



REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3999643 (13) T2

(51) Int. Cl.: C12N 15/113 (2010.01.01)
A61K 31/712 (2006.01.01)
A61K 31/7125 (2006.01.01)
A61P 21/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2022 0574 (22) Data de depozit: 2020.07.16 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 20753556.8, 2020.07.16 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3999643, 2022.05.25 (31) Numărul cererii prioritare: 201962876360 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2019.07.19 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2024, 2024.02.29 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 47/2023, 2023.11.22 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2022, 2022.06.30
(71) Solicitant: BIOGEN MA INC., US (72) Inventatori: LOVEDAY Kenneth Swope, US; BAI Fengju Judy, US; EAST Lilly, US; FARWELL Wildon R., US (73) Titular: BIOGEN MA INC., US (74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Sofia	

(54) Metode de tratament sau prevenire a atrofiei musculare spinale

(57) Rezumat:

1

Sunt prezentate metode pentru tratamentul sau prevenirea atrofiei musculare spinale. Sunt specificate regimuri de dozare eficiente. De asemenea, sunt furnizate biomarkeri și kituri.

2

Secvențe: 1
Revendicări: 20
Figuri: 1

MD/EP 3999643 T2 2024.02.29

(54) Methods of treating or preventing spinal muscular atrophy**(57) Abstract:**

1
Featured are methods for the
treatment or prevention of spinal muscular
atrophy. Effective dosage regimens are
specified. Biomarkers and kits are also

2
provided.
Sequences: 1
Claims: 20
Fig.: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**5 Domeniu tehnic

Această dezvăluire se referă în general la tratamentul atrofiei musculare spinale și la regimuri de dozare eficiente.

10 Baze

Atrofia musculară spinală (SMA) este o afecțiune genetică, neurodegenerativă, caracterizată prin pierderea de neuroni motori spinali din cornul anterior al măduvei spinării, ducând la atrofia mușchilor voluntari ai membrelor și trunchiului. SMA este o boală autozomală recesivă cu debut precoce și cu o incidență de 8,5 până la 10,3 la 100.000 de născuți vii, este cea mai frecventă cauză monogenetică a mortalității infantile și o cauză majoră de morbiditate a copiilor în Statele Unite. Istoricul natural al SMA include 4 fenotipuri majore recunoscute care depind de vârsta de debut și de abilitățile motorii dobândite. SMA de tip I (SMA cu debut infantil) este cea mai severă formă cu debut la naștere sau în decurs de 6 luni și de obicei duce la deces în decurs de 2 ani. Copiii cu SMA de tip I nu pot să stea sau să meargă. SMA cu debut mai târziu poate fi împărțită în SMA de tip II și de tip III. SMA de tip II (care se prezintă la vârste între 6 și 18 luni) este forma intermediară, iar pacienții sunt capabili să stea în șezut, dar nu pot sta în picioare sau merge. Pacienții cu SMA de tip III dezvoltă de obicei SMA după vârsta de 18 luni și sunt capabili să stea în șezut și să meargă, dar pot prezenta dizabilități grave și progresive. Pacienții cu SMA cu debut la vârstă adultă sau cu SMA de tip IV au un debut al bolii după vârsta de 18 ani și au o speranță de viață normală.

Baza moleculară a SMA este pierderea ambelor copii ale genei 1 a neuronului motor de supraviețuire (SMN1), care codifică o proteină care face parte dintr-un complex multi-proteic considerat a fi implicat în biogeneza și reciclarea snRNP. O genă aproape identică, SMN2, există într-o regiune duplicată pe cromozomul 5q13 și modulează severitatea bolii. Expresia genei SMN1 normale are ca rezultat doar expresia proteinei de supraviețuire a neuronului motor (SMN). Deși SMN1 și SMN2 au potențialul de a codifica aceeași proteină, SMN2 conține o mutație silențioasă translațională la poziția +6 a exonului 7, ceea ce duce la includerea inefficientă a exonului 7 în transcrierile SMN2. Astfel, forma predominantă a SMN2 este o versiune trunchiată, lipsită de exonul 7, care este instabilă și inactivă (Cartegni și Krainer, *Nat. Genet.*, 30:377-384 (2002)). Expresia genei SMN2 are ca rezultat aproximativ 10-20% din proteina SMN și 80-90% din proteina SMNdelta7 instabilă/nefuncțională. Proteina SMN joacă un rol bine determinat în asamblarea spliceozomului și poate media, de asemenea, traficul de ARNm în axonul și terminația nervoasă a neuronilor.

Oamenii au un număr variabil de copii ale genei SMN2 (de la 0 la 8 copii). Numărul de copii ale SMN2 și cantitatea rezultată de proteină SMN de lungime întreagă exprimată la pacienții cu SMA se corelează cu severitatea bolii SMA și, prin urmare, SMN2 este un modulator cheie al fenotipului bolii.

Tehnologia antisens este un mijloc eficient pentru modularea expresiei unui sau mai multor produse genetice specifice, inclusiv produse alternative de matisare, și este utilă în mod unic într-un număr de aplicații terapeutice, de diagnostic și de cercetare. Principiul din spatele tehnologiei antisens este că un compus antisens, care se hibridizează cu un acid nucleic țintă, modulează activitățile de expresie genetică, cum ar fi transcripția, matisarea sau translația prin unul dintre un număr de mecanisme antisens. Specificitatea secvenței compușilor antisens îi face pe aceștia extrem de atractivi ca instrumente pentru validarea țintei și funcționalizarea genetică, precum și ca terapeutice pentru modularea selectivă a expresiei genelor implicate în boală. Anumiți compuși antisens complementari cu pre-ARNm de SMN2 sunt cunoscuți în domeniu. A se vedea, de exemplu, WO 2007/002390.

SPINRAZA® este un compus antisens aprobat în Statele Unite, Europa și alte țări și regiuni la nivel global pentru tratamentul SMA la pacienții pediatrici și adulți, la o doză recomandată de 12 mg. La doza aprobată de 12 mg, SPINRAZA® are un profil de siguranță robust și a oferit beneficii extraordinare pacienților cu SMA. În contextul importanței intervenției timpurii, în special la pacienții cu cele mai severe forme de SMA, Solicitantul a considerat că realizarea și menținerea mai rapidă a concentrațiilor mai mari de SPINRAZA® la pacienții cu SMA ar fi benefică.

RS Finkel și colab. (*The Lancet*, 2016, vol. 388, nr. 10063, paginile 3017-3026) dezvăluie un studiu clinic deschis, de fază 2, cu doze crescătoare, care evaluează siguranța și tolerabilitatea, farmacocinetica și eficacitatea clinică a dozelor intratecale multiple de nusinersen (echivalente doze de 6 mg și 12 mg) la pacienții cu atrofia musculară spinală cu debut infantil.

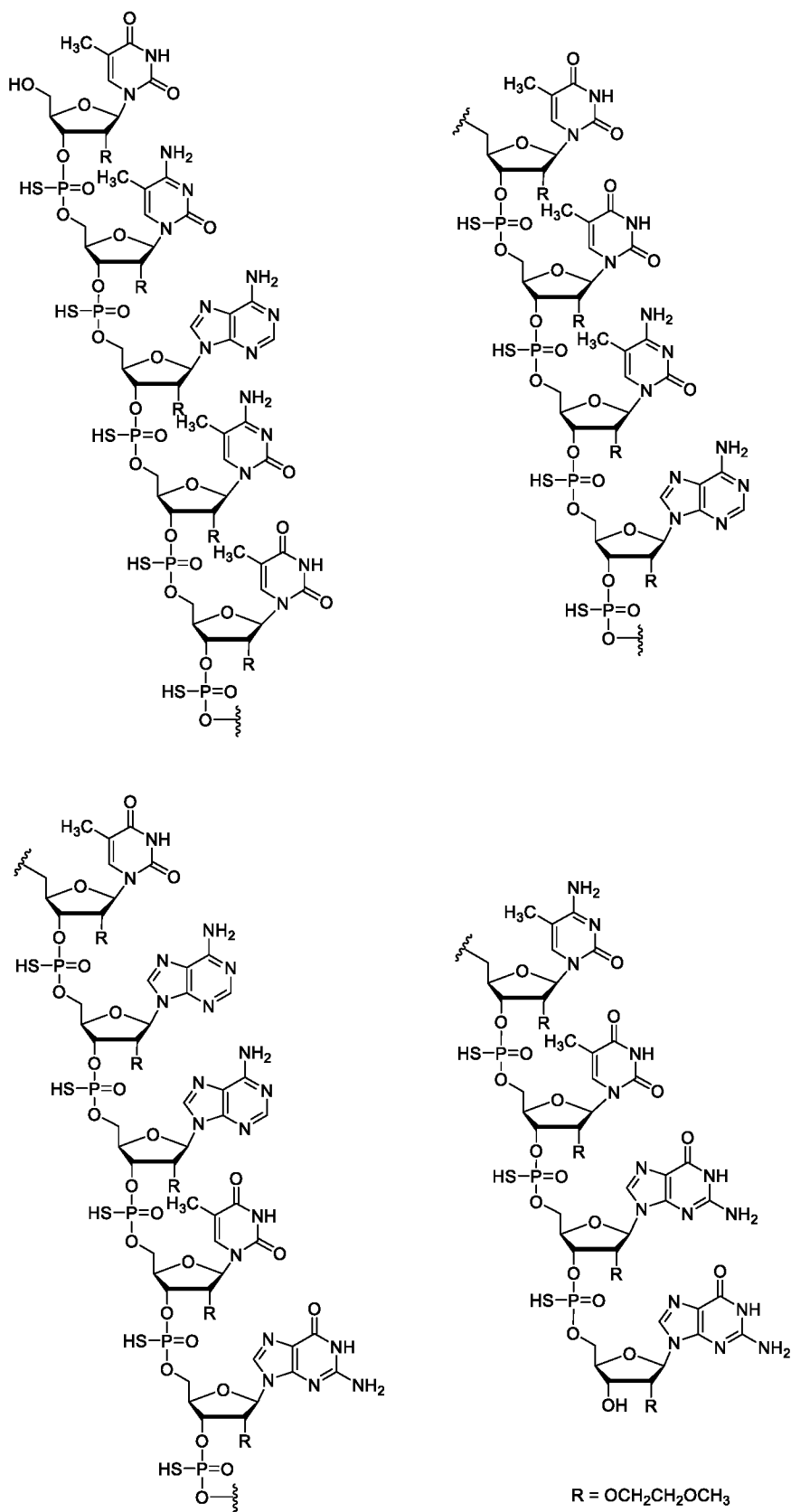
Un alt articol publicat de RS Finkel și colab. (The New England Journal of Medicine, 2017, vol. 377, nr. 18, paginile 1723-1732) descrie un studiu de fază 3 randomizat, dublu-orb, controlat prin placebo, de eficacitate și siguranță a nusinersen la sugari cu atrofie musculară spinală, în care doza de nusinersen a fost ajustată în funcție de volumul estimat de lichid cefalorahidian pentru vârsta sugarului în ziua administrării, astfel încât sugarul a primit o doză care a fost echivalentă cu o doză de 12 mg la o persoană cu vârsta de 2 ani sau mai mare.

WO 2014/110291 A1 dezvăluie compuși, compoziții și metode pentru modularea matisării ARNm de SMN2 la un subiect, în care compușii și compozițiile sunt utilizate în tratamentul unor boli și tulburări, inclusiv atrofia musculară spinală.

Descriere pe scurt

Această cerere se referă la un compus antisens descris în prezenta sau la o sare a acestuia pentru utilizare în tratarea SMA. Această dezvăluire prezintă regimuri de dozare pentru compușii antisens descriși în prezenta care realizează și mențin rapid concentrații mai mari de compus antisens la pacienții cu SMA (față de regimul de dozare aprobat cu SPINRAZA[®]) și astfel sporesc în continuare eficacitatea tratamentului.

Într-un aspect, dezvăluirea prezintă un compus antisens descris în prezenta sau o sare a acestuia pentru utilizare în tratarea atrofiei musculare spinale (SMA) la un subiect uman care are nevoie de acesta. Tratamentul implică administrarea compusului antisens sau a sării acestuia la subiectul uman în cel puțin două doze de încărcare dintr-un compus antisens având următoarea structură:



sau o sare a acestuia. Administrarea este prin injecție intratecală (de exemplu, injecție intratecală în bolus) și cuprinde administrarea unei prime doze de încărcare a compusului antisens sau a sării acestuia descrise în prezenta care este echivalentă cu 50 mg din compusul antisens; și o a doua doză de încărcare a compusului antisens sau a sării acestuia descrise în prezenta, care este echivalentă cu 50 mg din compusul

antisens, administrată timp de 10 până la 20 de zile (de exemplu, 10 până la 18 zile, 12 până la 16 zile sau aproximativ 14 zile) după administrarea primei doze de încărcare.

Tratamentul poate crește nivelurile de acid ribonucleic mesager (ARNm) al neuronului motor de supraviețuire 2 (SMN2) care conține exonul 7 la un subiect uman care prezintă mutații în cromozomul 5q care sunt asociate cu deficiența proteinei SMN.

În unele variante de realizare, tratamentele de mai sus implică în plus administrarea la subiectul uman prin injecție intratecală (de exemplu, injecție intratecală în bolus) a cel puțin unei doze de întreținere, în care cel puțin o doză de întreținere este echivalentă cu 28 mg din compusul antisens.

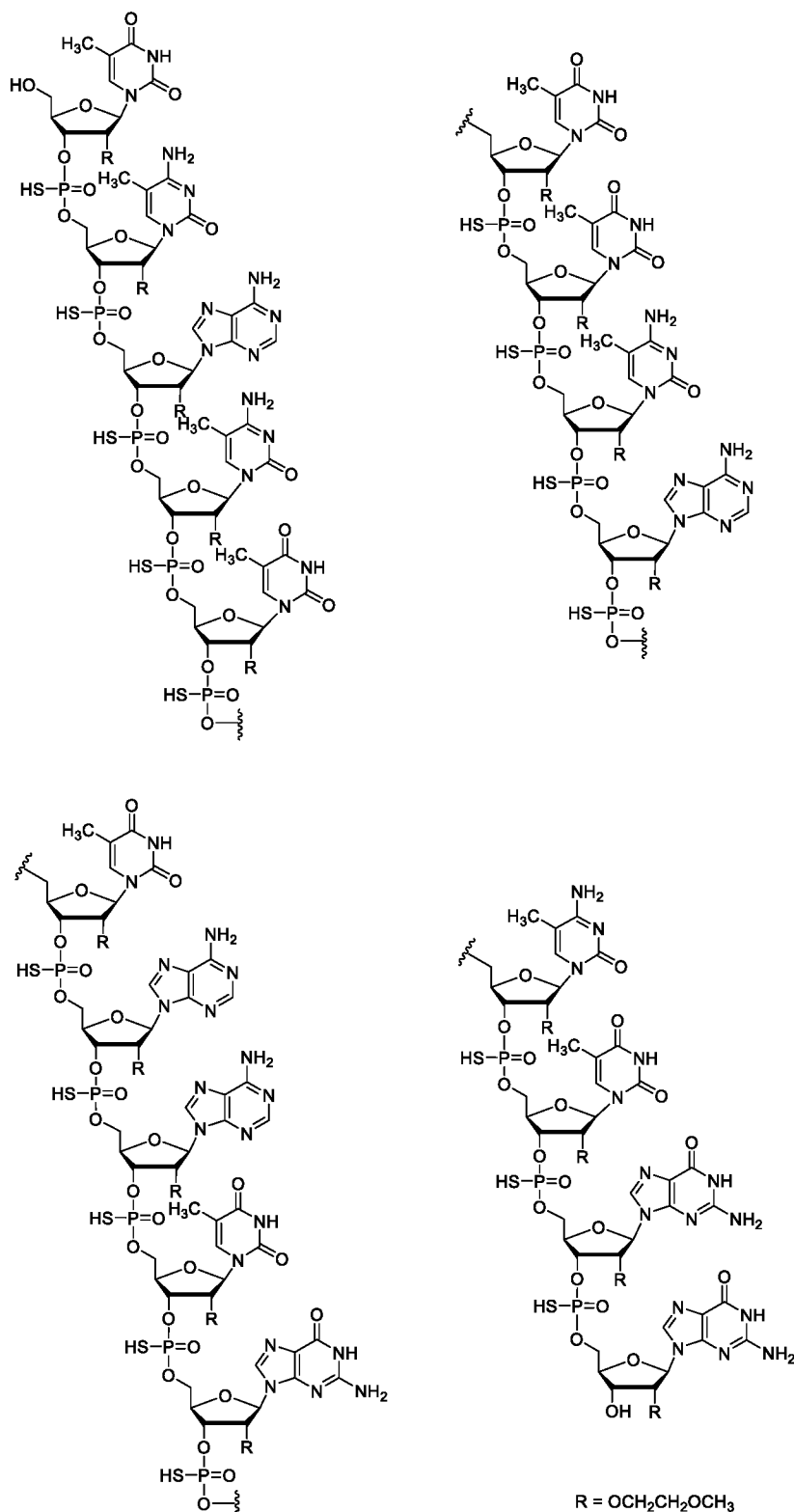
Tratamentul mai poate cuprinde administrarea la subiectul uman prin injecție intratecală (de exemplu, injecție intratecală în bolus) de doze de întreținere a compusului antisens sau a sării acestuia descrise în prezenta, începând cu aproximativ 3 până la 6 luni (de exemplu, aproximativ 4 până la 5 luni; sau aproximativ 4 luni) după administrarea celei de-a doua doze de încărcare și continuând o dată la aproximativ 3 până la 6 luni (de exemplu, aproximativ 4 până la 5 luni; sau aproximativ 4 luni) după aceea, în care fiecare doză de întreținere este echivalentă cu 28 mg din compusul antisens.

