

## ASPECTOS DESTACADOS SOBRE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para

el uso seguro y eficaz de SPINRAZA®. Consulte la información de prescripción completa de SPINRAZA.

**SPINRAZA (nusinersén), inyección, para uso intratecal**

**Aprobación inicial en EE.UU.: 2016**

-----**CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES**-----  
Dosificación y forma de administración (2.1) 02/2023

### INDICACIONES Y USO

SPINRAZA es un oligonucleótido antisentido dirigido hacia el gen de supervivencia de la neurona motora 2 (SMN2, por sus siglas en inglés), indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) en pacientes pediátricos y adultos (1)

### DOSIFICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

SPINRAZA se administra por vía intratecal (2.1)

#### Información sobre la Dosificación (2.1)

- La dosis recomendada es de 12 mg (5 ml) por administración
- El tratamiento con SPINRAZA se debe iniciar con 4 dosis de carga; las primeras tres dosis de carga se deben administrar en intervalos de 14 días; la cuarta dosis de carga se debe administrar 30 días después de la tercera dosis. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.

#### Instrucciones Importantes para la Preparación y la Administración (2.2)

- Permita que alcance temperatura ambiente antes de su administración
- Una vez extraída la solución del vial, administrar en un plazo de 4 horas
- Antes de su administración, extraiga 5 ml de líquido cefalorraquídeo
- Administrar como inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos

#### Pruebas de Laboratorio y Monitoreo para Evaluar su Seguridad (2.3)

- Al iniciar el tratamiento y antes de cada dosis, obtenga un recuento de plaquetas, pruebas de laboratorio de coagulación y análisis cuantitativos de detección de proteína en la orina.

### FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Inyección: 12 mg/5 ml (2.4 mg/ml) en un vial de dosis única (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Trombocitopenia y Anomalías en la Coagulación:* aumento del riesgo de complicaciones de sangrado; se requieren análisis al inicio del tratamiento y antes de cada dosis, y según sea clínicamente necesario (5.1, 2.3)
- *Toxicidad Renal:* se recomienda realizar un análisis para la detección cuantitativa de proteína en la orina al iniciar el tratamiento, y antes de cada dosis (5.2, 2.3)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con SPINRAZA, y que ocurrieron al menos un 5% más frecuentemente que en los pacientes pertenecientes al grupo de control fueron:

- infección de las vías respiratorias inferiores y estreñimiento en pacientes con AME de inicio infantil (6.1)
- pirexia, dolor de cabeza, vómitos y dolor de espalda en pacientes con AME de inicio tardío (6.1)

**Para notificar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Biogen al 1-844-477-4672 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### USO EN GRUPOS ESPECÍFICOS

Embarazo: Basado en datos obtenidos de animales, podría causar daño fetal (8.1)

**Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES.**

**Revisado: 02/2023**

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 DOSIFICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Información sobre la Dosificación

2.2 Instrucciones Importantes para la Administración

2.3 Pruebas de Laboratorio y Monitoreo para Evaluar su Seguridad

### 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Trombocitopenia y Anomalías en la Coagulación

5.2 Toxicidad Renal

### 6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

6.2 Inmunogenicidad

6.3 Experiencia Poscomercialización

### 8 USO EN GRUPOS ESPECÍFICOS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso Pediátrico

8.5 Uso Geriátrico

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la Fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 AME de Inicio Infantil

14.2 AME de Inicio Tardío

14.3 AME Presintomático

### 16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Forma de Suministro

16.2 Almacenamiento y Manejo

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

\* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

# INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

## 1 INDICACIONES Y USO

SPINRAZA está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) en pacientes pediátricos y adultos.

## 2 DOSIFICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Información sobre la Dosificación

SPINRAZA se administra por vía intratecal. El tratamiento debe ser administrado por o bajo la supervisión de profesionales de la atención médica con experiencia en la realización de punciones lumbares.

#### Dosificación Recomendada

La dosis recomendada es de 12 mg (5 ml) por administración.

El tratamiento con SPINRAZA se debe iniciar con 4 dosis de carga. Las primeras tres dosis de carga se deben administrar en intervalos de 14 días. La cuarta dosis de carga se debe administrar 30 días después de la tercera dosis. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.

#### Dosis Olvidadas

##### *Dosis de carga olvidada*

Si se olvida una dosis de carga (cualquiera de las 4 dosis de carga), administre la dosis de carga olvidada lo antes posible; ajuste la fecha de las dosis siguientes para mantener el intervalo recomendado entre dosis.

##### *Dosis de mantenimiento olvidada*

##### *Menos de 8 meses desde la última dosis*

Administre la dosis de mantenimiento olvidada lo antes posible; luego, administre la siguiente dosis de mantenimiento en la fecha prevista originalmente, siempre que estas dos dosis se administren con un intervalo mínimo de 14 días.

##### *Al menos 8 meses, pero menos de 16 meses desde la última dosis*

Administre la dosis de mantenimiento olvidada lo antes posible, seguida de una dosis adicional 14 días después, y administre la siguiente dosis de mantenimiento 4 meses después.

##### *Al menos 16 meses, pero menos de 40 meses desde la última dosis*

Administre la dosis de mantenimiento olvidada lo antes posible, seguida de dos dosis adicionales con 14 días de intervalo y, a continuación, administre la siguiente dosis de mantenimiento 4 meses después.

##### *Al menos 40 meses desde la última dosis*

Reiniciar la administración de la dosis como se describe en dosificación recomendada.

## 2.2 Instrucciones Importantes para la Preparación y la Administración

SPINRAZA es para uso intratecal únicamente.

Siga los siguientes pasos utilizando una técnica aséptica, al preparar y utilizar SPINRAZA. Cada vial se debe utilizar una sola vez únicamente.

### Preparación

- Guarde SPINRAZA en su caja original dentro del refrigerador hasta que sea el momento de su uso.
- Permita que el vial de SPINRAZA alcance temperatura ambiente (25 °C/77 °F) antes de su administración. No utilice fuentes de calor externas.
- Inspeccione visualmente el vial de SPINRAZA para detectar partículas y decoloración antes de su administración. En caso de observar partículas y/o que el líquido del vial no sea transparente e incoloro, no administre SPINRAZA. No es necesario utilizar filtros externos.
- Extraiga 12 mg (5 ml) de SPINRAZA del vial de dosis única con una jeringa, y deseche el contenido sin usar del vial.
- Una vez extraída la solución del vial, administrar en un plazo de 4 horas.

### Administración

- Deberá considerarse la opción de sedar al paciente, según lo indique su situación clínica.
- Deberá considerarse el uso de una ecografía u otras técnicas de imagen para guiar la administración intratecal de SPINRAZA, especialmente en pacientes más jóvenes.
- Antes de su administración, extraiga 5 ml de líquido cefalorraquídeo.
- Administre SPINRAZA en inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos, utilizando una aguja de anestesia raquídea [*consulte Dosificación y Administración (2.1)*]. No se debe administrar SPINRAZA en áreas de la piel donde haya indicios de infección o inflamación [*consulte Reacciones Adversas (6.3)*].

## 2.3 Pruebas de Laboratorio y Monitoreo para Evaluar su Seguridad

Al iniciar el tratamiento y antes de cada dosis de SPINRAZA, y según sea clínicamente necesario, realice las siguientes pruebas de laboratorio [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)*]:

- Recuento de plaquetas
- Tiempo de protrombina; tiempo de tromboplastina parcial activada
- Análisis para la detección cuantitativa de proteína en la orina

## 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Inyección: 12 mg/5 ml (2.4 mg/ml) de nusinersén como solución transparente e incolora en un vial de dosis única.

## 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 Trombocitopenia y Anomalías en la Coagulación**

Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia grave aguda, tras la administración de algunos oligonucleótidos antisentido.

En los estudios de control simulados para pacientes con AME de inicio infantil y de inicio tardío, 24 de 146 (16%) pacientes tratados con SPINRAZA con conteo de plaquetas alto, normal o desconocido al inicio del estudio desarrollaron un nivel de plaquetas por debajo del límite inferior de lo normal, en comparación con 10 de 72 (14%) pacientes del grupo de control simulado.

En el estudio de control simulado en pacientes con AME de inicio tardío (Estudio 2), dos pacientes tratados con SPINRAZA desarrollaron conteos de plaquetas de menos de 50,000 células por microlitro, con el nivel más bajo de 10,000 células por microlitro registrado el día 28 del estudio.

Debido al riesgo de trombocitopenia y anomalías en la coagulación por el uso de SPINRAZA, los pacientes podrían presentar un mayor riesgo de sufrir complicaciones de sangrado.

Realice un recuento de plaquetas y un análisis de laboratorio de coagulación al iniciar el tratamiento y antes de cada administración de SPINRAZA, y según sea clínicamente necesario.

### **5.2 Toxicidad Renal**

Se ha observado toxicidad renal, incluida glomerulonefritis potencialmente mortal, después de la administración de algunos oligonucleótidos antisentido.

SPINRAZA está presente en los riñones y se excreta por estos [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*]. En los estudios de control simulados para pacientes con AME de inicio infantil y de inicio tardío, 71 de 123 (58%) pacientes tratados con SPINRAZA presentaron niveles elevados de proteína en la orina, en comparación con 22 de 65 (34%) pacientes del grupo de control simulado. Se recomienda realizar un análisis de orina para controlar los niveles de proteína en orina (preferiblemente en la primera orina de la mañana) al comienzo del tratamiento, y antes de cada dosis de SPINRAZA. En caso de proteinuria mayor que 0.2 g/l, se recomienda repetir el análisis y llevar a cabo evaluaciones adicionales.

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en detalle en otras secciones del etiquetado:

- Trombocitopenia y Anomalías en la Coagulación [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Toxicidad Renal [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*]

## **6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de SPINRAZA no se pueden comparar directamente con los índices observados en los ensayos clínicos de otros medicamentos y podrían no reflejar los índices observados en la práctica.

En estudios clínicos, 346 pacientes (47% masculinos, 76% caucásicos) fueron tratados con SPINRAZA, incluidos 314 expuestos durante al menos 6 meses, 258 expuestos durante al menos 1 año y 138 expuestos durante al menos 2 años. La seguridad de SPINRAZA se estudió en lactantes presintomáticos con AME; pacientes pediátricos (aproximadamente de 3 días a 16 años de edad al momento de la primera dosis) con AME sintomática; en un ensayo de control simulado en lactantes con AME sintomática (Estudio 1; n=80 para SPINRAZA, n=41 para el grupo de control); en un ensayo de control simulado en niños con AME sintomática (Estudio 2; n=84 para SPINRAZA, n=42 para el grupo de control); en un estudio sin enmascaramiento en lactantes presintomáticos (Estudio 3, n=25) y otros estudios en lactantes sintomáticos (n=54) y pacientes con inicio tardío (n=103). En el Estudio 1, 58 pacientes fueron expuestos durante al menos 6 meses y 28 pacientes fueron expuestos durante al menos 12 meses. En el Estudio 2, 84 pacientes fueron expuestos durante al menos 6 meses y 82 pacientes fueron expuestos durante al menos 12 meses.

### **Ensayo Clínico en AME de Inicio Infantil (Estudio 1)**

En el Estudio 1, las características de referencia de la enfermedad fueron muy similares en los pacientes tratados con SPINRAZA y en los del grupo de control simulado, con la excepción de que los pacientes tratados con SPINRAZA al inicio presentaron un porcentaje más alto, en comparación con los pacientes del grupo de control simulado, de respiración paradójica (89% frente al 66%), neumonía o síntomas respiratorios (35% frente al 22%), dificultades de deglución o alimentación (51% frente al 29%) y necesidad de respiración asistida (26% frente al 15%).

Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en al menos el 20% de los pacientes tratados con SPINRAZA y ocurrieron por lo menos un 5% más frecuentemente que en los pacientes del grupo de control fueron infección de las vías respiratorias inferiores y estreñimiento. Las reacciones adversas graves de atelectasia fueron más frecuentes en los pacientes tratados con SPINRAZA (18%) que en los pacientes del grupo de control (10%). Debido a que los pacientes en el Estudio 1 eran lactantes, las reacciones adversas que se notifican verbalmente no pudieron evaluarse en este estudio.

