

核准日期: 2019年02月22日

修改日期: 2020 年 11 月 26 日

2021 年 07 月 22 日

2023年03月28日

2023 年 03 月 30 日

2024年01月15日

2024 年 05 月 29 日

2025年04月08日

2025年07月01日

本说明书中所有图标或表格均

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

## 警示教育

在您或您的孩子使用本品前,请仔细阅读药品说明书,因为其包含的内容对您很重要。

- 请妥善保存本说明书，以便日后能随时查阅（保留备用）。
  - 如果您有任何其他问题，请咨询您的医生或护士。
  - 如果您或您的孩子出现任何不良反应，请联系医生或护士。包括本说明书未列出的任何可能不良反应。

## 【药品名称】

通用名称： 诺西那生钠注射液

英文名称: Nusinersen Sodium Injection

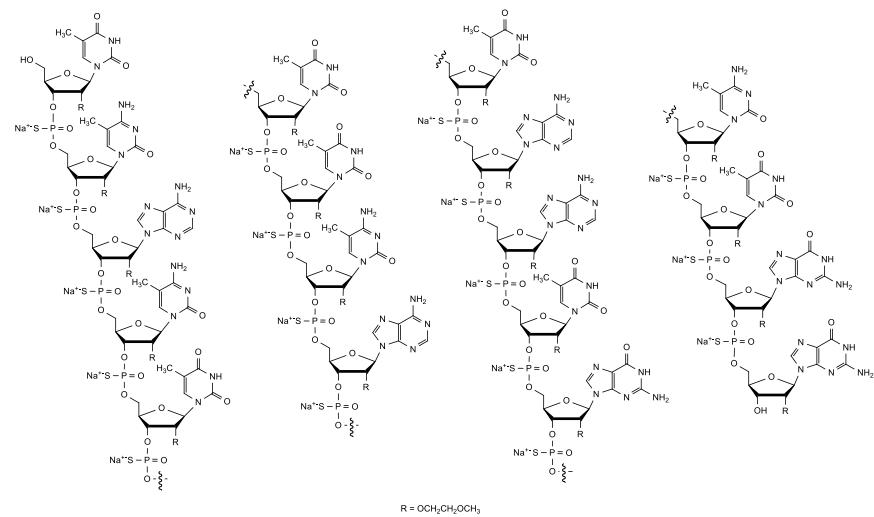
汉语拼音： Nuoxi'nashengna Zhusheye

## 【成份】

本品活性成份为诺西那生钠。

O-(2-甲氧乙基)-P-硫代鸟昔酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代胞昔酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代尿昔酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-P-硫代鸟昔酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)鸟昔十七钠盐。

化学结构：



分子式：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>

分子量：7501.0

辅料列表：

磷酸二氢钠二水合物

无水磷酸氢二钠

氯化钠

氯化钾

氯化钙

氯化镁

氢氧化钠

盐酸

注射用水

## 【性状】

本品为无色澄清液体。

## 【适应症】

本品用于治疗5q脊髓性肌萎缩症。

## 【规格】

5ml:12mg（按诺西那生计）。

## 【用法用量】

本品只能由具有脊髓性肌萎缩症（SMA）治疗经验的医生开具处方。

应根据对个体患者治疗预期获益的个体化专家评估，并权衡本品治疗的潜在风险后做出治疗决策。出生时出现严重的肌张力减退和呼吸衰竭的患者（尚未对此类患者进行研究），由于重度 SMN 蛋白缺乏可能无法获得具有临床意义的获益。

### 剂量

推荐剂量为每次 12 mg（5 ml）。

诊断后应尽早开始本品治疗，于第 0 天、第 14 天、第 28 天和第 63 天给予 4 次负荷剂量，此后每 4 个月给予一次维持剂量。

### 疗程

尚未获得关于本品长期疗效的数据。应定期评估患者的临床表现和治疗应答，根据患者个体的具体情况决定是否需要继续治疗。

### 漏用或延迟给药

如果负荷剂量或维持剂量延迟或漏用，应根据下表 1 中的给药计划给予本品。

**表 1：延迟或遗漏剂量的给药计划**

延迟或遗漏剂量	给药时间
<b>负荷剂量</b>	
● 尽快给予延迟或遗漏的负荷剂量，两次给药之间间隔至少 14 天；并自末次给药开始，在规定的时间间隔内继续后续给药。	
维持剂量	给药时间
距末次给药>4 且<8 个月	<ul style="list-style-type: none"><li>尽快给予延迟的维持剂量；随后</li><li>根据原计划日期给予下一维持剂量，只要这两个剂量间隔至少 14 天；随后</li><li>末次给药后 4 个月给予维持剂量并每 4 个月重复一次。</li></ul>
距末次给药≥8 且<16 个月	<ul style="list-style-type: none"><li>尽快给予遗漏的剂量，并在 14 天后给予下一剂量；随后</li><li>末次给药后 4 个月给予维持剂量并每 4 个月重复一次。</li></ul>
距末次给药后≥16 至<40 个月	<ul style="list-style-type: none"><li>尽快给予遗漏的剂量，并在 14 天后给予下一剂量，再过 14 天后给予第三个剂量；随后</li><li>末次给药后 4 个月给予维持剂量并每 4 个月重复一次。</li></ul>
距末次给药≥40 个月	<ul style="list-style-type: none"><li>按照规定的时间间隔（第 0、14、28 和 63 天）给予完整负荷剂量；随后在末次给药后 4 个月给予维持剂量并每 4 个月重复一次。</li></ul>

### 给药方法

经腰椎穿刺鞘内给药，治疗应由具有腰椎穿刺经验的医疗专业人员进行。

使用脊髓穿刺针，鞘内推注本品，持续 1-3 分钟。存在皮肤感染或炎症区域不能注射本品。建议在给药前引流与注射药物相同体积的脑脊液（CSF）。

根据患者的临床状况，给予本品时可能需要镇静。可考虑使用超声（或其他成像技术）引导鞘内给药，特别是对于年龄较小的患者和脊柱侧凸患者。制备和给予本品时应采用无菌技术。

