



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-2062-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Marzo de 2019

Referencia: 1-0047-0000-010077-17-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010077-17-4 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial SPINRAZA, ingrediente farmacéutico activo NUSINERSEN, a los fines de su importación a la República Argentina.

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2° de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos, el artículo 9 la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor.”

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 3328 a 3342 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Química y Física, y Departamento de Farmacología), y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que las áreas técnicas informan que los estudios de farmacología clínica presentados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que asimismo, la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumple satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que en cuanto al Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por las áreas técnicas que procedieron a su evaluación.

Que la autorización de esta especialidad medicinal en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales está indicada.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las características especiales del IFA NUSINERSEN, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por el Decreto N° 1490/92, las prescripciones de la Ley N° 16.463 y la Disposición ANMAT N° 4622/12, se considera conveniente otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto SPINRAZA, y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente disposición.

Que a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo en los pacientes del país, la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. deberá presentar para la reinscripción los resultados del Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES).

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial SPINRAZA y nombre genérico NUSINERSEN, la que será importada a la República Argentina por BIOGEN ARGENTINA S.R.L.

ARTICULO 2°.- Acéptanse los textos de los proyectos de rótulo y envase, según consta en el GEDO N° IF-2019-12304201-APN-DERM#ANMAT; proyecto de prospecto para Profesionales según consta en el GEDO N° IF-2019-12303901-APN-DERM #ANMAT; Información para pacientes según consta en el GEDO N° IF-2019-12304052-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el REM.

ARTICULO 4°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de un (1) año, contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6°.- Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con SPINRAZA, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7°.- En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma, esta Administración podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8°.- Establécese que la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado, según lo señalado en el considerando de la presente. Los resultados deberán presentarse a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y al Programa de Registros Especiales.

ARTICULO 9°.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10°.- Incorpórese el producto SPINRAZA de la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11°.- Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12°.- Regístrese. Inscribese en el Registro de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega del rótulo, prospecto, información para el paciente y su Certificado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

**DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICION ANMAT NRO.**

Nombre comercial: SPINRAZA.

Nombre/s genérico/s: NUSINERSEN.

Nombre o razón social: BIOGEN ARGENTINA S.R.L

Lugar/es elaborador/es: FABRICANTE: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH& CO. KG EISENBAHNSTRASSE 2-4 LANGENARGEN, ALEMANIA Y PATHEON ITALIA S.P.A. 2° TRAV. SX. VIA MOROLENSE, 5 FERENTINO, ITALIA. EMPAQUE SECUNDARIO: BIOGEN (DENMARK) MANUFACTURING APS - BIOGEN ALLE 1 HILLEROD, DINAMARCA Y ARVATO DISTRIBUTION GMBH - GOTTLIEB-DAIMLER-STRASSE 1, HARSEWINKEL, ALEMANIA.

País de Origen: ESTADOS UNIDOS

País de procedencia: REINO UNIDO

País de Consumo: ESTADOS UNIDOS

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRATECAL

Nombre comercial: SPINRAZA

Clasificación ATC: M09AX07

Indicación/es autorizada/s: PARA EL TRATAMIENTO DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME) ASOCIADA CON EL GEN SMN1 UBICADO EN EL CROMOSOMA 5Q. AME TIPO I, II Y IIIA; PREVIO DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD MEDIANTE UN ESTUDIO GENETICO PREVIO.

Concentración/es: 12 MG / 5 ML.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: CADA VIAL DE 5 ML CONTIENE NUSINERSEN SÓDICO EQUIVALENTE A 12 MG DE NUSINERSEN. CADA ML CONTIENE 2,4 MG DE NUSINERSEN.

IFA: NUSINERSEN.

Excipientes: CONTENIDO DE LIQUIDO ESPINAL CEREBRAL ARTIFICIAL POR 1 ML; DIHIDROGENOFOSFATO DE SODIO DIHIDRATO 0,05 MG, FOSFATO DE DISODIO 0,10 MG, CLORURO DE SODIO 8,77 MG, CLORURO DE POTASIO 0,22 MG, CLORURO DE CALCIO DIHIDRATADO 0,21 MG, CLORURO DE MAGNESIO HEXAHIDRATADO 0,16 MG, HIDRÓXIDO DE SODIO (PARA AJUSTES DEL PH) ÁCIDO CLOHÍDRICO (PARA AJUSTES DEL PH) Y AGUA PARA INYECCIÓN .

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: INYECCIÓN INTRATECAL.

Envase/s Primario/s: 5 ML EN UN VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE CAUCHO DE BROMOBUTILO Y UN TAPON DE ALUMINIO SOBRE SELLADO Y PLASTICO.

Contenido por unidad de venta: UN VIAL DE 5 ML

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA ENTRE 2°C Y 8°C. NO CONGELAR. MANTENER EL VIAL EN SU ESTUCHE EXTERNO A FIN DE PROTEGERLO DE LA LUZ.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) asociada con el gen smn1 ubicado en el cromosoma 5q. AME TIPO I, II y IIIA; previo diagnóstico de la enfermedad mediante un estudio genético previo.