**Tabla 1. Reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 5% de los pacientes tratados con SPINRAZA y que ocurrieron por lo menos un 5% más frecuentemente o al menos 2 veces más frecuentemente que en los pacientes del grupo de control con AME de inicio infantil (Estudio 1)**

<b>Reacciones Adversas</b>	<b>SPINRAZA 12 mg<sup>1</sup></b> <b>N = 80</b> <b>%</b>	<b>Control de Procedimiento Simulado</b> <b>N = 41</b> <b>%</b>
Infección de las vías respiratorias inferiores <sup>2</sup>	55	37
Estreñimiento	35	22
Dentición	18	7
Infección del tracto urinario	9	0
Congestión de las vías respiratorias superiores	8	2
Otitis	6	2
Flatulencia	5	2
Pérdida de peso	5	2

<sup>1</sup> Dosis de carga seguidas por 12 mg (5 ml) una vez cada 4 meses.

<sup>2</sup> Incluye infección por adenovirus, bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, infección por coronavirus, influenza, infección de las vías respiratorias inferiores, infección viral de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar, infección por el virus parainfluenza, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía por influenza, neumonía por moraxella, neumonía por parainfluenza viral, neumonía neumocócica, neumonía por pseudomona, neumonía por el virus sincicial respiratorio, neumonía viral y bronquiolitis por el virus sincicial respiratorio.

En un estudio clínico sin enmascaramiento en lactantes con AME sintomática, se informó de un caso de hiponatremia grave en un paciente tratado con SPINRAZA que requirió suplementación con sal durante 14 meses.

Se notificaron casos de sarpullido en pacientes tratados con SPINRAZA. Un paciente, 8 meses después de comenzar el tratamiento con SPINRAZA, desarrolló lesiones rojas maculares sin dolor en el antebrazo, la pierna y el pie durante un período de 8 semanas. Las lesiones se ulceraron y formaron costras dentro de un período de 4 semanas, y se resolvieron a lo largo de varios meses. Un segundo paciente desarrolló lesiones rojas maculares de piel en la mejilla y la mano diez meses después de haber iniciado el tratamiento con SPINRAZA, las cuales se resolvieron a lo largo de 3 meses. Ambos casos continuaron recibiendo el tratamiento con SPINRAZA y el sarpullido se resolvió de forma espontánea.

SPINRAZA podría causar una reducción en el crecimiento medido de la estatura cuando se administra a lactantes, según lo indicado por las observaciones del estudio de control. Se desconoce si cualquier efecto de SPINRAZA sobre el crecimiento sería reversible al interrumpir el tratamiento.

### Ensayo Clínico en AME de Inicio Tardío (Estudio 2)

En el Estudio 2, las características de referencia de la enfermedad fueron muy similares en los pacientes tratados con SPINRAZA y en los pacientes del grupo de control, con la excepción de la proporción de pacientes tratados con SPINRAZA que alguna vez lograron ponerse de pie sin apoyo (13% frente al 29%) o que lograron caminar con apoyo (24% frente al 33%).

Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en al menos el 20% de los pacientes tratados con SPINRAZA y ocurrieron por lo menos un 5% más frecuentemente que en los pacientes del grupo de control fueron pirexia, dolor de cabeza, vómitos y dolor de espalda.

**Tabla 2. Reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 5% de los pacientes tratados con SPINRAZA y que ocurrieron por lo menos un 5% más frecuentemente o al menos 2 veces más frecuentemente que en los pacientes del grupo de control con AME de inicio tardío (Estudio 2)**

<b>Reacciones Adversas</b>	<b>SPINRAZA 12 mg<sup>1</sup> N=84 %</b>	<b>Control de Procedimiento Simulado N=42 %</b>
Pirexia	43	36
Dolor de cabeza	29	7
Vómitos	29	12
Dolor de espalda	25	0
Epistaxis	7	0
Caídas	5	0
Congestión de vías respiratorias	5	2
Alergia estacional	5	2

<sup>1</sup> Dosis de carga seguidas por 12 mg (5 ml) una vez cada 6 meses.

También se han observado casos de síndrome de pospunción lumbar luego de administrar SPINRAZA.

## **6.2 Inmunogenicidad**

Como sucede con todos los oligonucleótidos, existe una probabilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran parte de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) observada en un análisis podría estar influenciada por diversos factores, entre los que se incluyen la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de la formación de anticuerpos contra nusinersén en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos podría ser engañosa.

Se evaluó la respuesta inmunogénica a nusinersén en 294 pacientes con muestras de plasma posbasales para anticuerpos antimedicamento (ADA, por sus siglas en inglés). Diecisiete pacientes (6%) desarrollaron anticuerpos antimedicamento (ADA) emergentes del tratamiento, de los cuales 5 casos fueron transitorios, 12 se consideraron persistentes. Persistente se definió como un resultado de análisis positivo seguido de otro más de 100 días después del primer resultado del análisis positivo. Además, "persistente" también se definió como una o más muestras positivas y ninguna muestra más de 100 días después de la primera muestra positiva. Transitorio se definió como uno o más resultados positivos y no confirmados como persistentes. No hay datos suficientes como para evaluar el efecto de los anticuerpos antimedicamento (ADA) sobre la respuesta clínica, los eventos adversos o el perfil farmacocinético de nusinersén.

## **6.3 Experiencia Poscomercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de SPINRAZA. Debido a que estas reacciones se informan de forma voluntaria a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se han observado infecciones graves relacionadas con la punción lumbar, como meningitis. También se han notificado casos de hidrocefalia, meningitis aséptica y reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria, sarpullido).

# **8 USO EN GRUPOS ESPECÍFICOS**

## **8.1 Embarazo**

### Resumen de Riesgos

No existen datos adecuados sobre los riesgos en el desarrollo asociados con el uso de SPINRAZA en mujeres embarazadas. Cuando se administró nusinersén mediante inyección subcutánea a ratones durante la preñez y la lactancia, se observó toxicidad en el desarrollo (deterioro del comportamiento neurológico a largo plazo) en todas las dosis analizadas (*ver Datos*). En la población general de EE.UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo por antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada.



## Datos

### *Datos en Animales*

Cuando se administró nusinersén (0, 3, 10 o 25 mg/kg) por vía subcutánea en ratones machos y hembras día por medio antes y durante el apareamiento, y luego se continuó con la administración en las hembras durante la organogénesis, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal. La administración subcutánea de nusinersén (0, 6, 12.6 o 25 mg/kg) a conejos hembras preñadas día por medio a lo largo de la organogénesis, no produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo embriofetal.

Cuando se administró nusinersén (1.4, 5.8 o 17.2 mg/kg) a ratones hembras preñadas mediante inyección subcutánea en días alternos a lo largo de la organogénesis y continuando una vez cada seis días durante el período de lactancia, se observaron efectos neuroconductuales adversos (alteraciones en la actividad locomotora, el aprendizaje y déficit de memoria) cuando se les realizaron pruebas a las crías después del cese de la lactancia o siendo adultos. No se estableció un nivel sin efecto en el deterioro del comportamiento neurológico.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de nusinersén en la leche humana, los efectos sobre el bebé lactante o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. Se detectó nusinersén en la leche de ratones lactantes cuando se administró por inyección subcutánea. Deben considerarse los beneficios en el desarrollo y la salud proporcionados por la lactancia, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir un tratamiento con SPINRAZA, así como los posibles efectos adversos en el bebé lactante ocasionados por SPINRAZA o por la enfermedad materna subyacente.

## **8.4 Uso Pediátrico**

Se han establecido la seguridad y la eficacia de SPINRAZA en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta los 17 años de edad [*consulte Estudios Clínicos (14.1)*].

### Datos de Toxicidad en Animales Jóvenes

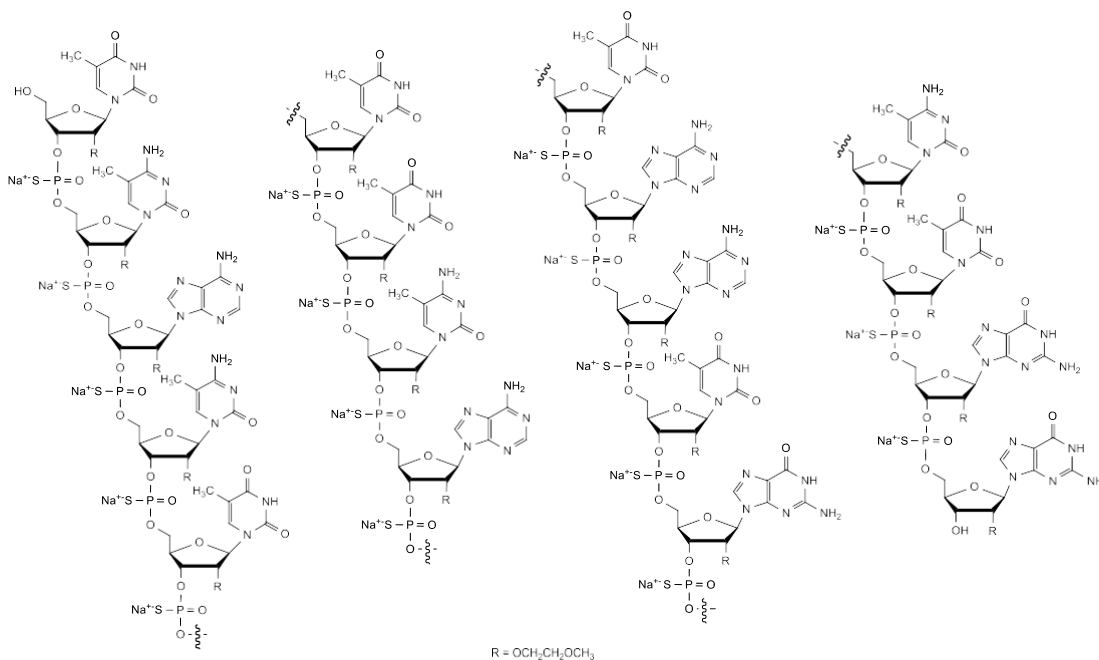
En estudios de toxicidad intratecal en monos jóvenes, la administración de nusinersén (0, 0.3, 1 o 3 mg/dosis durante 14 semanas y 0, 0.3, 1 o 4 mg/dosis durante 53 semanas) resultó en casos de histopatología cerebral (vacuolización neuronal y necrosis/desecho celular en el hipocampo) con las dosis media y alta y deficiencias agudas y transitorias en los reflejos de la parte inferior de la columna con la dosis alta en cada estudio. Además, se observaron posibles deficiencias neuroconductuales en una prueba de aprendizaje y memoria con la dosis alta en el estudio de 53 semanas en monos. La dosis sin efecto para la neurohistopatología en monos (0.3 mg/dosis) es aproximadamente equivalente a la dosis en seres humanos cuando se calcula sobre una base anual y corregida para la diferencia en el volumen del líquido cefalorraquídeo (LCR) de la especie.

## **8.5 Uso Geriátrico**

Los estudios clínicos de SPINRAZA no incluyeron suficiente número de individuos de 65 años o más para determinar si ellos responden de manera diferente que los individuos más jóvenes.

## 11 DESCRIPCIÓN

Nusinersén es un oligonucleótido antisentido modificado, donde los grupos 2'-hidroxi de los anillos de ribofuranosil se reemplazan por grupos 2'-O-2-metoxietilo y los enlaces de fosfato se reemplazan por los enlaces de fosforotioato. Nusinersén se une a una secuencia específica en el intrón cadena abajo del exón 7 del transcrito de *SMN2*. La fórmula estructural es la siguiente:



SPINRAZA se suministra como una solución estéril, sin conservantes e incolora para uso intratecal en un vial de vidrio de dosis única. Cada solución de 1 ml contiene 2.4 mg de nusinersén (equivalente a 2.53 mg de sal sódica de nusinersén). Cada 1 ml contiene cloruro de calcio dihidrato (0.21 mg) USP, cloruro de magnesio hexahidratado (0.16 mg) USP, cloruro de potasio (0.22 mg) USP, cloruro de sodio (8.77 mg) USP, fosfato de sodio dibásico anhidro (0.10 mg) USP, fosfato de sodio monobásico dihidrato (0.05 mg) USP y agua para inyección USP. El producto podría contener ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH. El pH es de ~7.2.