### 药品配制

1. 给药前，应检查诺西那生钠小瓶中是否存在颗粒物。如果观察到颗粒物和 / 或小瓶中的液体不是无色透明的，不得使用该小瓶药品。
2. 应采用无菌技术配制诺西那生钠鞘内给药溶液。
3. 给药前，将小瓶从冰箱中取出，在不使用外部热源的情况下，自然使其平衡至室温（25°C）。
4. 如果小瓶未开封，溶液未使用，应将其放回冰箱中。
5. 给药前，取下塑料盖，将针头插入密封圈中心直至可以见到针尖，然后抽取适当药液。不得稀释诺西那生钠。不需要使用外部过滤器。
6. 吸入注射器后，如果在 6 小时内未使用该溶液，必须将其丢弃。
7. 任何未使用的产品或废料必须按照当地规定处置。

### 特殊人群

#### 肾损害

本品尚未在肾脏损害患者中进行研究。尚未确定其在肾脏损害患者中的安全性和疗效，因此，应对患者进行密切观察。

#### 肝损害

本品尚未在肝脏损害患者中进行研究。诺西那生钠不会经肝脏中的细胞色素 P450 酶系统代谢，因此肝脏损害患者不太可能需要调整剂量（参见【药物相互作用】和【药代动力学】）。

### **【不良反应】**

#### 安全性特征总结

本品的安全性评价是基于两项在婴儿（CS3B）和儿童（CS4）SMA 患者中进行的 III 期临床研究，以及一项在婴儿和儿童 SMA（CS7）患者中进行的 II 期研究，还包括经基因诊断为 SMA 的症状前婴儿（CS5）患者，以及婴儿和儿童 SMA 患者的开放标签研究。研究 CS11 入组了婴儿期发作型和迟发型 SMA 患者，包括已经完成研究 CS3B、CS4 和 CS12 的患者。在接受本品的 346 例患者（最长达 5 年）中，258 例患者接受了至少 1 年的治疗。

#### 不良反应汇总表

根据以下频率数据对不良反应进行评价：十分常见（≥1/10）；未知（根据现有数据无法估算）。

**表 2：CS4 中报告的腰椎穿刺术的相关不良反应（迟发型 SMA），在接受诺西那生钠治疗的患者中发生率比假手术对照患者至少高 5%**

MedDRA 系统器官分类	MedDRA 首选术语	诺西那生钠频率分类, n=84
神经系统疾病	头痛*	十分常见
胃肠疾病	呕吐*	十分常见
肌肉骨骼与结缔组织疾病	背痛*	十分常见

\*被视为与腰椎穿刺术相关的不良事件。这些事件可被视为腰椎穿刺后综合征的临床表现。

### 上市后经验

本品的不良反应已在上市后使用期间确认。在接受本品治疗的患者中，观察到了腰椎穿刺术相关并发症，包括严重感染，如脑膜炎。还报道了交通性脑积水，超敏反应（如：血管性水肿、荨麻疹和皮疹）、无菌性脑膜炎和蛛网膜炎。重复腰椎穿刺是蛛网膜炎的风险因素和混杂因素。因为它们是在上市后应用中报告的，尚不清楚这些反应的发生频率。

### 特定不良反应描述

已观察到与腰椎穿刺给予本品相关的不良反应。其中大部分是在术后 72 小时内报告的。这些事件的发生率和严重程度与预期一致。在本品的临床试验中未观察到腰椎穿刺的严重并发症（如严重感染）。

由于无法与暴露于本品的婴儿人群进行适当的沟通，因此无法在该年龄段人群中评估一些通常与腰椎穿刺术相关的不良事件（如头痛和背痛）。

### 免疫原性

在 346 例采集基线和基线后血浆样本用于抗药抗体（ADA）评估的患者中，检测了对诺西那生钠的免疫反应。总体而言，ADA 发生率低，共有 15 名（4%）患者为 ADA 阳性，其中 4 名是一过性反应、5 名是持续性反应，6 名患者发生的反应在数据截止日期时无法进行一过性或持续性分类。由于出现 ADA 患者数量过少，因此未正式分析免疫原性对安全性的影响。但是，审查了治疗中出现 ADA 阳性患者的安全性数据，尚未发现需要关注的 AE。

### 疑似不良反应的报告

药品获得上市许可后继续报告疑似不良反应具有重要意义。这有助于持续监测药品的获益 / 风险平衡。医疗专业人员应通过国家药品不良反应监测系统报告任何疑似不良反应。

### **【禁忌】**

对本品的活性物质或任何辅料过敏者禁用。

### **【注意事项】**

#### 腰椎穿刺术

腰椎穿刺术有发生不良反应的风险（例如头痛、背痛、呕吐；参见【不良反应】）。对于非常年幼的患者以及脊柱侧凸患者，这种给药途径可能存在困难。

可由医生酌情考虑使用超声或其他成像技术辅助鞘内注射本品。

#### 血小板减少和凝血异常

已观察到在经皮下或静脉注射其他反义寡核苷酸后出现血小板减少和凝血异常，包括急性重度血小板减少。建议在基线和每次给药前进行血小板和凝血实验室检查。

#### 肾毒性

已观察到在经皮下和静脉注射其他反义寡核苷酸后出现肾毒性。建议在基线和每次给药前进行尿蛋白检测（最好使用第一次晨尿样本）。对于尿蛋白持续升高，应考虑进行进一步评估。

#### 脑积水

有报道称，在上市后应用中，使用诺西那生钠治疗的患者出现与脑膜炎或出血无关的交通性脑积水。一些患者植入了脑室-腹腔分流设备。对意识下降的患者应考虑对脑积水进行评价。目前脑室-腹腔分流患者使用诺西那生钠治疗的利益和风险尚不清楚，维持治疗需要仔细考虑。