În unele cazuri, a doua doză de încărcare este administrată la aproximativ 14 zile după administrarea primei doze de încărcare. În unele variante de realizare, a doua doză de încărcare este administrată după 14 zile de la administrarea primei doze de încărcare.

În anumite cazuri, tratamentul de mai sus mai cuprinde administrarea la subiectul uman prin injecție intratecală (de exemplu, injecție intratecală în bolus) a unei a treia doze de încărcare a compusului antisens sau a sării acestuia descrise în prezenta, care este echivalentă cu aproximativ 50 mg din compusul antisens, administrată la aproximativ 10 până la 20 de zile (de exemplu, aproximativ 10 până la 18 zile, aproximativ 12 până la 16 zile, sau aproximativ 14 zile) după administrarea celei de-a doua doze de încărcare; și a una sau mai multe doze de întreținere din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, începând la aproximativ 3 până la 6 luni (de exemplu, aproximativ 4 până la 5 luni; sau aproximativ 4 luni) după administrarea celei de-a treia doze de încărcare și continuând o dată la aproximativ 3 până la 6 luni (de exemplu, aproximativ 4 până la 5 luni; sau aproximativ 4 luni) după aceea, în care fiecare doză de întreținere este echivalentă cu aproximativ 28 mg din compusul antisens. În unele cazuri, a doua doză de încărcare este administrată la aproximativ 14 zile după administrarea primei doze de încărcare și a treia doză de încărcare este administrată la aproximativ 14 zile după administrarea celei de-a doua doze de încărcare. În unele cazuri, a doua doză de încărcare este administrată la 14 zile după administrarea primei doze de încărcare și a treia doză de încărcare este administrată la 14 zile după administrarea celei de-a doua doze de încărcare.

În unele cazuri, tratamentul de mai sus mai cuprinde administrarea la subiectul uman prin injecție intratecală (de exemplu, injecție intratecală în bolus) a unei a treia doze de încărcare a compusului antisens sau a sării acestuia descrise în prezenta, care este echivalentă cu aproximativ 50 mg din compusul antisens, administrată la aproximativ 10 până la 20 de zile (de exemplu, aproximativ 10 până la 18 zile, aproximativ 12 până la 16 zile, sau aproximativ 14 zile) după administrarea celei de-a doua doze de încărcare; o a patra doză de încărcare din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, care este echivalentă cu aproximativ 50 mg din compusul antisens, administrată la aproximativ 10 până la 20 de zile (de exemplu, aproximativ 10 până la 18 zile, aproximativ 12 până la 16 zile, sau aproximativ 14 zile) după administrarea celei de-a treia doze de încărcare; și a una sau mai multe doze de întreținere din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, începând la aproximativ 3 până la 6 luni (de exemplu, aproximativ 4 până la 5 luni; sau aproximativ 4 luni) după administrarea celei de-a patra doze de încărcare și continuând o dată la aproximativ 3 până la 6 luni (de exemplu, aproximativ 4 până la 5 luni; sau aproximativ 4 luni) după aceea, în care fiecare doză de întreținere este echivalentă cu aproximativ 28 mg din compusul antisens. În unele cazuri, a doua doză de încărcare este administrată la aproximativ 14 zile după administrarea primei doze de încărcare, a treia doză de încărcare este administrată la aproximativ 14 zile după administrarea celei de-a doua doze de încărcare, iar a patra doză de încărcare este administrată la aproximativ 14 zile după administrarea celei de-a treia doze de încărcare. În unele cazuri, a doua doză de încărcare este administrată la 14 zile după administrarea primei doze de încărcare, a treia doză de încărcare este administrată la 14 zile după administrarea celei de-a doua doze de încărcare, și a patra doză de încărcare este administrată la 14 zile după administrarea celei de-a treia doze de încărcare.

Într-un alt aspect, dezvăluirea furnizează un compus antisens sau o sare a acestuia pentru utilizare în tratarea SMA la un subiect uman care are nevoie de aceasta. Tratamentul implică administrarea la subiectul uman a unui compus antisens având următoarea structură:



sau a unei sări a acestuia. Subiectului uman care este tratat i s-au administrat anterior una sau mai multe doze din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, în care respectivele una sau mai multe doze administrate anterior au fost echivalente cu 12 mg din compusul antisens. Tratamentul implică administrarea la subiectul uman prin injecție intratecală (de exemplu, injecție intratecală în bolus) a unei doze de încărcare a compusului antisens sau a sării acestuia descrise în prezenta, care este echivalentă cu 50 mg din compusul antisens, administrată la aproximativ 4 luni după administrarea ultimei doze administrate anterior echivalentă cu 12 mg din compusul antisens; și a unor doze de întreținere din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, începând la aproximativ 4 luni după

administrarea dozei de încărcare și continuând o dată la aproximativ 4 luni după aceea, în care fiecare doză de întreținere este echivalentă cu 28 mg din compusul antisens.

Tratamentul poate crește în continuare nivelurile de ARNm de SMN2 care conține exonul 7 la un subiect uman care are mutații în cromozomul 5q care sunt asociate cu deficiența proteinei SMN.

5 În unele cazuri, subiectului uman i s-au administrat anterior cel puțin patru (de exemplu, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), cel puțin cinci, cel puțin șase, cel puțin șapte, cel puțin opt, cel puțin nouă, sau cel puțin zece doze din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, în care fiecare dintre cele cel puțin patru, cinci, șase, șapte, opt, nouă, sau zece doze administrate anterior a fost echivalentă cu aproximativ 12 mg din compusul antisens.

10 În unele variante de realizare subiectul uman are SMA cu debut infantil (SMA de tip I); SMA cu debut mai târziu (SMA de tip II sau SMA de tip III); sau SMA cu debut la adult (SMA de tip IV). În alte cazuri, subiectul uman este presimptomatic pentru SMA.

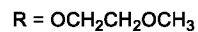
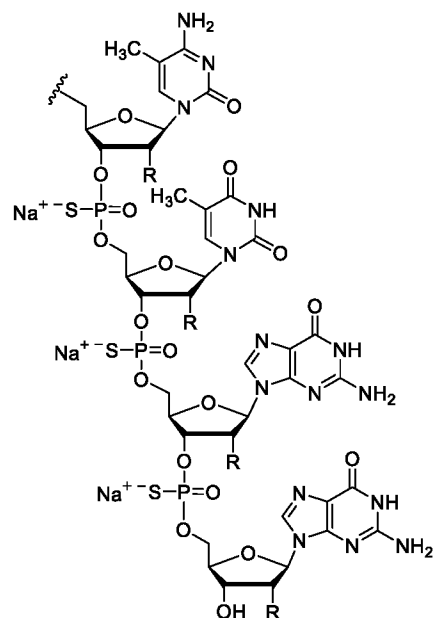
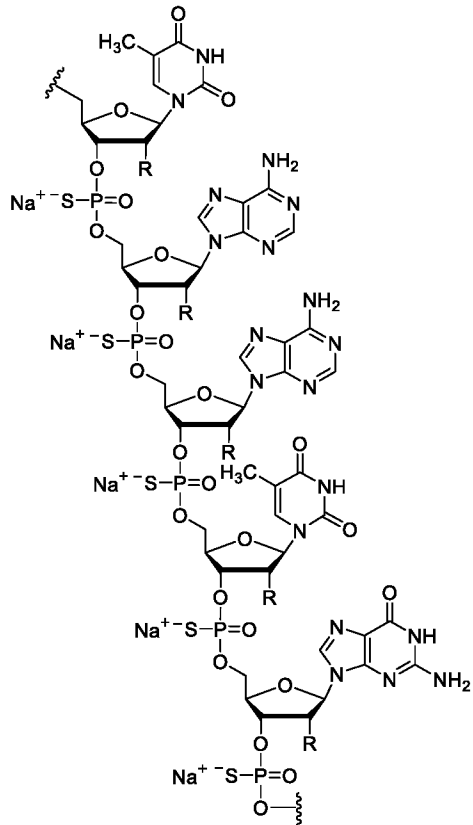
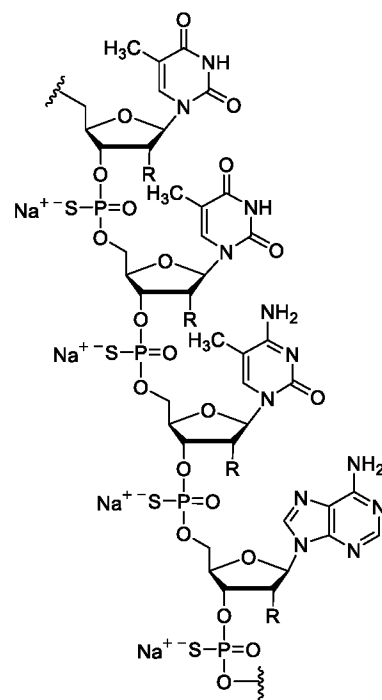
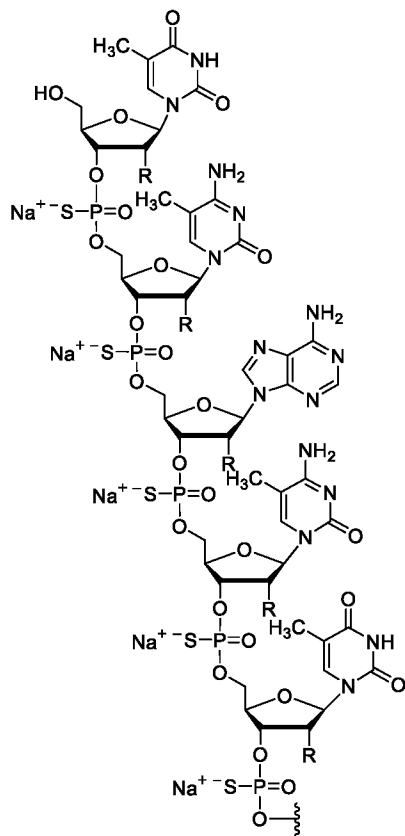
În unele variante de realizare, subiectului uman i se administrează compusul antisens 25 sau sarea acestuia descrise în prezenta utilizând un ac de anestezie spinală.

15 În unele cazuri, compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta este administrat într-un volum de injecție de 5,0 mL.

În unele cazuri, compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta este dizolvat în soluție salină tamponată cu fosfat (PBS). În alte cazuri, compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta este dizolvat în lichid cefalorahidian artificial (aCSF).

20 În anumite cazuri, sarea compusului antisens este o sare de sodiu.

Într-un caz, sarea compusului antisens are următoarea structură:



Tratamentul mai poate cuprinde o etapă de detectare a unui nivel de neurofilament la subiectul uman înainte și/sau după inițierea tratamentului. Nivelurile de neurofilament pot fi utilizate, de exemplu, pentru a determina dacă un subiect cărui i s-a administrat un compus antisens sau o sare a acestuia

descrise în prezenta răspunde la tratament și pentru a determina tratamentele viitoare adecvate pentru subiect.

Tratamentul poate presupune (i) măsurarea unui prim nivel de neurofilament într-o primă probă biologică obținută de la subiectul uman înainte de inițierea tratamentului; (ii) administrarea unui compus antisens sau unei sări a acestuia descrise în prezenta, la subiectul uman conform oricăreia dintre metodele descrise în prezenta; și (iii) măsurarea nivelului de neurofilament într-o probă biologică ulterioară (de exemplu, a doua) obținută de la subiectul uman după administrarea a cel puțin o doză de încărcare

Tratamentul poate presupune (i) măsurarea unui prim nivel de neurofilament într-o primă probă biologică obținută de la subiectul uman înainte de inițierea tratamentului; (ii) administrarea unui compus antisens sau unei sări a acestuia descrise în prezenta, la subiectul uman conform oricăreia dintre metodele descrise în prezenta; și (iii) măsurarea nivelului de neurofilament într-o probă biologică ulterioară (de exemplu, a doua) obținută de la subiectul uman după administrarea tuturor dozelor de încărcare.

Tratamentul poate presupune (i) măsurarea unui prim nivel de neurofilament într-o primă probă biologică obținută de la subiectul uman înainte de inițierea tratamentului; (ii) administrarea unui compus antisens sau unei sări a acestuia descrise în prezenta, la subiectul uman conform oricăreia dintre metodele descrise în prezenta; și (iii) măsurarea nivelului de neurofilament într-o probă biologică ulterioară (de exemplu, a doua) obținută de la subiectul uman după administrarea tuturor dozelor de încărcare și a cel puțin unei doze de întreținere din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta.

Într-un exemplu, nivelul ulterior (de exemplu, al doilea) de neurofilament este mai mic decât primul nivel de neurofilament (de exemplu, al doilea nivel de neurofilament este redus cu cel puțin 50% în comparație cu primul nivel de neurofilament) și tratamentul poate cuprinde în plus administrarea fie a altei doze de încărcare, fie a altei doze de întreținere, fiecare astfel cum este descrise în prezenta, la intervalele de dozare respective, astfel cum este descris în prezenta.

Într-un alt exemplu, nivelul ulterior de neurofilament (de exemplu, al doilea) este egal sau mai mare decât primul nivel de neurofilament și tratamentul mai poate cuprinde administrarea de doze suplimentare din compusul antisens sau sarea acestuia, astfel cum este descrise în prezenta, la subiectul uman, în care fiecare dintre dozele suplimentare din compusul antisens sau sarea acestuia este într-o cantitate crescută și/sau la un interval de dozare scurtat în comparație cu ultima doză administrată înainte de măsurarea nivelului ulterior de neurofilament (de exemplu al doilea).

Neurofilamentul poate fi un lanț greu de neurofilament (NF-H, de exemplu, pNF-H), lanț mediu/intermediar (NF-M) sau lanț ușor (NF-L).

Prima și a doua probă biologică pot fi sânge, ser, plasmă sau lichid cefalorahidian.

Termenul „aproximativ” în contextul unei cantități, de exemplu, aproximativ X mg înseamnă +/- 10%, deci „aproximativ 50 mg” cuprinde 45 mg până la 55 mg. Termenul „aproximativ” în contextul a X zile înseamnă +/- 3 zile, deci „aproximativ 10 zile” cuprinde 7 până la 13 zile. Termenul „aproximativ” în contextul a X luni înseamnă +/- 1 săptămână, deci „aproximativ 4 luni” cuprinde o săptămână înainte și după marcarea a 4 luni.

În absența unei definiții diferite, toți termenii tehnici și științifici utilizați în prezenta au același înțeles cu cel înțeles în mod obișnuit de către o persoană cu abilități obișnuite în domeniul la care aparține această invenție. Cu toate că pot fi utilizate metode și materiale similare sau echivalente cu cele descrise în prezenta în practica sau testarea prezentei invenții, metodele și materialele exemplificative sunt descrise mai jos. În caz de conflict, prezenta cerere, inclusiv definițiile, vor avea prioritate. Materialele, metodele și exemplele sunt numai ilustrative și nu sunt destinate a fi limitative.

Alte caracteristici și avantaje ale invenției vor fi evidente din următoarea descriere detaliată și din revendicări.

Scurtă descriere a figurilor

Figura 1 prezintă relația dintre CSF $C_{\text{minimă}}$ și CHOP-INTEND (modificare față de valoarea inițială) cu E_0 și E_{max} fixe (E = eficacitate). Linia întreruptă (lungă), continuă și întreruptă (mai scurtă) reprezintă relația PK/PD anticipată atunci când E_{max} a fost fixată la 10, 25 și, respectiv, 40. Datele observate sunt împărțite pe baza a 10 cuantile ale valorilor $C_{\text{minimă}}$ ale CSF. Cercurile goale și pline reprezintă modificarea medie observată și, respectiv, anticipată la CHOP-INTEND față de valoarea inițială.