La fórmula molecular de SPINRAZA es C<sub>234</sub>H<sub>323</sub>N<sub>61</sub>O<sub>128</sub>P<sub>17</sub>S<sub>17</sub>NA<sub>17</sub> y el peso molecular es 7501.0 dáltones.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de Acción

SPINRAZA es un oligonucleótido antisentido (ASO, por sus siglas en inglés) diseñado para tratar la AME causada por mutaciones en el cromosoma 5q que conducen a una deficiencia de la proteína SMN. Mediante el uso de análisis *in vitro* y estudios en modelos animales transgénicos de AME, se demostró que SPINRAZA aumenta la inclusión del exón 7 en los transcritos del ácido ribonucleico mensajero *SMN2* (mRNA) y la producción de proteína SMN de longitud completa.

## 12.2 Farmacodinámica

Las muestras de autopsias de pacientes (n=3) presentaron niveles más altos del ácido ribonucleico mensajero *SMN2* (ARNm) que contiene el exón 7 en la médula espinal torácica, en comparación con lactantes con AME que no recibieron tratamiento.

### Electrofisiología Cardíaca

En los estudios de control simulado en 247 pacientes con atrofia muscular espinal que recibieron ya sea SPINRAZA o un control simulado, los valores de QTcF >500 ms y cambios de los valores de referencia >60 ms se observaron en 4 pacientes (2.4%) que recibían tratamiento con SPINRAZA. En comparación con el grupo de control simulado, no hubo ningún aumento en la incidencia de reacciones adversas cardíacas relacionadas con la repolarización ventricular tardía en pacientes tratados con SPINRAZA.

## 12.3 Farmacocinética

### Absorción

La inyección intratecal de SPINRAZA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) permite que nusinersén se distribuya desde el LCR hacia los tejidos objetivo del sistema nervioso central (SNC). Luego de la administración intratecal, las concentraciones plasmáticas mínimas de nusinersén fueron relativamente bajas en comparación con la concentración mínima en el LCR. La media de los valores plasmáticos del  $T_{m\acute{a}x}$  osciló entre 1.7 y 6.0 horas. Los valores plasmáticos medios del  $C_{m\acute{a}x}$  y del AUC aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis, hasta una dosis de 12 mg.

### Distribución

Los datos de las autopsias de pacientes (n=3) muestran que SPINRAZA administrado por vía intratecal se distribuye en el SNC y los tejidos periféricos, como el músculo esquelético, el hígado y el riñón.

### Eliminación

#### *Metabolismo*

Nusinersén se metaboliza mediante la hidrólisis mediada por la exonucleasa (3' y 5') y no es un sustrato, inhibidor o inductor de las enzimas CYP450.

#### *Excreción*

Se estima que la semivida de eliminación terminal media en el LCR es de 135 a 177 días, y de 63 a 87 días en el plasma. La vía de eliminación principal de nusinersén y de sus metabolitos de cadena corta es probablemente a través de la excreción urinaria. A las 24 horas, solo el 0.5% de la dosis administrada se recuperó en la orina.

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la Fertilidad**

#### Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales con el fin de evaluar el potencial carcinogénico de nusinersén.

#### Mutagénesis

Nusinersén no ha demostrado ningún tipo de evidencia de genotoxicidad en análisis tanto *in vitro* (Ames y de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino) como *in vivo* (micronúcleo de ratón).

#### Disminución de la Fertilidad

Cuando se administró nusinersén (0, 3, 10 o 25 mg/kg) por vía subcutánea en ratones día por medio antes y durante el apareamiento, y luego se continuó la administración en las hembras durante la organogénesis, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de los ratones machos o hembras.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

La eficacia de SPINRAZA fue demostrada en dos ensayos clínicos doble ciego, de control simulado en pacientes sintomáticos con AME de inicio infantil y pacientes con AME de inicio tardío (Estudio 1 y Estudio 2), y fue respaldada por ensayos clínicos sin enmascaramiento realizados en pacientes con AME presintomáticos y sintomáticos. Los resultados generales de estos ensayos respaldan la eficacia de SPINRAZA en todo el rango de pacientes con AME, y parecen respaldar el inicio temprano del tratamiento con SPINRAZA.

### **14.1 AME de Inicio Infantil**

El Estudio 1 (NCT02193074) fue un estudio de control simulado, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, realizado en 121 lactantes sintomáticos de  $\leq 7$  meses de edad al momento de recibir la primera dosis, diagnosticados con AME (inicio de los síntomas antes de los 6 meses de edad). Los pacientes fueron elegidos al azar en una proporción 2:1 para recibir 12 mg de SPINRAZA o inyección simulada mediante una serie de dosis de carga administradas por vía intratecal, seguido de una serie de dosis de mantenimiento administradas cada 4 meses. Los pacientes en este estudio se consideraron más propensos a desarrollar AME tipo 1.

Se realizó un análisis de eficacia provisorio planificado en función de los pacientes que fallecieron, se retiraron o completaron por lo menos 183 días de tratamiento. De los 82 pacientes incluidos en el análisis provisorio (52 pacientes en el grupo tratado con SPINRAZA) y 30 en el grupo de control simulado), 44% eran de sexo masculino, 87% eran caucásicos, 2% eran afroamericanos y 4% eran asiáticos. La edad de los pacientes en el primer tratamiento varió entre 30 y 262 días (la edad media fue 181 días). La duración del tratamiento varió de 6 a 442 días (duración media de 261 días). Los datos demográficos de referencia estuvieron equilibrados entre SPINRAZA y los grupos control, con la excepción de la edad al momento del primer

tratamiento (media de edad de 175 frente a 206 días, respectivamente). El grupo tratado con SPINRAZA y el grupo de control estuvieron equilibrados con respecto a la edad gestacional, el peso al nacer, la duración de la enfermedad y la cantidad de copias del gen SMN2. El tiempo medio de la enfermedad fue de 14 semanas. Hubo un cierto desequilibrio en la edad al inicio de los síntomas, ya que un 88% de los individuos en el grupo tratado con SPINRAZA y un 77% en el grupo de control presentaron síntomas dentro de las primeras 12 semanas de vida.

El criterio de valoración primario evaluado en el momento del análisis provisorio fue la proporción de pacientes que respondieron: pacientes que presentaron una mejoría en los hitos motores de acuerdo con la Sección 2 del Examen Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE, por sus siglas en inglés). Este criterio de valoración evalúa siete áreas diferentes de desarrollo de hitos motores, con un puntaje máximo de entre 2 a 4 puntos para cada uno, dependiendo del hito, y un puntaje máximo total de 26. Una respuesta al tratamiento se definió como cualquier paciente con al menos un incremento de 2 puntos (o la puntuación máxima de 4) en la capacidad de patear (coherente con una mejora de al menos 2 hitos), o por lo menos un aumento de 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, mantenerse de pie o caminar (coherente con una mejora de al menos 1 hito). Para ser clasificado como un paciente con respuesta, los pacientes debían mostrar mejoras en más categorías de hitos motores que empeoramientos. De los 82 pacientes que fueron elegibles para participar en el análisis provisorio, un porcentaje significativamente mayor de pacientes logró ser clasificado como un paciente con respuesta a un hito motor en el grupo tratado con SPINRAZA (40%) en comparación con el grupo de control simulado (0%). Los resultados del análisis final coincidieron con los del análisis provisorio (Tabla 3). Cincuenta y uno por ciento de los pacientes en el grupo tratado con SPINRAZA logró ser clasificado como pacientes con respuesta a un hito motor, comparado con 0% de los pacientes en el grupo de control simulado. La figura 1 es una representación descriptiva de la distribución del cambio neto desde el inicio en el puntaje total de hitos motores para la Sección 2 del HINE, para pacientes en el grupo final de eficacia que no fallecieron o se retiraron del estudio.

El criterio de valoración primario evaluado en el momento del análisis final fue el tiempo hasta la muerte o la ventilación permanente ( $\geq 16$  horas de ventilación al día de forma continuada durante  $>21$  días en ausencia de un acontecimiento reversible agudo o traqueostomía). Se observaron efectos estadísticamente significativos en la supervivencia libre de eventos y la supervivencia en general en pacientes en el grupo tratado con SPINRAZA, en comparación con aquellos en el grupo de control simulado (Tabla 4). Se observó una reducción del 47% en el riesgo de muerte o de ventilación permanente en el grupo tratado con SPINRAZA ( $p=0.005$ ) (Figura 2). El tiempo medio hasta la ventilación permanente o la muerte no fue alcanzado en el grupo tratado con SPINRAZA, y fue 22.6 semanas en el grupo de control simulado. También se observó una reducción estadísticamente significativa del 63% en el riesgo de muerte ( $p=0.004$ ).

En el análisis final, el estudio también evaluó los efectos del tratamiento sobre la Prueba para Niños de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia (CHOP-INTEND, por sus siglas en inglés), la cual es una evaluación de las habilidades motoras en pacientes con AME de inicio infantil. Los resultados de CHOP-INTEND figuran en la Tabla 3.

**Tabla 3. Respuesta a los hitos motores y resultados de la prueba CHOP-INTEND del análisis final de pacientes con AME de inicio infantil (Estudio 1)**

Criterio de valoración	Pacientes tratados con SPINRAZA (n=73)	Pacientes del grupo de control simulado (n=37)
<b>Función motora</b>		
<b>Hitos motores<sup>1</sup></b>		
Proporción que logró los criterios predefinidos de paciente con respuesta a hitos motores (HINE sección 2) <sup>2,3</sup>	37 (51%) P<0.0001	0 (0%)
<b>CHOP-INTEND<sup>1</sup></b>		
Proporción que logró una mejora de 4 puntos	52 (71%) p<0.0001	1 (3%)
Proporción que presentó un empeoramiento de 4 puntos <sup>4</sup>	2 (3%)	17 (46%)

<sup>1</sup> En el análisis final, CHOP-INTEND y los análisis de hitos motores se realizaron utilizando el Grupo de Eficacia (SPINRAZA n=73; Grupo de control simulado n=37).

<sup>2</sup> Se evaluó en la última visita del estudio realizada (día 183, día 302, día 394).

<sup>3</sup> De acuerdo con la sección 2 del Examen Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE): un aumento  $\geq 2$  puntos [o puntuación máxima] en la capacidad de dar patadas, O un aumento  $\geq 1$  punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, Y más categorías de hitos motores con mejoría que con empeoramiento definido como paciente con respuesta a los efectos de este análisis primario.

<sup>4</sup> No estadísticamente controlado para comparaciones múltiples.

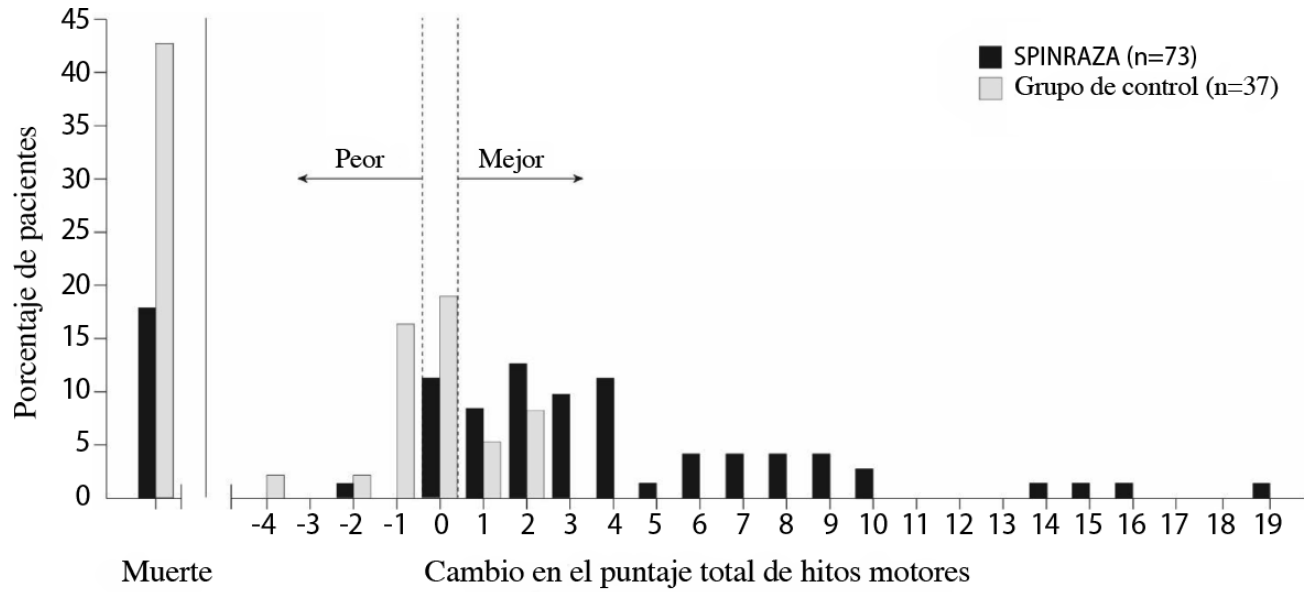
**Tabla 4. Resultados de supervivencia de pacientes con AME de inicio infantil (Estudio 1)**

Criterio de valoración	Pacientes tratados con SPINRAZA (n=80)	Pacientes del grupo de control simulado (n=41)
<b>Supervivencia</b>		
<b>Supervivencia sin acontecimientos<sup>1</sup></b>		
Número de pacientes que fallecieron o recibieron ventilación permanente	31 (39%)	28 (68%)
Cociente de riesgo (95% IC)	0.53 (0.32 – 0.89)	
Valor-p <sup>2</sup>	p=0.005	
<b>Supervivencia global<sup>1</sup></b>		
Número de pacientes que fallecieron	13 (16%)	16 (39%)
Cociente de riesgo (95% IC)	0.37 (0.18 – 0.77)	
Valor-p <sup>2</sup>	p=0.004	

<sup>1</sup> Al momento del análisis final, la supervivencia sin acontecimientos y la supervivencia global se evaluaron utilizando la población con Intención de Tratar (IDT SPINRAZA n=80; Grupo de control simulado n=41).

