

**SPINRAZA Solución inyectable 12 mg/5mL
(NUSINERSEN)**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spinraza 12 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 5 ml contiene nusinersén de sodio equivalente a 12 mg de nusinersén.
Cada ml contiene 2,4 mg de nusinersén.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora con un pH de 7,2 aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Spinraza está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q.

4.2 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 (SMN, por sus siglas en inglés).

Posología

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

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.

Duración del tratamiento

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

Dosis olvidadas o retrasadas

Si se retrasa o se olvida una dosis de carga o mantenimiento, se debe administrar Spinraza según el esquema que se muestra a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones para las dosis retrasadas u olvidadas

Dosis retrasada u olvidada	Momento de la administración de la dosis
Dosis de carga	
<ul style="list-style-type: none">• Administrar la dosis de carga retrasada u olvidada lo antes posible manteniendo, al menos, un intervalo de 14 días entre dosis; continuar con las dosis siguientes en los intervalos prescritos desde la última dosis. <p>P. ej., si la tercera dosis de carga se administra 30 días tarde, en el día 58 (en lugar del día 28 según el esquema inicial), entonces la cuarta dosis de carga se debe administrar 35 días después, en el día 93 (en lugar del día 63, según el esquema inicial) administrando la dosis de mantenimiento 4 meses después.</p>	
Dosis de mantenimiento	
Momento de la administración de la dosis	
> 4 a < 8 meses desde la última dosis	<ul style="list-style-type: none">• Administrar la dosis de mantenimiento retrasada lo antes posible; después• administrar la siguiente dosis de mantenimiento según la fecha programada al inicio, siempre que estas dos dosis se administren con al menos 14 días de diferencia*;
≥ 8 a < 16 meses desde la última dosis	<ul style="list-style-type: none">• Administrar la dosis omitida lo antes posible y luego la siguiente dosis 14 días después*;
≥ 16 a < 40 meses desde la última dosis	<ul style="list-style-type: none">• Administrar la dosis olvidada lo antes posible y luego la siguiente dosis 14 días después, seguida de una tercera dosis 14 días después*;
≥ 40 meses desde la última dosis	<ul style="list-style-type: none">• Administrar todas las dosis de carga en los intervalos prescritos (días 0, 14, 28 y 63)*;
*Después de las recomendaciones anteriores, se debe administrar una dosis de mantenimiento 4 meses después de la última dosis y repetirla cada 4 meses.	

Poblaciones especiales

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. Nusinersén 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 las secciones 4.5 y 5.2).

Forma de administración

Spinraza se administra por vía intratecal mediante punción lumbar.

El tratamiento lo deben administrar profesionales sanitarios con experiencia en la realización de punciones lumbares.

Spinraza se administra en inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos, utilizando una aguja de anestesia raquídea. No se debe administrar la inyección en áreas de la piel con signos de infección o inflamación. Se recomienda extraer el volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) equivalente al volumen de Spinraza a inyectar antes de la administración de Spinraza.

Puede ser necesario sedar al paciente para administrarle Spinraza, según indique su situación clínica. Se puede considerar el uso de la ecografía (u otras técnicas de imagen) para guiar la administración intratecal de Spinraza, especialmente en pacientes más jóvenes y en pacientes con escoliosis; consultar las instrucciones de uso del medicamento en la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 4.8). 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

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis ni a hemorragia en pacientes tratados con nusinersén. A algunos pacientes se les implantó una válvula de derivación ventriculoperitoneal. Se debe considerar realizar una evaluación para detectar hidrocefalia en los pacientes con disminución del nivel de conciencia. En la actualidad, se desconocen los riesgos y los beneficios del tratamiento con nusinersén en pacientes portadores de una válvula de derivación ventriculoperitoneal, debiéndose considerar detenidamente la necesidad de mantener el tratamiento.

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial de 5 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Potasio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por vial de 5 ml; por lo que se considera esencialmente “exento de potasio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Los estudios *in vitro* indicaron que nusinersén no induce ni inhibe el metabolismo mediado por CYP450. Los estudios *in vitro* indican que la probabilidad de interacciones con nusinersén debido a la competición por la unión a proteínas plasmáticas o debido a la competición con los transportadores o inhibición de los mismos es baja.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de nusinersén en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de nusinersén durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si nusinersén/metabolitos se excreta en la leche materna.

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

Fertilidad

En los estudios de toxicidad realizados en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad de los machos o las hembras (ver sección 5.3). No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de nusinersén sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAMs) más frecuentes asociadas a la administración de Spinraza fueron cefalea, vómitos y dolor de espalda.