Expte: 1-0047-0000-010077-17-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.03.01 16:28:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CERT 307151-17504
Date: 2019.03.01 16:28:30 -0300



PROYECTO DE RÓTULO

SPINRAZA

NUSINERSEN 12 mg

SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRATECAL

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial de 5 ml contiene nusinersen sódico equivalente a 12 mg de nusinersen.
Cada ml contiene 2,4 mg de nusinersen.

Excipientes: Contenido de líquido espinal cerebral artificial por 1 ml; Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (0,05 mg), Fosfato de disodio (0,10 mg), Cloruro de sodio (8,77 mg), Cloruro de potasio (0,22 mg), Cloruro de calcio dihidratado (0,21 mg), Cloruro de magnesio hexahidratado (0,16 mg), Hidróxido de Sodio (para ajuste del pH) Ácido clorhídrico (para ajuste del pH) Agua para inyección.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

Solución de un solo uso para inyección intratecal que contiene 5 ml de una solución transparente e incolora de Nusinersen de 2,4 mg/ml.
Tamaño del envase: un vial por caja.
5 ml en un vial de Tipo I con tapón de caucho de bromobutilo y un tapón de aluminio sobre sellado y plástico.

CONSERVACIÓN

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Mantener el vial en su estuche externo a fin de protegerlo de la luz

Si no es posible conservarlo en la heladera, Spinraza se puede conservar en su caja original, protegido de la luz en o por debajo de 30°C por hasta 14 días.

Antes de la administración, los viales de SPINRAZA sin abrir se pueden sacar y volver a meter en la heladera en caso necesario. Si se saca de la caja original, el tiempo total combinado de refrigeración y embalaje secundario no debe exceder 30 horas, a una temperatura que no exceda los 25°C

MANTÉNGASE FUERA DE LA VISTA Y ALCANCE DE LOS NIÑOS.

IF-2019-12304201-APN-DERM#ANMAT



MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado no.:

FABRICADO POR:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Eisenbahnstrasse 2-4, Langenargen, Baden-Wurtemberg, 88085, Alemania

Patheon Italia S.p.A., 2 Trav. SX. Via Morolense, 5, Ferentino 03013, Italia

EMPAQUE (SECUNDARIO) POR:

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

Arvato Distribution GmbH, Gottlieb-Daimler-Strasse 1, Harsewinkel, Nordrhein-Westfalen, 33428, Alemania.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

BIOGEN ARGENTINA S.R.L. - Av. Del Libertador 352 Piso 7 - (B1638BHF) - Vicente López - Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castañares N° 3222 - (C1407IHS) - CABA.

Director Técnico: Ma. Natalia Riesco Murua - Farmacéutico.

IF-2019-12304201-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-12304201-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Febrero de 2019

Referencia: I-47-10077-17-6 SPINRAZA - PROYECTO DE ROTULO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CLUT 30715117564
Date: 2019.02.28 15:15:56 -0300

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CLUT 307151 17564
Date: 2019.02.28 15:15:57 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO

SPINRAZA

NUSINERSEN 12 mg

SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRATECAL

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial de 5 ml contiene nusinersen sódico equivalente a 12 mg de nusinersen.
Cada ml contiene 2,4 mg de nusinersen.

Excipientes: Contenido de líquido espinal cerebral artificial por 1 ml; Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (0,05 mg), Fosfato de disodio (0,10 mg), Cloruro de sodio (8,77 mg), Cloruro de potasio (0,22 mg), Cloruro de calcio dihidratado (0,21 mg), Cloruro de magnesio hexahidratado (0,16 mg), Hidróxido de Sodio (para ajuste del pH) Ácido clorhídrico (para ajuste del pH) Agua para inyección.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

SPINRAZA es de un grupo de medicamentos llamados oligonucleótidos antisentido (OAS)

INDICACIONES TERAPEÚTICAS

Spinraza está indicado para el tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME) asociada con el gen SMN1 ubicado en el cromosoma 5q. AME Tipo I, II y IIIA; previo diagnóstico de la enfermedad mediante un estudio genético previo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Grupo farmacoterapéutico: Otras drogas para trastornos del sistema musculo esquelético, código ATC: M09AX07

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

El tratamiento con Spinraza únicamente debe iniciarlo un médico con experiencia en el manejo de la atrofia muscular espinal (AME).

La decisión de tratar a un paciente se debe basar en una evaluación individualizada realizada por un experto que valore para ese paciente los beneficios esperados frente a los posibles riesgos del tratamiento con Spinraza.

Los pacientes con hipotonía profunda e insuficiencia respiratoria al nacer, en los que no se ha estudiado Spinraza, puede que no presenten un beneficio clínicamente significativo debido a la deficiencia grave de proteína de supervivencia de la neurona motora (SNM).

Posología

Spinraza es para uso intratecal por punción lumbar.