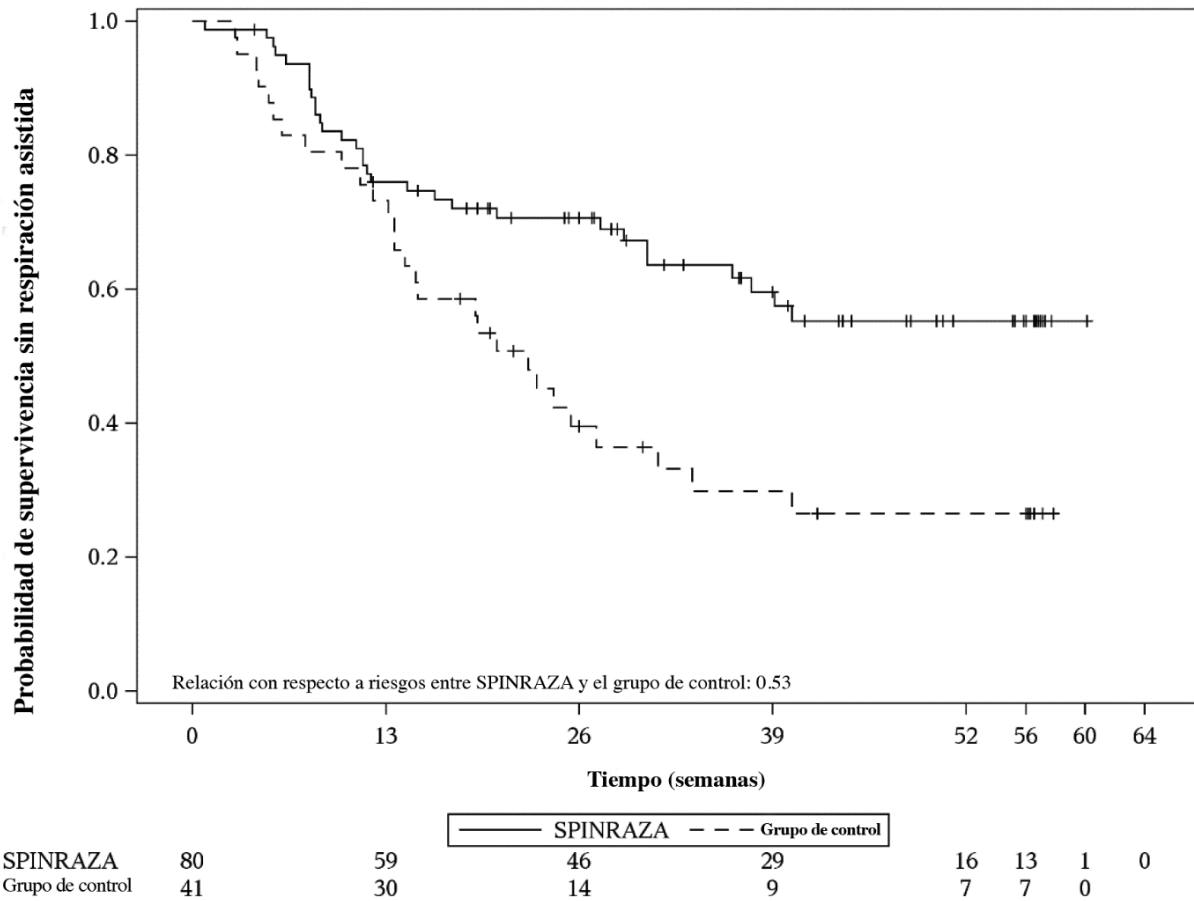
<sup>2</sup> Basado en la prueba de clasificación registrada estratificada por duración de la enfermedad.

**Figura 1. Porcentaje de pacientes que fallecieron y cambio neto desde el inicio en el puntaje total de hitos motores (HINE) entre los pacientes vivos en el grupo de eficacia final del Estudio 1\***



\* Para los individuos que estaban vivos y continuaban en el estudio, el cambio en el puntaje total de hitos motores se calculó a finales del día 183, el día 302 o el día 394.

**Figura 2. Supervivencia sin acontecimientos en el grupo con intención de tratar**



## 14.2 AME de Inicio Tardío

El Estudio 2 (NCT02292537) fue un estudio de control simulado multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en 126 niños sintomáticos con AME de inicio tardío (inicio de los síntomas después de los 6 meses de edad). Los pacientes fueron distribuidos al azar 2:1 para recibir SPINRAZA 12 mg o inyección simulada mediante una serie de dosis de carga administradas por vía intratecal seguidas de dosis de mantenimiento administradas cada 6 meses.

La edad media al momento del examen fue de 3 años (edad comprendida en el rango de 2 a 9 años), y la edad media al inicio de las señales y síntomas clínicos de AME fue de 11 meses (rango de 6 a 20 meses). De los 126 pacientes incluidos en el estudio, el 47% eran de sexo masculino, 75% eran caucásicos, 2% afroamericanos y 18% asiáticos. La duración del tratamiento varió de 324 a 482 días (duración promedio de 450 días). Al inicio del estudio, los pacientes presentaron un puntaje medio en la Escala Ampliada de la Función Motora de Hammersmith (HFMSE, por sus siglas en inglés) de 21.6 puntos, todos habían logrado sentarse de forma independiente y ningún paciente había logrado caminar de forma independiente. Los pacientes en este estudio se consideraron más propensos a desarrollar AME tipo 2 o 3.



El criterio de valoración primario evaluado fue el cambio de puntuación desde el inicio al mes 15 en la HFMSE. La HFMSE evalúa la función motora en pacientes con AME que presentan una ambulación limitada, consta de 33 actividades con puntajes que proporcionan información objetiva sobre la capacidad motora y la progresión clínica, tales como la capacidad de sentarse sin ayuda, ponerse de pie o caminar. A cada actividad se le otorga un puntaje de 0-2, con una puntuación total máxima de 66. Los puntajes mayores indican una mejor función motora. El análisis primario se realizó en la población con intención de tratar (IDT), el cual incluyó a todos los individuos que fueron distribuidos al azar y recibieron al menos 1 dosis de SPINRAZA o al menos un procedimiento simulado. En el análisis final, se observó una mejoría estadísticamente significativa en los puntajes de la HFMSE desde el inicio hasta el mes 15 en el grupo tratado con SPINRAZA en comparación con el grupo de control simulado (Tabla 5).

**Tabla 5: Resultados de HFMSE en pacientes con AME de Inicio Tardío (Estudio 2)**

<b>Criterio de valoración</b>	<b>Pacientes tratados con SPINRAZA (n=84)</b>	<b>Pacientes del grupo de control simulado (n=42)</b>
<b>Puntaje HFMSE</b>		
Cambio de puntuación desde el inicio en el puntaje total HFMSE a los 15 meses <sup>1,2,3</sup>	3.9% (95% IC: 3.0, 4.9) p=0.0000001	-1.0 (95% IC: -2.5, 0.5)
Porcentaje de pacientes que alcanzaron al menos una mejoría de 3 puntos desde el inicio hasta el mes 15 <sup>1</sup>	56.8% (95% IC: 45.6, 68.1) p=0.0006 <sup>4</sup>	26.3% (95% IC: 12.4, 40.2)

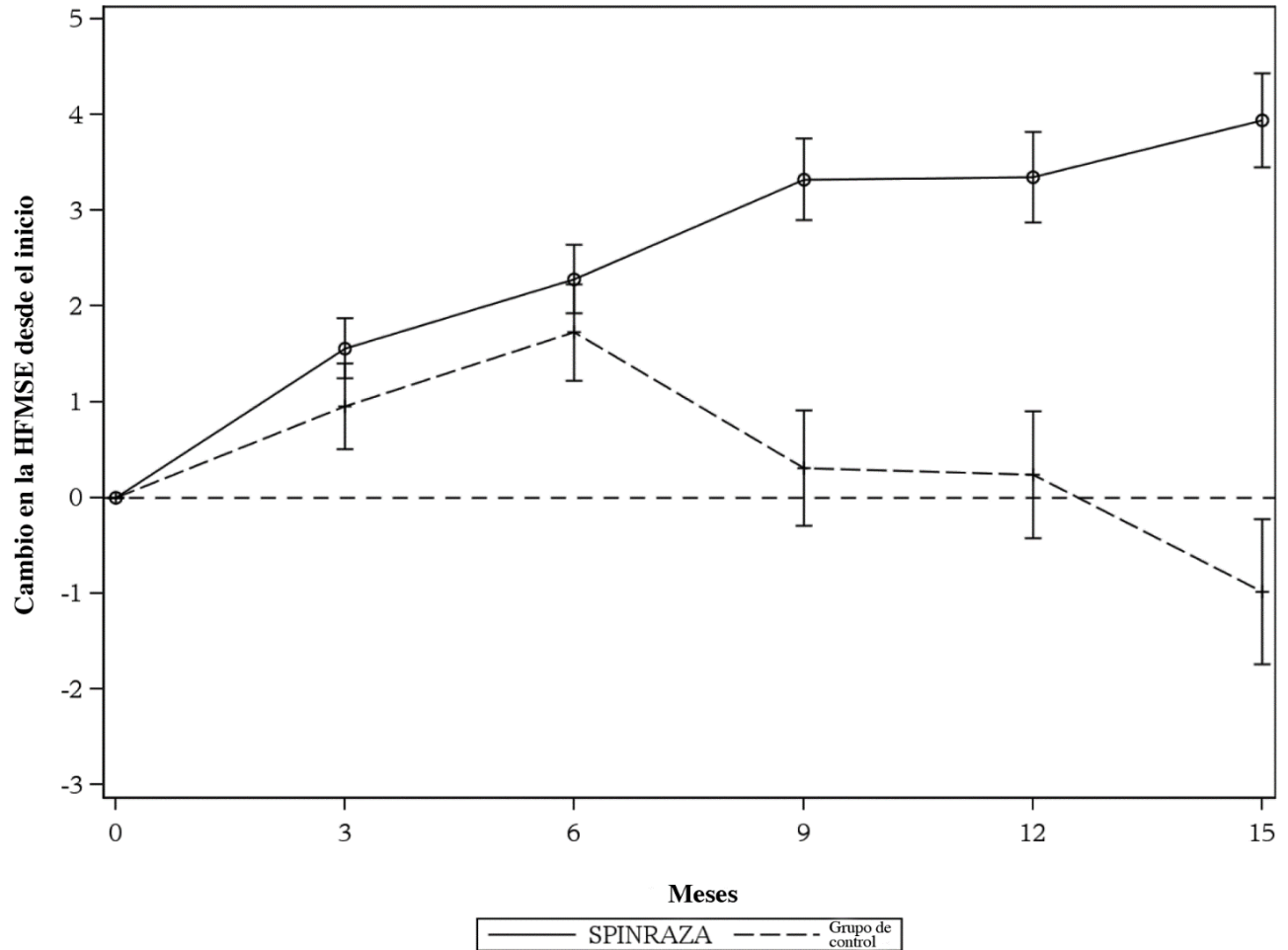
<sup>1</sup> La evaluación se llevó a cabo utilizando la población con intención de tratar, la cual recibió al menos 1 dosis de SPINRAZA o al menos un procedimiento simulado (SPINRAZA n=84; Grupo de control n=42); los datos correspondientes a pacientes que no realizaron una visita en el mes 15 fueron imputados usando el método de imputación múltiple.