La seguridad de Spinraza se evaluó en ensayos clínicos basados en dos estudios clínicos de fase 3 en lactantes (CS3B) y niños (CS4) con AME junto con un estudio de fase 2 en lactantes y niños con AME (CS7) y en estudios abiertos que incluyeron lactantes presintomáticos (CS5) genéticamente diagnosticados con AME y lactantes y niños con AME. En el estudio CS11 se incluyeron pacientes de inicio infantil y de inicio más tardío, incluyendo aquellos que habían completado los estudios CS3B, CS4 y CS12. De los 352 pacientes que recibieron Spinraza hasta un período máximo de 5 años, 271 pacientes recibieron el tratamiento durante al menos 1 año.

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de la seguridad de Spinraza se basa en los datos de pacientes participantes en ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización. Las RAMs asociadas a la administración de Spinraza se resumen en la Tabla 2:

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 2: Reacciones adversas asociadas a la administración de Spinraza

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Meningitis	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad**	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea* Meningitis aséptica	Muy frecuentes Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Vómitos*	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda*	Muy frecuentes

*Reacciones adversas consideradas relacionadas con el procedimiento de punción lumbar. Estas reacciones se pueden considerar manifestaciones del síndrome pospunción lumbar. Estas reacciones adversas se notificaron en CS4 (AME de inicio más tardío) con una incidencia al menos un 5% mayor en los pacientes tratados con Spinraza (n = 84) en comparación con el control simulado.

**P. ej., angioedema, urticaria y erupción.

Se han observado casos de hidrocefalia comunicante en el ámbito poscomercialización (ver sección 4.4).

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 al procedimiento.

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

Algunas reacciones adversas 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 346 pacientes con muestras de plasma basales y posbasales evaluadas para anticuerpos anti-medicamento. En general, la incidencia de anticuerpos anti-medicamento fue baja. Quince pacientes (4 %) obtuvieron un resultado positivo en anticuerpos anti-medicamento, de los cuales 4 casos mostraron una respuesta transitoria, 5 mostraron una respuesta persistente y 6 mostraron respuestas que no pudieron ser clasificadas como transitorias o persistentes a la fecha del punto de corte de los datos. No se analizó formalmente la influencia de la inmunogenicidad sobre la seguridad, ya que el número de pacientes que presentó anticuerpos anti-medicamento fue bajo. Sin embargo, se revisaron los datos de seguridad individuales para los casos positivos de anticuerpos anti-medicamento durante el tratamiento y no se identificaron acontecimientos adversos (AAs) de interés.

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública.

4.9 Sobredosis

No se comunicó ningún caso de sobredosis asociado a reacciones adversas en los estudios clínicos.

En caso de una sobredosis, debe prestarse atención médica de apoyo que incluya la consulta con un profesional médico y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para alteraciones del sistema músculo -esquelético, código ATC: M09AX07.

Mecanismo de acción

Nusinersén es un oligonucleótido antisentido (OAS) que aumenta la proporción de inclusión del exón 7 en los transcritos del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del gen de supervivencia de la

neurona motora 2 (*SMN2*) al unirse a un sitio ISS-N1 (silenciador del proceso de corte y empalme intrónico) localizado en el intrón 7 del precursor del ácido ribonucleico mensajero (pre-ARNm) del *SMN2*. Al unirse, el OAS desplaza los factores de corte y empalme, que normalmente suprimen el corte y empalme. El desplazamiento de estos factores produce la retención del exón 7 en el ARNm del *SMN2* y, por consiguiente, cuando se produce el ARNm del *SMN2*, se puede traducir en su proteína SMN funcional de longitud completa.

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

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes sintomáticos

Inicio infantil

El estudio CS3B (ENDEAR) fue un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y con control simulado realizado en 121 lactantes sintomáticos ≤ 7 meses de edad, diagnosticados de AME (inicio de los síntomas antes de los 6 meses de edad). El estudio CS3B se diseñó para evaluar el efecto de Spinraza en la función motora y la supervivencia. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir Spinraza (conforme a la pauta posológica aprobada) o el control simulado durante un periodo de tratamiento de 6 a 442 días.

La mediana de edad cuando aparecieron los signos y los síntomas clínicos de AME era de 6,5 semanas y 8 semanas para los pacientes tratados con Spinraza y los pacientes tratados con el control simulado, respectivamente, presentando un 99% de los pacientes 2 copias del gen *SMN2* y, por lo tanto, con más probabilidades de desarrollar AME de tipo I. La mediana de edad de los pacientes cuando recibieron la primera dosis era de 164,5 días para los pacientes tratados con Spinraza y de 205 días para los pacientes del control simulado. Las características basales de la enfermedad eran muy similares entre los pacientes tratados con Spinraza y los pacientes del control simulado, excepto que los pacientes tratados con Spinraza presentaban al inicio un porcentaje mayor —en comparación con los pacientes del control simulado— de respiración paradójica (89 % frente a 66 %), neumonía o síntomas respiratorios (35 % frente a 22 %), problemas de deglución o de alimentación (51 % frente a 29 %) y necesidad de ventilación asistida (26 % frente a 15 %).