Descrierea detaliată

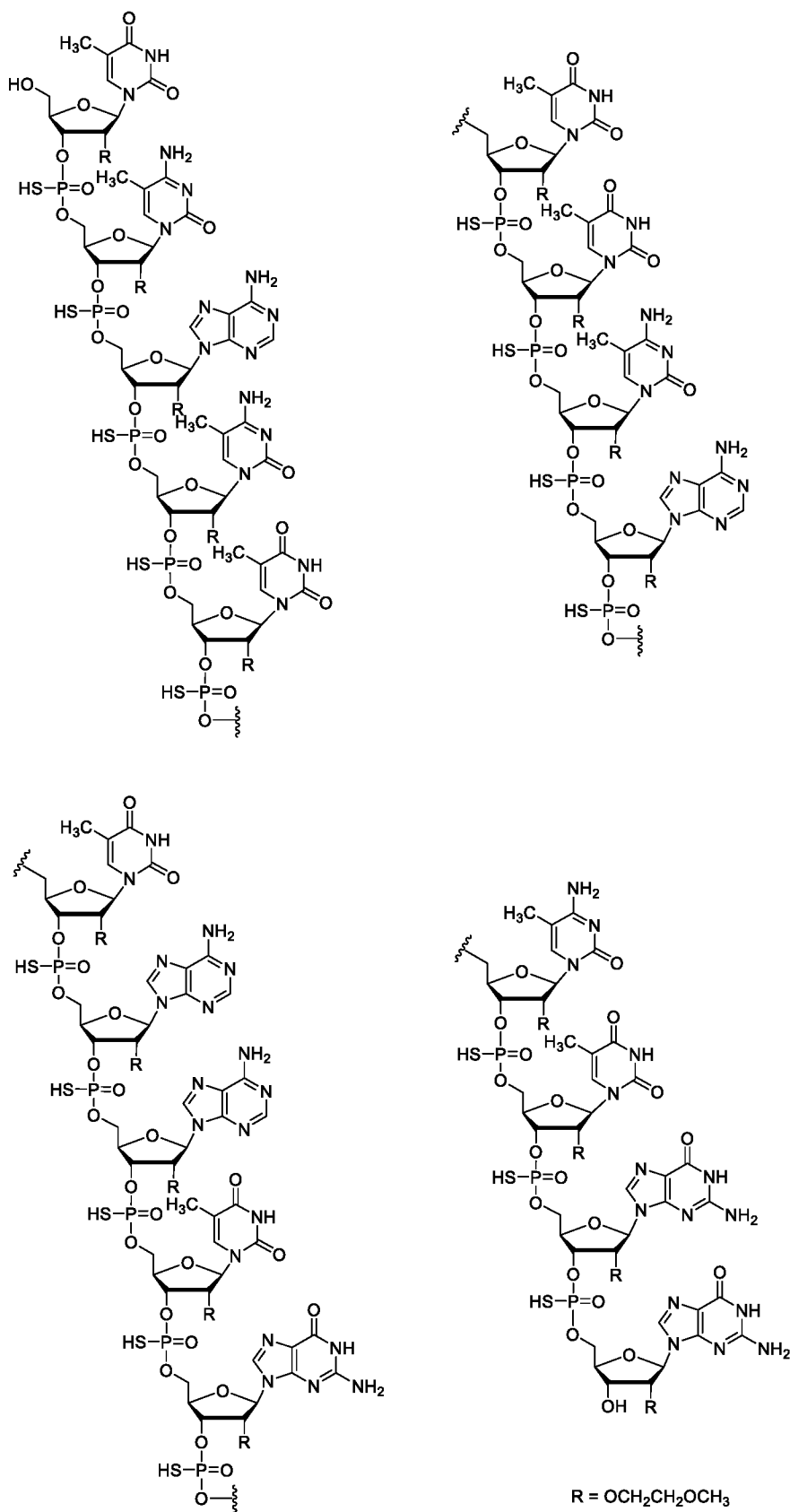
Această dezvăluire se referă la un compus antisens sau o sare a acestuia pentru utilizare în tratarea SMA utilizând regimuri de dozare eficiente de un compus antisens sau sare a acestuia, fiecare astfel cum este descris în prezenta. Compusul antisens sau sarea acestuia sunt utile pentru tratamentul SMA la pacienții pediatrici și adulți.

Pacienții cu SMA (de tip I, II, III, IV și presimptomatici) pot obține o îmbunătățire mai mare a funcției motorii și a dezvoltării obiectivelor motorii cu expunerea la un medicament antisens, care este mai mare decât concentrațiile atinse cu regimul de dozare curent cu SPINRAZA®.

5 Compuși antisens

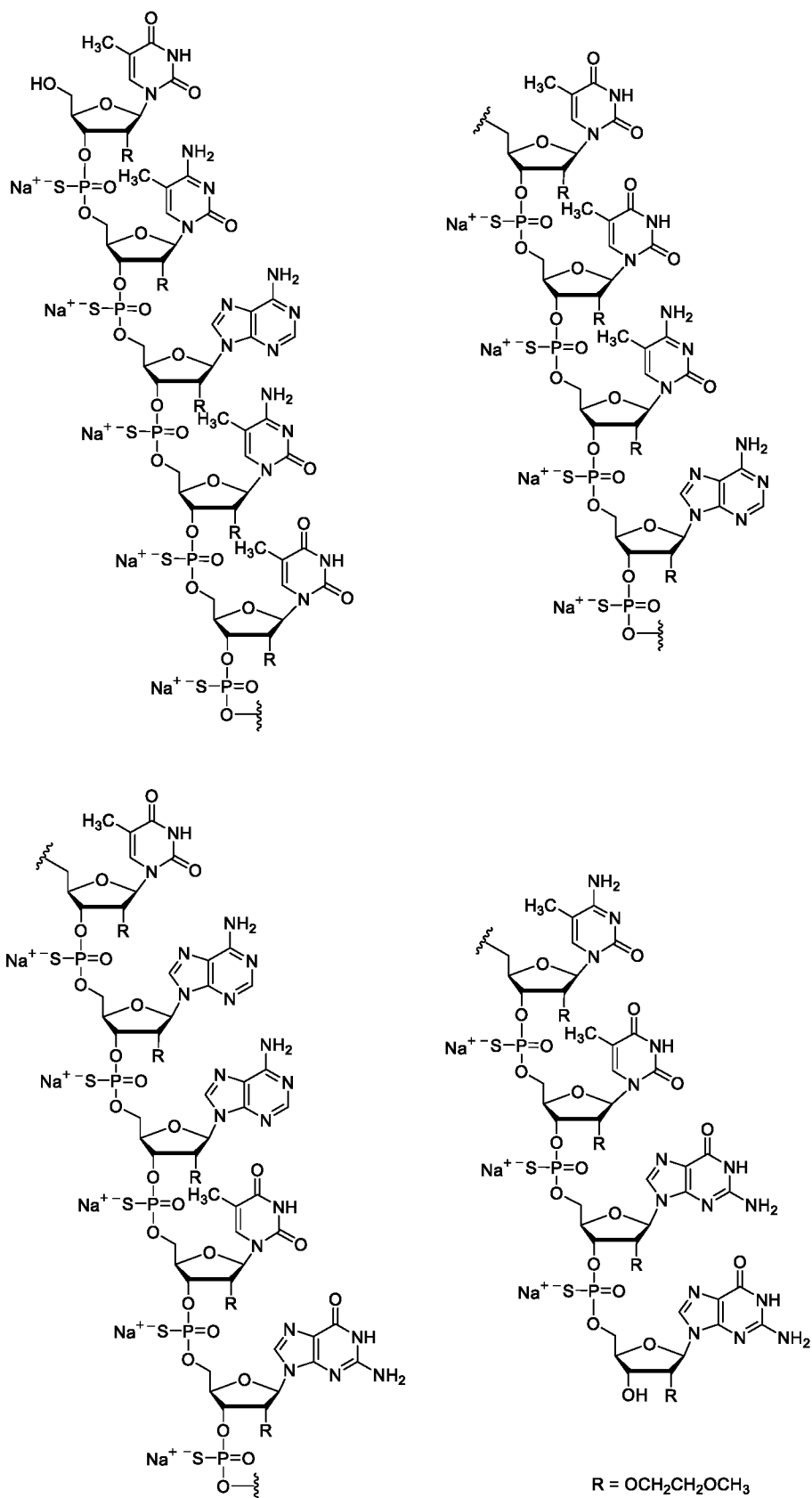
Compusul antisens pentru utilizare în invenție are secvența de nucleobaze: TCACCTTCATAATGCTGG (**SEQ ID NO: 1**), în care fiecare nucleozidă are o modificare 2'-O-(2-metoxietil) (MOE); fiecare legătură internucleozidică a oligonucleotidei este o legătură de fosforotioat; și fiecare „C” din secvență este 5-metil-citozină.

10 Forma de acid liber a acestui compus antisens (numită și nusinersen) este prezentată mai jos:



În unele cazuri, este utilizată o sare a acestui compus antisens (de exemplu, o sare acceptabilă farmaceutic). În unele cazuri, sarea poate fi de sodiu (denumită și nusinersen sodic sau nusinersen sare de sodiu). În alte cazuri, sarea poate fi de potasiu.

Un exemplu de sare a acestui compus antisens este prezentat mai jos:



Compusul antisens este nusinersen și sarea sa de sodiu este nusinersen sodic sau nusinersen sare de sodiu. 2,40 mg de nusinersen este echivalent cu 2,53 mg de nusinersen sare de sodiu. O doză de nusinersen sodic care este echivalentă cu 50 mg de nusinersen este de 52,71 mg de nusinersen sare de sodiu. O doză de nusinersen sodic care este echivalentă cu 28 mg de nusinersen este de 29,52 mg de

nusinersen sare de sodiu. O doză de nusinersen sodic care este echivalentă cu 12 mg de nusinersen este de 12,65 mg de nusinersen sare de sodiu.

Compusul antisens sau sarea acestuia poate fi preparată ca o soluție injectabilă prin administrare intratecală.

- 5 Compușii antisens descriși în prezenta pot fi utilizați pentru a trata SMA la un subiect uman care are nevoie de aceasta. În unele cazuri, SMA este SMA de tip I. În alte cazuri, SMA este SMA de tip II. În anumite cazuri, SMA este SMA de tip III. În unele cazuri, SMA este SMA de tip IV. În alte cazuri, subiectul uman este presimptomatic pentru SMA.

10 Compoziții farmaceutice

Prezenta dezvoltare furnizează, de asemenea, compoziții farmaceutice cuprinzând un compus antisens sau o sare a acestuia descrise în prezenta. În anumite cazuri, astfel de compoziții farmaceutice cuprind sau constau dintr-o soluție salină sterilă și un compus antisens sau o sare a acestuia. În unele cazuri, astfel de compoziții farmaceutice sunt soluții sterile, tamponate, izotonice. În unele cazuri,

- 15 compozițiile farmaceutice nu conțin conservanți.
- Compușii antisens sau sărurile acestora descrise în prezenta pot fi amestecate cu substanțe active și/sau inerte acceptabile farmaceutic pentru prepararea de compoziții sau formulări farmaceutice. Compozițiile și procedeele pentru formularea compozițiilor farmaceutice depind de o serie de criterii, inclusiv, dar fără a se limita la, calea de administrare, întinderea bolii sau doza de administrat.

- 20 Compușii antisens sau o sare a acestora pot fi utilizați în compoziții farmaceutice prin combinarea acestor compuși cu un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic adecvat. În anumite variante de realizare, diluantul acceptabil farmaceutic este soluție salină tamponată cu fosfat (PBS). În anumite variante de realizare, diluantul acceptabil farmaceutic este lichid cefalorahidian artificial (aCSF).

- 25 Formularea aCSF poate avea un pH de 7,2. pH-ul compoziției poate fi ajustat, dacă este necesar, cu acid clorhidric sau hidroxid de sodiu în timpul preparării. În unele cazuri, compoziția farmaceutică cuprinde un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta la o concentrație de aproximativ 10,0 mg/mL. În anumite cazuri, compoziția farmaceutică cuprinde un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta la o concentrație de 10,0 mg/mL. În alte cazuri, compoziția farmaceutică cuprinde un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta la o concentrație de aproximativ 5,6 mg/mL. În unele cazuri, compoziția farmaceutică cuprinde un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta la o concentrație de 5,6 mg/mL. În anumite cazuri, compoziția farmaceutică cuprinde un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta la o concentrație de 3,6 mg/mL până la 10,0 mg/mL. În alte cazuri, compoziția farmaceutică cuprinde un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta la o concentrație de 4,8 mg/mL până la 10,0 mg/mL. În alte cazuri suplimentare, compoziția farmaceutică cuprinde un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta la o concentrație de 5,6 mg/mL până la 10,0 mg/mL.

- 40 În unele cazuri, compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 50 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta. În unele cazuri, compoziția farmaceutică cuprinde 50 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta. În alte cazuri, compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 28 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta. În unele cazuri, compoziția farmaceutică cuprinde 28 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta. În unele cazuri, compoziția farmaceutică este formulată în PBS sau aCSF. În anumite cazuri, compoziția farmaceutică este formulată pentru administrare intratecală.

- 45 Într-un caz, dezvoltarea prezintă o compoziție farmaceutică care cuprinde 50 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia dezvoltată în prezenta într-un volum de 5 mL dintr-un excipient farmaceutic (de exemplu, un CSF, PBS), astfel încât concentrația compusului antisens este de 10 mg/mL. În anumite cazuri, compoziția farmaceutică este formulată pentru administrare intratecală (de exemplu, injecție intratecală în bolus).

- 50 Într-un alt caz, dezvoltarea prezintă o compoziție farmaceutică care cuprinde 28 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia dezvoltată în prezenta într-un volum de 5 mL dintr-un excipient farmaceutic (de exemplu, un CSF, PBS), astfel încât concentrația compusului antisens este de 5,6 mg/mL. În anumite cazuri, compoziția farmaceutică este formulată pentru administrare intratecală (de exemplu, injecție intratecală în bolus).

Compozițiile farmaceutice cuprinzând compuși antisens cuprind orice săruri, esteri, sau săruri ale unor astfel de esteri, acceptabile farmaceutic. În consecință, de exemplu, dezvoltarea este îndreptată, de asemenea, către săruri acceptabile farmaceutic ale unor compuși antisens, promedicamente, săruri

acceptabile farmaceutic ale unor astfel de promedicamente, și alte bioechivalente. Sărurile acceptabile farmaceutic adecvate includ, dar fără a se limita la, săruri de sodiu și de potasiu.

Utilizări medicale ale compușilor antisens sau sărurilor acestora

Dezvăluirea prezintă un compus antisens sau o sare a acestuia, astfel cum este descrise în prezenta, pentru tratarea atrofiei musculare spinale (SMA) la un subiect uman. Într-un caz, SMA este SMA de tip I. Într-un alt caz, SMA este SMA de tip II. Într-un alt caz suplimentar, SMA este SMA de tip III. Într-un alt caz, SMA este SMA de tip IV. În anumite cazuri, subiectul uman este presimptomatic pentru SMA.

Dezvăluirea oferă, de asemenea, un tratament care poate crește includerea exonului 7 în transcrieri ale acidului ribonucleic mesager (ARNm) al SMN2 și producerea de proteine SMN de lungime întreagă la un subiect uman care prezintă pierderea ambelor copii funcționale ale genei SMN1.

De asemenea, este prezentat un tratament care poate crește includerea exonului 7 în transcrieri ale acidului ribonucleic mesager (ARNm) al SMN2 la un subiect uman care are mutații în gena SMN1 care duc la deficiența funcțională a proteinei SMN.

În plus, dezvăluirea se referă la un tratament care poate crește nivelurile de ARNm de SMN2 care conțin exonul 7 la un subiect uman care are mutații în cromozomul 5q care sunt asociate cu sau conduc la deficiența proteinei SMN. Subiectul uman poate avea o deleție, o substituție a genei homozigote, sau poate fi un heterozigot compus.

Tratamentele pot implica administrarea la un subiect uman care are nevoie de acesta a unui compus antisens descris în prezenta sau a unei sări a acestuia (de exemplu, o sare de sodiu). Subiectul uman poate fi un adult sau un copil.

Într-un caz, subiectului uman i se administrează o doză dintr-un compus antisens util pentru tratarea SMA sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia printr-o injecție în spațiul intratecal al subiectului uman. Administrarea intratecală poate fi prin puncție lombară (adică puncție spinală). Administrarea se poate face prin injecție în bolus. Într-un caz, administrarea se face prin injecție intratecală în bolus.

Într-un caz, compusul antisens care este administrat subiectului uman cuprinde sau constă din secvența de nucleobaze prezentată în SECV ID NR:1, în care fiecare legătură internucleozidică a oligonucleotidei este o legătură de fosforotioat, fiecare nucleozidă a oligonucleotidei este o nucleozidă 2'-MOE și fiecare C este o 5-metilcitozină.