#### 对驾驶和操作机器能力的影响

本品对驾驶车辆和操作机械没有影响或影响可以忽略不计。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### 妊娠期

尚无妊娠期妇女使用本品的相关数据，即使有也非常有限。动物研究未显示在生殖毒性方面有直接或间接的有害作用（参见【药理毒理】）。作为预防措施，妊娠期妇女尽量避免使用本品。

#### 哺乳期

尚不清楚本品的代谢产物是否经母乳分泌。无法排除本品对新生儿和婴儿的风险。必须在考虑婴儿母乳喂养的获益和母亲的治疗获益基础上，决定是否停止哺乳或停止本品治疗。

#### 生育力

在动物毒性研究中，未观察到对雄性或雌性生育力有任何影响（参见【药理毒理】）。尚无本品对人类生育力潜在影响的数据。

### **【儿童用药】**

本品可用于脊髓性肌萎缩症儿科患者的治疗。

### **【老年用药】**

尚无本品在 65 岁以上人群的研究数据。

### **【药物相互作用】**

尚未开展药物相互作用研究。体外研究表明，本品不会诱导或抑制 CYP450 介导的代谢过程。另外，体外研究表明本品也不是人 BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 或 BSEP 转运蛋白的底物或抑制剂，因此

由于本品竞争性结合血浆蛋白,或对转运蛋白的竞争或抑制而引起的与其它药物发生相互作用的可能性很低。

### 【药物过量】

临床研究中未报告与药物过量相关的不良反应病例。如果发生药物过量,应提供支持性医疗护理,包括咨询医疗专业人员并密切观察患者的临床状况。

### 【临床药理】

#### 药代动力学

在 SMA 患儿中测定单次和多次鞘内注射本品的药代动力学 (PK)。

##### 吸收

通过鞘内注射至脑脊液 (CSF), 本品可以从 CSF 分布至目标中枢神经系统 (CNS) 组织。多次给予负荷剂量和维持剂量后, 本品的平均 CSF 谷浓度累计升高约 1.4-3 倍, 并在大约 24 个月内达到稳态。鞘内给药后, 本品的血浆谷浓度相对低于 CSF 谷浓度。中位血浆  $T_{max}$  范围为 1.7-6.0 小时。在评价的剂量范围内, 平均血浆  $C_{max}$  和 AUC 值大致与剂量成比例增加。多次给药后, 血浆暴露量指标 ( $C_{max}$  和 AUC) 未发现蓄积。

##### 分布

患者 (n=3) 的尸检数据显示本品经鞘内给药广泛分布于 CNS 中, 并且在目标脊髓组织达到治疗水平。另外, 本品还分布在脊髓和大脑中的神经元和其他类型细胞以及外周组织 (如骨骼肌、肝脏和肾脏) 中。

##### 代谢

本品代谢缓慢, 主要是通过核酸外切酶 (3'-和 5') 介导的水解作用代谢, 其并非是 CYP450 酶的底物、抑制剂或诱导剂。

##### 消除

CSF 中的平均终末消除半衰期估计为 135-177 天。本品及其代谢物预期是经尿排出体外。

#### 特定患者人群中的特征

##### 肾脏损害与肝脏损害

尚未在肾脏损害或肝脏损害患者中研究本品的药代动力学。考虑到仅有很小一部分患者显示临床相关的肝肾功能不全, 所以无法在群体 PK 模型中全面评估肝肾功能不全作为协变量的影响。群体 PK 分析显示, 肝肾临床化学标志物与受试者间差异无明显相关性。

##### 种族

研究的大多数患者为白人。群体 PK 分析表明, 种族不太可能影响本品的 PK。

### 【临床试验】

#### 临床疗效和安全性

##### 症状性患者

## 婴儿期发作

CS3B (ENDEAR) 是一项 III 期、随机、双盲、假手术对照研究，研究对象是 121 例年龄≤7 个月、患有 SMA (症状发作于 6 月龄前) 的症状性婴儿患者。该研究目的是评估诺西那生钠对运动功能和生存期的影响。患者以 2:1 的比例随机分配至诺西那生钠组 (批准的给药方案) 或假手术对照组，治疗时间范围为 6-442 天。

诺西那生钠治疗组和假手术对照组出现 SMA 临床症状和体征的中位年龄分别为 6.5 周和 8 周，99% 的患者有 2 个 SMN2 基因拷贝，因此认为最有可能发生 I 型 SMA。诺西那生钠组患者接受首次给药的中位年龄为 164.5 天，而假手术对照组患者为 205 天。两组在基线时的疾病特征基本相似，但诺西那生钠组发生以下情况的比例高于假手术对照组，包括：反常呼吸 (89% 与 66%)、肺炎或呼吸系统症状 (35% 与 22%)、吞咽或喂养困难 (51% 与 29%) 和需要呼吸支持 (26% 与 15%)。

在最终分析时，与假手术对照组相比，诺西那生钠实现运动里程碑应答的患者比例更高，差异具有统计学意义 (0% 与 51%， $p < 0.0001$ )。作为主要终点，对至死亡或永久通气的时间 (气管切开术或在无急性可逆事件的情况下，每天通气 ≥16 小时，持续 >21 天) 进行了评估。与假手术对照组相比，诺西那生钠组对无事件生存期、总生存期、实现运动里程碑应答的患者比例以及费城儿童医院的婴儿神经肌肉疾病测试 (CHOP INTEND) 评分较基线至少改善 4 分的患者百分比影响更显著 (表 3)。

在疗效集中，诺西那生钠组中的 18 例患者 (25%) 和假手术对照组中的 12 例患者 (32%) 需要永久通气。在这些患者中，诺西那生钠组有 6 例 (33%)，假手术对照组有 0 例 (0%) 符合研究方案定义的运动里程碑应答者标准。