En el análisis final, un mayor porcentaje estadísticamente significativo de pacientes logró la definición de respondedor de hitos motores en el grupo de Spinraza (51 %) en comparación con el grupo de control simulado (0 %) ($p < 0,0001$). Se evaluó el tiempo hasta la muerte o la ventilación permanente (≥ 16 horas de ventilación al día de forma continuada durante >21 días en ausencia de un acontecimiento reversible agudo o traqueostomía) como la variable principal. Se observaron efectos estadísticamente significativos en la supervivencia sin acontecimientos, la supervivencia global, la proporción de pacientes que lograron la definición de respondedor de hitos motores y el porcentaje de pacientes con al menos una mejoría de 4 puntos desde el valor basal en la puntuación obtenida en la prueba para niños de enfermedades neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP INTEND) en los pacientes del grupo de Spinraza en comparación con los del grupo de control simulado (Tabla 3).

En el grupo de eficacia, 18 pacientes (25 %) del grupo de Spinraza y 12 pacientes (32 %) del grupo de control simulado necesitaron ventilación permanente. De estos pacientes, 6 (33 %) del grupo de Spinraza y 0 (0 %) del grupo de control simulado cumplieron los criterios definidos en el protocolo de respondedor de hitos motores.

Tabla 3: Variables principal y secundarias 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 falleció o recibió ventilación permanente	31 (39 %)	28 (68 %)
Razón de riesgos (IC del 95 %)	0,53 (0,32-0,89)	
Valor p ⁶	p = 0,0046	
Supervivencia global²		
Número de pacientes que falleció	13 (16 %)	16 (39 %)
Razón de riesgos (Hazard ratio) (IC del 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 (sección 2 HINE) ^{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%)
Parámetro de eficacia		
	Pacientes tratados con Spinraza	Pacientes tratados con el control simulado
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%)

¹El estudio CS3B se interrumpió tras obtener un resultado positivo en el análisis estadístico de la variable principal en el análisis intermedio (mayor porcentaje de pacientes estadísticamente significativo que logró la definición de respondedor de hitos motores en el grupo de Spinraza [41 %] en comparación con el grupo de control simulado [0 %], p <0,0001).

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

³En el análisis final se realizaron los análisis de la escala CHOP INTEND y de hitos motores utilizando el grupo de eficacia (Spinraza n=73; control simulado n=37).

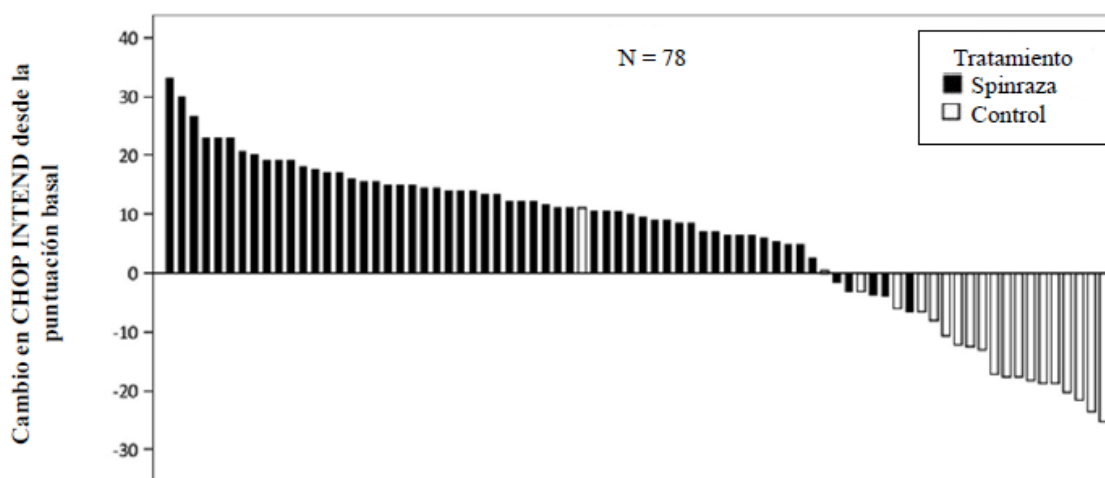
⁴Se evaluó en la última visita del estudio realizada (día 183, día 302, día 394).

⁵De acuerdo con la sección 2 del Examen neurológico infantil de Hammersmith (*Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE): en este análisis principal, un respondedor se define como un aumento ≥ 2 puntos [o puntuación

máxima] en la capacidad de dar patadas, O un aumento ≥ 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar. Y más categorías de hitos motores con mejoría que con empeoramiento.
⁶Basado en la prueba del orden logarítmico-estratificada según la duración de la enfermedad.