<sup>2</sup> Media de mínimos cuadrados.

<sup>3</sup> El valor negativo indica empeoramiento, el valor positivo indica mejoramiento.

<sup>4</sup> Basado en regresión logística con efecto del tratamiento y ajuste para la edad de cada sujeto al momento de la selección y puntaje HFMSE al inicio del estudio.

**Figura 3. Cambio medio en el puntaje de HFMSE desde el inicio, a través del tiempo, en el grupo con intención de tratar<sup>1, 2</sup> (Estudio 2)**



<sup>1</sup> Los datos correspondientes a pacientes que no realizaron una visita en el mes 15 fueron imputados usando el método de imputación múltiple.

<sup>2</sup> Las barras de errores indican +/- error estándar.

### 14.3 AME Presintomático

Los resultados del ensayo en el grupo de control simulado en pacientes con AME de inicio infantil (Estudio 1) (NCT02193074) e inicio tardío (Estudio 2) (NCT02292537) fueron respaldados por un ensayo no controlado sin enmascaramiento realizado en 25 pacientes con AME presintomático, que tenían un diagnóstico genético de 5q SMA y 2 o 3 copias de SMN2 (Estudio 3) (NCT02386553). En el Estudio 3, 15 pacientes (60%) que tenían 2 copias SMN2, y 10 pacientes (40%) que tenían 3 copias SMN2; el 48% eran masculinos, el 56% eran caucásicos, el 12% eran asiáticos, el 4% eran nativos americanos o nativos de Alaska y el 28% eran de otra raza o no se informó ninguna raza. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 3 y 42 días (promedio 22 días) en el momento de la primera dosis. Los pacientes recibieron 12 mg de SPINRAZA mediante una serie de dosis de carga administradas por vía intratecal, seguidas de

dosis de mantenimiento administradas cada 4 meses. Los pacientes fueron evaluados con los hitos motores de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un conjunto de 6 hitos en el desarrollo motor que se esperaba alcanzar a los 24 meses de edad en niños sanos. Se realizó un análisis intermedio después de que todos los pacientes hubieran recibido SPINRAZA durante al menos 14 meses (promedio de 25 meses, rango de 14 a 34 meses). Los pacientes tenían edades comprendidas entre los 14 y los 34 meses (promedio de edad de 26 meses) en el momento del análisis. En el momento del análisis intermedio (fecha de corte de los datos en mayo de 2018), todos los pacientes que recibieron SPINRAZA antes del inicio de los síntomas de AME sobrevivieron sin la necesidad de ventilación permanente y más allá de lo que se esperaba en base a su número de copias del gen SMN2. De los 25 pacientes, todos (100%) habían alcanzado el hito motor de la OMS de sentarse sin apoyo, y 22 pacientes (88%) habían logrado el hito de caminar con ayuda. De los 22 pacientes que eran mayores de la edad esperada para haber logrado la capacidad de caminar de forma independiente (según lo definido por el percentil 95 de la edad esperada del logro de la OMS), 17 (77%) lograron el hito de caminar solos (es decir, caminar independientemente).

## **16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO**

### **16.1 Forma de Suministro**

La inyección SPINRAZA es una solución estéril, transparente e incolora que se suministra como una solución de 12 mg/5 ml (2.4 mg/ml) en un vial de vidrio de dosis única sin conservantes. El Código Nacional de Medicamentos (NDC, por sus siglas en inglés) es 64406-058-01.

### **16.2 Almacenamiento y Manejo**

Guardar en un refrigerador entre 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) dentro de su caja original para proteger de la luz. No congelar.

SPINRAZA se debe proteger de la luz y guardar en su caja original hasta el momento de su uso. Si no se dispone de refrigeración, SPINRAZA se puede guardar en su caja original, protegido de la luz, a 30 °C (86 °F) o menos durante un período máximo de 14 días.

Antes de su administración, los viales sin abrir de SPINRAZA pueden retirarse y volver a colocarse en el refrigerador, si fuera necesario. Si se retira de la caja original, el tiempo total combinado sin refrigeración no debe exceder 30 horas a una temperatura que no debe superar los 25 °C (77 °F).

## **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES**

### **Trombocitopenia y Anomalías en la Coagulación**

Informar a los pacientes y cuidadores que SPINRAZA podría aumentar el riesgo de sangrado. Informar a pacientes y cuidadores acerca de la importancia de realizarse análisis de sangre de laboratorio al inicio del tratamiento y antes de cada dosis con el fin de monitorear las señales de una mayor probabilidad de sangrado. Indicar a los pacientes y cuidadores que busquen atención médica si se presenta un sangrado inesperado [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

### Toxicidad Renal

Informar a pacientes y cuidadores que SPINRAZA podría causar toxicidad renal.

Informar a pacientes y cuidadores acerca de la importancia de realizarse un análisis de orina al inicio del tratamiento y antes de cada dosis con el fin de monitorear las señales de posible toxicidad renal [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*].

49655-09 SP

Fabricado para:

Biogen

Cambridge, MA 02142

SPINRAZA es una marca registrada de Biogen.

© Biogen 2016-2023

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SPINRAZA® safely and effectively. See full prescribing information for SPINRAZA.

**SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use**  
Initial U.S. Approval: 2016

### RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.1) 02/2023

### INDICATIONS AND USAGE

SPINRAZA is a survival motor neuron-2 (SMN2)-directed antisense oligonucleotide indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in pediatric and adult patients (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

SPINRAZA is administered intrathecally (2.1)

#### Dosing Information (2.1)

- The recommended dosage is 12 mg (5 mL) per administration
- Initiate SPINRAZA treatment with 4 loading doses: the first three loading doses should be administered at 14-day intervals; the 4<sup>th</sup> loading dose should be administered 30 days after the 3<sup>rd</sup> dose. A maintenance dose should be administered once every 4 months thereafter.

#### Important Preparation and Administration Instructions (2.2)

- Allow to warm to room temperature prior to administration
- Administer within 4 hours of removal from vial
- Prior to administration, remove 5 mL of cerebrospinal fluid
- Administer as intrathecal bolus injection over 1 to 3 minutes

#### Laboratory Testing and Monitoring to Assess Safety (2.3)

- At baseline and prior to each dose, obtain a platelet count, coagulation laboratory testing, and quantitative spot urine protein testing

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) in a single-dose vial (3)

### CONTRAINDICATIONS

None.

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Thrombocytopenia and Coagulation Abnormalities:** Increased risk for bleeding complications; testing required at baseline and before each dose and as clinically needed (5.1, 2.3)
- **Renal Toxicity:** Quantitative spot urine protein testing required at baseline and prior to each dose (5.2, 2.3)

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions that occurred in at least 20% of SPINRAZA-treated patients and occurred at least 5% more frequently than in control patients were:

- lower respiratory infection and constipation in patients with infantile-onset SMA (6.1)
- pyrexia, headache, vomiting, and back pain in patients with later-onset SMA (6.1)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Biogen at 1-844-477-4672 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.**

Revised: 02/2023

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

<b>1</b>	<b>INDICATIONS AND USAGE</b>
<b>2</b>	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>
2.1	Dosing Information
2.2	Important Administration Instructions
2.3	Laboratory Testing and Monitoring to Assess Safety
<b>3</b>	<b>DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</b>
<b>4</b>	<b>CONTRAINDICATIONS</b>
<b>5</b>	<b>WARNINGS AND PRECAUTIONS</b>
5.1	Thrombocytopenia and Coagulation Abnormalities
5.2	Renal Toxicity
<b>6</b>	<b>ADVERSE REACTIONS</b>
6.1	Clinical Trials Experience
6.2	Immunogenicity
6.3	Postmarketing Experience
<b>8</b>	<b>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b>
8.1	Pregnancy
8.2	Lactation
8.4	Pediatric Use
8.5	Geriatric Use

<b>11</b>	<b>DESCRIPTION</b>
<b>12</b>	<b>CLINICAL PHARMACOLOGY</b>
12.1	Mechanism of Action
12.2	Pharmacodynamics
12.3	Pharmacokinetics
<b>13</b>	<b>NONCLINICAL TOXICOLOGY</b>
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
<b>14</b>	<b>CLINICAL STUDIES</b>
14.1	Infantile-Onset SMA
14.2	Later-Onset SMA
14.3	Presymptomatic SMA
<b>16</b>	<b>HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING</b>
16.1	How Supplied
16.2	Storage and Handling
<b>17</b>	<b>PATIENT COUNSELING INFORMATION</b>

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

SPINRAZA is indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in pediatric and adult patients.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Dosing Information

SPINRAZA is administered intrathecally by, or under the direction of, healthcare professionals experienced in performing lumbar punctures.

##### Recommended Dosage

The recommended dosage is 12 mg (5 mL) per administration.

Initiate SPINRAZA treatment with 4 loading doses. The first three loading doses should be administered at 14-day intervals. The 4th loading dose should be administered 30 days after the 3rd dose. A maintenance dose should be administered once every 4 months thereafter.

##### Missed Dose

###### *Missed Loading Dose*

If a loading dose (any of the 4 loading doses) is missed, administer the missed loading dose as soon as possible; adjust the date for the subsequent doses to maintain the recommended interval between doses.

###### *Missed Maintenance Dose*

###### Less than 8 months from last dose

Administer the missed maintenance dose as soon as possible; then administer the next maintenance dose per the originally scheduled date, as long as these two doses are administered at least 14 days apart.

###### At least 8 months but less than 16 months from last dose

Administer the missed maintenance dose as soon as possible, followed by one additional dose 14 days later, and then administer the next maintenance dose 4 months thereafter.

###### At least 16 months but less than 40 months from last dose

Administer the missed maintenance dose as soon as possible, followed by two additional doses 14 days apart, and then administer the next maintenance dose 4 months thereafter.

###### At least 40 months from last dose

Restart dosing as described in Recommended Dosage.

## 2.2 Important Preparation and Administration Instructions

SPINRAZA is for intrathecal use only.

Prepare and use SPINRAZA according to the following steps using aseptic technique. Each vial is intended for single dose only.

### Preparation

- Store SPINRAZA in the carton in a refrigerator until time of use.
- Allow the SPINRAZA vial to warm to room temperature (25° C/77° F) prior to administration. Do not use external heat sources.
- Inspect the SPINRAZA vial for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not administer SPINRAZA if visible particulates are observed or if the liquid in the vial is discolored. The use of external filters is not required.
- Withdraw 12 mg (5 mL) of SPINRAZA from the single-dose vial into a syringe and discard unused contents of the vial.
- Administer SPINRAZA within 4 hours of removal from vial.

### Administration

- Consider sedation as indicated by the clinical condition of the patient.
- Consider ultrasound or other imaging techniques to guide intrathecal administration of SPINRAZA, particularly in younger patients.
- Prior to administration, remove 5 mL of cerebrospinal fluid.
- Administer SPINRAZA as an intrathecal bolus injection over 1 to 3 minutes using a spinal anesthesia needle [see *Dosage and Administration (2.1)*]. Do not administer SPINRAZA in areas of the skin where there are signs of infection or inflammation [see *Adverse Reactions (6.3)*].

## 2.3 Laboratory Testing and Monitoring to Assess Safety

Conduct the following laboratory tests at baseline and prior to each dose of SPINRAZA and as clinically needed [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*]:

- Platelet count
- Prothrombin time; activated partial thromboplastin time
- Quantitative spot urine protein testing

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) nusinersen as a clear and colorless solution in a single-dose vial.

## 4 CONTRAINDICATIONS

None.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

## 5.1 Thrombocytopenia and Coagulation Abnormalities

Coagulation abnormalities and thrombocytopenia, including acute severe thrombocytopenia, have been observed after administration of some antisense oligonucleotides.

In the sham-controlled studies for patients with infantile-onset and later-onset SMA, 24 of 146 (16%) SPINRAZA-treated patients with high, normal, or unknown platelet count at baseline developed a platelet level below the lower limit of normal, compared to 10 of 72 (14%) sham-controlled patients.

In the sham-controlled study in patients with later-onset SMA (Study 2), two SPINRAZA-treated patients developed platelet counts less than 50,000 cells per microliter, with a lowest level of 10,000 cells per microliter recorded on study day 28.