În anumite cazuri, prima doză dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată atunci când subiectul are vârsta mai mică de o săptămână. În anumite cazuri, prima doză dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată atunci când subiectul are vârsta mai mică de o lună. În anumite cazuri, prima doză dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată atunci când subiectul are vârsta mai mică de 3 luni. În anumite cazuri, prima doză dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată atunci când subiectul are vârsta mai mică de 6 luni. În anumite cazuri, prima doză dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată atunci când subiectul are vârsta mai mare de 6 luni. În anumite cazuri, prima doză dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată atunci când subiectul are vârsta mai mică de un an. În anumite cazuri, prima doză dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată atunci când subiectul are vârsta mai mică de 2 ani. În anumite cazuri, prima doză dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată atunci când subiectul are vârsta mai mică de 15 ani. În anumite cazuri, prima doză dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată atunci când subiectul are vârsta mai mare de 15 ani. În anumite cazuri, prima doză dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată atunci când subiectul are vârsta cuprinsă între 1 și mai puțin de 18 ani. În anumite cazuri, prima doză dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată atunci când subiectul are vârsta de 18 ani.

În anumite cazuri, subiectul uman are un număr de copii ale SMN2 de 1. În alte cazuri, subiectul uman are un număr de copii ale SMN2 de 2. În unele cazuri, subiectul uman are un număr de copii ale SMN2 de 3. În alte cazuri, subiectul uman are un număr de copii ale SMN2 de 4. În anumite cazuri, subiectul uman are un număr de copii ale SMN2 de 5.

În unele cazuri, compușii antisens sau sărurile acestora descrise în prezenta sunt administrate ca o injecție intratecală în bolus. În unele cazuri, compușii antisens sau sărurile acestora descrise în prezenta sunt administrate ca o singură injecție prin puncție lombară intratecală în bolus. Volumul injecției de puncție lombară intratecală în bolus poate fi de 5 mL.

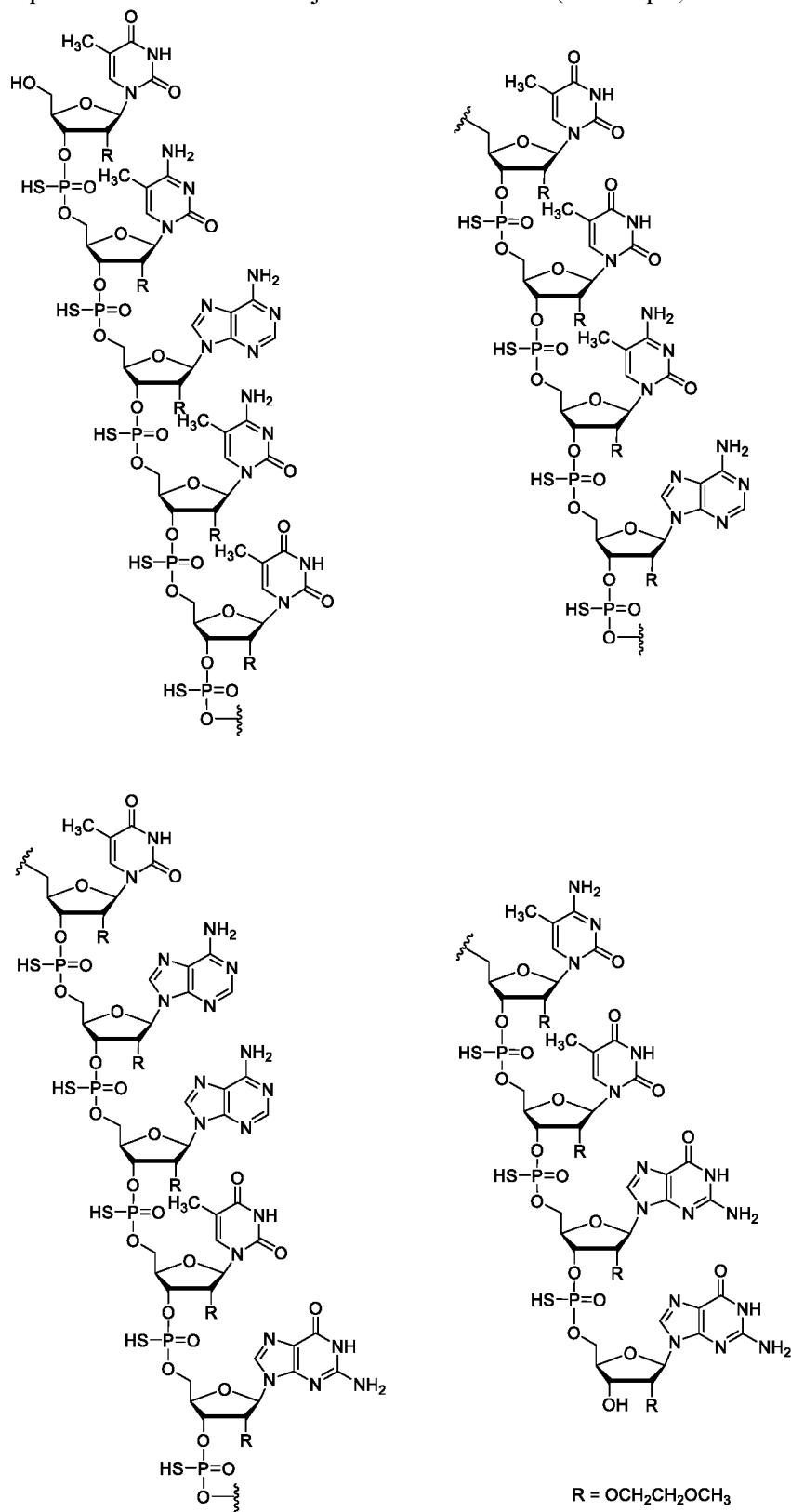
Regimul de dozare

Această dezvăluire prezintă regimuri de dozare îmbunătățite sau mari ale compuşilor antisens sau sărurilor acestora descrise în prezenta pentru tratamentul SMA. În unele cazuri, doza din compusul antisens sau sarea acestuia (de exemplu, sare de sodiu) utilizată pentru tratarea SMA este echivalentă cu mai mare de 12 mg și mai mică sau egală cu 50 mg din compusul antisens descris în prezenta. În anumite cazuri, doza de compus antisens sau sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) utilizată pentru tratarea SMA este echivalentă cu este de aproximativ 13, aproximativ 14, aproximativ 15, aproximativ 16, aproximativ 17, aproximativ 18, aproximativ 19, aproximativ 20, aproximativ 21, aproximativ 22, aproximativ 23, aproximativ 24, aproximativ 25, aproximativ 26, aproximativ 27, aproximativ 28, aproximativ 29, aproximativ 30, aproximativ 31, aproximativ 32, aproximativ 33, aproximativ 34, aproximativ 35, aproximativ 36, aproximativ 37, aproximativ 38, aproximativ 39, aproximativ 40, aproximativ 41, aproximativ 42, aproximativ 43, aproximativ 44, aproximativ 45, aproximativ 46, aproximativ 47, aproximativ 48, aproximativ 49 sau aproximativ 50 mg din compusul antisens descris în prezenta. În alte cazuri, doza de compus antisens sau sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) utilizată pentru tratarea SMA este echivalentă cu este 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 sau 50 mg din compusul antisens descris în prezenta. În anumite variante de realizare, doza este administrată (de exemplu, intratecal) într-un volum de 5 mL (de exemplu, de aCSF sau PBS). În unele cazuri, doza este administrată printr-o injecție în bolus. Într-un caz, doza este administrată printr-o injecție intratecală în bolus.

În unele cazuri, unui subiect uman care are nevoie de acesta i se administrează un compus antisens sau o sare a acestuia descrise în prezenta la o doză echivalentă cu 18 până la 50 mg din compusul antisens într-un volum al dozei de 5 mL. În alte cazuri, unui subiect uman care are nevoie de acesta i se administrează un compus antisens sau o sare a acestuia descrise în prezenta la o doză echivalentă cu 24 până la 50 mg din compusul antisens într-un volum al dozei de 5 mL. În anumite cazuri, unui subiect uman care are nevoie de acesta i se administrează un compus antisens sau o sare a acestuia descrise în prezenta la o doză echivalentă cu 28 până la 50 mg din compusul antisens într-un volum al dozei de 5 mL. Într-un alt caz suplimentar, unui subiect uman care are nevoie de acesta i se administrează un compus antisens sau o sare a acestuia descrise în prezenta la o doză echivalentă cu 50 mg din compusul antisens într-un volum al dozei de 5 mL. În unele cazuri, doza din compusul antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată printr-o injecție în bolus. Într-un caz, doza din compusul antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta este administrată printr-o injecție intratecală în bolus. În anumite cazuri, compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta este administrată într-un aCSF sau PBS.

Regimul de dozare poate cuprinde administrarea (de exemplu, intratecal) la un subiect uman a cel puțin două (de exemplu, 2, 3, 4, 5) sau două doze de încărcare dintr-un compus antisens sau sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta, care este utilizat pentru tratarea sau prevenirea SMA echivalent cu 50 mg din compusul antisens, urmată de doze de întreținere ale compusului antisens sau sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta, utilizată pentru tratarea sau prevenirea SMA echivalent cu 28 mg din compusul antisens. Dozele de încărcare sunt echivalente fiecare cu 50 mg din compusul antisens descris în prezenta. În unele variante de realizare, dozele de întreținere pot fi echivalente fiecare cu 28 mg din compusul antisens descris în prezenta. În unele cazuri, dozele de încărcare sunt administrate la interval de 10 până la 20 de zile (de exemplu, la 10 până la 18 zile, la 12 până la 16 zile, la două săptămâni), iar dozele de întreținere sunt administrate la 3 până la 6 luni (de exemplu, 4 până la 5 luni sau aproximativ 4 luni) după ultima doză de încărcare și la fiecare 3 până la 6 luni după aceea. În unele cazuri, se administrează două doze de încărcare. În unele cazuri, se administrează trei doze de încărcare. În alte cazuri, se administrează patru doze de încărcare. În anumite cazuri, dozele de încărcare sunt administrate la 10 până la 18 zile una de alta, iar dozele de întreținere sunt administrate la 3 până la 6 luni după ultima doză de încărcare și la 3 până la 6 luni după aceea. În unele cazuri, dozele de încărcare sunt administrate la 12 până la 16 zile una de alta, iar dozele de întreținere sunt administrate la 3 până la 6 luni după ultima doză de încărcare și la 3 până la 6 luni după aceea. În alte cazuri, dozele de încărcare sunt administrate la 10 până la 20 de zile una de alta (de exemplu, o dată la două săptămâni), iar dozele de întreținere sunt administrate la 3 până la 6 luni după ultima doză de încărcare și la 3 până la 6 luni după aceea. În anumite cazuri, dozele de încărcare sunt administrate la 14 de zile una de alta, iar dozele de întreținere sunt administrate la 3 până la 6 luni după ultima doză de încărcare și la 3 până la 6 luni după aceea. În unele cazuri, doza (dozele) de întreținere este/sunt administrată la 4 până la 5 luni după ultima doză de încărcare și la 4 până la 5 luni după aceea. În unele cazuri, doza/dozele de întreținere este/sunt administrate la aproximativ 4 după ultima doză de încărcare și la aproximativ 4 luni după aceea. În unele cazuri, doza/dozele de întreținere este/sunt administrate la aproximativ 4 după ultima doză de încărcare și la 4 luni după aceea. În unele cazuri, sunt administrate cel puțin două, cel puțin trei, cel puțin patru, cel puțin cinci, cel puțin șase, cel puțin șapte, cel puțin opt, cel puțin nouă, cel puțin 10, cel puțin 11 sau cel puțin 12 doze de întreținere.

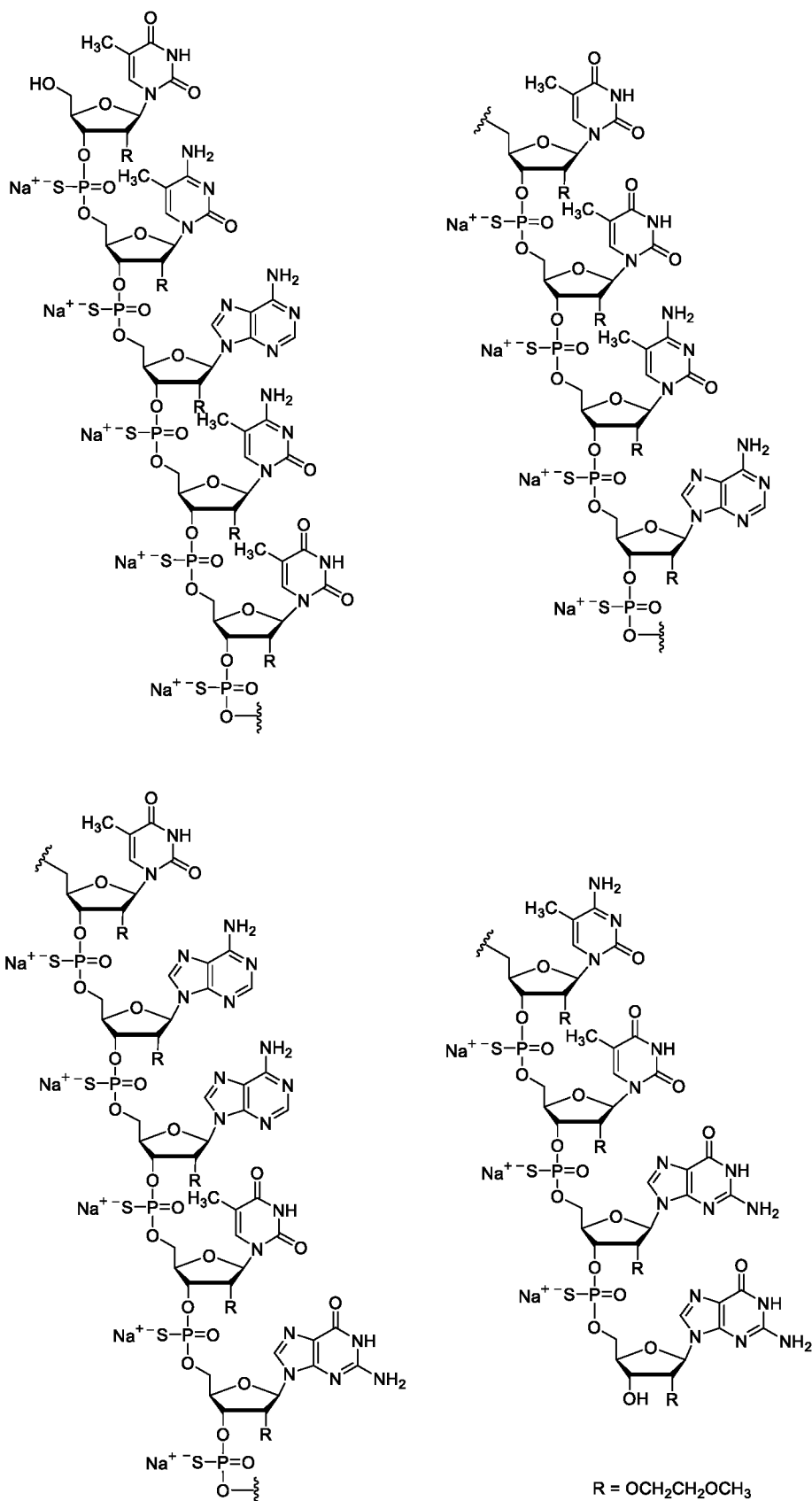
Într-un exemplu, unui subiect uman care are nevoie de acesta i se administrează o doză de încărcare a compusului antisens descris mai jos sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu):



5

la o doză echivalentă cu 50 mg din compusul antisens. În unele cazuri, subiectului uman care are nevoie de acesta i se administrează două doze de încărcare din compusul antisens sau sarea acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta, la interval de 10-20, 10-18, 12-16 sau aproximativ 14 zile, în care dozele de încărcare sunt echivalente fiecare cu 50 mg din compusul antisens. În unele cazuri, subiectului