La Figura 1 muestra el grado de mejoría en la escala CHOP INTEND (cambio desde la puntuación basal en cada sujeto).

Figura 1: Cambio en la escala CHOP INTEND desde el inicio hasta la última visita del estudio realizada (día 183, día 302, día 394): estudio Enderar /CS3B (grupo de eficacia)



Nota 1: Las barras más cortas en la línea 0 indican un valor de 0.

Nota 2: De los 110 pacientes del grupo de eficacia, 29 fallecieron (13 [18 %] del grupo de Spinraza y 16 [43 %] del grupo control) y 3 se retiraron por algún motivo que no era la muerte (2 [3 %] del grupo de Spinraza y 1 [3 %] del grupo control), por lo que no fueron incluidos en este análisis del grupo de eficacia.

Para permitir el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, al final del estudio CS3B, 89 pacientes (Spinraza: n = 65; grupo de control simulado: n = 24) fueron incluidos en el estudio CS11 (SHINE). El estudio CS11 es un estudio de extensión, abierto para pacientes con AME que previamente participaron en los otros estudios clínicos de Spinraza. En el estudio CS11 todos los pacientes recibieron Spinraza, con una duración del tratamiento entre 65 y 592 días (mediana de 289 días) en el momento del análisis intermedio. Se observaron mejoras en la función motora entre los pacientes del estudio CS3B que continuaron con Spinraza, así como entre los que iniciaron el uso de Spinraza en el estudio CS11 (Figura 3), con el mayor beneficio observado en aquellos que iniciaron el tratamiento de manera más temprana. Entre los pacientes sin ventilación permanente durante la valoración inicial del estudio CS11, una mayoría estaban vivos y sin ventilación permanente en el momento del análisis intermedio.

En los pacientes aleatorizados a Spinraza en el estudio CS3B e incluyendo la experiencia en el estudio CS11, la mediana del tiempo hasta la muerte o hasta la ventilación permanente fue de 73 semanas. En el momento del análisis intermedio del estudio CS11, 61 de 65 pacientes (94 %) estaban vivos. De los 45 pacientes que no cumplían la definición de ventilación permanente en el estudio CS3B, 38 pacientes (84 %) estaban vivos sin ventilación permanente en el estudio CS11 en el momento del análisis intermedio. Se observó una mejoría adicional en las puntuaciones totales medias de hitos motores (sección 2 de HINE) (2,1; DE 4,36; n = 22) y CHOP INTEND (4,68; DE 3,993, n = 22) desde el inicio hasta el día 304 en el estudio CS11.

Los pacientes que iniciaron el tratamiento con Spinraza por primera vez en el estudio CS11 (n = 24; grupo de control simulado en el estudio CS3B) tenían una mediana de edad de 17,8 meses (intervalo entre 10 y 23 meses) y una puntuación media de CHOP INTEND de 17,25 (intervalo entre 2,0 y 46,0) durante la valoración inicial del estudio CS11. En el momento del análisis intermedio, 22 de 24 pacientes (92 %) estaban vivos. De los doce pacientes (50 %) que no cumplían la definición de ventilación permanente en el estudio CS3B, 7 pacientes (58 %) estaban vivos sin ventilación permanente en el estudio CS11. La mediana del tiempo hasta la muerte o la ventilación permanente fue de 50,9 semanas después del inicio del tratamiento con Spinraza en el estudio CS11. Se observó una mejoría en las puntuaciones totales medias de hitos motores (HINE- Sección 2) (1,2; DE 1,8; n = 12) y CHOP INTEND (3,58; DE 7,051, n = 12) desde el valor inicial hasta el día 304 en el estudio CS11.

Estos resultados están respaldados por un estudio de fase II abierto en pacientes sintomáticos diagnosticados de AME (CS3A). La mediana de edad cuando aparecieron los signos y los síntomas clínicos era de 56 días y los pacientes tenían 2 copias del gen *SMN2* (n=17) o 3 copias del gen *SMN2* (n=2) (se desconocía el número de copias del gen *SMN2* en 1 paciente). Se consideró que los pacientes de este estudio tenían mayor probabilidad de desarrollar AME de tipo I. La mediana de edad de los pacientes cuando recibieron la primera dosis era de 162 días.

