SPINRAZA™
nusinersena

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Solução Injetável

12 mg de nusinersena / 5 mL (2,4 mg/mL)

28 mg de nusinersena / 5 mL (5,6 mg/mL)

50 mg de nusinersena / 5 mL (10 mg/mL)

SPINRAZA™
nusinersena

Apresentações:
SPINRAZA™ (nusinersena). Solução injetável – 12 mg nusinersena, 28 mg ou 50 mg / 5 mL.
Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com uma única dose de 5 mL de solução.

VIA INTRATECAL (IT)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada 1,0 mL da solução injetável contém:
nusinersena ..... 2,4, 5,6 ou 10 mg
Excipientes: fosfato de sódio monobásico di-hidratado; fosfato de sódio dibásico; cloreto de sódio; cloreto de potássio; cloreto de cálcio di-hidratado; cloreto de magnésio hexaidratado, hidróxido de sódio; ácido clorídrico e água para injetáveis.

SPINRAZA™ (nusinersena) 12 mg contém 2,4 mg/mL de nusinersena em solução injetável. SPINRAZA™ (nusinersena) 12 mg contém 12,6 mg de nusinersena sódico equivalente a 12 mg de nusinersena como ácido livre. pH de aproximadamente 7,2.

SPINRAZA™ (nusinersena) 28 mg contém 5,6 mg/mL de nusinersena em solução injetável. SPINRAZA™ (nusinersena) 28 mg contém 29,5 mg de nusinersena sódico equivalente a 28 mg de nusinersena como ácido livre. pH de aproximadamente 7,2.

SPINRAZA™ (nusinersena) 50 mg contém 10 mg/mL de nusinersena em solução injetável. SPINRAZA™ (nusinersena) 50 mg contém 52,6 mg de nusinersena sódico equivalente a 50 mg de nusinersena como ácido livre. pH de aproximadamente 7,2.

1) INDICAÇÕES

SPINRAZA™ (nusinersena) é indicado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME).

2) RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de SPINRAZA™ (nusinersena) foi demonstrada em oito estudos clínicos em pacientes sintomáticos (estudos clínicos ENDEAR [CS3B], CS3A, CHERISH [CS4], CS2, CS12, EMBRACE [CS7], SHINE [CS11] e DEVOTE), incluindo pacientes com idade entre 15 dias e 65 anos no momento da primeira dose, e um ensaio clínico com pacientes pré-sintomáticos (estudo clínico NURTURE [CS5]), em idade entre 3 dias a 42 dias no momento da primeira dose. Os resultados de eficácia destes estudos clínicos demonstraram que o tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) proporciona benefícios relacionados aos fenótipos clínicos da doença, bem como suportam o início do tratamento logo após o diagnóstico genético da doença (Figuras 6, 7, 8 e 9).

Escalas e testes de avaliação da função motora utilizadas nos estudos clínicos:

- Exame Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE) Seção 2: medida de marcos motores através de 8 categorias (controle da cabeça, sentar-se, agarrar, capacidade de chutar na posição supina, rolar, rastejar ou engatinhar, ficar de pé e andar), com 3 a 5 itens de avaliação para cada categoria, com grau de dificuldade progressivo dentro de categoria analisada.
- Marcos Motores da Organização Mundial da Saúde (OMS): um conjunto de 6 categorias motoras principais que se espera atingir normalmente aos 24 meses de idade em crianças saudáveis (sentar-se sem apoio, ficar de pé com suporte ou independente, rastejar ou engatinhar com o apoio sobre mãos e joelhos, andar com suporte ou independente).
- Teste em Bebês para Doenças Neuromusculares, estabelecido pelo Hospital Infantil da Filadélfia (CHOP INTEND): uma avaliação das funções motoras, com pontuação máxima de 64 pontos, através da avaliação funcional do pescoço, tronco, membros superiores e inferiores (força proximal e distal) em 14 itens com estímulos e 2 itens observacionais, projetados para avaliar a força e função muscular em bebês com AME (Atrofia Muscular Espinhal).
- Escala Motora Funcional de Hammersmith - Versão Expandida (HFMSE): uma medida para avaliar a função motora em crianças com deambulação limitada, composta por 33 atividades pontuadas que fornecem informações objetivas sobre a progressão da capacidade clínica e motora.
- Teste de Membros Superiores (ULM): projetado para avaliar a função de membros superiores em pacientes não deambulantes, constituído por 9 itens de desempenho dos movimentos dos membros superiores que refletem as atividades da vida diária. Pontuações mais altas indicam maior habilidade funcional.
- Teste Revisado de Membros Superiores (RULM): projetado para avaliar a função de membros superiores em pacientes com AME, constituído de 20 itens, atingindo uma pontuação máxima de 37.
- Teste de Caminhada de Seis Minutos (TCM-6): uma avaliação da distância que um indivíduo pode caminhar, o mais rápido possível, durante seis minutos (a velocidade é determinada pelo indivíduo submetido ao teste).
- Potencial de Ação Muscular Composto (PAMC): medida eletrofisiológica para avaliar a viabilidade de neurônios motores, utilizada para acompanhar a progressão das doenças neuromusculares, tais como AME (Atrofia Muscular Espinhal).