Because of the risk of thrombocytopenia and coagulation abnormalities from SPINRAZA, patients may be at increased risk of bleeding complications.

Perform a platelet count and coagulation laboratory testing at baseline and prior to each administration of SPINRAZA and as clinically needed.

## 5.2 Renal Toxicity

Renal toxicity, including potentially fatal glomerulonephritis, has been observed after administration of some antisense oligonucleotides.

SPINRAZA is present in and excreted by the kidney [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. In the sham-controlled studies for patients with infantile-onset and later-onset SMA, 71 of 123 (58%) of SPINRAZA-treated patients had elevated urine protein, compared to 22 of 65 (34%) sham-controlled patients. Conduct quantitative spot urine protein testing (preferably using a first morning urine specimen) at baseline and prior to each dose of SPINRAZA. For urinary protein concentration greater than 0.2 g/L, consider repeat testing and further evaluation.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described in detail in other sections of the labeling:

- Thrombocytopenia and Coagulation Abnormalities [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Renal Toxicity [see *Warnings and Precautions (5.2)*]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of SPINRAZA cannot be directly compared to rates in clinical trials of other drugs and may not reflect the rates observed in practice.

In clinical studies, 346 patients (47% male, 76% Caucasian) were treated with SPINRAZA, including 314 exposed for at least 6 months, 258 exposed for at least 1 year, and 138 exposed for at least 2 years. The safety of SPINRAZA was studied in presymptomatic infants with SMA; pediatric patients (approximately 3 days to 16 years of age at first dose) with symptomatic SMA; in a sham-controlled trial in infants with symptomatic SMA (Study 1; n=80 for SPINRAZA, n=41 for control); in a sham-controlled trial in children with symptomatic SMA (Study 2; n=84



for SPINRAZA, n=42 for control); in an open-label study in presymptomatic infants (Study 3, n=25) and other studies in symptomatic infants (n=54) and later-onset patients (n=103). In Study 1, 58 patients were exposed for at least 6 months and 28 patients were exposed for at least 12 months. In Study 2, 84 patients were exposed for at least 6 months and 82 patients were exposed for at least 12 months.

### Clinical Trial in Infantile-Onset SMA (Study 1)

In Study 1, baseline disease characteristics were largely similar in the SPINRAZA-treated patients and sham-control patients except that SPINRAZA-treated patients at baseline had a higher percentage compared to sham-control patients of paradoxical breathing (89% vs 66%), pneumonia or respiratory symptoms (35% vs 22%), swallowing or feeding difficulties (51% vs 29%), and requirement for respiratory support (26% vs 15%).

The most common adverse reactions that occurred in at least 20% of SPINRAZA-treated patients and occurred at least 5% more frequently than in control patients were lower respiratory infection and constipation. Serious adverse reactions of atelectasis were more frequent in SPINRAZA-treated patients (18%) than in control patients (10%). Because patients in Study 1 were infants, adverse reactions that are verbally reported could not be assessed in this study.

**Table 1. Adverse Reactions that Occurred in at Least 5% of SPINRAZA Patients and Occurred at Least 5% More Frequently or At Least 2 Times as Frequently Than in Control Patients with Infantile-Onset SMA (Study 1)**

<b>Adverse Reactions</b>	<b>SPINRAZA 12 mg<sup>1</sup></b> <b>N = 80</b> <b>%</b>	<b>Sham-Procedure Control</b> <b>N = 41</b> <b>%</b>
Lower respiratory infection <sup>2</sup>	55	37
Constipation	35	22
Teething	18	7
Urinary tract infection	9	0
Upper respiratory tract congestion	8	2
Ear infection	6	2
Flatulence	5	2
Decreased weight	5	2

<sup>1</sup> Loading doses followed by 12 mg (5 mL) once every 4 months

<sup>2</sup> Includes adenovirus infection, bronchiolitis, bronchitis, bronchitis viral, corona virus infection, Influenza, lower respiratory tract infection, lower respiratory tract infection viral, lung infection, parainfluenzae virus infection, pneumonia, pneumonia bacterial, pneumonia influenzal, pneumonia moraxella, pneumonia parainfluenzae viral, pneumonia pneumococcal, pneumonia pseudomonal, pneumonia respiratory syncytial viral, pneumonia viral, and respiratory syncytial virus bronchiolitis.

In an open-label clinical study in infants with symptomatic SMA, severe hyponatremia was reported in a patient treated with SPINRAZA requiring salt supplementation for 14 months.

Cases of rash were reported in patients treated with SPINRAZA. One patient, 8 months after starting SPINRAZA treatment, developed painless red macular lesions on the forearm, leg, and foot over an 8-week period. The lesions ulcerated and scabbed over within 4 weeks, and resolved over several months. A second patient developed red macular skin lesions on the cheek and hand ten months after the start of SPINRAZA treatment, which resolved over 3 months. Both cases continued to receive SPINRAZA and had spontaneous resolution of the rash.

SPINRAZA may cause a reduction in growth as measured by height when administered to infants, as suggested by observations from the controlled study. It is unknown whether any effect of SPINRAZA on growth would be reversible with cessation of treatment.

### Clinical Trial in Later-Onset SMA (Study 2)

In Study 2, baseline disease characteristics were largely similar in the SPINRAZA-treated patients and sham-control patients except for the proportion of SPINRAZA-treated patients who had ever achieved the ability to stand without support (13% vs 29%) or walk with support (24% vs 33%).

The most common adverse reactions that occurred in at least 20% of SPINRAZA-treated patients and occurred at least 5% more frequently than in control patients were pyrexia, headache, vomiting, and back pain.

**Table 2. Adverse Reactions that Occurred in at Least 5% of SPINRAZA Patients and Occurred at Least 5% More Frequently or At Least 2 Times as Frequently Than in Control Patients with Later-Onset SMA (Study 2)**

Adverse Reactions	SPINRAZA 12 mg <sup>1</sup>	Sham-Procedure Control
	N=84 %	N=42 %
Pyrexia	43	36
Headache	29	7
Vomiting	29	12
Back pain	25	0
Epistaxis	7	0

Fall	5	0
Respiratory tract congestion	5	2
Seasonal allergy	5	2

<sup>1</sup> Loading doses followed by 12 mg (5 mL) once every 6 months

Post-lumbar puncture syndrome has also been observed after administration of SPINRAZA.

## 6.2 Immunogenicity

As with all oligonucleotides, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to nusinersen in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

The immunogenic response to nusinersen was evaluated in 294 patients with post-baseline plasma samples for anti-drug antibodies (ADAs). Seventeen patients (6%) developed treatment-emergent ADAs, of which 5 were transient, 12 were considered to be persistent. Persistent was defined as having one positive test followed by another one more than 100 days after the first positive test. In addition, “persistent” is also defined as having one or more positive samples and no sample more than 100 days after the first positive sample. Transient was defined as having one or more positive results and not confirmed to be persistent. There are insufficient data to evaluate an effect of ADAs on clinical response, adverse events, or the pharmacokinetic profile of nusinersen.

## 6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of SPINRAZA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Serious infections associated with lumbar puncture, such as meningitis, have been observed. Hydrocephalus, aseptic meningitis, and hypersensitivity reactions (e.g. angioedema, urticaria, rash) have also been reported.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of SPINRAZA in pregnant women. When nusinersen was administered by subcutaneous injection to mice throughout pregnancy and lactation, developmental toxicity (long-term neurobehavioral impairment) was observed at all doses tested (*see Data*). In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

## Data

### *Animal Data*

When nusinersen (0, 3, 10, or 25 mg/kg) was administered subcutaneously to male and female mice every other day prior to and during mating and continuing in females throughout organogenesis, no adverse effects on embryofetal development were observed. Subcutaneous administration of nusinersen (0, 6, 12.6, or 25 mg/kg) to pregnant rabbits every other day throughout organogenesis produced no evidence of embryofetal developmental toxicity.

When nusinersen (1.4, 5.8, or 17.2 mg/kg) was administered to pregnant female mice by subcutaneous injection every other day throughout organogenesis and continuing once every six days throughout the lactation period, adverse neurobehavioral effects (alterations in locomotor activity, learning and memory deficits) were observed when offspring were tested after weaning or as adults. A no-effect level for neurobehavioral impairment was not established.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There are no data on the presence of nusinersen in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Nusinersen was detected in the milk of lactating mice when administered by subcutaneous injection. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SPINRAZA and any potential adverse effects on the breastfed infant from SPINRAZA or from the underlying maternal condition.

## **8.4 Pediatric Use**

The safety and effectiveness of SPINRAZA in pediatric patients from newborn to 17 years have been established [*see Clinical Studies (14.1)*].

### Juvenile Animal Toxicity Data

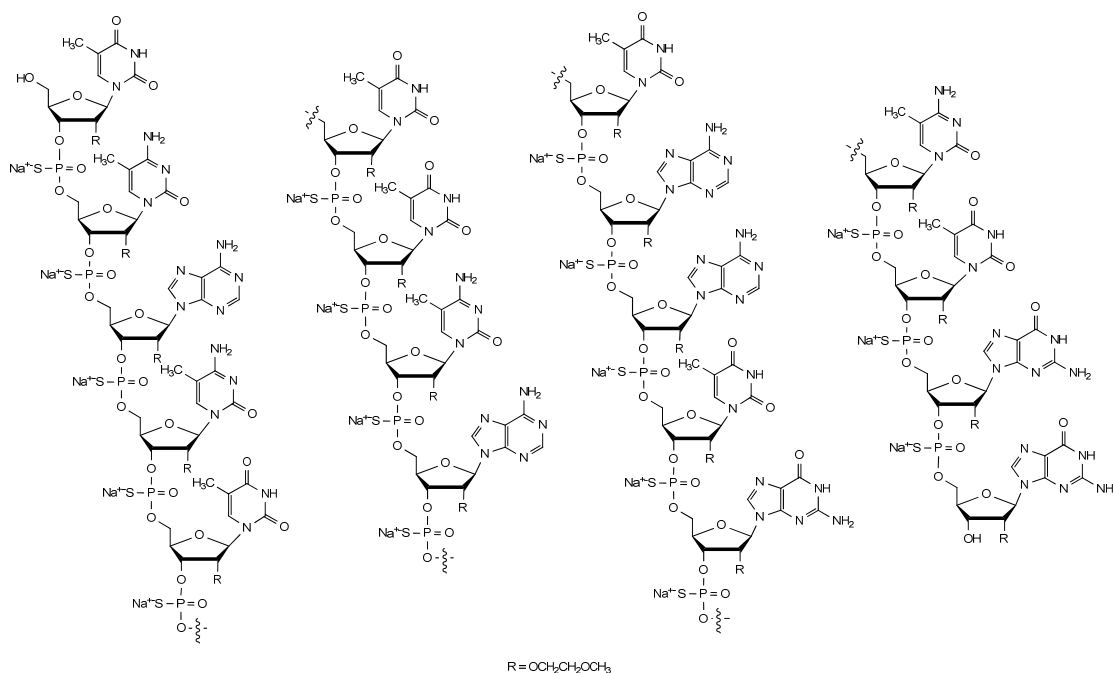
In intrathecal toxicity studies in juvenile monkeys, administration of nusinersen (0, 0.3, 1, or 3 mg/dose for 14 weeks and 0, 0.3, 1, or 4 mg/dose for 53 weeks) resulted in brain histopathology (neuronal vacuolation and necrosis/cellular debris in the hippocampus) at the mid and high doses and acute, transient deficits in lower spinal reflexes at the high dose in each study. In addition, possible neurobehavioral deficits were observed on a learning and memory test at the high dose in the 53-week monkey study. The no-effect dose for neurohistopathology in monkeys (0.3 mg/dose) is approximately equivalent to the human dose when calculated on a yearly basis and corrected for the species difference in CSF volume.

## 8.5 Geriatric Use

Clinical studies of SPINRAZA did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

## 11 DESCRIPTION

Nusinersen is a modified antisense oligonucleotide, where the 2'-hydroxy groups of the ribofuranosyl rings are replaced with 2'-O-2-methoxyethyl groups and the phosphate linkages are replaced with phosphorothioate linkages. Nusinersen binds to a specific sequence in the intron downstream of exon 7 of the *SMN2* transcript. The structural formula is:



SPINRAZA is supplied as a sterile, preservative-free, colorless solution for intrathecal use in a single-dose glass vial. Each 1 mL solution contains 2.4 mg of nusinersen (equivalent to 2.53 mg of nusinersen sodium salt). Each 1 mL also contains calcium chloride dihydrate (0.21 mg) USP, magnesium chloride hexahydrate (0.16 mg) USP, potassium chloride (0.22 mg) USP, sodium chloride (8.77 mg) USP, sodium phosphate dibasic anhydrous (0.10 mg) USP, sodium phosphate monobasic dihydrate (0.05 mg) USP, and Water for Injection USP. The product may contain hydrochloric acid or sodium hydroxide to adjust pH. The pH is ~7.2.