La variable principal fue la proporción de pacientes con mejoría en una o más categorías de hitos motores (según 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). Doce de los 20 pacientes (60 %) del estudio cumplían la variable principal con una mejoría en la media de logros de hitos motores a lo largo del tiempo. Se observó una mejora en la puntuación media de CHOP INTEND a lo largo del tiempo, desde el valor inicial hasta el día 1072 (cambio medio de 21,30). De forma global, 11 de los 20 pacientes (55 %) cumplieron la variable de un aumento ≥ 4 puntos en la puntuación total de la escala CHOP INTEND en el momento de su última visita del estudio. De los 20 sujetos incluidos, 11 (55 %) estaban vivos y sin ventilación permanente durante la última visita. Cuatro pacientes cumplían los criterios de ventilación permanente y cinco fallecieron durante el estudio.

Inicio más tardío

El estudio CS4 (CHERISH) es un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y con control simulado, realizado en 126 pacientes 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 (3 dosis de carga y dosis de mantenimiento cada 6 meses) o el control simulado durante un periodo 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 los síntomas clínicos de AME era de 11 meses. La mayoría de los pacientes (88 %) tenía 3 copias del gen *SMN2* (el 8 % tenía 2 copias, el 2 % tenía 4 copias y el 2 % tenía un número de copias desconocido). Al inicio del estudio, los pacientes tenían una puntuación media de 21,6 en la escala ampliada de la función motora de Hammersmith (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE), una puntuación media de 19,1 en el módulo de la extremidad superior revisado (*revised upper limb module*, RULM), todos habían sido capaces de sentarse de forma independiente y ninguno de ellos había sido capaz de caminar de forma independiente. Se consideró que los pacientes de 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 del grupo de Spinraza y el 29 % de los pacientes del grupo de control simulado) o de andar con ayuda (el 24 % de los pacientes del grupo de Spinraza y el 33 % de los pacientes del grupo de control simulado).

En el análisis final, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de HFMSE desde el valor basal hasta el mes 15 en el grupo de Spinraza en comparación con el grupo de control simulado (Tabla 4, Figura 2). Dicho análisis se realizó en la población por intención de tratar (ITT) (Spinraza: n=84; control simulado: n=42) y los datos de HFMSE posbasales 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 de la población ITT que contaban con valores en el mes 15 arrojó resultados coherentes y estadísticamente significativos. De los pacientes que contaban con valores en el mes 15, una mayor proporción de pacientes tratados con Spinraza presentó mejoría (73 % frente al 41 %, respectivamente) y una menor proporción de pacientes tratados con Spinraza presentó empeoramiento (23 % frente al 44 %, respectivamente) en la puntuación total de HFMSE en comparación con el control simulado. Las variables secundarias, incluidas las medidas funcionales y los logros de hitos motores de la OMS, se analizaron formalmente de manera estadística y se detallan en la Tabla 4.

El inicio del tratamiento poco después de comenzar los síntomas dio lugar a una mejoría más temprana y notable en la función motora en comparación con un inicio del tratamiento tardío; sin embargo, los dos grupos experimentaron un beneficio en comparación con el control simulado.

Tabla 4: Variables principal y secundarias del análisis final: estudio CS4¹

	Pacientes tratados con Spinraza	Pacientes tratados con el control simulado
Puntuación en HFMSE 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 hitos motores nuevos 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)

¹El estudio CS4 se interrumpió tras el resultado positivo en el análisis estadístico de la variable principal del análisis intermedio (se observó una mejoría estadísticamente significativa desde la puntuación basal de HFMSE en los pacientes tratados con Spinraza en comparación con los pacientes del control simulado [Spinraza frente al control simulado: 4,0 frente a -1,9; p=0,0000002]).

²Se evaluó utilizando la población por intención de tratar (Spinraza n=84; control simulado n=42); los datos de los pacientes que no habían realizado la visita del mes 15 se imputaron usando el método de imputación múltiple.

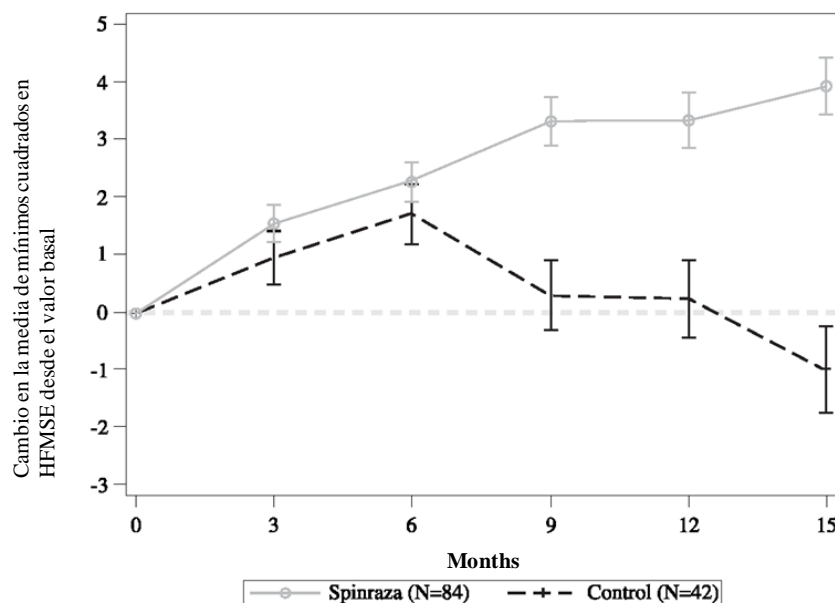
³Media de mínimos cuadrados.