表 3：最终分析时的主要和次要终点-研究 CS3B

疗效参数	诺西那生钠组患者	假手术对照组患者
<b>生存期</b>		
无事件生存期 <sup>2</sup>		
死亡或需要永久通气的患者数量	31 (39%)	28 (68%)
风险比 (95% CI)		
p 值 <sup>6</sup>	0.53 (0.32 -0.89) $p = 0.0046$	
总生存期 <sup>2</sup>		
死亡患者数量	13 (16%)	16 (39%)
风险比 (95% CI)		
p 值 <sup>6</sup>	0.37 (0.18 - 0.77) $p=0.0041$	
<b>运动功能</b>		
运动里程碑 <sup>3</sup>		
达到预先定义的运动里程碑应答者标准的比例 (HINE 第 2 节) <sup>4,5</sup>	37 (51%) <sup>1</sup> $p < 0.0001$	0 (0%)
第 183 天时的比例	41%	5%
第 302 天时的比例	45%	0%

疗效参数	诺西那生钠组患者	假手术对照组患者
第 394 天时的比例	54%	0%
运动里程碑总评分改善的比例	49 (67%)	5 (14%)
运动里程碑总评分恶化的比例	1 (1%)	8 (22%)
<b>CHOP INTEND<sup>3</sup></b>		
改善 4 分的比例	52 (71%) p<0.0001	1 (3%)
恶化 4 分的比例	2 (3%)	17 (46%)
有任何改善的比例	53 (73%)	1 (3%)
有任何恶化的比例	5 (7%)	18 (49%)

<sup>1</sup> 中期分析时, 对主要终点进行统计分析后, 发现诺西那生钠组实现运动里程碑应答的患者百分比在统计学上显著高于假手术对照组 (41% 与 0%, p<0.0001), 这一结果使 CS3B 研究提前终止。

<sup>2</sup> 最终分析时, 使用意向治疗人群 (ITT; 诺西那生钠组: n=80, 假手术对照组: n=41) 评估无事件生存期和总生存期。

<sup>3</sup> 最终分析时, 使用疗效集 (诺西那生钠组: n=73, 假手术对照组: n=37) 进行 CHOP INTEND 和运动里程碑分析。

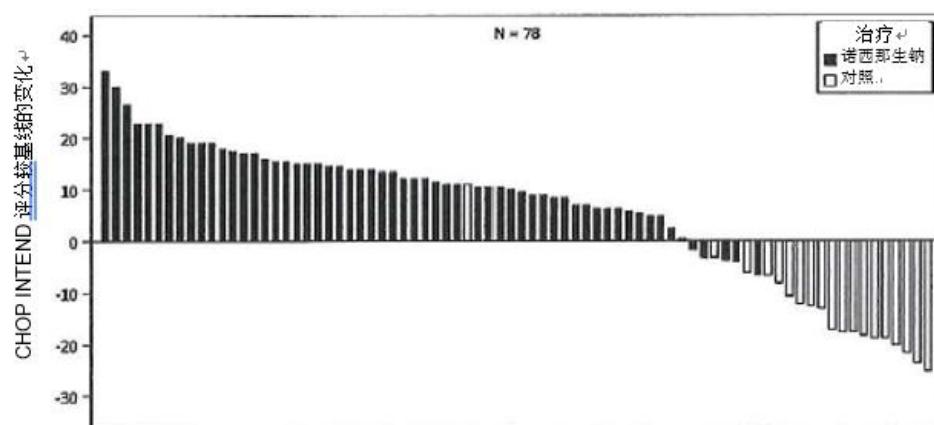
<sup>4</sup> 在第 183 天、第 302 天和第 394 天研究访视后进行评估

<sup>5</sup> 根据 Hammersmith 婴儿神经检查 (HINE) 第 2 节: 踢腿能力评分提高[或最高评分]≥2 分, 或头部控制、翻身、坐立、爬行、站立或行走运动里程碑评分提高≥1 分, 以及更多类型运动里程碑改善 (而不是恶化), 被定义为主要分析的应答者。

<sup>6</sup> 基于按病程分层的对数秩检验

CHOP INTEND 评分的改善程度如图 1 所示 (每例受试者的评分较基线的变化)。

**图 1: CHOP INTEND 评分从基线至第 183 天、第 302 天和第 394 天研究访视的变化–Endear 研究 / CS3B (疗效集, ES)**



注 1: 0 行最短数据条表示 0 值

注 2: 在疗效集的 110 例患者中, 29 例死亡 (诺西那生钠组 13 例[18%], 假手术对照组 16 例[43%]), 3 例因非死亡原因退出 (诺西那生钠组 2 例[3%], 假手术对照组 1 例[3%]), 因

此均未被纳入本次 ES 分析中。

为了对这些患者进行长期随访，在研究 CS3B 结束时，89 名患者（诺西那生钠组: n=65; 假手术对照组: n=24) 入组研究 CS11 (SHINE)。研究 CS11 是在既往参加过其他诺西那生钠临床研究的 SMA 患者中进行的一项开放性延长研究。在研究 CS11 中，所有患者均接受了诺西那生钠，在中期分析时，治疗持续时间范围为 65-592 天（中位数为 289 天）。对于从研究 CS3B 开始持续接受诺西那生钠治疗的患者，以及在研究 CS11 开始接受诺西那生钠治疗的患者，观察到这些患者的运动功能改善（图 3），在治疗开始时间较早的患者中，观察到的治疗获益最大。在研究 CS11 基线时不需要永久通气的患者，中期分析时，大多数患者还存活并且不需要永久通气。

在研究 CS3B 中随机接受诺西那生钠治疗包括参加研究 CS11 的患者中，至死亡或永久通气的中位时间为 73 周。在研究 CS11 中期分析时，61/65 名 (94%) 患者存活。在研究 CS3B 不符合永久通气定义的 45 名患者中，在研究 CS11 中期分析时，38 名 (84%) 患者存活并且不需要永久通气。在研究 CS11 中，观察到运动里程碑 (HINE-第 2 节) (2.1; SD=4.36; n=22) 和 CHOP INTEND (4.68; SD=3.993, n=22) 平均总分从基线到第 304 天进一步改善。

在研究 CS11 首次开始接受诺西那生钠治疗的患者 (n=24; 在研究 CS3B 中是假手术对照组) 中位年龄为 17.8 个月（范围 10-23 个月龄），在研究 CS11 基线时的 CHOP INTEND 平均分为 17.25 (范围 2.0-46.0)。中期分析时，24 例患者中有 22 例 (92%) 存活。在研究 CS3B 中，不符合永久通气定义的 12 名 (50%) 患者，有 7 名 (58%) 在研究 CS11 中存活，且不需要永久通气。在研究 CS11 中，患者开始诺西那生钠治疗后，至死亡或永久通气的中位时间为 50.9 周。在研究 CS11 中，观察到运动里程碑 (HINE-第 2 节) (1.2; SD=1.8; n=12) 和 CHOP INTEND (3.58; SD=7.051, n=12) 平均总分从基线到第 304 天的改善。

在有症状的 SMA 患者中进行的一项开放标签 II 期研究 (CS3A) 进一步证实了这些结果。出现临床症状和体征的中位年龄是 56 天，患者有 2 个 SMN2 基因拷贝 (n=17) 或 3 个 SMN2 基因拷贝 (n=2) (1 例患者的 SMN2 基因拷贝数未知)。认为本研究中的患者最有可能发生 I 型 SMA。接受首次给药时的中位年龄是 162 天。

主要终点是一个或多个运动里程碑类别评分改善的患者比例 (根据 HINE-第 2 节: 踢腿或自主性抓握的能力评分提高[或最高评分]≥2 分, 或头部控制、翻身、坐立、爬行、站立或行走运动里程碑评分提高≥1 分)。研究中 20 例患者中 12 例 (60%) 达到主要终点，运动里程碑平均评分均随时间得到了改善。从基线到第 1072 天，观察到平均 CHOP INTEND 评分随时间改善 (平均变化为 21.30)。总体而言，截止末次研究访视时，20 例患者中有 11 例 (55%) 达到 CHOP INTEND 总分提高≥4 分的终点。在 20 名入组受试者中，末次访视时 11 名 (55%) 受试者存活且不需要永久通气。4 名患者符合永久通气标准，5 名患者在研究期间死亡。

### 迟发型

CS4 (CHERISH) 是一项 III 期、随机、双盲、假手术对照研究，研究对象是 126 例迟发型 SMA (6 个月龄后症状出现) 症状性患者。患者以 2:1 的比例随机分配至诺西那生钠组 (给药方案: 3 次负荷剂量，然后每 6 个月给予一次维持剂量) 或假手术对照组，治疗时间范围为 324-482 天。筛选时中位年龄为 3 岁，

SMA 的临床症状和体征出现的中位年龄为 11 个月。大部分患者（88%）有 3 个 SMN2 基因拷贝（8%有 2 个拷贝, 2%有 4 个拷贝, 2%的拷贝数未知）。基线时, 患者的 Hammersmith 运动功能评分量表 (HFMSE) 平均评分为 21.6 分, 修订上肢模块 (RULM) 平均评分为 19.1 分, 所有患者均能够独立坐, 但不能独立行走。本研究中的患者最有可能发生 II 型或 III 型 SMA。所有患者在基线时的疾病特征基本相似, 但曾经达到无需支持而站立 (诺西那生钠组: 13%; 假手术对照组: 29%) 或在支持下完成行走 (诺西那生钠组: 24%; 假手术对照组: 33%) 的患者比例不均衡。

最终分析时, ITT 人群中 (诺西那生钠组: n=84; 假手术对照组: n=42) , 与假手术对照组相比, 在诺西那生钠组观察到 HFMSE 评分从基线至第 15 个月显著改善 (表 4, 图 2)。对于第 15 个月未进行访视的患者, 其基线后 HFMSE 数据采用多重插补法进行插补。对具有第 15 个月观察值的患者亚组进行分析后, 发现结果一致且具有统计学意义。在所有具有第 15 个月观察值的患者中, 与假手术对照组相比, 诺西那生钠组显示改善的比例较高 (41%与 73%) , HFMSE 总评分恶化的比例较低 (44%与 23%)。对次要终点 (包括功能性指标和 WHO 运动里程碑实现率) 进行了正式的统计检验, 结果如表 4 所示。

与延迟开始治疗相比, 在症状出现后不久开始治疗会促使运动功能较早得到改善, 且改善幅度较大; 然而, 与假手术对照组相比, 两组均有获益。

**表 4: 最终分析时的主要和次要终点–研究 CS4**

	诺西那生钠组患者	假手术对照组患者
<b>HFMSE 评分</b>		
第 15 个月时 HFMSE 总评分较基线的变化 <sup>1,2,3</sup>	3.9 (95% CI: 3.0, 4.9) p=0.0000001	-1.0 (95% CI: -2.5, 0.5)
从基线至第 15 个月至少改善 3 分的患者比例 <sup>2</sup>	56.8% (95% CI: 45.6, 68.1) p=0.0006 <sup>5</sup>	26.3% (95% CI: 12.4, 40.2)
<b>RULM</b>		
RULM 总评分从基线至第 15 个月的平均变化 <sup>2,3</sup>	4.2 (95% CI: 3.4, 5.0) p=0.0000001 <sup>6</sup>	0.5 (95% CI: -0.6, 1.6)
<b>WHO 运动里程碑</b>		
第 15 个月时实现新的运动里程碑的患者比例 <sup>4</sup>	19.7% (95% CI: 10.9, 31.3) p=0.0811	5.9% (95% CI: 0.7, 19.7)