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

IF-2019-12303901-APN-DERM#ANMAT

El tratamiento con SPINRAZA se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico con 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.

Recomendaciones para iniciar el tratamiento:

Confirmación del diagnóstico:

- Test genético de delección, mutación homocigótica o heterocigótica compuesta del gen AME homocigota SMN1 5q.
- El lugar de tratamiento debe estar en una condición reconocida de poseer todos los recursos necesarios para el tratamiento seguro del paciente.
- Debe seguirse siempre el consenso de cuidado estándar para estos pacientes.
- El paciente no debe requerir ventilación invasiva permanente por más de 16 horas diarias.
- Los pacientes deben ser monitoreados para prevenir infecciones graves relacionadas con el procedimiento de administración.
- No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con AME tipo O porque es una categoría especial debido a su extrema gravedad, en la cual no se observó mejoría.

Duración del tratamiento

La información sobre la eficacia a largo plazo de este medicamento no está disponible.

La necesidad de continuación de la terapia debe revisarse periódicamente y considerarse de forma individual según la presentación clínica y la respuesta del paciente a la terapia.

Omisión o retraso de la dosis

Si se retrasa o se olvida una dosis de carga, se debe administrar SPINRAZA lo antes posible, dejando al menos 14 días entre dosis, y continuar la dosificación a la frecuencia prescrita.

Si se demora o se olvida una dosis de mantenimiento, Spinraza debe administrarse lo antes posible y la dosificación continuará cada 4 meses.

Población Especial

Insuficiencia Renal

No se ha estudiado el uso de Spinraza en pacientes con insuficiencia renal. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal y se debe supervisar a estos pacientes de forma estrecha.

Insuficiencia Hepática

No se ha estudiado el uso de Spinraza en pacientes con insuficiencia hepática. Spinraza no se metaboliza a través del sistema enzimático del citocromo P450 en el hígado; por lo tanto, es poco probable que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacocinéticas").

Método de administración

El tratamiento debe ser administrado por profesionales de la salud con experiencia en la realización de punciones lumbares.

IF-2019-12303901-APN-DERM#ANMAT

Spinraza se administra como una inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos, usando una aguja de anestesia raquídea. La inyección no se debe administrar en áreas de la piel donde haya signos de infección o inflamación. Se recomienda que el volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR), equivalente al volumen de Spinraza inyectable, se retire antes de la administración de Spinraza.

Se puede requerir sedación para administrar Spinraza, según lo indique la condición clínica del paciente. Puede considerarse que la ecografía (u otras técnicas de imagen) guía la administración intratecal de Spinraza, particularmente en pacientes más jóvenes y en pacientes con escoliosis. Se debe usar una técnica aséptica al preparar y administrar Spinraza; vea las instrucciones de uso en la sección "Precauciones especiales para desecho y otras manipulaciones".

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO

Procedimiento de punción lumbar

Existe un riesgo de presentar reacciones adversas como consecuencia del procedimiento de punción lumbar (p.ej., cefalea, dolor de espalda y vómitos; ver sección Reacciones Adversas). Se pueden observar posibles dificultades con esta vía de administración en pacientes muy jóvenes y en pacientes con escoliosis. A discreción del médico, se puede considerar el uso de ecografía u otras técnicas de imagen para guiar la administración intratecal de Spinraza.

Trombocitopenia y anomalías en la coagulación

Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia grave aguda, tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea o intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de sangre para controlar los niveles de plaquetas y la coagulación antes de la administración de Spinraza.

Toxicidad Renal

Se ha observado toxicidad renal tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea e intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de orina para controlar los niveles de proteína en orina (preferiblemente en la primera orina de la mañana). En caso de proteinuria persistente, se debe considerar la realización de evaluaciones adicionales.

Hidrocefalia

Se han recibido reportes comunicando hidrocefalia no relacionada con meningitis o sangrado en pacientes tratados con nusinersen luego de su comercialización. Algunos pacientes fueron implantados con una derivación ventrículo-peritoneal. En pacientes con estado de conciencia disminuida se deberá considerar la evaluación de una posible hidrocefalia. Los beneficios y riesgos del tratamiento con nusinersen en pacientes con derivación ventrículo-peritoneal se

desconocen en el presente y el mantenimiento del tratamiento debe considerarse cuidadosamente.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios clínicos de las interacciones con otros medicamentos. Los estudios *in vitro* indicaron que nusinersen no induce ni inhibe el metabolismo mediado por CYP450.

Los estudios *in vitro* indican que la probabilidad de interacciones con nusinersen debido a la competición por la unión a proteínas plasmáticas, o debido a la competición con los transportadores de los mismos es baja.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay una cantidad limitada de datos del uso de nusinersen en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver "datos de seguridad preclínicos"). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Spinraza durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si nusinersen / metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En estudios de toxicidad en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina (ver "datos de seguridad preclínicos").

No hay datos disponibles sobre los posibles efectos sobre la fertilidad en humanos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MÁQUINAS

Spinraza no posee o es prácticamente nula su influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales.