⁴Se evaluó utilizando el grupo de eficacia del mes 15 (Spinraza n=66; control simulado n=34); los análisis se basan en los datos imputados en caso de datos omitidos.

⁵Basado en la regresión logística con efecto terapéutico y ajuste para cada edad del paciente en la selección y en la puntuación basal de HFMSE.

⁶Valor p nominal

Figura 2: Cambio medio desde la puntuación basal de HFMSE con el tiempo en el análisis final (ITT) – Estudio CS4 ^{1,2}



¹Los datos de los pacientes que no han realizado la visita del mes 15 se imputaron utilizando el método de imputación múltiple

²Las barras de error indican +/- error estándar

Tras finalizar el estudio CS4 (CHERISH), 125 pacientes fueron incluidos en el estudio CS11 (SHINE), donde todos los pacientes recibieron Spinraza. La duración del tratamiento estaba entre 74 y 474 días (mediana de 250 días) en el momento del análisis intermedio. La mayoría de los pacientes tratados con Spinraza experimentaron estabilización o mejoría en la función motora, con el mayor beneficio observado en aquellos que iniciaron el tratamiento de manera temprana.

En los pacientes que iniciaron el tratamiento con Spinraza en el estudio CS4 (n = 39), se observó estabilización o mejoras adicionales en las puntuaciones medias de HFMSE (0,2; DE 3,06) y RULM (0,7; DE 2,69) desde el valor inicial hasta el día 265 del estudio CS11.

Los pacientes que iniciaron el tratamiento con Spinraza en el estudio CS11 (n = 20) tenían una mediana de edad de 4,0 años (intervalo de 3 a 8 años). En estos pacientes, se observó estabilización o mejoras en la media de las puntuaciones de HFMSE (1,4; DE 4,02) y RULM (2,1; DE 2,56) desde el valor inicial hasta el día 265 del estudio CS11.

Estos resultados están respaldados por 2 estudios abiertos (el estudio CS2 y el estudio CS12). El análisis incluyó a 28 pacientes que recibieron la primera dosis en el estudio CS2 y luego pasaron a la fase de extensión, el estudio CS12. Los estudios incluyeron a pacientes de 2 a 15 años de edad en el momento de la primera dosis. De los 28 pacientes, 3 tenían al menos 18 años de edad en la última visita del estudio. Uno de los 28 pacientes tenía 2 copias del gen *SMN2*, 21 tenían 3 copias y 6 tenían 4 copias.

Los pacientes fueron evaluados a lo largo de un periodo de tratamiento de 3 años. Se observó una mejoría sostenida en los pacientes con AME de tipo II, que experimentaron una mejoría media desde la puntuación basal en HFMSE de 5,1 (DE 4,05, n=11), el día 253 y de 9,1 (DE 6,61, n=9) el día 1050. La puntuación total media fue de 26,4 (DE 11,91) el día 253 y de 31,3 (DE 13,02) el día

1050, sin observarse ninguna meseta. Los pacientes con AME de tipo III demostraron una mejoría media desde la puntuación basal en HFMSE de 1,3 (DE 1,87, n=16) el día 253 y de 1,2 (DE 4,64, n=11) el día 1050. La puntuación total media fue de 49,8 (DE 12,46) el día 253 y de 52,6 (DE 12,78) el día 1050.

En los pacientes con AME de tipo II se realizó la prueba del módulo de la extremidad superior con una mejoría media de 1,9 (DE 2,68, n=11) el día 253 y de 3,5 (DE 3,32, n=9) el día 1050. La puntuación total media fue de 13,8 (DE 3,09) el día 253 y de 15,7 (DE 1,92) el día 1050.

La prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT) se realizó únicamente en los pacientes capaces de andar. En estos pacientes, se observó una mejoría media de 28,6 metros (DE 47,22, n=12) el día 253 y de 86,5 metros (DE 40,58, n=8) el día 1050. La distancia media en la 6MWT fue de 278,5 metros (DE 206,46) el día 253 y de 333,6 metros (DE 176,47) el día 1050. Dos pacientes que previamente no podían caminar solos (tipo III) consiguieron caminar solos y un paciente que no podía caminar (tipo II) consiguió caminar solo.