<sup>1</sup>中期分析时, 对主要终点进行统计分析后, 发现诺西那生钠组HFMSE评分较基线的改善在统计学上显著优于假手术对照组 (4.0与-1.9; p=0.0000002) , 这一结果使CS4研究提前终止。

<sup>2</sup>使用ITT人群 (诺西那生钠组: n=84; 假手术对照组: n=42) 进行评估; 对于第15个月未进行访视的患者, 其数据采用多重插补法进行插补。

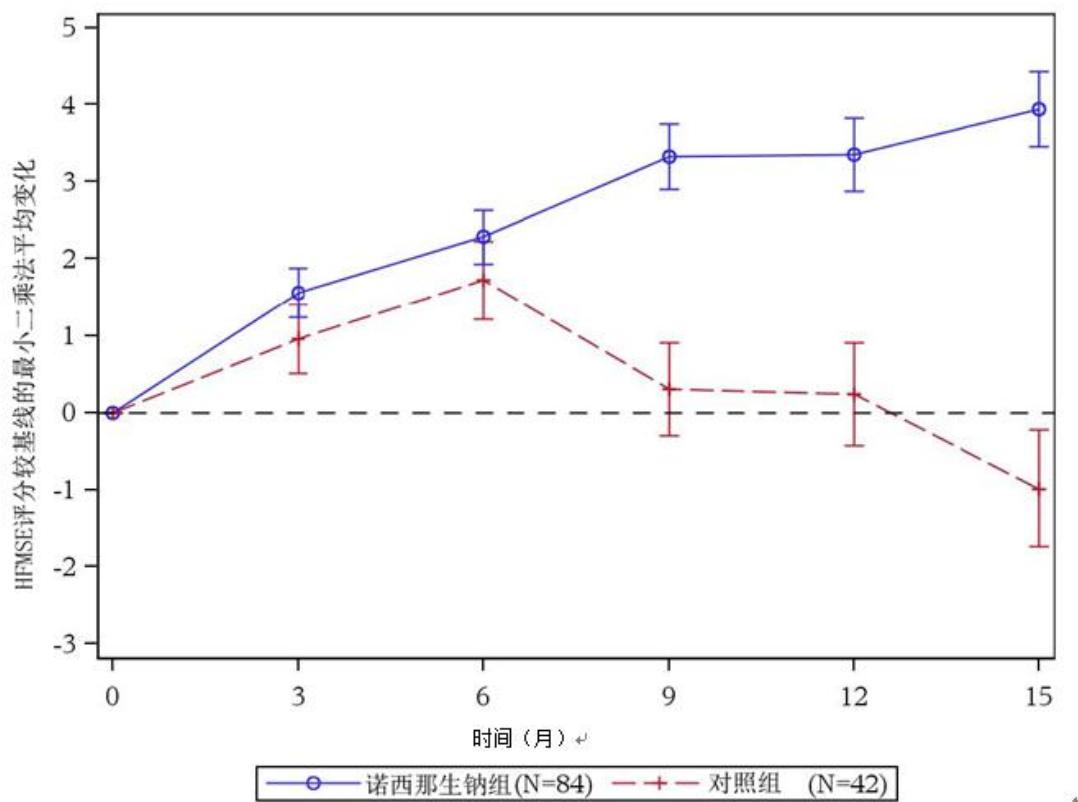
<sup>3</sup> 最小二乘法平均值

<sup>4</sup>使用第15个月疗效集进行评估（诺西那生钠组：n=66；假手术对照组：n=34）；数据缺失时，分析基于插补数据进行。

<sup>5</sup>基于对治疗效果的logistic回归以及按每例受试者的筛选时年龄和基线时HFMSE评分进行的校正

<sup>6</sup>标称p值

图2：最终分析时HFMSE评分随时间较基线的平均变化（ITT）- 研究CS4<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup>第15个月未进行访视的患者数据采用多重插补法进行插补

<sup>2</sup>误差线表示+/-标准误

研究CS4 (CHERISH) 结束后，125名患者入组研究CS11 (SHINE)，在此项研究中所有患者均接受诺西那生钠治疗。在中期分析时，治疗持续时间范围为74-474天（中位时间250天）。诺西那生钠治疗的大部分患者运动功能均达到稳定或出现改善，治疗开始时间较早的患者治疗获益最大。

在研究CS11中，从基线到第265天，观察到从研究CS4中开始接受诺西那生钠治疗的患者（n=39）的HFMSE（0.2；SD=3.06）和RULM（0.7；SD=2.69）平均分达到稳定或出现进一步改善。

在研究CS11中开始接受诺西那生钠治疗的患者（n=20），其中位年龄为4.0岁（范围3-8岁）。在研究CS11从基线到第265天，观察到这些患者的HFMSE（1.4；SD=4.02）和RULM（2.1；SD=2.56）平均分达到稳定或出现改善。

这些结果得到了两项开放标签研究（研究CS2和研究CS12）的支持。分析包括28例在研究CS2中接受首次给药，然后转至研究CS12扩展期的患者。研究入组患者在首次给药时的年龄为2-15岁。在28例患者中，有3例在末次研究

访视时至少为 18 岁。1 例患者有 2 个 SMN2 基因拷贝, 21 例有 3 个 SMN2 基因拷贝, 6 例有 4 个 SMN2 基因拷贝。

所有患者在 3 年治疗期内接受评估。II 型 SMA 患者在第 253 天和第 1050 天的 HFMSE 评分分别较基线平均改善 5.1 分 (SD=4.05, n=11) 和 9.1 分 (SD=6.61, n=9), 而且效果持续存在。平均总评分分别为 26.4 (SD=11.91) 和 31.3 (SD=13.02), 未观察到平台期。III 型 SMA 患者在第 253 天和第 1050 天的 HFMSE 评分分别较基线平均改善 1.3 分 (SD=1.87, n=16) 和 1.2 分 (SD=4.64, n=11)。平均总评分分别为 49.8 (SD=12.46) 和 52.6 (SD=12.78)。