Mutagénesis

Spinraza no demostró evidencia de genotoxicidad.

Toxicidad para la reproducción

Se realizaron estudios de toxicidad reproductiva usando la administración subcutánea de nusinersen en ratones y conejos. No se observó ningún impacto en la fertilidad masculina o femenina, desarrollo fetal embrionario o desarrollo pre/post natal.

Toxicología

En estudios de toxicidad de dosis repetidas (14 semanas y 53 semanas) de administración intratecal a monos cynomolgus jóvenes, nusinersen fue bien tolerado. La excepción fue un déficit agudo transitorio en los reflejos espinales inferiores que ocurrieron en los niveles de dosis más altos en cada estudio (3 ó 4 mg por dosis, equivalente a 30 ó 40 mg por dosis intratecal en pacientes). Estos efectos se observaron varias horas después de la dosis y generalmente se resolvieron en 48 horas.

En el estudio de dosificación intratecal de 53 semanas en monos cynomolgus no se observaron efectos de toxicidad en niveles hasta 14 veces la dosis de mantenimiento clínico anual recomendada.

EFFECTOS NO DESEADOS

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Spinraza se basó en dos estudios clínicos de fase 3 en lactantes (CS3B) y niños (CS4) con AME y en estudios abiertos que incluyeron lactantes presintomáticos genéticamente diagnosticados con AME y lactantes y niños con AME. De los 260 pacientes que recibieron Spinraza durante un tiempo de hasta 4 años, 154 pacientes recibieron el tratamiento durante al menos 1 año.

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los siguientes datos de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al procedimiento de punción lumbar notificadas en el estudio CS4 (AME de inicio más tardío) con una incidencia al menos un 5% mayor en los pacientes tratados con Spinraza que con el control simulado.

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Término Preferente de MedDRA	Categoría de Frecuencia, n=84
Trastornos del Sistema nervioso	Cefalea *	Muy Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómitos *	Muy Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda *	Muy Frecuentes

* Acontecimientos adversos considerados relacionados con el procedimiento de punción lumbar. Estos acontecimientos se pueden considerar manifestaciones del síndrome post punción lumbar.

Tabla 2: Eventos adversos reportados en CS3B con una incidencia de al menos 5% más alta en pacientes tratados con Spinraza que con control simulado

MeDRA Clase por Sistema de Órgano	Término preferido MeDRA	<Marca registrada> n=80	Control simulado n=41	<Marca registrada> categoría de frecuencia [^]	
				Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥1/100- <1/10)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	24 (30%)	9(22%)	Muy frecuente	
	Neumonía	23 (29%)	7(17%)	Muy frecuente	
	Nasofaringitis	15 (19%)	4(10%)	Muy frecuente	
	Infección del tracto respiratorio	9 (11%)	2(5%)	Muy frecuente	
	Infección del tracto urinario	7(9%)	0(0%)		Frecuente
	Bronquitis	6 (8%)	1(2%)		Frecuente
	Congestión del tracto respiratorio superior	6 (8%)	1(2%)		Frecuente
	Bronquitis viral	5(6%)	0(0%)		Frecuente
	influenza	5(6%)	0(0%)		Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Constipación	28 (35%)	9(22%)	Muy frecuente	
Trastornos Gastrointestinales	Dentición	14 (18%)	3(7%)	Muy frecuente	

[^]Categoría de frecuencia basada en los eventos adversos tratados por Spinraza

*Eventos adversos comunicados verbalmente, tales como los que ocurren comúnmente en un entorno del procedimiento de punción lumbar, no se pudo evaluar debido a la población infantil de pacientes

Experiencia post-comercialización

Se han identificado reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Spinraza. Entre los pacientes tratados con Spinraza, se ha observado infección grave, como la meningitis. Debido a la punción lumbar. También se ha comunicado eventos de hidrocefalia. La frecuencia de estas reacciones no se conoce, ya que se han informado en un esquema posterior a la comercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han observado reacciones adversas asociadas a la administración de Spinraza mediante punción lumbar. La mayoría de estas reacciones se notifican dentro de las 72 horas siguientes

IF-2019-12303901-APN-DERM#ANMAT

al procedimiento. La incidencia y la gravedad de estos eventos fueron coherentes con los eventos esperados con la punción lumbar. En los ensayos clínicos de Spinraza no se han observado complicaciones graves de la punción lumbar, como infecciones graves.

Algunos acontecimientos adversos frecuentemente asociados a la punción lumbar (p.ej., cefalea y dolor de espalda) no se pudieron evaluar en la población lactante expuesta a Spinraza debido a la limitada comunicación propia de ese grupo de edad.