Se inició un estudio clínico adicional, CS7 (EMBRACE), para pacientes que no eran elegibles para participar en el estudio CS3B o en el estudio CS4 debido a la edad de selección o al número de copias del gen SMN2. CS7 es un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego y con procedimientos simulados, realizado en pacientes sintomáticos diagnosticados con AME de inicio infantil (≤ 6 meses) o de inicio más tardío (> 6 meses) y 2 o 3 copias del gen SMN2 (parte 1), seguido de una fase de extensión abierta a largo plazo (parte 2). En la parte 1 del estudio, se realizó un seguimiento de los pacientes durante una mediana de 302 días.

Todos los pacientes que recibieron Spinraza estaban vivos en el momento de la finalización anticipada de la parte 1, sin embargo, un paciente del grupo control falleció el día 289 del estudio. Además, ningún paciente del grupo de Spinraza ni del de control simulado necesitó el uso de ventilación permanente. De los 13 pacientes con AME de inicio infantil, 7 de 9 pacientes (78 %, IC del 95 %: 45, 94) del grupo de Spinraza y 0 de 4 pacientes (0 %; IC del 95 %: 0, 60) del grupo de control simulado cumplieron los criterios para respuesta de hito motor (de acuerdo con la sección 2 de HINE: aumento ≥ 2 puntos [o puntuación máxima] en la capacidad para dar patadas, O aumento ≥ 1 punto en los hitos motores del control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, y hubo más categorías de hitos motores con mejoría que con empeoramiento). De los 8 pacientes con AME de inicio más tardío, 4 de 5 pacientes (80 %, IC del 95 %: 38, 96) del grupo de Spinraza y 2 de 3 (67 %; IC del 95 %: 21, 94) del grupo de control simulado cumplieron con esta definición de respuesta.

Adultos

Los resultados clínicos en la práctica real respaldan la eficacia de nusinersén para estabilizar o mejorar la función motora en ciertos pacientes adultos con AME de tipo II y III.

En el mes 14 de tratamiento con nusinersén, el número de pacientes con una mejora clínicamente significativa desde la puntuación basal en HFMSE (≥ 3 puntos) fue 53 de 129 pacientes, el número de pacientes con una mejora clínicamente significativa en el RULM (≥ 2 puntos) fue 28 de 70 y entre los pacientes que caminan fue 25 de 49 para la 6MWT (≥ 30 metros).

Los datos de seguridad en la población adulta son consistentes con el perfil de seguridad conocido de nusinersén y con las comorbilidades asociadas a la enfermedad subyacente de AME.

Lactantes presintomáticos

El estudio CS5 (NURTURE) es un estudio abierto en lactantes presintomáticos genéticamente diagnosticados de AME, que fueron incluidos a las 6 semanas de edad o antes. Se consideró que los pacientes de este estudio tenían mayor probabilidad de desarrollar AME de tipo I o II. La mediana de edad de los pacientes cuando recibieron la primera dosis era de 22 días.

Se realizó un análisis intermedio cuando los pacientes habían estado en estudio durante una mediana de 27,1 meses (15,1-35,5 meses) y tenían una mediana de edad en la última visita de 26,0 meses (14,0- 34,3 meses). En el análisis intermedio, los 25 pacientes (2 copias del gen SMN2, n = 15, 3 copias del gen SMN2, n = 10) estaban vivos y sin ventilación permanente. La variable principal, el tiempo hasta la muerte o hasta la intervención respiratoria (definida como ventilación invasiva o no invasiva durante ≥ 6 horas al día de forma continuada durante ≥ 7 días consecutivos O traqueotomía), no se pudo estimar ya que se produjeron muy pocos eventos. Cuatro pacientes (con 2 copias del gen SMN2) requirieron intervención respiratoria > 6 horas/día de forma continuada durante ≥ 7 días, de los cuales todos iniciaron el apoyo ventilatorio durante un episodio agudo reversible.

Los pacientes lograron hitos inesperados en la AME de tipo I o II y más coherentes con un desarrollo normal. En el análisis intermedio, los 25 pacientes (100 %) habían alcanzado el hito motor de la OMS de sentarse sin ayuda, 22 (88 %) pacientes caminaban con ayuda. Entre los pacientes mayores respecto a la ventana definida por la OMS como edad esperada del logro (percentil 95), 17 de 22 (77 %) lograron caminar solos. La puntuación media de CHOP INTEND durante la última evaluación fue 61,0 (46-64) entre los pacientes con 2 copias del gen SMN2 y 62,6 (58-64) entre aquellos con 3 copias del gen SMN2. Todos los pacientes tuvieron la capacidad de chupar y tragar durante la última evaluación, con 22 (88 %) lactantes que consiguieron una puntuación máxima en la sección 1 de HINE.