对 II 型 SMA 患者进行了上肢模块测量, 第 253 天和第 1050 天分别平均改善 1.9 分 (SD=2.68, n=11) 和 3.5 分 (SD=3.32, n=9)。平均总评分分别为 13.8 (SD=3.09) 和 15.7 (SD=1.92)。

6 分钟步行试验 (6MWT) 仅在能够行走的患者中进行。在这些患者中, 第 253 天和第 1050 天分别平均改善 28.6 米 (SD=47.22, n=12) 和 86.5 米 (SD=40.58, n=8)。平均 6MWT 距离分别为 278.5 米 (SD=206.46) 和 333.6 米 (SD=176.47)。2 例既往不能独立行走的患者 (III 型) 做到了独立行走, 1 例不能行走的患者 (II 型) 做到了独立行走。

由于筛选年龄或 SMN2 基因拷贝数原因不能参加研究 CS3B 或 CS4 的患者, 额外开放了一项临床研究 CS7 (EMBRACE)。CS7 是一项 II 期、随机、双盲、假手术对照研究 (部分 1), 研究对象为诊断为婴儿期发作型 SMA ( $\leq 6$  月龄) 或迟发型 SMA ( $>6$  月龄), 且有 2 或 3 个 SMN2 基因拷贝的症状性患者, 之后是长期开放扩展期研究 (部分 2)。在研究部分 1, 患者中位随访时间是 302 天。

到部分 1 研究提前终止时, 所有接受诺西那生钠的患者均存活, 但是对照组有 1 名患者在研究第 289 天死亡。此外, 诺西那生钠组或假手术对照组均无患者需要永久通气。在 13 名婴儿期发作型 SMA 患者中, 诺西那生钠组 7/9 名 (78%; 95%CI: 45, 94) 和假手术对照组 0/4 名 (0%; 95%CI: 0, 60) 患者符合运动里程碑应答者标准 (根据 HINE 第 2 节: 踢腿能力评分提高 [或最高评分]  $\geq 2$  分, 或头部控制、翻身、坐立、爬行、站立或行走运动里程碑评分提高  $\geq 1$  分, 以及更多类型运动里程碑改善 (而非恶化))。在 8 名迟发型 SMA 患者中, 诺西那生钠组 4/5 名 (80%; 95% CI: 38, 96) 和假手术对照组 2/3 名 (67%; 95% CI: 21, 94) 患者符合上述应答者定义。

## 成人

研究 C11 (SHINE) 进行中期分析时, 7 例 II 型或 III 型 SMA 青年患者在 13 至 16 岁时在 CS2 研究中开始接受诺西那生钠治疗, 已随访 5.3-6.8 年, 末次访视时大多数受试者的 HFMSE 评分稳定 (HFMSE 变化  $< 3$  分) 或改善, 大多数 CS2 研究基线时非卧床受试者的 6MWT 距离改善。上述 7 例成人患者的安全性数据与本品的已知安全性特征一致。

## 症状前婴儿

CS5 (NURTURE) 是一项开放标签研究, 以年龄  $\leq 6$  周时入组、经遗传学诊断为 SMA 的症状前婴儿为研究对象。认为本研究中的患者最有可能发生 I 型或 II 型 SMA。接受首次给药时的中位年龄是 22 天。

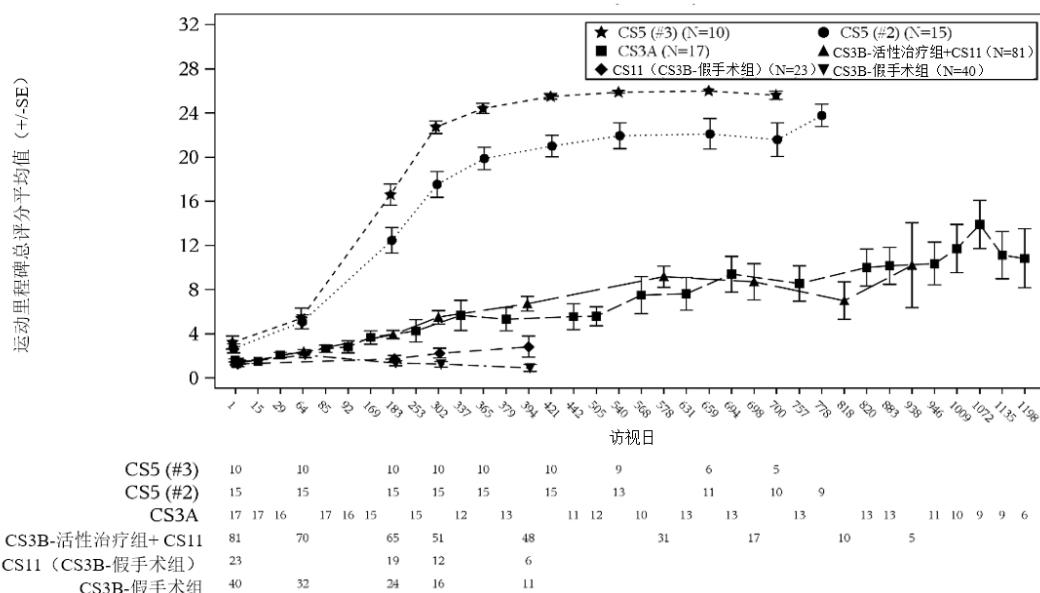
中期分析时，患者参加研究的中位时间达到 27.1 个月（15.1-35.5 个月），末次访视时的中位年龄为 26.0 个月（14.0-34.3 个月）。在中期分析时，所有 25 名患者（2 个 SMN2 基因拷贝，n=15；3 个 SMN2 基因拷贝，n=10）均存活，无需永久通气。由于事件过少，无法估算主要终点，即至死亡或呼吸干预（定义为侵入性或无创性通气≥6 小时/天，连续超过 7 天，或气管切开术）的时间。4 名患者（2 个 SMN2 基因拷贝）需要呼吸干预>6 小时/天，连续≥7 天，所有这些患者均在急性可逆疾病期间开始接受通气支持。