- uman care are nevoie de acesta i se administrează două doze de încărcare din compusul antisens sau sarea acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta, la interval de 14 zile, în care cele două doze de încărcare sunt echivalente fiecare cu 50 mg din compusul antisens. În unele cazuri, subiectului uman care are nevoie de acesta i se administrează două doze de încărcare din compusul antisens sau sarea acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta, o dată la două săptămâni, în care cele două doze de încărcare sunt echivalente fiecare cu 50 mg din compusul antisens. Într-un caz, subiectului uman care are nevoie de acesta i se administrează, în Ziua 1, o primă doză de încărcare din compusul antisens sau sarea acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta, la o doză echivalentă cu 50 mg din compusul antisens, și o a doua doză de încărcare din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, în Ziua 15, echivalentă cu 50 mg din compusul antisens. În unele cazuri, subiectului uman i se administrează în continuare cel puțin o doză de întreținere din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, în care doza de întreținere este administrată la 3 până la 6 luni, 4 până la 5 luni sau la aproximativ 4 luni după administrarea celei de-a doua doze de încărcare. În anumite cazuri, subiectului uman i se administrează în continuare una sau mai multe doze de întreținere suplimentare din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, la 3 până la 6 luni, 4 până la 5 luni sau aproximativ 4 luni după administrarea primei doze de întreținere. În anumite cazuri, subiectului uman i se administrează în continuare una sau mai multe doze de întreținere suplimentare din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, la 4 luni după administrarea primei doze de întreținere.
- Într-un alt exemplu, unui subiect uman care are nevoie de acesta i se administrează o doză de încărcare din sarea unui compus antisens care este descrisă mai jos:

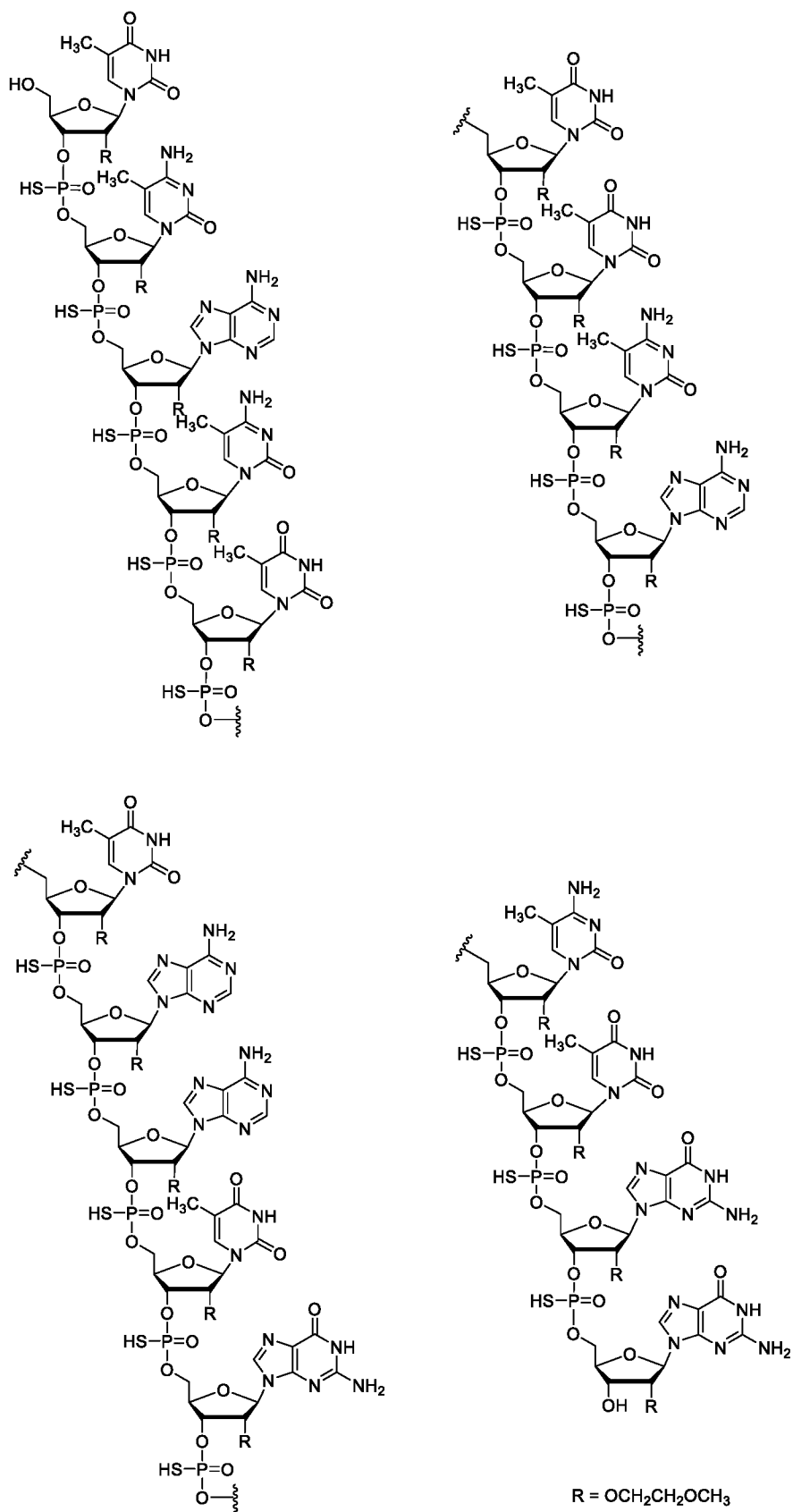


la o doză echivalentă cu 50 mg din compusul antisens. În unele cazuri, subiectului uman care are nevoie de aceasta i se administrează două doze de încărcare din sare, la interval de 10-20, 10-18, 12-16, sau aproximativ 14 zile, în care dozele de încărcare sunt echivalente fiecare cu 50 mg din compusul antisens.

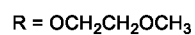
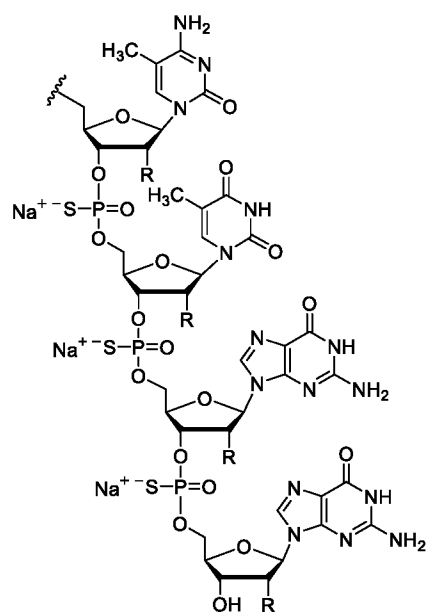
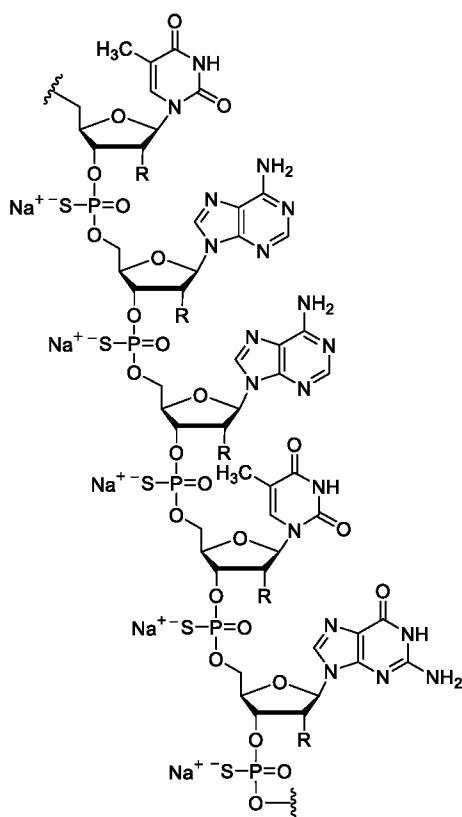
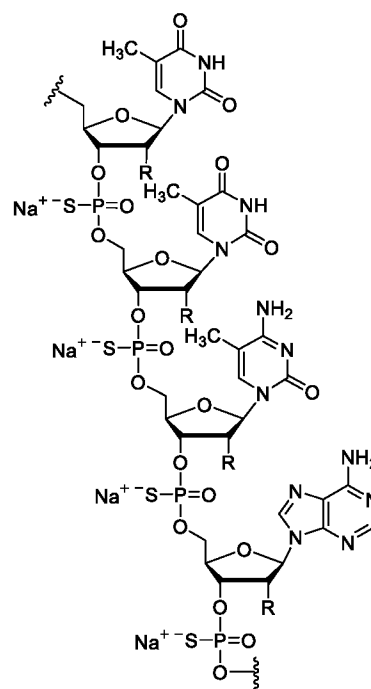
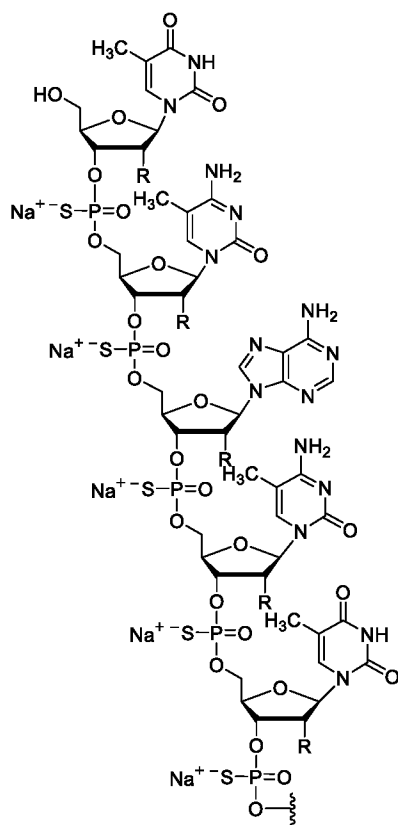
În unele cazuri, subiectului uman care are nevoie de aceasta i se administrează două doze de încărcare din

sarea compusului antisens, la interval de 14 zile, în care cele două doze de încărcare sunt echivalente fiecare cu 50 mg din compusul antisens. În unele cazuri, subiectului uman care are nevoie de aceasta i se administrează două doze de încărcare din sarea compusului antisens, o dată la două săptămâni, în care cele două doze de încărcare sunt echivalente fiecare cu 50 mg din compusul antisens. Într-un caz, subiectului uman care are nevoie de aceasta i se administrează, în Ziua 1, o primă doză de încărcare din sarea compusului antisens la o doză echivalentă cu 50 mg din compusul antisens, și o a doua doză de încărcare din sarea compusului antisens, în Ziua 15, echivalentă cu 50 mg din compusul antisens. În unele cazuri, subiectului uman care are nevoie de aceasta i se administrează cel puțin o doză de întreținere din sarea compusului antisens, la care doza de întreținere este administrată la 3 până la 6 luni, 4 până la 5 luni, sau la aproximativ 4 luni după administrarea celei de-a doua doze de încărcare. În anumite cazuri, subiectului uman care are nevoie de aceasta i se administrează cel puțin o doză de întreținere din sarea compusului antisens la 3 până la 6 luni, 4 până la 5 luni, sau la aproximativ 4 luni după administrarea celei de-a doua doze de întreținere.

Un subiect uman care are nevoie de aceasta (de exemplu, având SMA (oricare dintre tipurile I până la IV) sau presimptomatic) i se poate administra o primă doză de încărcare dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta în Ziua 1 la o doză echivalentă cu 50 mg din compusul antisens, o a doua doză de încărcare dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta aproximativ în Ziua 15 la o doză echivalentă cu 50 mg din compusul antisens, o primă doză de întreținere dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta aproximativ în Ziua 135 la o doză echivalentă cu 28 mg din compusul antisens și una sau mai multe doze de întreținere dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia descrise în prezenta la aproximativ 120 de zile după prima doză de întreținere la o doză echivalentă cu 28 mg din compusul antisens. Într-un caz, unui subiect uman care are nevoie de (de exemplu, având SMA (oricare dintre tipurile I până la IV) sau presimptomatic) i se administrează o primă doză de încărcare dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta în Ziua 1 la o doză echivalentă cu 50 mg din compusul antisens, o a doua doză de încărcare dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta aproximativ în Ziua 15 la o doză echivalentă cu 50 mg din compusul antisens, o primă doză de întreținere dintr-un compus antisens sau sare a acestuia descrise în prezenta în oricare dintre Zilele 134-140 la o doză echivalentă cu 28 mg din compusul antisens, și una sau mai multe doze suplimentare de întreținere dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia descrise în prezenta la 253 până la 259 de zile după prima doză de întreținere la o doză echivalentă cu 28 mg din compusul antisens. Compusul antisens are următoarea structură:

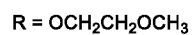
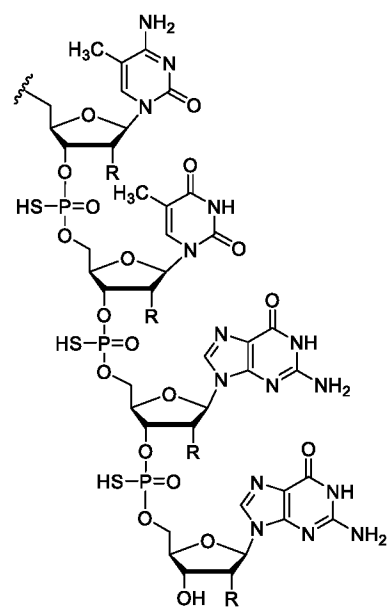
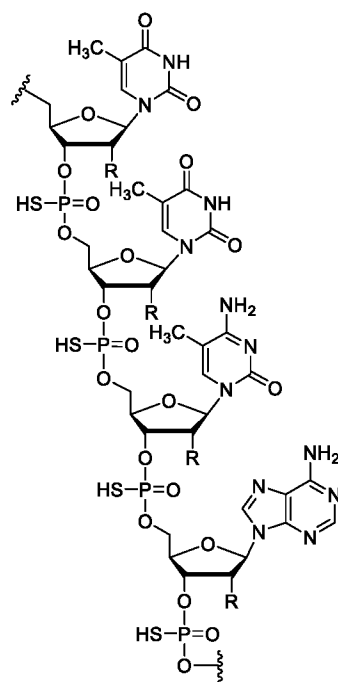


Sarea compusului antisens are următoarea structură:

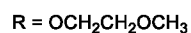
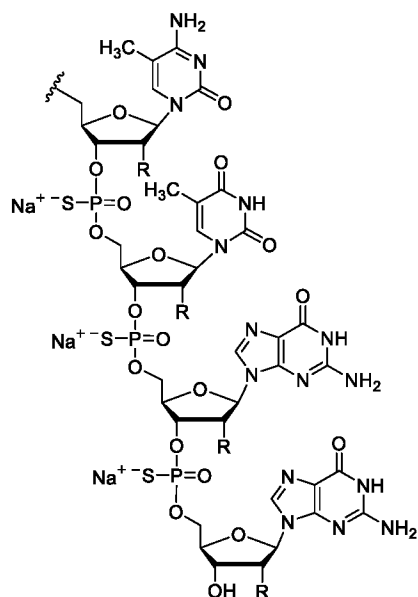
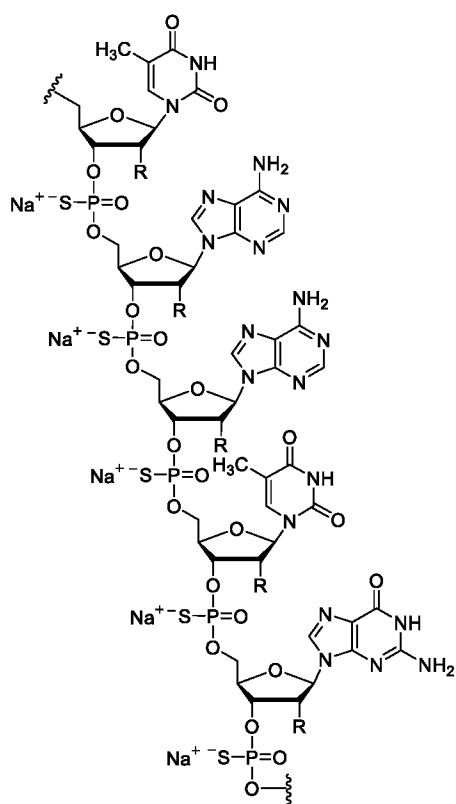
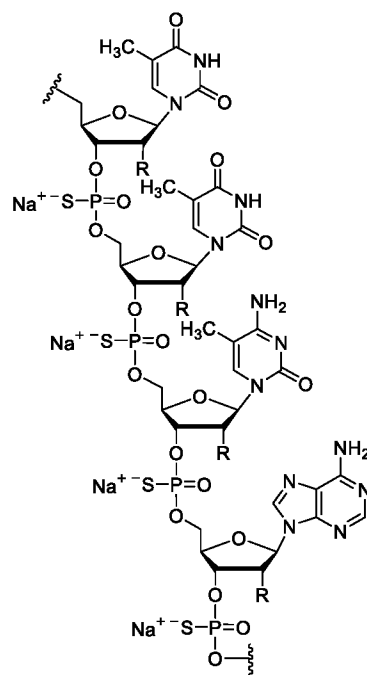
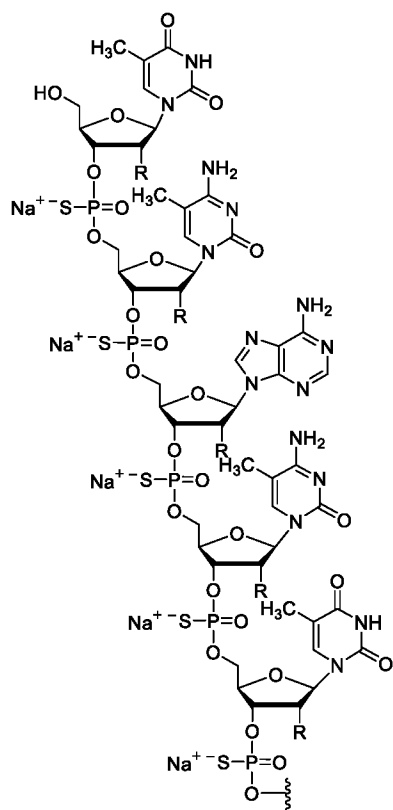