Inmunogenicidad

Se determinó la respuesta inmunogénica a nusinersén en 229 pacientes con muestras de plasma basales y post basales evaluadas para anticuerpos antimedicamentos (ADA). En general, la incidencia de anticuerpos antimedicamentos fue baja. Con 13 pacientes (6%) desarrollaron anticuerpos antimedicamento durante el tratamiento, de los cuales 2 casos fueron transitorios, y 5 se consideraron persistentes y 6 no se confirmaron. No hubo ningún efecto evidente del desarrollo de anticuerpos antimedicamento en la respuesta clínica, en los eventos adversos o en el perfil farmacocinético de nusinersén.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/ riesgo del medicamento.

En caso de inconveniente con el producto, puede completar el archivo ubicado en el sitio web de ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar directamente a ANMAT responde al 0800-333-1234

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

Nusinersén es un oligonucleótido antisentido (ASO) que aumenta la proporción de inclusión del exón 7 en neuronas motoras de supervivencia 2 (SMN2) transcritos de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) uniéndose a un sitio de amortiguamiento de empalme intrónico (ISS-N1) encontrado en el intrón 7 del SMN2 ácido ribonucleico pre-mensajero (pre-ARNm). Al unirse, el ASO desplaza los factores de empalme, que normalmente suprimen el empalme. El desplazamiento de estos factores conduce a la retención del exón 7 en el ARNm de SMN2 y, por lo tanto, cuando se produce el ARNm de SMN2, puede traducirse en la proteína SMN funcional de longitud completa.

AME es una enfermedad neuromuscular progresiva resultante de mutaciones en el cromosoma 5q en el gen SMN1. Un segundo gen SMN2, ubicado cerca de SMN1, es responsable de una pequeña cantidad de producción de proteína SMN. AME es un espectro clínico de enfermedad con gravedad de la enfermedad vinculada a un menor número de copias del gen SMN2 y una edad más temprana de inicio de los síntomas

Propiedades Farmacocinética

La farmacocinética de dosis única y múltiple de nusinersén, administrada vía inyección intratecal, se determinó en pacientes pediátricos diagnosticados con AME.

Absorción

La inyección intratecal de nusinersen en el líquido cefalorraquídeo (LCR) permite la disponibilidad total de nusinersen para su distribución desde el LCR hasta los tejidos diana del sistema nervioso central (SNC).

Las concentraciones medias de nusinersen en LCR se acumularon aproximadamente 1,4 a 3 veces tras múltiples dosis de carga y mantenimiento, y alcanzaron el estado estacionario en el plazo de 24 meses aproximadamente. Después de la administración intratecal, las concentraciones plasmáticas de nusinersen fueron relativamente bajas en comparación con la concentración mínima de LCR.

La mediana de los valores plasmáticos del T_{máx} osciló entre 1,7 y 6,0 horas. Los valores plasmáticos medios del C_{máx} y del AUC aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis evaluado. No se observó ninguna acumulación en las medidas de exposición plasmática (C_{máx} y AUC) tras dosis múltiples.

Distribución

Los datos de las autopsias de los pacientes (n = 3) muestran que nusinersen administrado por vía intratecal se distribuye ampliamente en el SNC, alcanzando niveles terapéuticos en los tejidos diana de la médula espinal. Asimismo, se demostró la presencia de nusinersen en las neuronas y otros tipos de células de la médula espinal y del cerebro, así como en tejidos periféricos como el músculo esquelético, el hígado y el riñón.

Biotransformación

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

Eliminación

Se estima que la vida media de eliminación terminal en el LCR es de 135 a 177 días. Se espera que la vía de eliminación principal de nusinersen y de sus metabolitos sea mediante la excreción urinaria.

Interacciones

Los estudios *in vitro* indicaron que nusinersen no induce ni inhibe el metabolismo oxidativo mediado por CYP450 y, por lo tanto, no debe interferir con otros medicamentos que utilizan estas vías metabólicas. Nusinersen no es un sustrato ni un inhibidor de los transportadores humanos BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 o BSEP.

Características en poblaciones específicas de pacientes

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de nusinersen en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se pudo evaluar de forma exhaustiva el efecto de la insuficiencia renal o hepática como co-variables en el modelo de farmacocinética poblacional debido a los pocos pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente relevante. Los análisis de farmacocinética poblacional no revelaron ninguna correlación aparente entre los marcadores de bioquímica clínica hepática y renal y la variabilidad entre sujetos.

Género

La mayoría de los pacientes estudiados eran caucásicos. El análisis farmacocinético de la población muestra que el género no afecta la farmacocinética de nusinersén.

RESULTADOS DE EFICACIA CLÍNICA

Pacientes sintomáticos

Inicio en la infancia

CS3B (ENDEAR) fue un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y con control simulado, realizado en 121 lactantes sintomáticos de ≤ 7 meses de edad, diagnosticados con AME (inicio de los síntomas antes de los 6 meses de edad). CS3B fue diseñado para evaluar el efecto de Spinraza en la función motora y la supervivencia. Los pacientes fueron asignados al azar 2: 1 a Spinraza (según el régimen de dosificación aprobado) o control simulado, con una duración del tratamiento que varió de 6 a 442 días.

La mediana de edad de aparición de los signos y síntomas clínicos de la AME fue de 6,5 semanas y 8 semanas para los pacientes tratados con SPINRAZA versus pacientes con control simulado respectivamente, con 99% de los pacientes que tenían 2 copias del gen SMN2 y, por lo tanto, con mayor probabilidad de desarrollar AME Tipo I. La mediana de edad en que los pacientes recibieron su primera dosis fue de 164,5 días para los pacientes tratados y 205 días para el control simulado. Las características basales de la enfermedad fueron similares en los pacientes tratados con Spinraza y control simulado, excepto que los pacientes tratados con Spinraza al inicio tenían un porcentaje mayor en comparación con los pacientes con control simulado de respiración paradójica (89% vs 66%), neumonía o síntomas respiratorios (35% vs 22%), dificultades para tragar o alimentar (51% vs 29%) y necesidad de soporte respiratorio (26% vs 15%).

En el análisis final, un mayor porcentaje estadísticamente significativo de pacientes logró la definición de un motor de respuesta hito en el grupo de Spinraza (51%) en comparación con el grupo de control simulado (0%) ($p < 0,0001$). Tiempo de fallecimiento o ventilación permanente (≥ 16 horas de ventilación / día de manera continua durante > 21 días en ausencia de un evento reversible agudo o traqueotomía) se evaluó como criterio de valoración primario. Efectos estadísticamente significativos sobre la supervivencia libre de eventos, la supervivencia general, la proporción de pacientes que lograron la definición de un motor de respuesta crítica y el porcentaje de pacientes con al menos una mejora de 4 puntos desde el inicio en Children's Hospital of Philadelphia Prueba Infantil para Enfermedad Neuromuscular (CHOP INTEND) se observaron puntuaciones en pacientes en el grupo de Spinraza en comparación con los del grupo de control simulado (Tabla 3).

En el grupo de eficacia, 18 (25%) pacientes en el grupo de SPINRAZA y 12 (32%) pacientes en el grupo con control simulado requirieron ventilación permanente. De estos pacientes, 6 (33%) en el grupo SPINRAZA y 0 (0%) en el grupo con control simulado cumplieron con los criterios definidos por el protocolo para un respondedor de hitos motores.

Tabla 3: Variables principal y secundaria en el análisis final –Estudio CS3B

Parámetro de Eficacia	Pacientes tratados con SPINRAZA	Pacientes tratados con el control simulado
Supervivencia		

Supervivencia sin acontecimientos²		
Número de pacientes que murió o recibió ventilación permanente	31 (39%)	28 (68%)
Razón de riesgos (CI 95%)	0,53 (0,32 -0,89)	
Valor-p ⁶	p = 0,0046	
Supervivencia global²		
Número de pacientes que murió	13 (16%)	16 (39%)
Razón de riesgos (CI 95%)	0,37 (0,18 - 0,77)	
Valor-p ⁶	p=0.0041	
Función Motora		
Hitos Motores³		
Proporción que cumplió los criterios predefinidos de respondedor de hitos motores (HINE sección 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ P<0.0001	0 (0%)
Proporción el Día 183	41%	5%
Proporción el Día 302	45%	0%
Proporción el Día 394	54%	0%
Proporción con mejoría en la puntuación total de hitos motores	49 (67%)	5 (14%)
Proporción con empeoramiento en la puntuación total de hitos motores	1 (1%)	8 (22%)
CHOP-INTEND³		
Proporción que alcanzó una mejoría de 4 puntos	52 (71%) P<0.0001	1 (3%)
Proporción que alcanzó un empeoramiento de 4 puntos	2 (3%)	17 (46%)
Proporción con alguna mejoría	53 (73%)	1 (3%)
Proporción con algún empeoramiento	5 (7%)	18 (49%)

1 CS3B se detuvo después de un análisis estadístico positivo en el punto final primario en el análisis interino (estadísticamente significativamente mayor porcentaje de pacientes logró la definición de un motor de respuesta hito en el grupo de Spinraza (41%) en comparación con el grupo de control simulado (0%), p < 0.0001).

2 En el análisis final, se evaluaron la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global utilizando la población de intención de tratar (ITT Spinraza n = 80; control simulado n = 41).

3 En el análisis final, CHOP-INTEND y los análisis de hitos motores se realizaron utilizando el Grupo de Eficacia (SPINRAZA n = 73,

IF-2019-12303901-APN-DERM#ANMAT

control simulado n = 37).

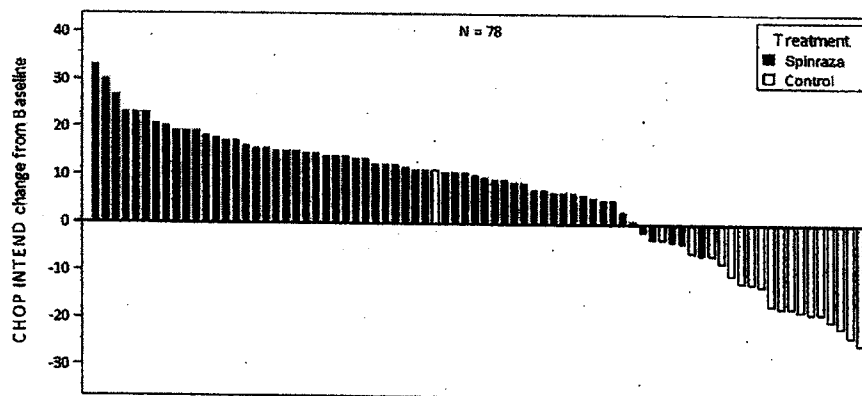
4 Se evaluó en la última visita del estudio realizada Día 183, Día 302 y Día 394

5 De acuerdo con la sección 2 de HINE: ≥ 2 puntos de mejoría [o puntuación máxima] en la capacidad de patear, $0 \geq 1$ punto de mejoría en los hitos motores de control de la cabeza, rodar, sentarse, gatear, ponerse de pie o caminar, y más categorías de hitos motores con mejoría que con empeoramiento definido como un respondedor para este análisis primario.

6 Basado en la prueba de log-rank estratificada por la duración de la enfermedad.

El grado de mejora en CHOP INTEND se muestra en la Figura 1 (cambio desde la puntuación inicial para cada sujeto).

Figura 1: Cambio en CHOP INTEND desde el valor basal hasta la última visita del estudio realizada el día 183, día 302 y día 394- Estudio ENDEAR/CS3B (grupo de eficacia, ES)



Note 1: Shortest bars at 0 line indicate 0 value.

Note 2: Out of the 110 patients in the efficacy set, 29 died (13 (18%) for Spinraza and 16 (43%) for Control) and 3 withdrew for reason other than death (2 (3%) for Spinraza and 1 (3%) for Control) and were therefore not included in this analysis of the ES.

Estos resultados son respaldados por un estudio abierto de fase 2 en pacientes sintomáticos diagnosticados con AME (CS3A). La mediana de edad de inicio de los signos y síntomas clínicos fue de 56 días y los pacientes tenían 2 copias del gen SMN2 (n = 17) o 3 copias del gen SMN2 (n = 2) (número de copias del gen SMN2 desconocido para 1 paciente). Los pacientes en este estudio fueron considerados más propensos a desarrollar AME tipo I. La mediana de edad en la primera dosis fue de 162 días.

En el momento del análisis intermedio planeado, los pacientes en el estudio tenían una mediana de tiempo en el estudio de 670 días. El punto final primario fue la proporción de pacientes con mejoría en una o más categorías de hitos motores (de acuerdo con la sección 2 de HINE: aumento ≥ 2 puntos [o puntuación máxima] en la capacidad de dar patadas o agarrar voluntariamente o aumento ≥ 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar). En este momento, 13 de los 20 pacientes (65%) habían cumplido con la variable principal con una mejoría sostenida en la media de logros de hitos motores con el tiempo. Se observó una mejoría sostenida en la puntuación media en CHOP INTEND desde el valor basal hasta el día 694 (cambio medio 16,90). De forma global, 11 de los 20 pacientes (55%) cumplieron la variable de un aumento ≥ 4 puntos en la puntuación total en CHOP INTEND en el momento de su última visita del estudio antes del punto de corte de los datos.

Aparición tardía

CS4 (CHERISH) es un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y con control simulado realizado en 126 niños sintomáticos con AME de inicio más tardío (inicio de los síntomas después de los 6 meses de edad). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir Spinraza (dosificado con 3 dosis de carga y dosis de mantenimiento cada 6 meses) o el control simulado durante un período de tratamiento de 324 a 482 días.

La mediana de edad en el momento de la selección era de 3 años, y la mediana de edad cuando aparecieron los signos y síntomas clínicos de AME era de 11 meses. La mayoría de los pacientes (88%) tiene 3 copias del gen SMN2 (el 8% tenía 2 copias, el 2% tenía 4 copias y el 2% tenía un número de copias desconocido). En el valor basal, los pacientes tuvieron una puntuación en la escala funcional motora expandida Hammersmith (por sus siglas en inglés HFMSE) media de 21.6, y una revisión del módulo de miembro superior (por sus siglas en inglés RULM) media de 19,1, todos lograron sentarse de forma independiente, y ningún paciente logró caminar de forma independiente. Se consideró que los pacientes en este estudio tenían mayor probabilidad de desarrollar AME de tipo II o III.

Las características basales de la enfermedad eran, en general, similares, a excepción de un desequilibrio en la proporción de pacientes que en algún momento había logrado ponerse de pie sin ayuda (el 13% de los pacientes en el grupo de Spinraza y 29% del grupo de control simulado) o de andar con ayuda (el 24% de los pacientes en el grupo de Spinraza y 33% del grupo de control simulado).