<u>Pacientes Sintomáticos Tratados com 12 mg</u>

AME de início precoce

Estudo clínico ENDEAR (CS3B)

O estudo clínico ENDEAR (CS3B) foi um estudo de fase 3, controlado, randomizado, duplamente cego, realizado em 121 crianças sintomáticas, com ≤7 meses de idade, diagnosticadas com o fenótipo clínico de AME (início dos sinais e sintomas antes dos 6 meses de idade) do Tipo 1. Os pacientes foram randomizados 2:1 para o grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) ou grupo controle simulado, com um período de tratamento variando de 6 a 442 dias (mediana de 258 dias). A idade mediana de início dos sinais e sintomas clínicos da AME (Atrofia Muscular Espinhal) foi de 6,5 semanas (intervalo de 2 – 18 semanas) e 8 semanas (intervalo de 1 – 20 semanas) para os paciente tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) versus os pacientes do grupo controle simulado, respectivamente, tendo 99% dos pacientes participantes do estudo ENDEAR com 2 cópias do gene *SMN2*. Na análise inicial, a

pontuação média total basal dos marcos motores foi de 1,37 (intervalo 0 – 6), a mediana obtida através da escala motora funcional CHOP INTEND foi de 28 pontos (intervalo 8 – 50,5) e as medianas das amplitudes obtidas pelo teste do PAMC foram 0,20 (intervalo 0,00 – 0,87) e 0,30 (intervalo 0,00 – 1,50) para o nervo ulnar e nervos peroneais, respectivamente. A mediana de idade em que os pacientes receberam a sua primeira dose de tratamento foi de 164,5 dias (intervalo 52 – 242) para os pacientes tratados com nusinersena e 205 dias (intervalo 30 – 262) para os pacientes do grupo controle simulado.

As características basais foram bastante semelhantes entre os pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) e os pacientes do grupo controle simulado, exceto no fato de que no início do tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena), os pacientes apresentaram uma porcentagem mais elevada de respiração paradoxal (89% vs. 66%), pneumonia ou sintomas respiratórios (35% vs. 22%), dificuldades de deglutição ou alimentação (51% vs. 29%) e necessidades de suporte respiratório (26% vs. 15%), do que os pacientes do grupo controle simulado.

Uma análise interina foi realizada com base em pacientes que atingiram seis meses do estudo clínico. O desfecho primário (objetivo primário) avaliado na análise interina foi a proporção de resposta dos pacientes que atingiram um nível pré-definido de melhora nos estágios motores de acordo com a Seção 2 do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE). Uma resposta ao tratamento (pacientes respondedores de marcos motores) foi definida como qualquer paciente que atingiu um aumento de pelo menos 2 pontos [ou pontuação máxima de 4] na habilidade de chutar, ou pelo menos o aumento de 1 ponto nos marcos motores: controle de cabeça, rolar, sentar-se, rastejar ou engatinhar, ficar de pé ou andar. Para ser classificado como um respondedor, os pacientes precisavam exibir melhora em mais categorias de marcos motores do que piora. Dos 78 pacientes elegíveis para a análise interina, uma proporção maior de pacientes no grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) [41%] foram considerados respondedores de marcos motores quando comparados ao grupo controle simulado (0%), p <0,0001.

Na análise final, o tempo até a morte ou ventilação permanente (≥ 16 horas de ventilação/dia continuamente por > 21 dias na ausência de evento reversível agudo ou traqueostomia) foi avaliado como o desfecho primário (objetivo primário). Foram observados resultados estatisticamente significativos com relação a sobrevida livre de eventos e sobrevida global, nos pacientes que foram considerados respondedores de marcos motores e na porcentagem de pacientes com melhora de pelo menos 4 pontos em relação a pontuação basal obtida pela escala CHOP INTEND em pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) em comparação com os pacientes do grupo de controle simulado (Tabela 1).

Na análise segundo Intenção de Tratamento (ITT = *Intention to Treatment*), foi observada uma redução de 47% do risco de morte ou ventilação permanente na população analisada (p = 0,0046). A mediana do tempo até a morte ou ventilação permanente não foi atingida no grupo de pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena), e foi de 22,6 semanas no grupo controle simulado. Observou-se também uma redução estatisticamente significativa de 62,8% no risco de morte (p = 0,0041) nos pacientes do grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) em comparação ao grupo controle simulado (Figura 1).

Com relação aos resultados de eficácia na análise final, 51% dos pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) obtiveram a definição de respondedores de marcos motores em comparação com 0% no grupo controle simulado (p<0,0001). A proporção de pacientes

respondedores de marcos motores aumentou ao longo do tempo no grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena), aumento de 41% dos respondedores de marcos motores aos 6 meses (em comparação com 5% no grupo controle simulado), 45% aos 10 meses (comparado com 0% no grupo controle simulado), e 54% aos 13 meses (em comparação com 0% no grupo controle simulado). No total, 49 (67%) pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) comparados a 5 (14%) dos pacientes do grupo controle simulado obtiveram melhora na pontuação total dos marcos motores, e 1 (1%) paciente tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) em comparação com 8 (22%) pacientes do grupo controle simulado apresentaram piora na pontuação total dos marcos motores (Figura 2).

Na avaliação da eficácia com relação à ventilação permanente, 18 (25%) pacientes do grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) e 12 (32%) pacientes do grupo controle simulado necessitaram de ventilação permanente. Destes pacientes, 6 (33%) no grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) e 0 (0%) no grupo controle simulado atenderam aos critérios definidos pelo protocolo para serem considerados respondedores de marcos motores. Onze pacientes (61%) no grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) e 3 (25%) pacientes do grupo controle simulado apresentaram pelo menos um ponto de melhoria na pontuação total dos marcos motores. Nenhum (0%) dos pacientes no grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) e 3 (25%) pacientes do grupo controle simulado apresentaram pelo menos 1 ponto de piora na pontuação total dos marcos motores.

Avaliação da eficácia em relação à escala motora funcional CHOP INTEND, mostrou que uma porcentagem estatisticamente significativa de pacientes (71%) que foram tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) em relação ao grupo controle simulado (3%) obtiveram melhoria de pelo menos 4 pontos em relação a pontuação basal obtida ($p < 0,0001$). De uma forma consistente, 3% dos pacientes que receberam SPINRAZA™ (nusinersena) e 46% dos pacientes do grupo controle simulado apresentaram pelo menos 4 pontos de piora em relação a pontuação basal aferida pela escala CHOP INTEND.

Tabela 1: Resultados finais dos objetivos primários e secundários do estudo clínico ENDEAR (CS3B)

Parâmetro de Eficácia	**Pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena)**	**Pacientes grupo controle simulado**
Sobrevida		
Sobrevida Livre de Eventos [1] Número de pacientes que morreram ou necessitaram de ventilação permanente	31 (39%)	28 (68%)
Proporção de risco (95% IC – Intervalo de Confiança) p-valor[2]	0,53 (0,32 – 0,89) p = 0,0046	
Sobrevida Global[1] Número de pacientes que morreram	13 (16%)	16 (39%)

Parâmetro de Eficácia	Pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena)	Pacientes grupo controle simulado
Taxa de risco (95% IC – Intervalo de Confiança) p-valor[2]	0,37 (0,18 – 0,77) p = 0,0041	
Função motora		
Marcos motores[3] Proporção de pacientes que atingiram os critérios pré-definidos de respondedores de marcos motores (escala funcional HINE seção 2)[4,5] Proporção no dia 183[6] Proporção no dia 302[6] Proporção no dia 394[6] Proporção com melhora na pontuação total dos marcos motores Proporção com piora na pontuação total dos marcos motores	 37 (51%) p<0,0001 41% 45% 54% 49 (67%) 1 (1%)	 0 (0%) 5% 0% 0% 5 (14%) 8 (22%)
CHOP INTEND[3] Proporção atingida de melhoria de 4 pontos Proporção atingida com piora de 4 pontos Proporção com qualquer melhora Proporção com qualquer piora	 52 (71%) p<0,0001 2 (3%) 53 (73%) 5 (7%)	 1 (3%) 17 (46%) 1 (3%) 18 (49%)

[1] Na análise final, a sobrevida livre de eventos e a sobrevida global foram avaliadas segundo Intenção de Tratamento (ITT – *Intention to Treatment*) [SPINRAZA™ (nusinersena): n=80; controle-simulado n=41].

[2] Baseado no teste *log-rank* estratificado pela duração da doença.

[3] Na análise final, as análises da CHOP INTEND e marcos motores foram conduzidas utilizando o conjunto amostral de eficácia (grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena): n=73; grupo controle simulado n=37).

[4]Avaliado no final do Dia 183, Dia 302 e Dia 394, visita de estudo clínico.

[5] De acordo com a escala HINE na seção 2: ≥2 pontos de aumento [ou pontuação máxima] na habilidade de chutar, OU ≥1 ponto de aumento nos marcos motores de controle da cabeça, rolar, sentar-se, rastejar ou engatinhar, ficar de pé ou andar, E melhora em mais categorias de marcos motores do que piora, definido como um respondedor de marcos motores para esta análise

primária.
[6] A proporção de respondedores de marcos motores no Dia 183, Dia 302, e Dia 394 são baseados nos conjuntos avaliáveis dessas visitas.

Figura 1: Análise de Sobrevida Global por Intenção de Tratamento (ITT – *Intention to Treatment)* – Estudo Clínico ENDEAR (CS3B)

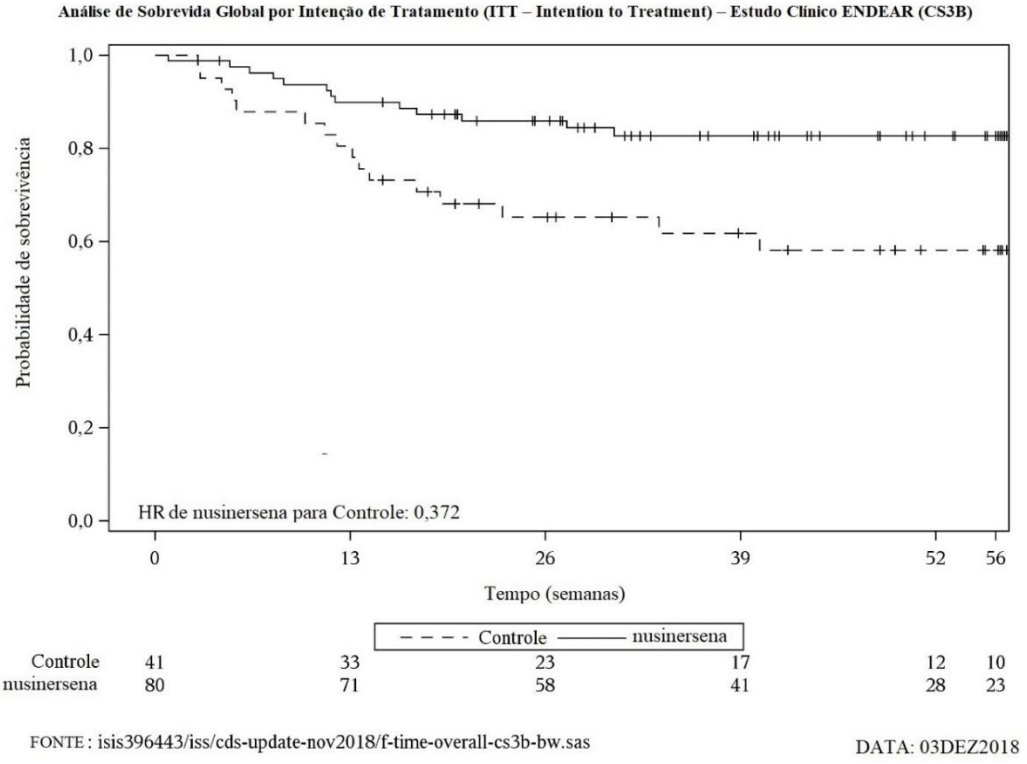
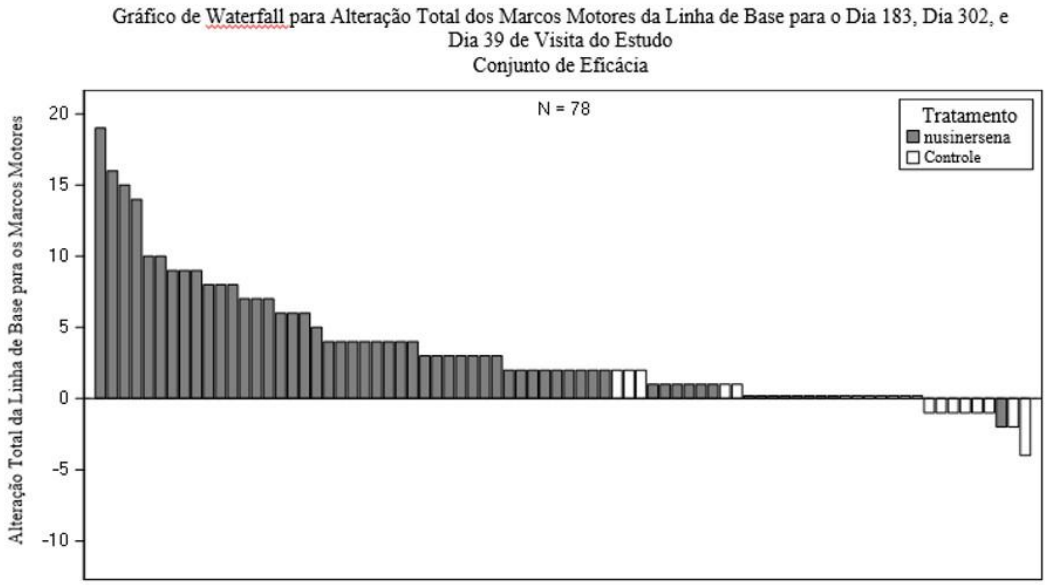


Figura 2: Alteração na Pontuação Total de Marcos Motores em relação à pontuação basal vs. após as visitas de estudo (Conjunto de Eficácia) do Dia 183, Dia 302, e Dia 394 – ISIS396443 – Estudo Clínico ENDEAR (CS3B) – nusinersena



Nota 1: As barras menores na linha 0 indicam valor 0.
Nota 2: Dentre os 110 pacientes do conjunto de eficácia, 29 morreram (13 (18%) em nusinersena e 16 (43%) no controle) e 3 saíram do estudo por outras razões que não a morte (2 (3%) em nusinersena e 1 (3%) no controle) e, portanto, não foram incluídos nesta análise do conjunto de eficácia.

FONTE: isis396443/iss/cds-update-2024/f-motor-milestone-chg-wf-bw.sas DATA: 29OUT2024

Dos 121 (80 [SPINRAZA™ (nusinersena)] e 41 grupo controle simulado) pacientes do estudo clínico ENDEAR, 89 pacientes (65 [SPINRAZA™ (nusinersena)] e 24 [grupo controle simulado]) participaram do estudo aberto de extensão (SHINE). Em pacientes randomizados com SPINRAZA™ (nusinersena) no estudo ENDEAR e incluindo a extensão do tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) no estudo SHINE, receberam o medicamento por 6 a 3043 dias (mediana 2443 dias). Dos pacientes randomizados para o grupo controle simulado no estudo ENDEAR e iniciando com SPINRAZA™ (nusinersena) no estudo SHINE, receberam o medicamento por 65 a 2520 dias (mediana de 2090 dias). Foram observadas melhorias na função motora dos pacientes que continuaram com o SPINRAZA™ (nusinersena) desde o estudo ENDEAR, e nos pacientes que iniciaram o tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) no estudo SHINE (Figuras 8 e 9). O maior benefício observado foi nos pacientes com início mais precoce do tratamento. A maioria dos pacientes estavam vivos na última visita após iniciarem o tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena), tanto no ENDEAR quanto no SHINE.

Pacientes iniciando com SPINRAZA™ (nusinersena) no estudo clínico ENDEAR estavam com uma idade mediana de 5,4 meses (variação entre 1,7 a 14,9 meses). Iniciando com SPINRAZA™ (nusinersena) e incluindo a extensão do tratamento no estudo clínico SHINE, a mediana de tempo para o óbito ou ventilação permanente foi de 1,4 anos. No final do estudo SHINE, 60/81 (74%) dos pacientes estavam vivos e 41/81 (51%) pacientes estavam vivos e não atingiram a definição de ventilação permanente no estudo SHINE. A média total dos marcos motores para HINE-2 aumentou a pontuação em 5,3 (desvio padrão de 4,6; n = 53) e nas pontuações da escala CHOP INTEND aumentaram em 18,4 (desvio padrão de 14,7, n = 38) pontos desde o início com SPINRAZA™ (nusinersena) até o dia da visita de acompanhamento, 394 e 2198 respectivamente.

Dos pacientes randomizados ao grupo controle simulado no estudo ENDEAR SPINRAZA™ (nusinersena) no estudo SHINE tinham idade mediana de 17,8 meses (variação entre 10,1 a 23,0 meses). Antes do tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) 12/24 pacientes (50%) atingiram a definição de ventilação permanente no estudo SHINE. A mediana de tempo para o óbito ou ventilação permanente foi de 2,76 anos após o início do tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) no estudo clínico SHINE. No final do estudo SHINE, 19/24 (79%) pacientes estavam vivos e 6/12 (50%) estavam vivos sem ventilação permanente. Foram observadas melhorias na média total dos marcos motores com pontuação de 1,4 (desvio padrão de 1,8; n = 12) e nas pontuações da escala CHOP INTEND de 11,5 (DP 12,2, n = 10) no estudo SHINE desde o início até o dia da visita de acompanhamento, 394 e 2198 respectivamente.

Estudo clínico CS3A
O CS3A foi um estudo clínico de fase 2, aberto, com pacientes sintomáticos diagnosticados com AME de início precoce. A mediana da idade de início dos sinais e sintomas clínicos foi de 56 dias (intervalo de 21 a 154 dias). Os pacientes apresentavam 2 cópias do gene *SMN2* (n = 17) ou 3 cópias do gene *SMN2* (n = 2) (o número de cópias do gene *SMN2* foi desconhecido para 1 paciente). Os pacientes neste estudo foram considerados mais relacionados ao fenótipo clínico de AME Tipo I. A mediana da idade na primeira dose foi de 162 dias (intervalo de 37-223 dias). No recrutamento, a mediana dos marcos motores atingidos da escala HINE (seção 2) foi de 2 (intervalo de 1 a 12), mediana da escala CHOP INTEND na pontuação total foi 27,0 (intervalo 17 a 64), mediana basal ulnar de amplitude do PAMC foi 0,235 mV (faixa 0,00 a 3,20 mV) e a amplitude do PAMC peroneal basal foi de 0,345 mV (faixa 0,00 a 2,70 mV). Os pacientes no estudo apresentaram um tempo mediano de estudo de 1101 dias (intervalo 62 - 1429 dias).

A partir da data de encerramento do estudo, 15 dos 20 pacientes (75%) estavam vivos e 5 pacientes morreram (de 5,13 a 36,28 meses). 11 (55%) estavam vivos e sem ventilação permanente (4 pacientes estavam em ventilação permanente com idade entre 6,28 e 39,97 meses) (Figura 4). Dos 15 pacientes vivos, todos tinham ao menos 14 meses de idade (mediana 43,5 meses, intervalo 14,1 a 54 meses), com 6 pacientes > 45 meses de idade e 2 pacientes com > 50 meses de idade.

O desfecho primário foi à proporção de pacientes que melhoraram em uma ou mais categorias dos marcos motores (de acordo com HINE na seção 2: ≥ 2 pontos de aumento [ou pontuação máxima] na habilidade de chutar ou agarrar voluntariamente OU aumento ≥1 ponto nos marcos motores de controle da cabeça, rolar, sentar-se, rastejar e engatinhar, ficar de pé ou andar). 12 dos 20 pacientes (60%) haviam atingido o desfecho primário (objetivo primário), com melhora significativa em atingir marcos motores ao longo do tempo (Figuras 8 e 9). Em contraste com a história natural da AME (Atrofia Muscular Espinhal), onde há falha em atingir os marcos motores após o início dos sintomas, 8 de 20 pacientes (40%) desenvolveram a capacidade de sentar-se de forma independente, 4 de 20 pacientes (20%) atingiram a capacidade de ficar em pé com suporte ou independente, 2 de 20 pacientes (10%) atingiram a capacidade de andar com apoio ou independente.

Foi observada uma melhora sustentada na pontuação média da CHOP INTEND desde a avaliação basal até ao dia 1072 (variação média de 21,30). No geral, 11 dos 20 pacientes (55%) atingiram o objetivo de aumento na pontuação da CHOP INTEND total de ≥4 pontos na última visita de estudo, antes da análise de corte dos dados.

Pacientes com AME de início tardio

Estudo clínico CHERISH (CS4)
CHERISH é um estudo clínico de fase 3, randomizado, duplamente cego, com grupo controle simulado, no qual foram recrutados 126 pacientes pediátricos, sintomáticos e com diagnóstico clínico e molecular de AME de início tardio (início dos sintomas após 6 meses de idade). Os pacientes foram randomizados 2:1 para o grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) ou grupo controle simulado, com um período de tratamento variando de 324 a 482 dias (mediana de 450 dias).

A mediana de idade pós o recrutamento foi de 3 anos (intervalo 2-9 anos), e a mediana de idade do início dos sinais e sintomas clínicos de AME foi de 11 meses (intervalo 6-20 meses). A maioria dos pacientes (88%) tinham 3 cópias do gene *SMN2* (8% 2 cópias, 2% 4 cópias e 2% número de cópias desconhecida). No início dos estudos (valores basais), os pacientes apresentaram uma pontuação média de 21,6 na escala HFMSE e 19,1 no teste RULM; todos os pacientes apresentaram a capacidade de sentar-se de forma independente e nenhum paciente conseguia andar de forma independente. Os pacientes neste estudo foram considerados mais susceptíveis aos fenótipos clínicos de AME Tipo II ou III.

As características basais da doença foram geralmente semelhantes, exceto por um desequilíbrio na proporção de pacientes que já apresentavam a habilidade de ficar em pé sem suporte (13% dos pacientes no grupo SPINRAZA™ [nusinersena] e 29% no grupo controle simulado) ou caminhar com suporte (24% dos pacientes no grupo SPINRAZA™ [nusinersena] e 33% no grupo controle simulado).

Análise interina foi realizada quando todos os pacientes haviam atingidos 6 meses de estudo e pelo menos 39 pacientes haviam completado 15 meses no estudo. O desfecho primário (objetivo primário) avaliado, no momento da análise interina, foi avaliação da pontuação obtida pela escala HFMSE (Escala Motora Funcional de Hammersmith - Versão Expandida) basais (início do estudo) versus 15 meses. Na análise primária foram incluídos todos os pacientes que foram randomizados e receberam pelo menos 1 dose de SPINRAZA™ (nusinersena) ou pelo menos 1 dose do procedimento controle simulado (grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena): n = 84; grupo controle simulado: n = 42). Os dados obtidos pela escala HFMSE pós-valores basais para os pacientes que não tinham atingido a visita no mês 15, foram analisados utilizando o método de imputação múltipla. Foi observada uma melhora estatisticamente significativa da pontuação de HFMSE valor basal versus visita no mês 15, entre os pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) em comparação com os pacientes do grupo controle simulado (SPINRAZA™ [nusinersena] vs. grupo controle simulado: 4 vs. -1,9; p = 0,0000002).

Os resultados na análise final foram consistentes com os da análise interina, demonstrando uma melhora estatisticamente significativa na pontuação obtida por HFMSE entre os valores basais até o mês 15 de estudo no grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) comparado ao grupo controle simulado (3,9 vs -1,0; p = 0,0000001) (Tabela 2, Figura 3).

Uma análise por Intenção de Tratamento (ITT) de um subconjunto de pacientes dos quais foi observado no Mês 15 de estudo clínico, resultados consistentes e estatisticamente significativos. Dos valores observados no Mês 15, uma proporção maior dos pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) apresentaram uma melhora (73% vs 41%, respectivamente) e um menor número de pacientes apresentaram piora (23% vs 44%, respectivamente) na pontuação total de HFMSE comparado ao grupo controle simulado (Figura 4).

Além disso, nas análises finais, todos os desfechos secundários (objetivos secundários) incluindo as medidas funcionais e de alcance dos marcos motores conforme preconizados pela OMS, foram formalmente testados estatisticamente e estão descritos na Tabela 2.

Dentre os pacientes submetidos à análise por Intenção de Tratamento (ITT – *Intention to Treatment*), 56,8% dos pacientes do grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) atingiram 3 pontos ou mais de aumento em relação a pontuação basal de HFMSE obtida, comparado com 26,3% no grupo controle simulado; uma diferença de 30,5% a favor do grupo SPINRAZA™ (nusinersena) em relação ao grupo controle simulado (p = 0,0006).

Foi observada melhora na pontuação do teste ergométrico revisado do membro superior entre a pontuação basal até o Mês 15 de estudo no grupo SPINRAZA™ (nusinersena) [média de alteração mínima de 4,2] comparado ao grupo controle simulado (média de alteração mínima de 0,5), com uma média de diferença mínima de 3,7 entre os 2 grupos (valor nominal de p = 0,0000001).

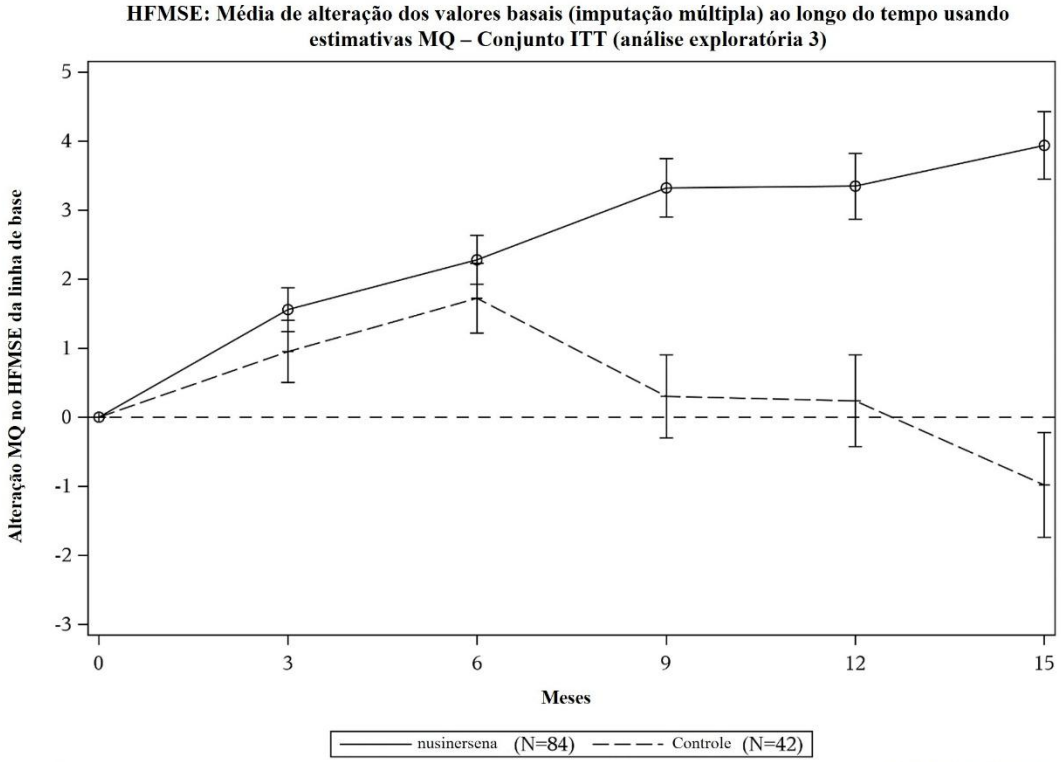
Dentre os pacientes que foram submetidos ao teste revisado de membros superiores (RULM), foi observado no Mês 15 que a maior parte dos pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) apresentaram melhora de 79% vs. 68% do grupo controle simulado e uma menor parte apresentou piora dos pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) de 14% em comparação com o grupo controle simulado (21%) (Figura 5).

A proporção de pacientes que atingiram novos marcos motores de acordo com a OMS no grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) e grupo controle simulado foi de 19,7% e 5,9%, respectivamente, uma diferença de 13,8% (p = 0,0811). No Mês 15, 1 de 66 pacientes (2%) no grupo tratado com SPINRAZA™ (nusinersena) em comparação a 9 de 34 (26%) pacientes no grupo controle simulado perderam pelo menos 1 ponto nos marcos motores.

Um número maior de conquistas de novos marcos motores por paciente no mês 15 foi observado no grupo SPINRAZA™ (nusinersena), com média de diferença mínima de 0,4 entre os 2 grupos [tratado com nusinersena vs. grupo controle simulado] (valor nominal de p = 0.0001)

Uma observação realizada nos estudos clínicos é que embora o início do tratamento mais precoce, ou seja, após suspeita inicial dos sinais e sintomas e diagnóstico genético da doença AME tenha resultado de melhora maior da função motora do que aqueles com início mais tardio do tratamento, ambos os grupos apresentaram respostas benéficas em comparação com os pacientes do grupo controle simulado.