Dezvăluirea prezintă un regim de dozare cu titrare pentru un subiect uman care are nevoie de acesta. Acest regim de titrare (cu punte) permite tranziția efectivă a subiecților aflați pe regimul aprobat, de 12 mg din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, la un regim care permite expunerea crescută la CSF. Într-un caz, regimul de dozare cu titrare implică administrarea la un subiect

- căruia i s-a administrat anterior compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta la o doză echivalentă cu 12 mg din compusul antisens, a unei doze de încărcare cu compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, echivalentă cu 50 mg din compusul antisens. În unele cazuri, doza de încărcare este o singură injecție intratecală în bolus. În unele cazuri, doza de încărcare de 50 mg este administrată la patru luni după ultima administrare de 12 mg din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta. În unele cazuri, doza de 50 mg este administrată după o doză de 12 mg urmată de o doză de 28 mg. În anumite cazuri, una sau mai multe doze de întreținere din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta sunt administrate subiectului la o doză echivalentă cu 28 mg din compusul antisens începând la aproximativ 4 luni după doza de încărcare. În unele cazuri, subiectul a avut cel puțin una, cel puțin două, cel puțin trei, cel puțin patru, cel puțin cinci, sau una, două, trei, patru sau cinci doze din compusul antisens sau sarea acestuia descrise în prezenta, echivalentă cu aproximativ 12 mg din compusul antisens înainte de a primi doza de încărcare. Compusul antisens are următoarea structură:



În unele cazuri, sarea compusului antisens are următoarea structură:



Dozele descrise în prezenta sunt furnizate în general într-un volum de aproximativ 5,0 mL. Într-un caz, volumul dozei este de 5,0 mL. În unele cazuri, diluantul este PBS. În alte cazuri, diluantul este aCSF. În anumite cazuri, doza de încărcare este furnizată subiectului uman la o concentrație de 10,0 mg/mL. În unele cazuri, doza de întreținere este furnizată subiectului uman la o concentrație de 5,6 mg/mL.

Dozele sunt în general administrate intratecal, de exemplu, prin puncție lombară. Dozele sunt în general administrate ca injecție intratecală (de exemplu, injecție intratecală în bolus).

Biomarkeri

Biomarkerii SMA cu valoare de diagnostic, de prognostic, predictivă și farmacodinamică sunt de ajutor pentru a facilita sincronizarea inițierii tratamentului, determinarea răspunsului la intervenție, determinarea efectelor tratamentului și evaluarea rezultatelor pe termen lung. Astfel de biomarkeri includ măsuri genetice, epigenetice, proteomice, electrofiziologice și imagistice. Această dezvoltare prezintă utilizarea unor astfel de biomarkeri pentru a facilita detectarea stărilor de boală în comparație cu populațiile sănătoase, pentru a oferi informații despre rezultatele probabile de sănătate, evoluția bolii sau riscul de reapariție, pentru a facilita stratificarea severității fenotipice, pentru a identifica potențialii respondenți la tratament și populațiile de pacienți, pentru a confirma răspunsul la terapie și/sau monitoriza eficacitatea terapeutică.

Biomarkerul poate fi o proteină de neurofilament. Neurofilamentele constituie elementul citoscheletic predominant în celulele nervoase și joacă un rol nu numai în conferirea stabilității mecanice, ci și în determinarea calibrului axonal. Neurofilamentele umane sunt compuse din trei subunități proteice, lanț ușor de neurofilament (NF-L), lanț mediu/intermediar de neurofilament (NF-M) și lanț greu de neurofilament (NF-H). Aceste proteine au aceeași arhitectură de bază ca și alte proteine ale subunităților de filament intermediar. Neurofilamentele din sistemul nervos al mamiferelor conțin de asemenea proteina internexină, iar neurofilamentele din sistemul nervos periferic pot conține de asemenea proteina periferină. Așadar, astfel cum este utilizat în prezenta, prin „o proteină de neurofilament” se înțelege NF-H, NF-M, NF-L, internexină sau periferină. Biomarkerul SMA poate fi unul sau mai multe dintre NF-H, NF-M, NF-L, internexină și periferină. În anumite cazuri, biomarkerul SMA este un NF-H fosforilat (pNF-H). În anumite cazuri, biomarkerul SMA este un NF-L fosforilat.

În studiile clinice ale nusinersenului cu SMA de tipurile 1, 2 și sugari presimptomatici, pNF-H plasmatic a diferențiat indivizii cu SMA de martorii sănătoși. Inițierea tratamentului cu nusinersen a fost asociată cu o scădere rapidă, urmată de stabilizarea pNF-H la niveluri apropiate de cele ale martorilor sănătoși. Astfel, evaluarea nivelurilor de neurofilament (de exemplu, pNF-H și/sau NF-L) poate fi un biomarker util înainte sau în timpul tratamentului.

Nivelurile de neurofilament pot fi utilizate pentru a determina dacă un subiect (de exemplu, om) cărui a fost administrat un compus antisens sau o sare a acestuia descrise în prezenta răspunde la tratament. Acest lucru poate fi evaluat prin obținerea unei prime probe biologice de la subiect înainte și a unei a doua probe biologice după administrarea tratamentului la subiect și măsurarea nivelului de neurofilament (de exemplu, NF-H, NF-M sau NF-L) în aceste probe. Într-un caz, nivelul de neurofilament este un nivel de pNF-H.

În anumite cazuri, prima probă sau probe biologice pot fi prelevate de la subiect (de exemplu, om) în orice moment înainte de tratament, de exemplu, cu o săptămână înainte, cu câteva zile înainte, cu o zi înainte, cu câteva ore înainte, cu o oră înainte sau cu mai puțin de o oră înainte, administrarea compusului antisens sau a sării acestuia descrise în prezenta. În mod similar, a doua probă sau probe biologice pot fi prelevate de la subiect în orice moment după administrarea tratamentului, de exemplu, la mai puțin de o oră după, o oră după, câteva ore după, o zi după, câteva zile după, o săptămână după, câteva săptămâni după, o lună după, două luni după, trei luni după, patru luni după, cinci luni după, 6 luni după, 7 luni după, sau 8 luni după administrarea compusului antisens sau a sării acestuia descrise în prezenta. O reducere a nivelului de neurofilament după începerea tratamentului este un indicator al eficacității tratamentului. În astfel de cazuri, este indicată continuarea terapiei de tratament (de exemplu, administrarea de doze suplimentare din compusul antisens în aceeași cantitate sau mai mică ca ultima doză administrată înainte de măsurarea celui de-al doilea nivel de neurofilament și la același interval de dozare sau prelungit în comparație cu ultima doză administrată înainte de măsurarea celui de-al doilea nivel de neurofilament). Incapacitatea de a reduce nivelul de neurofilament după începerea tratamentului indică necesitatea modificării dozei și/sau intervalului de dozare al tratamentului (de exemplu, administrarea de doze suplimentare din compusul antisens într-o cantitate crescută și/sau la un interval de dozare scurtat în comparație cu ultima doză administrată înainte de măsurarea celui de-al doilea nivel de neurofilament) sau lipsa de eficacitate a tratamentului. În cel din urmă caz, se poate sugera întreruperea tratamentului și trebuie luată în considerare utilizarea unei terapii sau unor terapii ale SMA diferite.

Nivelul de neurofilament poate fi evaluat prin măsurarea nivelurilor de ARN sau proteine. În unele cazuri, este determinat nivelul de pNF-H. Concentrația proteinei de neurofilament sau a proteinelor de interes poate fi măsurată utilizând orice metodă cunoscută în domeniu, cum ar fi un test imunologic. Exemple nelimitative de astfel de metode includ imunotest enzimatic, radioimunotest, imunotest chimiluminiscent, imunotest electrochimiluminiscent, imunotest turbidimetric latex, imunotest

fotometric latex, test imuno-cromatografic și western blotting. Concentrația proteinei sau proteinelor de interes poate fi măsurată prin spectrometrie de masă.

În anumite cazuri, un nivel de neurofilament (de exemplu, pNF-H) în prima probă biologică este peste 300 pg/mL, peste 400 pg/mL, peste 500 pg/mL, peste 600 pg/mL, peste 700 pg/mL, peste 800 pg/mL, peste 900 pg/mL, peste 1.000 pg/mL, peste 1.500 pg/mL, peste 2.000 pg/mL, peste 3.000 pg/mL, peste 4.000 pg/mL sau peste 5.000 pg/mL. Nivelul de neurofilament măsurat într-o probă biologică ulterioară (de exemplu, a doua) poate fi mai mic decât nivelul de neurofilament măsurat în prima probă biologică. Nivelul de neurofilament măsurat într-o probă biologică ulterioară (de exemplu, a doua) poate prezenta o scădere mai mare de 30% (de exemplu, mai mare de 31%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90% sau 95%) în raport cu nivelul de neurofilament măsurat în prima probă biologică.

Biomarkerul SMA poate fi oricare dintre cei descriși în WO2011/032109.

Biomarkerul SMA poate fi oricare dintre cei descriși în WO2019197954.

Biomarkerul SMA poate fi oricare dintre cei descriși în WO2019/122125.

Într-o altă variantă de realizare, biomarkerul SMA este oricare dintre cei descriși în WO2019/147960.

Biomarkerul SMA poate fi oricare dintre COMP, DPP4, SPP1, CLEC3B, VTN și AHSG.

O combinație(ii) a oricăruia dintre biomarkerii discutați mai sus poate fi testată dintr-o probă de la subiect (de exemplu, uman).

Kituri

Această dezvăluire prezintă, de asemenea, kituri pentru tratarea atrofiei musculare spinale cuprinzând compusul antisens sau sarea acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta. În unele cazuri, kitul cuprinde cel puțin o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 50 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta și cel puțin o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 28 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta. În unele cazuri, kitul cuprinde cel puțin o compoziție farmaceutică care cuprinde 50 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta și cel puțin o compoziție farmaceutică care cuprinde 28 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta. În unele cazuri, kitul cuprinde cel puțin o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 50 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta. În unele cazuri, kitul cuprinde cel puțin o compoziție farmaceutică care cuprinde 50 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta. În alte cazuri, kitul cuprinde o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 28 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta. În unele cazuri, kitul cuprinde o compoziție farmaceutică care cuprinde 28 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta. În unele cazuri, compoziția farmaceutică este formulată în PBS sau aCSF. În unele cazuri, kitul cuprinde un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta este diluată în 5 mL de PBS sau aCSF. În unele cazuri, kitul cuprinde un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta la o concentrație de 10 mg/mL. În unele cazuri, kitul cuprinde un compus antisens sau o sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta la o concentrație de 5,6 mg/mL. În anumite cazuri, kitul cuprinde o compoziție farmaceutică formulată pentru administrare intratecală. În unele cazuri, kitul cuprinde o compoziție farmaceutică formulată pentru injectare intratecală în bolus.

Într-un caz, kitul poate cuprinde o formă liofilizată a unui compus antisens sau sare a acestuia (de exemplu, sare de sodiu) descrise în prezenta, un volum (de exemplu, 5 până la 10 mL) de diluant (de exemplu, PBS, aCSF), o seringă pentru injecție și/sau instrucțiuni de utilizare.

Într-un caz, kitul poate cuprinde cel puțin o fiolă cu doză unică care conține 5 mL dintr-o compoziție farmaceutică, în care compoziția farmaceutică cuprinde 50 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia descrise în prezenta, astfel încât concentrația compusului antisens în fiola cu doză unică este de 10 mg/mL.

Într-un caz, kitul poate cuprinde cel puțin o fiolă cu doză unică care conține 5 mL dintr-o compoziție farmaceutică, în care compoziția farmaceutică cuprinde 28 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia descrise în prezenta, astfel încât concentrația compusului antisens în fiola cu doză unică este de 5,6 mg/mL. În unele cazuri, kitul astfel cum este descris în prezenta mai cuprinde o seringă pentru injecție și/sau instrucțiuni de utilizare.

Într-un caz, kitul poate cuprinde (i) cel puțin o fiolă cu doză unică conținând 5 mL dintr-o compoziție farmaceutică, în care compoziția farmaceutică cuprinde 50 mg dintr-un compus antisens sau o

sare a acestuia descrise în prezenta, astfel încât concentrația compusului antisens în fiola cu doză unică este de 10 mg/mL; și (ii) cel puțin o fiolă cu doză unică care conține 5 mL dintr-o compoziție farmaceutică, în care compoziția farmaceutică cuprinde 28 mg dintr-un compus antisens sau o sare a acestuia descrise în prezenta, astfel încât concentrația compusului antisens în fiola cu doză unică este de 5,6 mg/mL. În unele cazuri, kitul astfel cum este descris în prezenta mai cuprinde o seringă pentru injecție și/sau instrucțiuni de utilizare.

Următoarele exemple sunt furnizate pentru a ilustra mai bine invenția revendicată și nu trebuie interpretate ca limitând domeniul de aplicare al invenției. În măsura în care sunt menționate materiale specifice, aceasta are doar scop ilustrativ și nu are scopul de a limita invenția. O persoană de specialitate în domeniu poate dezvolta mijloace sau reactanți echivalenți fără exercitarea capacității inventive și fără a se îndepărta de scopul invenției.

Exemple

Exemplul 1: Analize PK/PD ale populației cu nusinersen

În studiile clinice cu nusinersen la subiecții cu SMA, subiecții care au primit tratament înainte sau la scurt timp după debutul și diagnosticul simptomelor SMA au avut, în general, rezultate mai bune decât subiecții cu o durată mai lungă a bolii la momentul inițierii tratamentului. În studiul SMA cu debut infantil, majoritatea deceselor în rândul sugurilor tratați cu nusinersen au avut loc în primele 2 luni ale studiului, înainte de finalizarea regimului de doze de încărcare și atingerea unor concentrații de nusinersen stabile. Având în vedere declinul rapid asociat cu SMA de tip I și importanța tratamentului timpuriu, obținerea mai rapidă a unor concentrații mai mari de nusinersen poate spori și mai mult eficacitatea nusinersen și poate preveni sau atenua în plus evoluția bolii la pacienții cu SMA. Rezultatele studiului SMA cu debut infantil împreună cu rezultatele studiului controlat prin placebo la subiecții cu SMA cu debut mai târziu susțin beneficiul mai mare conferit prin atingerea concentrației terapeutice mai devreme în cursul bolii, deoarece subiecții din ambele studii care au avut o durată mai scurtă a bolii la momentul înrolării în studiu au avut rezultate mai bune decât subiecții cu durată mai lungă a bolii.

Exemplul 2: Relația expunere-răspuns

În timpul programului de dezvoltare clinică a nusinersen, a fost efectuată o analiză exploratorie de expunere-răspuns folosind date pentru 14 subiecți cu SMA cu debut infantil care au primit nusinersen. Rezultatele acestei analize au demonstrat o corelație pozitivă semnificativă statistic între expunerea CSF la nusinersen și funcția motorie. S-a observat o tendință legată de doză în atingerea obiectivelor motorii la subiecți, o îmbunătățire mai timpurie și mai mare constatându-se la subiecții care au primit doze de încărcare de 12 mg, comparativ cu subiecții care au primit doze de încărcare de 6 mg în Zilele 1, 15 și 85. Toți subiecții au primit doze de întreținere de 12 mg o dată la 4 luni după Ziua 85. Separarea curbelor de răspuns pentru cele 2 cohorte a început în jurul Zilei 29 și a devenit mai largă pe parcursul studiului.

O îmbunătățire mai mare a funcției motorii a fost de asemenea constatată la subiecții cu SMA cu debut infantil care au primit doze mai frecvente (doze de încărcare de 12 mg în Zilele 1, 15, 29 și 64 și doze de întreținere de 12 mg o dată la 4 luni).