En el análisis final, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de HFMSE desde el inicio hasta el mes 15 en el grupo de Spinraza en comparación con el grupo de control simulado (Tabla 3, Figura 2). La variable principal evaluada en el análisis intermedio fue el cambio desde el valor basal hasta el mes 15 en HFMSE. El análisis se realizó en la población por ITT (SPINRAZA: n = 84, control simulado: n = 42) y Los datos de HFMSE post-basales de los pacientes que no habían realizado la visita del Mes 15 se imputaron utilizando el método de imputación múltiple.

Un análisis del subgrupo de pacientes en la población por ITT que habían observado valores en el Mes 15 demostró resultados coherentes, estadísticamente significativos. De los pacientes con valores observados en el Mes 15, una mayor proporción de pacientes tratados con SPINRAZA tuvieron mejoría (73% vs 41%, respectivamente) y una menor proporción con empeoramiento (23% vs 44%, respectivamente) en las puntuaciones totales en HFMSE en comparación con control simulado. Los criterios de valoración secundarios, incluidas las medidas funcionales y el logro del hito motor de la QMS, se evaluaron estadísticamente de manera formal y se describen en la Tabla 4.

La iniciación del tratamiento más pronto después del inicio de los síntomas dio como resultado una mejoría más temprana y mayor en la función motora que aquellos con inicio tardío del tratamiento; sin embargo, ambos grupos experimentaron beneficios en comparación con el control simulado.

Tabla 4: Variables principal y secundaria en el análisis final –Estudio CS4¹

	Pacientes tratados con SPINRAZA	Pacientes tratados con el control simulado
Puntuación en HFMSE		

IF-2019-12303901-APN-DERM#ANMAT

Cambio desde el valor basal en la puntuación total en HFMSE a los 15 meses ^{1,2,3}	3,9 (IC del 95%: 3.0, 4.9) p=0.0000001	-1.0 (IC del 95%: -2.5, 0.5)
Proporción de pacientes con una mejoría de al menos 3 puntos desde el valor basal hasta el mes 15 ²	56,8% (IC del 95%: 45.6, 68.1) P=0.0006 ⁵	26.3% (IC del 95%: 12.4, 40.2)
RULM		
Cambio medio desde el valor basal hasta el mes 15 en la puntuación total en RULM ^{2,3}	4.2 (IC del 95%: 3.4, 5.0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (IC del 95%: -0.6, 1.6)
Hitos motores de la OMS		
Proporción de pacientes que logró algún hito motor nuevo a los 15 meses ⁴	19.7 (IC del 95%: 10.9, 31.3) P=0.0811	5.9 (IC del 95%: 0.7, 19.7)

1 CS4 se detuvo después de un análisis estadístico positivo en el punto final primario en el análisis interino (se observó una mejoría estadísticamente significativa desde el punto de referencia HFMSE en pacientes tratados con Spinraza en comparación con los pacientes control simulado (Spinraza versus control simulado: 4,0 vs. -1,9; p = 0.0000002))

2 Evaluado utilizando la población de intención de tratar (Spinraza n = 84; control simulado n = 42); los datos para los pacientes sin una visita al mes 15 se imputaron utilizando el método de imputación múltiple.

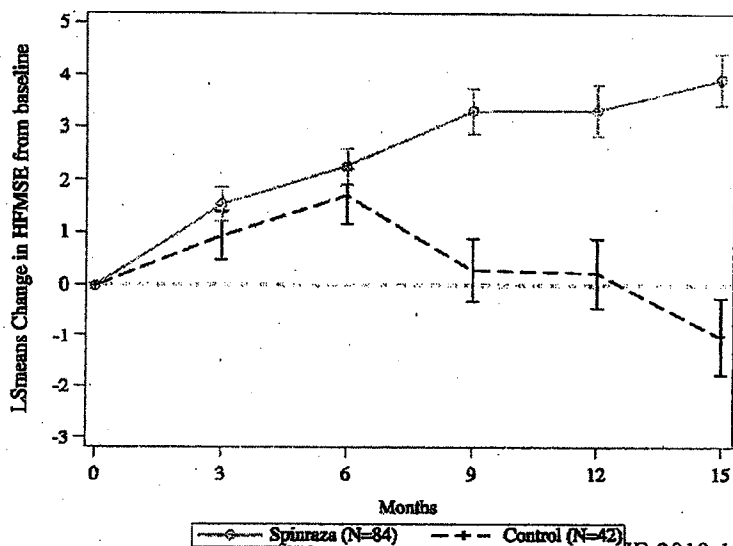
3 Media de mínimos cuadrados.

4 Evaluado utilizando el Grupo de Eficacia del Mes 15 (SPINRAZA= 66; control simulado n = 34; los análisis se basan en los datos ingresados cuando faltan datos).

5 Basado en la regresión logística con el efecto del tratamiento y el ajuste para la edad de cada sujeto en la selección y la puntuación en HFMSE en el valor basal.

6 Valor nominal p

Figura 2: cambio medio desde el inicio en la puntuación HFMSE a lo largo del tiempo en el análisis final (ITT) -estudio CS4^{1,2}



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

²Error bars denote +/- standard error

IF-2019-12303901-APN-DERM#ANMAT