I 型或 II 型 SMA 患者达到了意想不到的里程碑，并且更符合正常的生长发育。中期分析时，所有 25 名（100%）患者均达到了无支撑坐立的 WHO 运动里程碑，22 名（88%）患者达到辅助行走。在年龄大于 WHO 定义的达到里程碑预期年龄范围的患者中（第 95 百分位），17/22 名（77%）达到了独立行走的里程碑。末次评估时，2 个 SMN2 基因拷贝患者的 CHOP INTEND 平均分为 61.0（46-64），3 个 SMN2 基因拷贝患者为 62.6（58-64）。末次评估时，所有患者均具有吮吸和吞咽能力，22 名（88%）婴儿达到了 HINE 第 1 节的最高分。

中期分析时，有 16 名患者完成第 700 天访视，对其中发生 SMA 临床表现的患者比例进行了评估。方案规定的 SMA 临床表现标准包括：年龄校正的体重低于 WHO 第 5 百分位、主要体重增长曲线降低≥2 个百分位、经皮放置胃管，和 / 或无法达到预期的与年龄匹配的 WHO 里程碑（无支撑坐立、辅助站立、手和膝盖爬行、辅助行走、独立站立和独立行走）。第 700 天，7/11 名（64%）患者（有 2 个 SMN2 基因拷贝）和 0/5 名（0%）患者（有 3 个 SMN2 基因拷贝）符合研究方案规定的 SMA 临床表现标准，但是，这些患者体重有所增加并且达到了 WHO 里程碑，与 I 型 SMA 不一致。

症状性婴儿期发作 SMA 患者与症状前 SMA 患者的运动里程碑成绩比较如图 3 所示。

**图 3：研究 CS3B（治疗组和假手术对照组）、CS3A、CS5 和 CS11 中 HINE 运动里程碑变化与访视日**



## 【药理毒理】

### 药理作用

诺西那生钠是一种反义寡核苷酸（ASO），用于治疗因染色体 5q 基因突变导致 SMN 蛋白缺乏而引起的脊髓性肌萎缩症（SMA）。体外试验和 SMA 转基因动物模型试验显示，诺西那生钠可提高 SMN2 信使核糖核酸（mRNA）转录本中外显子 7 的纳入以及全长 SMN 蛋白的产生。

### **毒理研究**

#### **遗传毒性**

诺西那生钠 Ames 试验、体外 CHO 细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核试验中结果均为阴性。

#### **生殖毒性**

小鼠交配前和交配期间皮下注射诺西那生钠 3、10、25mg/kg，每隔 1 天给药 1 次，雌性小鼠持续给药至整个器官形成期，雄性和雌性生育力、胚胎/胎仔发育未见明显不良影响。妊娠兔子器官形成期皮下注射诺西那生钠 6、12.6、25mg/kg，每隔 1 天给药 1 次，胚胎/胎仔发育未见明显不良影响。

妊娠小鼠于器官形成期皮下注射诺西那生钠 1.4、5.8、17.2mg/kg，每隔 1 天给药 1 次，持续给药至哺乳期（每隔 6 天皮下给药一次），子代在离乳后或成年后可见有不良神经行为学影响（自发活动改变、学习和记忆缺陷），未确定对神经行为学的无影响剂量。

小鼠皮下注射给药后在乳汁中可检测到本品。

#### **致癌性**

小鼠皮下注射诺西那生钠 5、15、50 mg/kg，每 2 周给药一次，连续 104 周。高剂量组可见血管肿瘤（合并血管瘤和血管肉瘤）发生率增加。

#### **幼龄动物毒性**

幼龄猴鞘内注射给予诺西那生钠 0.3、1、3mg/次连续 14 周，或 0.3、1、4mg/次连续 53 周，两个试验中，高、中剂量组可见脑组织病理学改变（海马神经元空泡化和坏死/细胞碎片），高剂量组可见急性、短暂低位脊髓反射缺陷。此外，猴 53 周试验中，高剂量组学习和记忆检测可见可能的神经行为学缺陷。按年计算并校正了不同种属间 CSF 体积差异后，猴神经组织病理学无影响剂量（0.3mg/次）大约相当于人用剂量。

## 【贮藏】

2–8°C密闭保存。

不得冷冻。

小瓶置于外包装盒中，避光保存。

如果无法冷藏，将诺西那生钠置于原纸盒，可在 30°C或更低温度下避光储存长达 14 天。

给药前，可将未开封的诺西那生钠小瓶从冰箱中取出然后放回（如有必要）。

如果从原纸盒中取出，在不超过 25°C的温度下，脱离冷藏环境的总时间不得超过 30 小时。

### 【包装】

5ml I 类玻璃瓶，配溴化丁基胶塞和铝塑盖。

包装规格：1 瓶 / 盒。

### 【有效期】

60 个月。

### 【执行标准】

JX20190131

### 【批准文号】

国药准字 HJ20190032

### 【上市许可持有人】

名称：Biogen Netherlands B.V.

注册地址：Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, The Netherlands

### 【生产企业】

企业名称：Patheon Italia S.p.A.

生产地址：2 Trav. SX. Via Morolense, 5, Ferentino 03013, Italy

### 【包装厂名称】

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

### 【境内责任人】

名称：渤健生物科技（上海）有限公司

地址：上海市徐汇区陕西南路 288 号 20 层 2001、2008-16 室

联系方式：400 819 8566

传真：021-54665605

网址：<https://www.biogen.cn/>