În studiile de explorare a relației dintre expunerea la nusinersen și răspunsul clinic, s-au folosit date de la subiecții cu SMA cu debut infantil (subiecți cu vârsta <6 luni la diagnosticare sau la debutul simptomelor). Au fost efectuate analize pentru a caracteriza o relație cantitativă între PK/PD pentru nusinersen și pentru a determina dacă o expunere mai mare la nusinersen este asociată cu o eficacitate suplimentară în rândul populației cu SMA cu debut infantil. În general, relația PK/PD dintre $C_{\text{minimă}}$ constatată a CSF și obiectivul final al eficacității funcției motorii (modificare CHOP-INTEND față de valoarea inițială) a părut să urmeze o relație E_{max} (Figura 1).

Proiecțiile modelului sugerează că o $C_{\text{minimă}}$ a CSF de 23 ng/mL va atinge 90% din răspunsul maxim constat. Această concentrație estimată este de aproximativ 2 ori mai mare decât $C_{\text{minimă}}$ a CSF (~10 ng/mL) atinsă la starea de echilibru cu regimul de dozare aprobat de 12 mg. Aceste rezultate sugerează că expunerea crescută a SNC (până la 20 ng/mL) poate produce eficacitate clinică peste nivelurile constatate în studiile clinice efectuate până în prezent. În plus, această expunere clinică mai mare este susținută de siguranța clinică tolerabilitatea existentă și constatată în alte studii (media maximă [SD] $C_{\text{minimă}}$ în CSF de 31,3 [24,8] ng/mL), precum și rezultatele preclinice de siguranță la primat non-umane (datele nu sunt reprezentate).

Relația PK/PD descrisă mai sus a fost demonstrată în principal în rândul populației cu SMA cu debut infantil, datorită datelor limitate și a expunerii mai scurte la medicamente din regimul de dozare mai puțin frecvent utilizat la populația cu debut mai târziu (~4,77 ng/mL în Ziua 273 a studiului). Cu toate acestea, subiecții cu SMA cu debut mai târziu care au primit regimul de dozare aprobat (mai

frecvent) au avut concentrații C_{minime} de CSF similare (~10 ng/mL în ziua 302) ca subiecții cu SMA cu debut infantil din cadrul aceluiași studiu (10,7 ng/mL în Ziua 302). Este de așteptat ca relația pozitivă între PK/PD constatată la subiecții cu SMA cu debut infantil să fie aceeași la toate tipurile de SMA și grupele de vârstă ale pacienților care împărtășesc un mecanism similar de boală și acțiune a medicamentului. Acest lucru este susținut de analiza preliminară dintr-un alt studiu, care a arătat o corelație pozitivă între C_{minime} de CSF și scorurile totale privind obiectivele motorii la subiecții cu SMA cu debut infantil sau mai târziu, care au primit 12 mg de nusinersen în 4 doze de încărcare, urmate de doze de întreținere de 12 mg o dată la 4 luni (datele nu sunt prezentate).

Exemplul 3: Optimizarea dozei de încărcare

Au fost efectuate simulări ale PK cu scopul de a identifica regimurile de dozare de încărcare care vor produce expunerea mai mare la medicament vizată (creștere de aproximativ 2 ori) mai rapid cu mai puține doze intratecale (IT). Aceste simulări au fost efectuate atât pentru populațiile cu SMA cu debut infantil, cât și pentru cele cu debut mai târziu după 2 ani de tratament și s-au bazat pe un model PK populațional dezvoltat cu date de la pacienți cu vârste cuprinse între ≤6 luni și 18 ani cu SMA cu debut infantil, cu debut mai târziu, sau presimptomatici. Deoarece modelele anterioare au indicat că o frecvență de dozare de 4 luni menține cel mai bine concentrația în CSF atinsă la starea de echilibru, evaluarea frecvenței dozării de întreținere nu a fost efectuată.

Folosind 20 ng/mL drept concentrația țintă $C_{\text{minimă}}$ clinică în CSF și profilurile PK anticipate în CSF de la 24 mg nusinersen (4 doze de încărcare urmate de doze de întreținere o dată la 4 luni) ca regim de dozare de referință, au fost efectuate simulări pentru a evalua scenarii de dozare suplimentare cu doze mai mari și frecvență redusă a dozei de încărcare. După cum s-a menționat mai sus, nu a fost efectuată o evaluare suplimentară a frecvenței dozării de întreținere, deoarece modelele anterioare au arătat că o frecvență de dozare de o dată la 4 luni a menținut cel mai bine concentrația în CSF atinsă la starea de echilibru. Presupunând liniaritatea PK, simulările PK au fost efectuate atât în rândul populației cu SMA cu debut infantil, cât și al celei cu debut mai târziu, după 2 ani de tratament, utilizând un model PK populațional dezvoltat de la pacienți din intervalul de vârstă ≤6 luni până la 18 ani. În raport cu regimul de dozare de referință, atât 28 mg administrate sub formă de 3 doze de încărcare (o dată la două săptămâni), cât și 50 mg administrate sub formă de 2 doze de încărcare (o dată la două săptămâni), fiecare urmată de doze de întreținere de 28 mg o dată la 4 luni, au fost identificate ca fiind de natură să atingă $C_{\text{minimă}}$ dorită în CSF (aproximativ 20 ng/mL) mai rapid la sfârșitul perioadei de dozare de încărcare. Nusinersen 28 mg administrat sub formă de 3 doze de încărcare (o dată la două săptămâni) a avut o concentrație maximă (C_{max}) estimată în CSF comparabilă cu regimul de dozare de referință, în timp ce regimul de dozare cu 50 mg a depășit în mod surprinzător C_{max} estimată din schema de dozare de referință. Au fost efectuate studii de siguranță asupra primatelor non-umane care au evaluat siguranța atât la 28, cât și la 50 mg și susțin utilizarea acestor doze.

Exemplul 4: Regimuri de dozare exemplificative

- O primă doză de încărcare de nusinersen sodic care trebuie administrată la o doză care este echivalentă cu 50 mg de nusinersen;
- O a doua doză de încărcare de nusinersen sodic care trebuie administrată la o doză care este echivalentă cu 50 mg de nusinersen, în care a doua doză de încărcare trebuie administrată timp de 10 până la 20 de zile; 10 până la 18 zile; 12 până la 16 zile; sau la 14 zile după administrarea primei doze de încărcare;
- Opțional, o a treia și/sau a patra doză de încărcare de nusinersen sodic la o doză care este echivalentă cu 50 mg de nusinersen, în care a treia/a patra doză de încărcare trebuie administrată timp de 10 până la 20 de zile; 10 până la 18 zile; 12 până la 16 zile; sau la 14 zile după administrarea celei de-a doua sau a treia doze de încărcare;
- Una sau mai multe doze de întreținere de nusinersen sodic care urmează să fie administrate la o doză care este echivalentă cu 28 mg de nusinersen, în care una sau mai multe doze de întreținere trebuie administrate începând cu aproximativ 3 până la 6 luni; 4 până la 5 luni; sau la 4 luni după administrarea dozei finale de încărcare și continuând o dată la aproximativ 3 până la 6 luni, 4 până la 5 luni, sau 4 luni după aceea.

Volumul dozei: 5 mL

Diluant: aCSF sau PBS

Administrare: Injecție intratecală în bolus

Exemplul 5: Regim de dozare exemplificativ

Este furnizat mai jos un exemplu de regim de dozare îmbunătățit sau ridicat pentru compușii antisens sau sarea acestora descrise în prezenta pentru utilizare la subiecții umani care au nevoie de aceasta (*de exemplu*, subiecți cu SMA cu debut infantil, SMA cu debut mai târziu, SMA cu debut la adult, presimptomatici pentru SMA):

5 Doză de încărcare: o doză de nusinersen sodic care este echivalentă cu 50 mg de nusinersen, care trebuie administrată în Zilele 1 și 15;

Doză de întreținere: o doză de nusinersen sodic care este echivalentă cu 28 mg de nusinersen, care trebuie administrată începând cu 4 luni după a doua doză de încărcare și ulterior o dată la 4 luni.

Volumul dozei: 5 mL

10 Vehicul: aCSF sau PBS

Administrație: Injecție intratecală în bolus

Exemplul 6: Regimul de dozare cu titrare (cu punte).

15 Regimurile potențiale de dozare cu titrare au fost, de asemenea, evaluate utilizând modelarea și simulări ale PK pentru a identifica un proces de tranziție eficientă a subiecților aflați deja în regimul de dozare aprobat de 12 mg cu nusinersen. Scopul acestor evaluări este de a crește expunerea CSF al acestor subiecți la concentrațiile țintă (aproximativ 20 ng/mL) produse de regimul de dozare îmbunătățit sau crescut.

20 Simulările PK au evaluat diferite regimuri de dozare cu scopul de a identifica o schemă de titrare care nu necesită o perioadă suplimentară cu doze de încărcare (menține intervalul cu doze de întreținere o dată la 4 luni) și atinge mai rapid $C_{minimă}$ țintită mai mare, fără a crește riscurile pentru pacienți. Toate simulările au fost efectuate folosind modelul de PK populațional actualizat. Regimurile de dozare cu titrare au fost simulate după un an de tratament cu regimul de dozare aprobat cu nusinersen de 12 mg, care a inclus 4 doze de încărcare de 12 mg (Zilele 1, 15, 29 și 64) și 2 doze de întreținere care trebuie
25 administrate o dată la 4 luni după aceea. Toate schemele de dozare cu titrare trebuie să urmeze o frecvență de dozare de 4 luni pentru a fi în concordanță cu frecvența de dozare de întreținere de 4 luni a regimului de dozare aprobat de 12 mg.

Un exemplu de regim de dozare cu titrare (care poate crește expunerea CSF la un subiect la concentrațiile țintă de aproximativ 20 ng/mL) pentru compușii antisens descriși în prezenta (*de exemplu*, nusinersen sau sarea de sodiu a acestuia) pentru utilizare la subiecții umani care au nevoie de aceasta (*de
30 exemplu* subiecții cu SMA cu debut infantil, SMA cu debut mai târziu, SMA cu debut la adult, presimptomatici pentru SMA) cărora li s-au administrat anterior 12 mg de nusinersen, este prezentat mai jos:

35 Doză de încărcare: o doză de nusinersen sodic care este echivalentă cu 50 mg de nusinersen care trebuie administrată în Ziua 1;

Doză de întreținere: o doză de nusinersen sodic care este echivalentă cu 28 mg de nusinersen care trebuie administrată începând cu patru luni după doza de încărcare și care trebuie administrate o dată la patru luni după aceea.

Volumul dozei: 5 mL

40 Vehicul: aCSF sau PBS

Administrație: Injecție intratecală în bolus

Exemplul 7: Alte regimuri de titrare

Regimul 1

45 • La patru luni după ultima doză de nusinersen sodic echivalentă cu 12 mg de nusinersen, pacientului trebuie să i se administreze o doză de încărcare de nusinersen sodic echivalentă cu 50 mg de nusinersen; și

• După aceea, una sau mai multe doze de întreținere de nusinersen sodic echivalente cu 28 mg de nusinersen trebuie administrate aproximativ o dată la patru luni.

50 Volumul dozei: 5 mL

Vehicul: aCSF sau PBS

Administrație: Injecție intratecală în bolus

Regimul 2

55 • La patru luni după ultima doză de nusinersen sodic echivalentă cu 12 mg de nusinersen, pacientului trebuie să i se administreze o primă doză de încărcare echivalentă cu 28 mg de nusinersen; și

• O a doua doză de încărcare de nusinersen sodic echivalentă cu 50 mg de nusinersen trebuie administrată la aproximativ patru luni după prima doză de încărcare; și

- Una sau mai multe doze de întreținere de nusinersen sodic echivalente cu 28 mg de nusinersen trebuie administrate aproximativ o dată la patru luni după aceea.

Volumul dozei: 5 mL

Vehicul: aCSF sau PBS

5 Administrare: Injecție intratecală în bolus

Alte variante de realizare

10 Cu toate că aspectele invenției au fost descrise împreună cu descrierea detaliată a acesteia, descrierea de mai sus este destinată să ilustreze și nu să limiteze domeniul de aplicare al invenției, care este definit de scopul revendicărilor anexate. Alte aspecte, avantaje și modificări sunt în sfera următoarelor revendicări.

LISTĂ DE SECVENȚE

<110> BIOGEN MA INC.

<120> METODE DE TRATARE SAU PREVENIRE A ATROFIEI MUSCULARE SPINALE

<130> 13751-0308WO1

<140>

<141>

<150> 62/876,360

<151> 2019-07-19

<160> 1

<170> Patent în versiunea 3.5

<210> 1

<211> 18

<212> ADN

<213> Secvență artificială

<220>

<221> sursă

<223> /notă="Descrierea secvenței artificiale: Oligonucleotidă sintetică"

<400> 1

tcactttcat aatgctgg

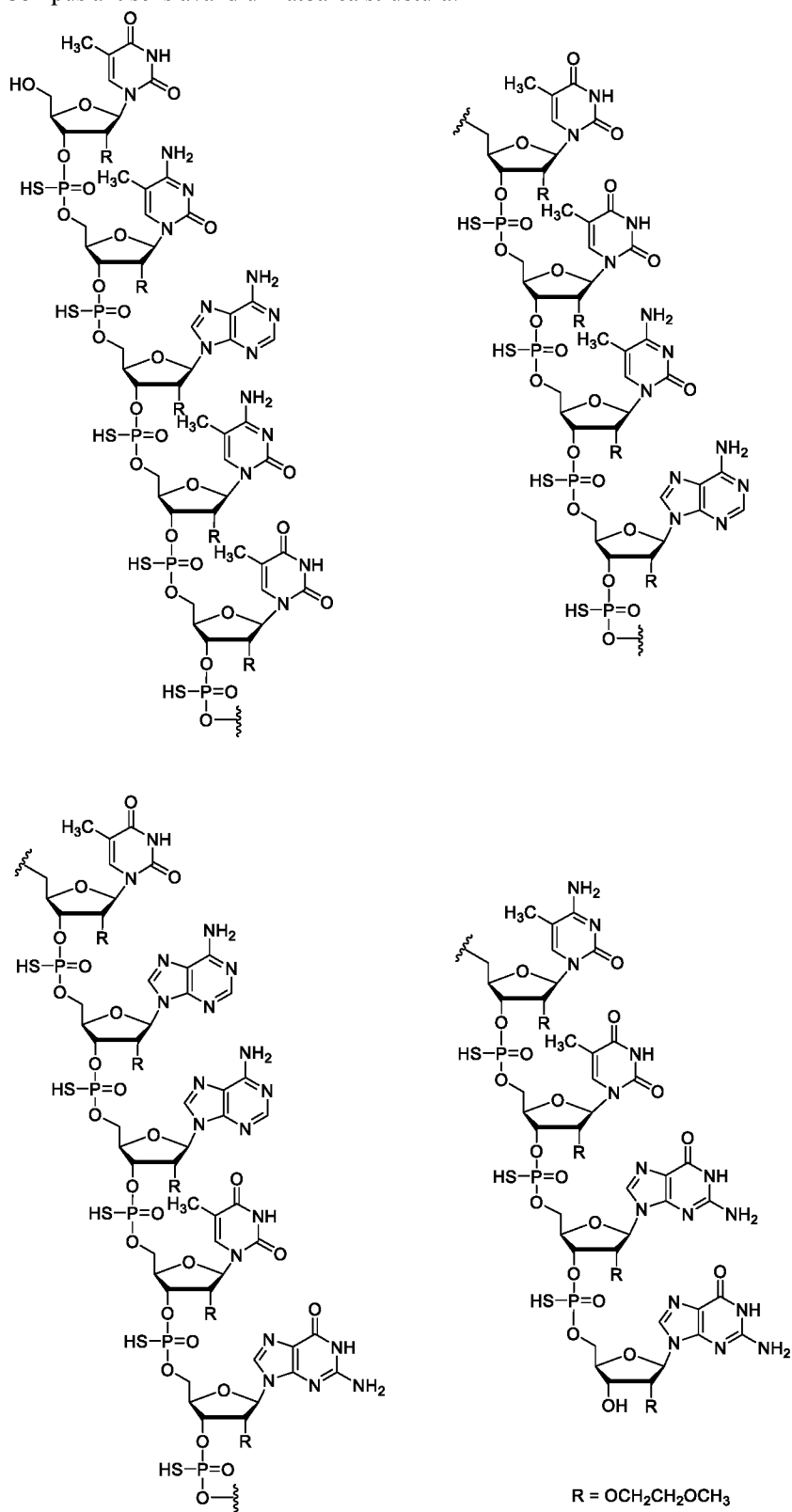
18

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- FINKEL RICHARD S ET AL: "Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study", THE LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 388, no. 10063, 7 December 2016 (2016-12-07), pages 3017-3026, XP029849269, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8
- WO-A1-2014/110291
- RICHARD S. FINKEL ET AL: "Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 377, no. 18, 2 November 2017 (2017-11-02), pages 1723-1732, XP055528610, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoal702752
- WO-A1-2016/040748
- DERENDORF H ET AL: "Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 16, no. 2, 1 February 1999 (1999-02-01), pages 176-185, XP002383973, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1011907920641
- C. CIFUENTES-DIAZ ET AL: "Neurofilament accumulation at the motor endplate and lack of axonal sprouting in a spinal muscular atrophy mouse model", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 11, no. 12, 1 June 2002 (2002-06-01), pages 1439-1447, XP055574986, DOI: 10.1093/hmg/11.12.1439

(57) Revendicări:

1. Compus antisens având următoarea structură:



sau o sare a acestuia pentru utilizare în tratarea atrofiei musculare spinale (SMA) la un subiect uman care are nevoie de aceasta, tratamentul cuprinzând administrarea a cel puțin două doze de încărcare din

compusul antisens sau o sare a acestuia intratecal la subiectul uman, în care cele cel puțin două doze de încărcare cuprind:

(i) o primă doză de încărcare din compusul antisens sau o sare a acestuia care este echivalentă cu 50 mg din compusul antisens; și

(ii) o a doua doză de încărcare din compusul antisens sau sarea acestuia care este echivalentă cu 50 mg din compusul antisens, administrată la 10 până la 20 de zile după administrarea primei doze de încărcare.

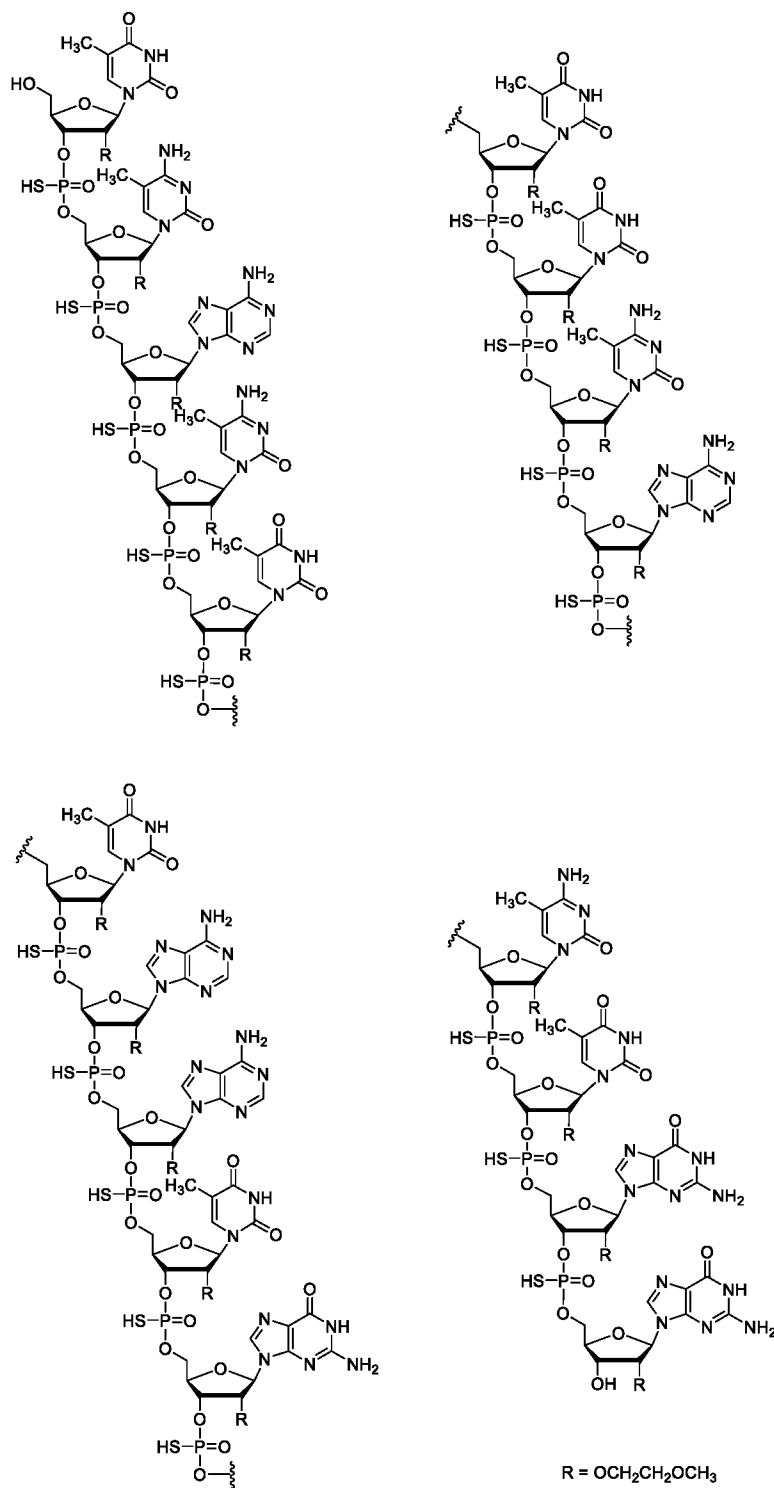
2. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform revendicării 1, tratamentul cuprinzând suplimentar administrarea intratecală la subiectul uman a cel puțin o doză de întreținere, în care respectiva cel puțin o doză de întreținere este echivalentă cu 28 mg din compusul antisens.

3. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform revendicării 1, tratamentul cuprinzând suplimentar administrarea intratecală la subiectul uman a unor doze de întreținere din compusul antisens sau sarea acestuia, începând cu aproximativ 4 luni după administrarea celei de-a doua doze de încărcare și continuând aproximativ o dată la 4 luni după aceea, în care fiecare doză de întreținere este echivalentă cu 28 mg din compusul antisens.

4. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform revendicării 1, tratamentul cuprinzând suplimentar administrarea intratecală la subiectul uman a unor doze de întreținere din compusul antisens sau sarea acestuia, începând cu 4 luni după administrarea celei de-a doua doze de încărcare și continuând o dată la 4 luni după aceea, în care fiecare doză de întreținere este echivalentă cu 28 mg din compusul antisens.

5. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 4, în care a doua doză de încărcare este administrată la 14 zile după administrarea primei doze de încărcare.

6. Compus antisens având următoarea structură:



sau o sare a acestuia pentru utilizare în tratarea atrofiei musculare spinale (SMA) la un subiect uman care are nevoie de aceasta,

în care subiectului uman i-au fost administrate anterior una sau mai multe doze din compusul antisens sau sarea acestuia, și în care respectivele una sau mai multe doze administrate anterior au fost echivalente cu 12 mg din compusul antisens, și

tratamentul cuprinde administrarea intratecală la subiectul uman de:

(i) o doză de încărcare din compusul antisens sau sarea acestuia care este echivalentă cu 50 mg din compusul antisens, administrată la aproximativ 4 luni după administrarea ultimei doze administrate anterior echivalentă cu 12 mg din compusul antisens; și

(ii) doze de întreținere din compusul antisens sau sarea acestuia, începând cu aproximativ la 4 luni după administrarea dozei de încărcare și continuând o dată la aproximativ 4 luni după aceea, în care fiecare doză de întreținere este echivalentă cu 28 mg din compusul antisens.

7. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform revendicării 6, la care subiectului uman i s-a administrat anterior cel puțin una, cel puțin două, cel puțin trei, cel puțin patru, cel puțin cinci sau una, două, trei, patru sau cinci doze din compusul antisens sau sarea acestuia, în care fiecare dintre dozele administrate anterior a fost echivalentă cu 12 mg din compusul antisens.

8. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform revendicării 6 sau 7, în care doza de încărcare din compusul antisens sau sarea acestuia este administrată la 4 luni după administrarea ultimei doze administrate anterior echivalentă cu 12 mg din compusul antisens.

9. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 6 la 8, în care dozele de întreținere din compusul antisens sau sarea acestuia sunt administrate începând cu 4 luni după administrarea dozei de încărcare și continuând o dată la 4 luni după aceea.

10. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform revendicării 6, la care subiectului uman i s-au administrat anterior cel puțin cinci doze din compusul antisens sau sarea acestuia, în care fiecare dintre respectivele cel puțin cinci doze anterior administrate a fost echivalentă cu 12 mg din compusul antisens.

11. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform revendicării 6, la care subiectului uman i s-au administrat anterior cel puțin patru doze din compusul antisens sau sarea acestuia, în care fiecare dintre respectivele cel puțin patru doze anterior administrate a fost echivalentă cu 12 mg din compusul antisens.

12. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform revendicării 6, la care subiectului uman i s-au administrat anterior patru doze din compusul antisens sau sarea acestuia, în care fiecare dintre dozele anterior administrate a fost echivalentă cu 12 mg din compusul antisens.

13. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform revendicării 6, la care subiectului uman i s-a administrat anterior o doză din compusul antisens sau sarea acestuia, în care doza anterior administrată a fost echivalentă cu 12 mg din compusul antisens.

14. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 13, în care subiectul uman are

- (i) SMA cu debut infantil (SMA de tip I);
- (ii) SMA cu debut mai târziu (SMA de tip II sau SMA de tip III); sau
- (iii) SMA cu debut la adult (SMA de tip IV).

15. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 13, la care subiectul uman este presimptomatic pentru SMA.

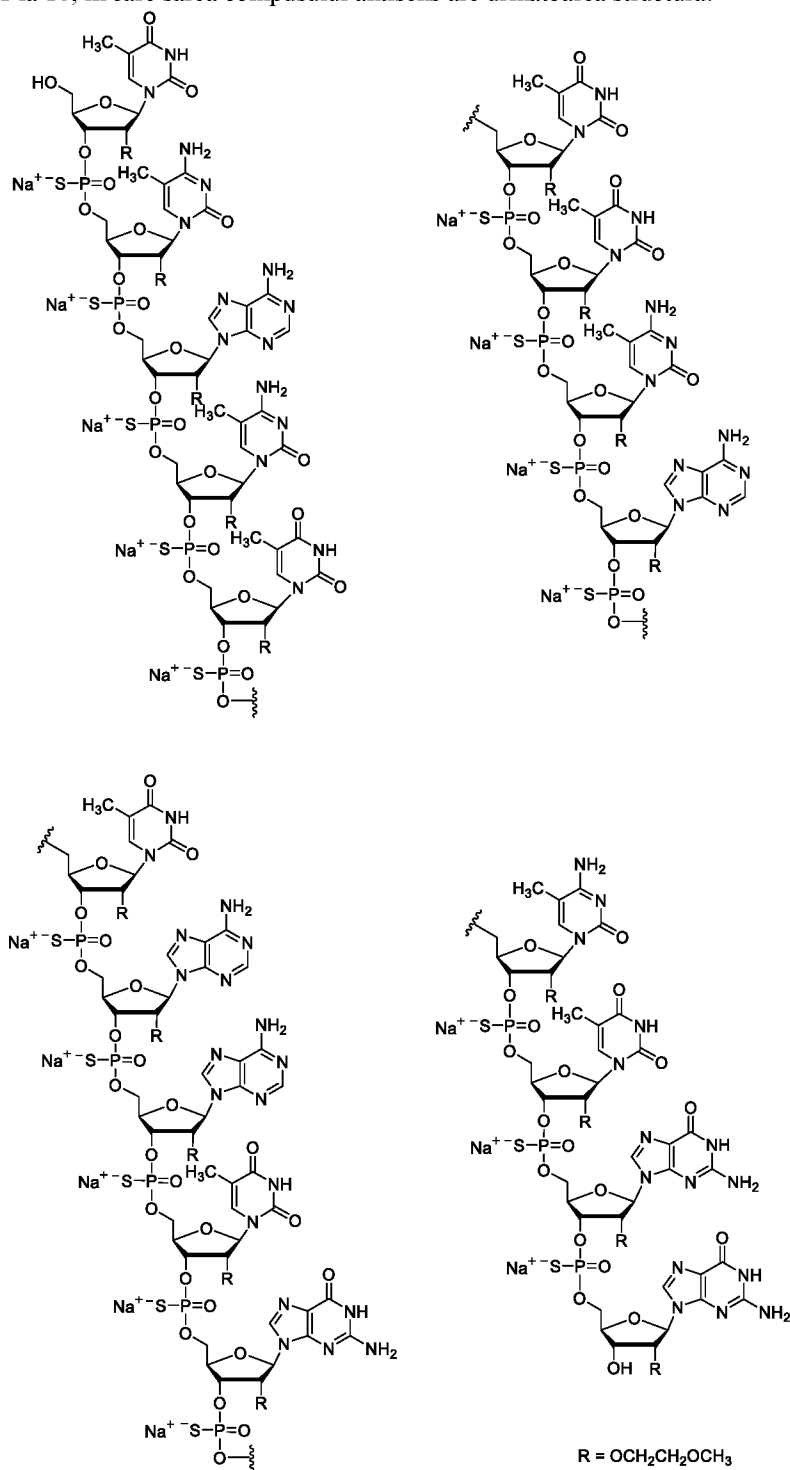
16. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 15, în care subiectului uman i se administrează compusul antisens sau sarea acestuia folosind un ac de anestezie spinală.

17. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 16, în care compusul antisens sau sarea acestuia este administrat(ă) într-un volum al injecției de 5,0 mL.

18. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 17, la care compusul antisens sau sarea acestuia este dizolvat(ă) în soluție salină tamponată cu fosfat (PBS) sau în lichid cefalorahidian artificial (aCSF).

19. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 18, în care sarea compusului antisens este o sare de sodiu.

20. Compus antisens sau sare a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 18, în care sarea compusului antisens are următoarea structură:



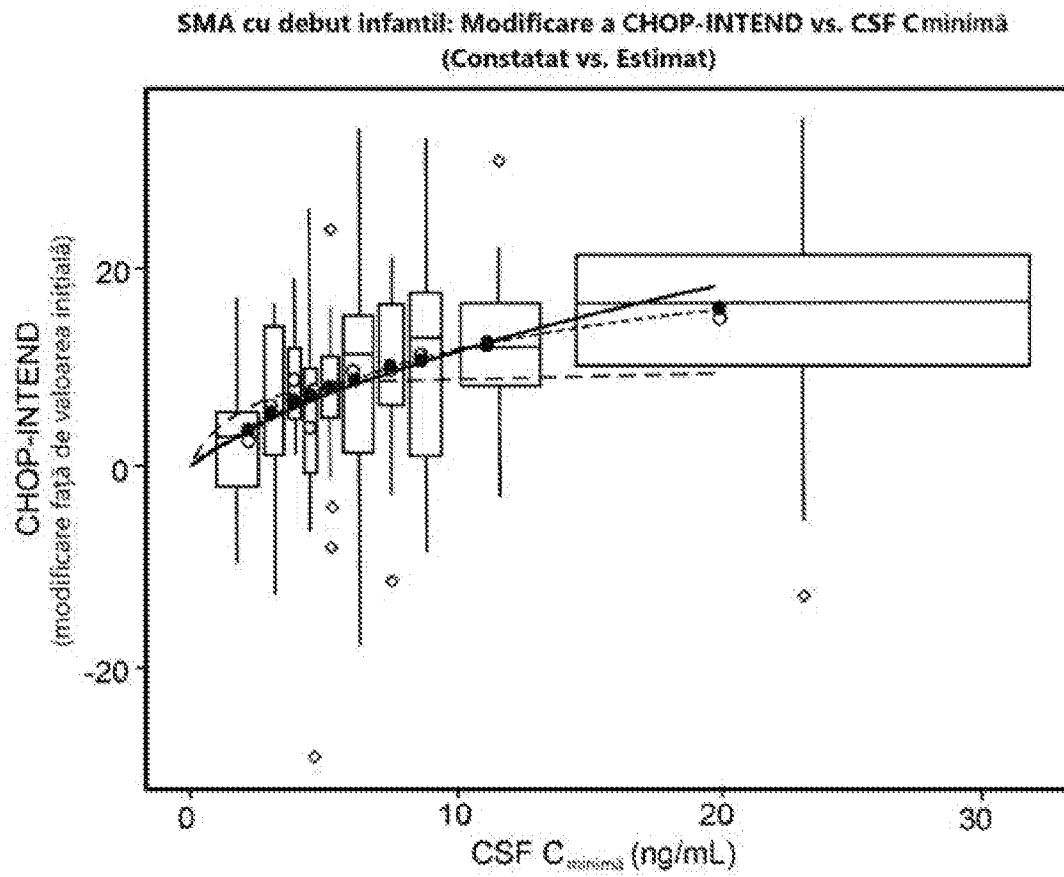


FIG. 1