The molecular formula of SPINRAZA is  $C_{234}H_{323}N_{61}O_{128}P_{17}S_{17}Na_{17}$  and the molecular weight is 7501.0 daltons.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

SPINRAZA is an antisense oligonucleotide (ASO) designed to treat SMA caused by mutations in chromosome 5q that lead to SMN protein deficiency. Using in vitro assays and studies in transgenic animal models of SMA, SPINRAZA was shown to increase exon 7 inclusion in *SMN2* messenger ribonucleic acid (mRNA) transcripts and production of full-length SMN protein.

### 12.2 Pharmacodynamics

Autopsy samples from patients (n=3) had higher levels of *SMN2* messenger ribonucleic acid (mRNA) containing exon 7 in the thoracic spinal cord compared to untreated SMA infants.

#### Cardiac Electrophysiology

Across the sham-controlled studies in 247 patients with spinal muscular atrophy who received either SPINRAZA or sham-control, QTcF values >500 ms and change from baseline values >60 ms were observed in 4 (2.4%) patients receiving SPINRAZA. Compared to the sham-control, there was no increase in the incidence of cardiac adverse reactions associated with delayed ventricular repolarization in patients treated with SPINRAZA.

### 12.3 Pharmacokinetics

#### Absorption

Intrathecal injection of SPINRAZA into the cerebrospinal fluid (CSF) allows nusinersen to be distributed from the CSF to the target central nervous system (CNS) tissues. Following intrathecal administration, trough plasma concentrations of nusinersen were relatively low, compared to the trough CSF concentration. Median plasma  $T_{max}$  values ranged from 1.7 to 6.0 hours. Mean plasma  $C_{max}$  and AUC values increased approximately dose-proportionally up to a dose of 12 mg.

#### Distribution

Autopsy data from patients (n=3) showed that SPINRAZA administered intrathecally was distributed within the CNS and peripheral tissues, such as skeletal muscle, liver, and kidney.

#### Elimination

##### *Metabolism*

Nusinersen is metabolized via exonuclease (3'- and 5')-mediated hydrolysis and is not a substrate for, or inhibitor or inducer of CYP450 enzymes.

##### *Excretion*

The mean terminal elimination half-life is estimated to be 135 to 177 days in CSF, and 63 to 87 days in plasma. The primary route of elimination is likely by urinary excretion for nusinersen and its chain-shortened metabolites. At 24 hours, only 0.5% of the administered dose was recovered in the urine.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

#### Carcinogenesis

Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of nusinersen have not been performed.

#### Mutagenesis

Nusinersen demonstrated no evidence of genotoxicity in in vitro (Ames and chromosomal aberration in CHO cells) and in vivo (mouse micronucleus) assays.

#### Impairment of Fertility

When nusinersen (0, 3, 10, or 25 mg/kg) was administered by subcutaneous injection to mice every other day prior to and during mating and continuing in females throughout organogenesis, no adverse effects on male or female fertility were observed.

## **14 CLINICAL STUDIES**

The efficacy of SPINRAZA was demonstrated in two double-blind, sham-procedure controlled clinical trials in symptomatic infantile-onset and later-onset SMA patients (Study 1 and Study 2) and was supported by open-label clinical trials conducted in presymptomatic and symptomatic SMA patients. The overall findings from these trials support the effectiveness of SPINRAZA across the range of SMA patients, and appear to support the early initiation of treatment with SPINRAZA.

### **14.1 Infantile-Onset SMA**

Study 1 (NCT02193074) was a multicenter, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study in 121 symptomatic infants  $\leq 7$  months of age at the time of first dose, diagnosed with SMA (symptom onset before 6 months of age). Patients were randomized 2:1 to receive either 12 mg SPINRAZA or sham injection as a series of loading doses administered intrathecally followed by maintenance doses administered every 4 months. Patients in this study were deemed most likely to develop Type 1 SMA.

A planned interim efficacy analysis was conducted based on patients who died, withdrew, or completed at least 183 days of treatment. Of the 82 patients included in the interim analysis (52 patients in the SPINRAZA-treated group and 30 in the sham-control group), 44% were male, 87% were Caucasian, 2% were Black, and 4% were Asian. Age at first treatment ranged from 30 to 262 days (median 181). Length of treatment ranged from 6 to 442 days (median 261 days). Baseline demographics were balanced between the SPINRAZA and control groups with the exception of age at first treatment (median age 175 vs. 206 days, respectively). The SPINRAZA and control groups were balanced with respect to gestational age, birth weight, disease duration, and SMN2 copy number. Median disease duration was 14 weeks. There was some imbalance in age at symptom onset with 88% of subjects in the SPINRAZA group and 77% in the control group experiencing symptoms within the first 12 weeks of life.

The primary endpoint assessed at the time of interim analysis was the proportion of responders: patients with an improvement in motor milestones according to Section 2 of the Hammersmith Infant Neurologic Exam (HINE). This endpoint evaluates seven different areas of motor milestone development, with a maximum score between 2-4 points for each, depending on the milestone, and a total maximum score of 26. A treatment responder was defined as any patient with at least a 2-point increase (or maximal score of 4) in ability to kick (consistent with improvement by at least 2 milestones), or at least a 1-point increase in the motor milestones of head control, rolling, sitting, crawling, standing or walking (consistent with improvement by at least 1 milestone). To be classified as a responder, patients needed to exhibit improvement in more categories of motor milestones than worsening. Of the 82 patients who were eligible for the interim analysis, a statistically significantly greater percentage of patients achieved the definition of a motor milestone responder in the SPINRAZA group (40%) compared to the sham-control group (0%). Results from the final analysis were consistent with those from the interim analysis (Table 3). Fifty-one percent of patients in the SPINRAZA group achieved the definition of a motor milestone responder compared to 0% of patients in the sham-control group. Figure 1 is a descriptive display of the distribution of net change from baseline in the total motor milestone score for Section 2 of the HINE for patients in the final efficacy set who did not die or withdraw from the study.

The primary endpoint assessed at the final analysis was time to death or permanent ventilation ( $\geq$  16 hours ventilation/day continuously for  $>$  21 days in the absence of an acute reversible event or tracheostomy). Statistically significant effects on event-free survival and overall survival were observed in patients in the SPINRAZA group compared to those in the sham-control group (Table 4). A 47% reduction in the risk of death or permanent ventilation was observed in the SPINRAZA group ( $p=0.005$ ) (Figure 2). Median time to death or permanent ventilation was not reached in SPINRAZA group and was 22.6 weeks in the sham-control group. A statistically significant 63% reduction in the risk of death was also observed ( $p=0.004$ ).

At the final analysis, the study also assessed treatment effects on the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND), which is an evaluation of motor skills in patients with infantile-onset SMA. The CHOP-INTEND results are displayed in Table 3.

**Table 3. Motor Milestone Response and CHOP-INTEND Results of the Final Analysis of Patients with Infantile-Onset SMA (Study 1)**

Endpoint	SPINRAZA-treated Patients (n=73)	Sham-control Patients (n=37)
<b>Motor function</b>		
<b>Motor milestones<sup>1</sup></b>		
Proportion achieving pre-defined motor milestone responder criteria (HINE section 2) <sup>2,3</sup>	37 (51%) P<0.0001	0 (0%)
<b>CHOP-INTEND<sup>1</sup></b>		



Proportion achieving a 4-point improvement	52 (71%) p<0.0001	1 (3%)
Proportion achieving a 4-point worsening <sup>4</sup>	2 (3%)	17 (46%)

<sup>1</sup>At the final analysis, CHOP-INTEND and motor milestone analyses were conducted using the Efficacy Set (SPINRAZA n=73; Sham-control n=37).

<sup>2</sup>Assessed at the later of Day 183, Day 302, and Day 394 Study Visit

<sup>3</sup>According to HINE section 2:  $\geq 2$  point increase [or maximal score] in ability to kick, OR  $\geq 1$  point increase in the motor milestones of head control, rolling, sitting, crawling, standing or walking, AND improvement in more categories of motor milestones than worsening), defined as a responder for this primary analysis.

<sup>4</sup>Not statistically controlled for multiple comparisons

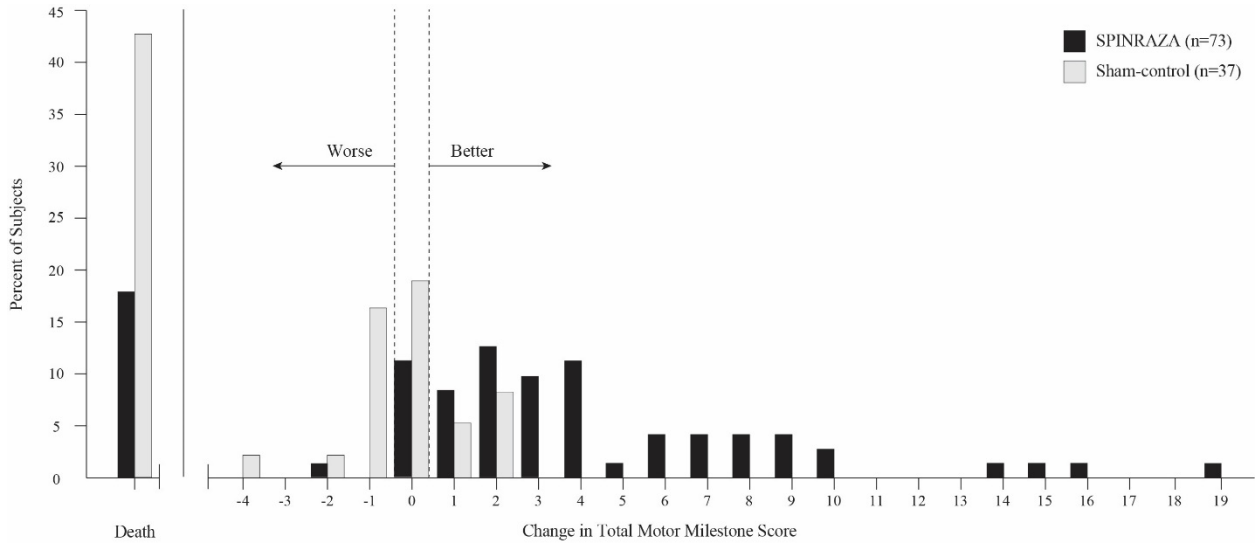
**Table 4. Survival Results of Patients with Infantile-Onset SMA (Study 1 )**

Endpoint	SPINRAZA-treated Patients (n=80)	Sham-control Patients (n=41)
<b>Survival</b>		
<b>Event-free survival<sup>1</sup></b>		
Number of patients who died or received permanent ventilation	31 (39%)	28 (68%)
Hazard ratio (95% CI)	0.53 (0.32 -0.89)	
p-value <sup>2</sup>	p=0.005	
<b>Overall survival<sup>1</sup></b>		
Number of patients who died	13 (16%)	16 (39%)
Hazard Ratio (95% CI)	0.37 (0.18 – 0.77)	
p-value <sup>2</sup>	p=0.004	

<sup>1</sup>At the final analysis, event-free survival and overall survival were assessed using the Intent to Treat population (ITT SPINRAZA n=80; Sham-control n=41).

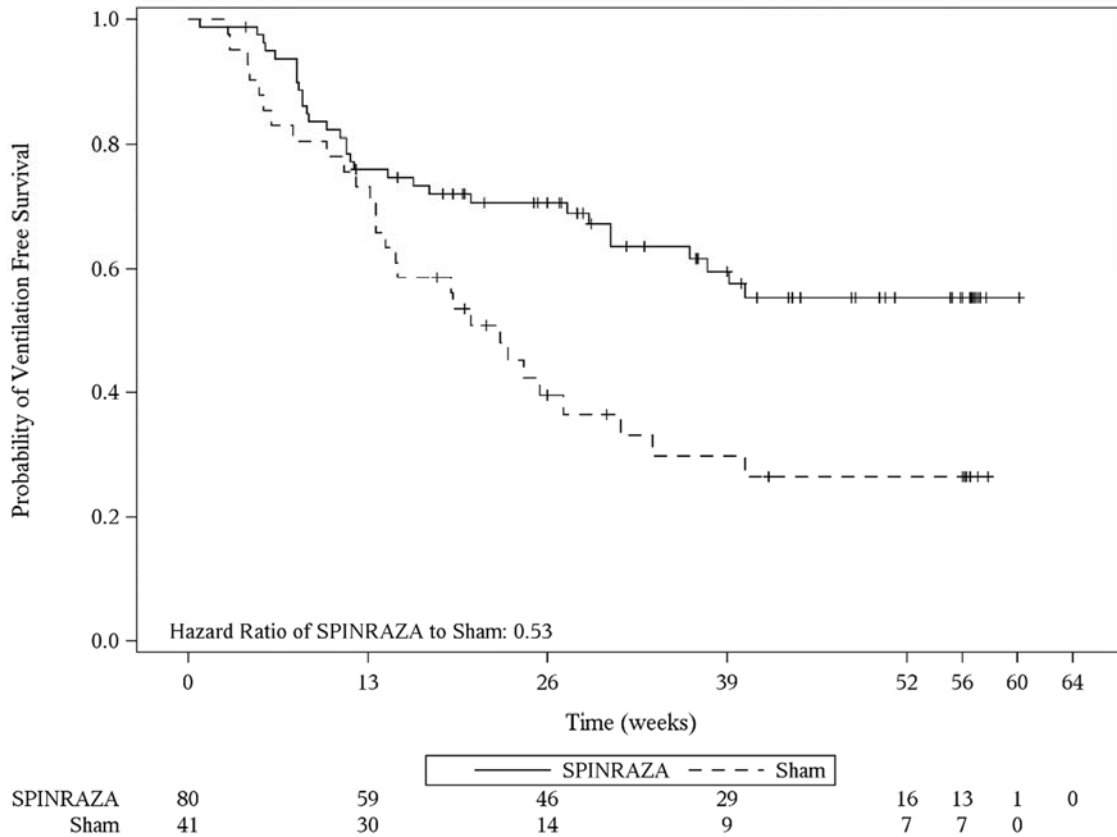
<sup>2</sup>Based on log-rank test stratified by disease duration

**Figure 1. Percent of Patients Who Died and Net Change from Baseline in Total Motor Milestone Score (HINE) Among Patients Alive in the Final Efficacy Set of Study 1 \***



\*For subjects who were alive and ongoing in the study, the change in total motor milestone score was calculated at the later of Day 183, Day 302, or Day 394.

**Figure 2. Event-Free Survival in the Intent to Treat Set**



## 14.2 Later-Onset SMA

Study 2 (NCT02292537) was a multicenter, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study in 126 symptomatic children with later-onset SMA (symptom onset after 6 months of age). Patients were randomized 2:1 to either SPINRAZA 12 mg or sham injection as a series of loading doses administered intrathecally followed by maintenance doses administered every 6 months.

The median age at screening was 3 years (range 2-9 years), and the median age of onset of clinical signs and symptoms of SMA was 11 months (range 6-20 months). Of the 126 patients included in the study, 47% were male, 75% were Caucasian, 2% were Black, and 18% were Asian. Length of treatment ranged from 324 to 482 days (median 450 days). At baseline, patients had a mean Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) score of 21.6, all had achieved independent sitting, and no patients had achieved independent walking. Patients in this study were deemed most likely to develop Type 2 or 3 SMA.

The primary endpoint assessed was the change from baseline score at Month 15 on the HFMSE. The HFMSE evaluates motor function in patients with SMA who have limited ambulation, comprising of 33 scored activities that give objective information on motor ability and clinical progression, such as the ability to sit unassisted, stand, or walk. Each item is scored from 0-2,

with a maximum total score of 66. Higher scores indicate better motor function. The primary analysis was conducted in the Intent to Treat (ITT) population, which included all subjects who were randomized and received at least 1 dose of SPINRAZA or at least one sham procedure. At the final analysis, a statistically significant improvement in HFMSE scores from baseline to Month 15 was observed in the SPINRAZA-treated group compared to the sham-control group (Table 5).

**Table 5. HFMSE Results in Patients with Later-Onset SMA (Study 2)**

<b>Endpoint</b>	<b>SPINRAZA-treated Patients (n=84)</b>	<b>Sham-control Patients (n=42)</b>
<b>HFMSE score</b>		
Change from baseline in total HFMSE score at 15 months <sup>1,2,3</sup>	3.9 (95% CI: 3.0, 4.9) p=0.0000001	-1.0 (95% CI: -2.5, 0.5)
Proportion of patients who achieved at least a 3-point improvement from baseline to Month 15 <sup>1</sup>	56.8% (95% CI: 45.6, 68.1) p=0.0006 <sup>4</sup>	26.3% (95% CI: 12.4, 40.2)

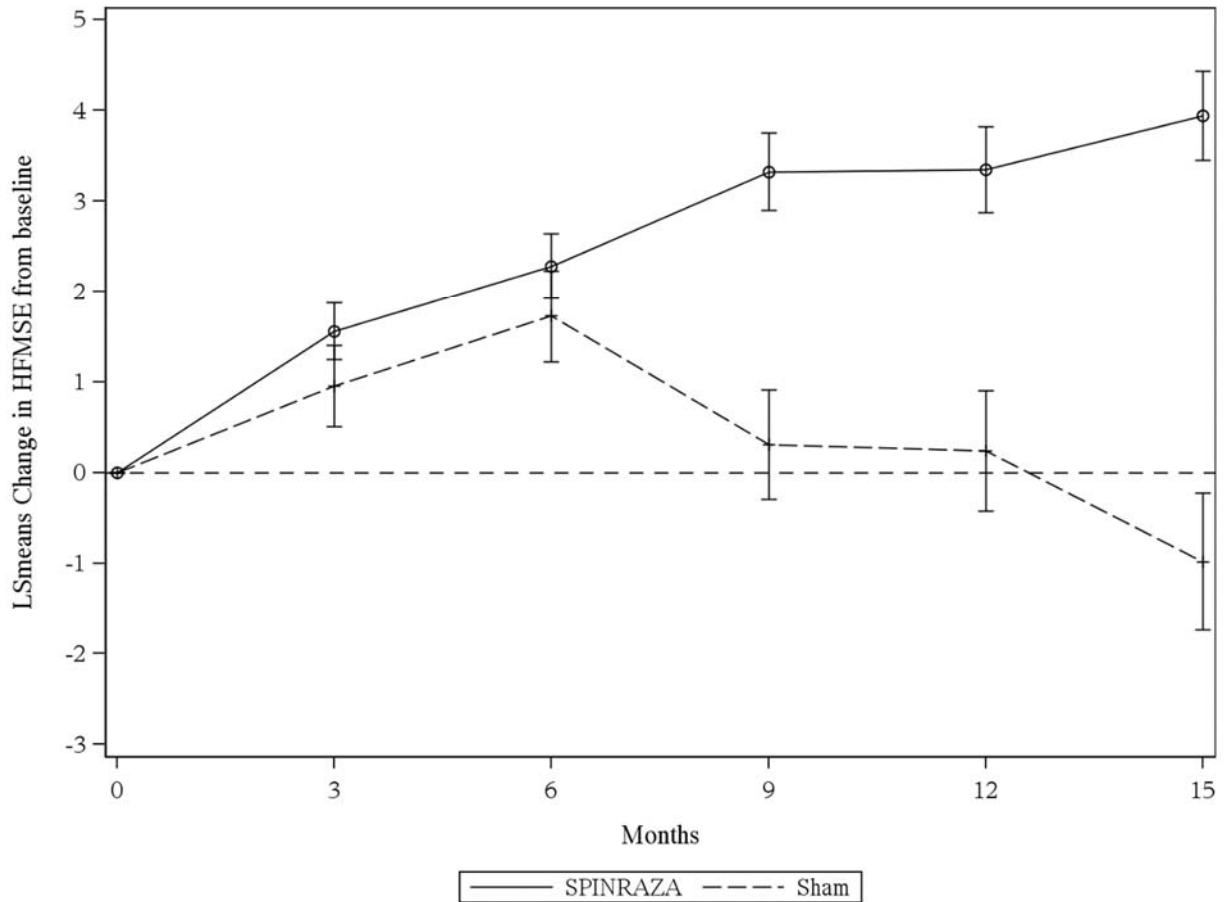
<sup>1</sup>Assessed using the Intent to Treat population who received at least one dose of SPINRAZA or at least one sham procedure (SPINRAZA n=84; Sham-control n=42); data for patients without a Month 15 visit were imputed using the multiple imputation method

<sup>2</sup>Least squares mean

<sup>3</sup>Negative value indicates worsening, positive value indicates improvement.

<sup>4</sup>Based on logistic regression with treatment effect and adjustment for each subject's age at screening and HFMSE score at baseline

**Figure 3. Mean Change from Baseline in HFMSE Score Over Time in the Intent to Treat Set<sup>1,2</sup>(Study 2)**



<sup>1</sup>Data for patients without a Month 15 visit were imputed using the multiple imputation method

<sup>2</sup>Error bars denote +/- standard error

### 14.3 Presymptomatic SMA

The results of the sham-controlled trial in infantile-onset (Study 1) (NCT02193074) and later-onset (Study 2) (NCT02292537) SMA patients were supported by an open-label uncontrolled trial conducted in 25 presymptomatic SMA patients who had a genetic diagnosis of 5q SMA and 2 or 3 copies of SMN2 (Study 3) (NCT02386553). In Study 3, 15 patients (60%) who had 2 SMN2 copies, and 10 patients (40%) who had 3 SMN2 copies; 48% were male, 56% were Caucasian, 12% were Asian, 4% were American Indian or Alaska Native, and 28% were of another race, or had no race reported. Patients ranged in age from 3 days to 42 days (median 22 days) at the time of first dose. Patients received 12 mg SPINRAZA as a series of loading doses administered intrathecally, followed by maintenance doses administered every 4 months. Patients were assessed with the World Health Organization (WHO) motor milestones, a set of 6 milestones in motor development that would be expected to be attained by 24 months of age in healthy children. An interim analysis was performed after all patients had received SPINRAZA

for at least 14 months (median 25 months, range 14 to 34 months). Patients ranged in age from 14 to 34 months (median age of 26 months) at the time of the analysis. At the time of the interim analysis (data cutoff May 2018), all patients receiving SPINRAZA before the onset of SMA symptoms survived without requiring permanent ventilation, and beyond what would be expected based on their SMN2 copy number. All 25 patients (100%) had achieved the WHO motor milestone of sitting without support, and 22 patients (88%) had achieved the milestone of walking with assistance. Of the 22 patients who were older than the age expected to have achieved the ability to walk independently (as defined by the 95th percentile of the WHO expected age of achievement), 17 (77%) achieved the milestone of walking alone (i.e., walking independently).

## **16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

### **16.1 How Supplied**

SPINRAZA injection is a sterile, clear and colorless solution supplied as a 12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) solution in a single-dose glass vial free of preservatives. The NDC is 64406-058-01.

### **16.2 Storage and Handling**

Store in a refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. Do not freeze.

SPINRAZA should be protected from light and kept in the original carton until time of use. If no refrigeration is available, SPINRAZA may be stored in its original carton, protected from light at or below 30°C (86°F) for up to 14 days.

Prior to administration, unopened vials of SPINRAZA can be removed from and returned to the refrigerator, if necessary. If removed from the original carton, the total combined time out of refrigeration should not exceed 30 hours at a temperature that does not exceed 25°C (77°F).

## **17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

### Thrombocytopenia and Coagulation Abnormalities

Inform patients and caregivers that SPINRAZA could increase the risk of bleeding. Inform patients and caregivers of the importance of obtaining blood laboratory testing at baseline and prior to each dose to monitor for signs of increased potential for bleeding. Instruct patients and caregivers to seek medical attention if unexpected bleeding occurs [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

### Renal Toxicity

Inform patients and caregivers that SPINRAZA could cause renal toxicity. Inform patients and caregivers of the importance of obtaining urine testing at baseline and prior to each dose to monitor for signs of potential renal toxicity [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Manufactured for:

Biogen

Cambridge, MA 02142

SPINRAZA is a registered trademark of Biogen.

© Biogen 2016-2023