Se evaluó la proporción de pacientes que desarrollaron AME clínicamente manifiesta entre los pacientes que habían realizado la visita a los 700 días en el momento del análisis intermedio (n=16). Los criterios definidos en el protocolo para AME clínicamente manifiesta incluían el peso ajustado según la edad por debajo del percentil 5 de la OMS, una reducción de 2 o más percentiles mayores en la curva de crecimiento y peso, la colocación de una sonda gástrica percutánea y/o la incapacidad de lograr los hitos de la OMS apropiados a la edad esperados (sentarse sin ayuda, sostenerse de pie con ayuda, gatear usando manos y rodillas, caminar con ayuda, sostenerse de pie solo y caminar solo). Al día 700, 7 de 11 pacientes (64 %) con 2 copias del gen SMN2 y 0 de 5 pacientes (0 %) con 3 copias del gen SMN2 cumplieron los criterios definidos según el protocolo de la AME clínicamente manifiesta, sin embargo, estos pacientes fueron ganando peso y logrando los hitos de la OMS, de forma inconsistente con la AME de tipo I. En la Figura 3 se presenta una comparativa de los logros de hitos motores entre los pacientes con AME de inicio infantil sintomática y AME presintomática.

Distribución

Los datos de las autopsias de los pacientes (n=3) muestran que nusinersén 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 nusinersén 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

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

Eliminación

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

Interacciones

Los estudios *in vitro* indicaron que nusinersén 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. Nusinersén 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 nusinersén en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se pudo evaluar de forma exhaustiva el efecto de la insuficiencia renal o hepática como covariables 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.

Raza

La mayoría de los pacientes estudiados eran de raza blanca. El análisis de farmacocinética poblacional indica que es poco probable que la raza afecte a la farmacocinética de nusinersén.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

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

Mutagénesis

Nusinersén no demostró evidencia de genotoxicidad.

Toxicidad para la reproducción

Se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción utilizando la administración subcutánea de nusinersén en ratones y conejos. No se observó ningún impacto en la fertilidad de los machos y las hembras, ni en el desarrollo embriofetal, ni en el desarrollo pre/posnatal.

Toxicología

En los estudios de toxicidad de administración intratecal a dosis repetidas (14 semanas y 53 semanas) a monos *Cynomolgus* jóvenes, nusinersén se toleró bien. La excepción fue un déficit agudo y transitorio en los reflejos de la parte inferior de la columna que ocurrió con los niveles de dosis más altos en cada estudio (3 o 4 mg por dosis; equivalente a 30 o 40 mg por dosis intratecal en los pacientes). Estos efectos se observaron en el plazo de unas horas después de la administración y, en general, remitieron en el plazo de 48 horas.

En el estudio de administración intratecal de 53 semanas en monos *Cynomolgus*, no se observaron efectos de toxicidad con niveles hasta 14 veces la dosis de mantenimiento clínica anual recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Hidrogenofosfato de sodio
Cloruro de sodio
Cloruro de potasio
Cloruro de calcio dihidrato
Cloruro de magnesio hexahidratado
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Si no es posible conservarlo en nevera, Spinraza se puede conservar en la caja original, protegido de la luz o a una temperatura no superior a 30°C durante un máximo de 14 días.

Antes de la administración, los viales de Spinraza si abrir se pueden sacar y volver a meter en la nevera en caso necesario. Si se saca de la caja original, el tiempo total que el medicamento este fuera de la nevera no debe superar las 30 horas, a una temperatura que no exceda de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml en un vial de vidrio de tipo I con un tapón de goma de bromobutilo, un sello de aluminio y una cápsula de cierre de plástico.
Tamaño de envase de un vial por caja.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Únicamente para un solo uso.

Instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración

1. Se debe inspeccionar visualmente el vial de Spinraza para detectar partículas antes de la administración. En caso de observar partículas y/o que el líquido del vial no sea transparente e incoloro, no se debe utilizar el vial.
2. Se debe seguir una técnica aséptica cuando se prepare la solución de Spinraza para administración intratecal.
3. Antes de la administración, se debe sacar el vial de la nevera y dejar que alcance la temperatura ambiente (25°C), sin utilizar fuentes de calor externas.
4. Si el vial sigue sin abrir y la solución no se ha utilizado, se debe meter de nuevo en la nevera (ver sección 6.4).
5. Justo antes de la administración, retire la cápsula de cierre de plástico e introduzca la aguja de la jeringa en el vial por el centro del sello para extraer el volumen necesario. No se debe diluir Spinraza. No es necesario utilizar filtros externos.
6. Una vez extraída la solución a la jeringa, si no se utiliza en el plazo de 6 horas, se debe eliminar.
7. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se debe realizar de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos