione in ambiente non refrigerato non deve superare 30 ore, a una temperatura non superiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Cinque ml in un flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutilica, sigillo in alluminio e capsula di chiusura in plastica.

Confezione da un flaconcino per scatola.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo monouso.

#### Istruzioni per la preparazione del medicinale prima della somministrazione

1. Il flaconcino di Spinraza deve essere ispezionato prima della somministrazione per rilevare l'eventuale presenza di particelle. Se si osservano particelle e/o se il liquido non è limpido e incolore, il flaconcino non deve essere utilizzato.
2. Deve essere utilizzata una tecnica asettica durante la preparazione della soluzione di Spinraza per la somministrazione intratecale.
3. Prima della somministrazione, il flaconcino deve essere estratto dal frigorifero e lasciato a riscaldare a temperatura ambiente (25°C) senza l'uso di fonti di calore esterne.
4. Se il flaconcino resta integro e la soluzione non viene utilizzata, deve essere riportato in frigorifero (vedere paragrafo 6.4).

5. Subito prima della somministrazione, rimuovere la capsula di chiusura in plastica e inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso la parte centrale del sigillo, per estrarre il volume appropriato. Spinraza non deve essere diluito. Non è richiesto l'uso di filtri esterni.
6. Una volta aspirata nella siringa, la soluzione deve essere eliminata se non utilizzata entro 6 ore.
7. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1188/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30 maggio 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK - 3400 Hillerød  
Danimarca

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di nusinersen in pazienti sintomatici con atrofia muscolare spinale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati dello studio di estensione di fase 3 in aperto (SHINE, CS11)	Presentazione dei risultati dello studio: 2° trimestre 2024
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di nusinersen in pazienti pre-sintomatici con atrofia muscolare spinale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati dello studio di fase 2 in aperto (NURTURE (SM201))	Presentazione dei risultati dello studio: aprile 2023.

Agenzia Italiana del Farmaco