Figura 3: Média de alteração da pontuação de HFMSE em relação aos valores basais ao longo do tempo por Intenção de Tratamento (ITT – *Intention to Treatment*) na análise final do estudo clínico de fase 3 CHERISH (CS4)[1,2]



Fonte: SIS396443/ISS/CDS-UPDATE-2024/F-HMCHG-CS4-BW.SAS DATA: 29OUT2024

[1.] Dados correspondentes aos pacientes sem atingir a visita no Mês 15 foram inseridos utilizando o método de imputação múltipla.
[2.] As barras correspondem +/- erro padrão.

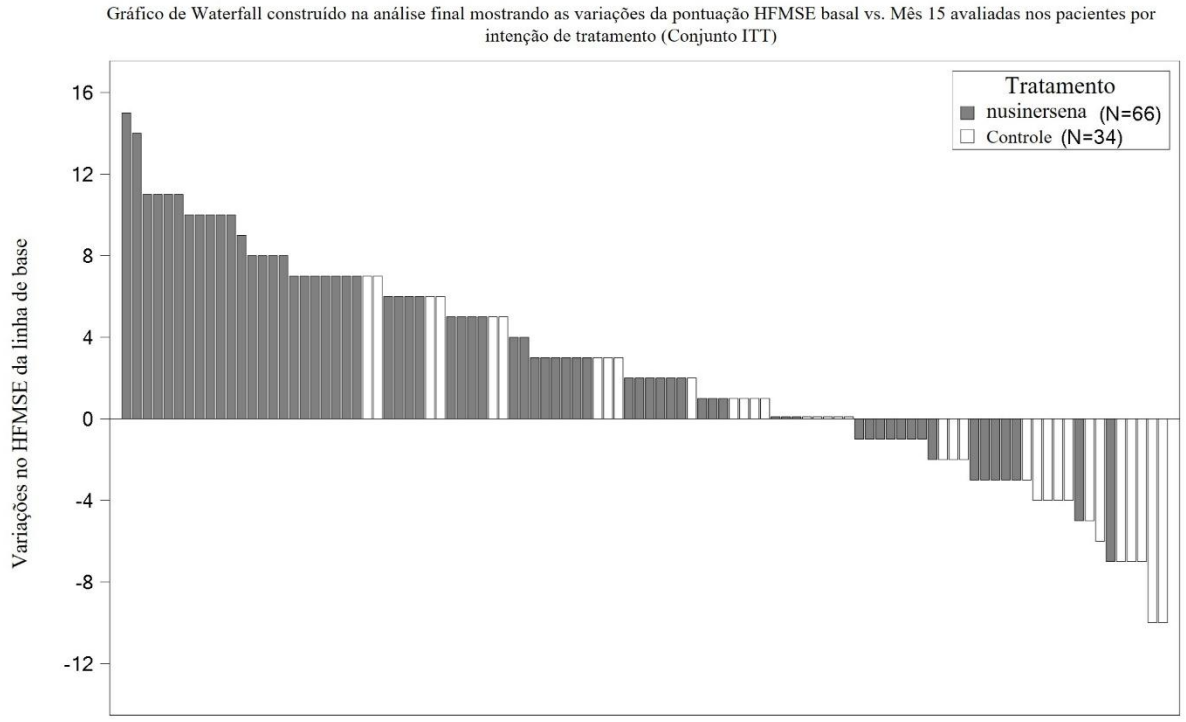
Tabela 2: Desfecho Primário e Secundário na análise final – CHERISH

	Pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena)	**Pacientes controle-simulado**
Pontuação HFMSE Alteração da pontuação total de HFMSE obtida aos 15 meses em comparação a pontuação basal [1,2,3] Proporção de pacientes que obtiveram melhora de pelo menos 3 pontos em relação a pontuação basal[1]	3,9 (95% IC: 3,0, 4,9) p = 0,0000001 56,8% (95% IC: 45,6, 68,1) p = 0,0006[5]	-1,0 (95% IC: -2,5, 0,5) 26,3% (95% IC: 12,4, 40,2)
RULM Média de alteração na pontuação total de RULM, desde o início (basal) até o mês 15 [1,2,3]	4,2 (95% IC: 3,4, 5,0) p = 0,0000001[6]	0,5 (95% IC: -0,6, 1,6)
Marco Motor pela OMS		

	Pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena)	**Pacientes controle-simulado**
Proporção de pacientes que atingiram qualquer novo marco motor aos 15 meses[4]	19,7% (95% IC: 10,9, 31,3) P = 0,0811	5,9% (95% IC: 0,7, 19,7)
Número médio de novos marcos motores atingidos[2, 3, 4]	0,2 (faixa 1 a 2, 95% IC: 0,1, 0.3) p = 0,0001[6]	-0,2 (faixa -1 a 1, 95% CI: -0,4, 0,0)[3]

[1] HFMSE e RULM foram avaliados por Intenção de Tratamento (ITT = *Intention to Treatment*) [SPINRAZA™ (nusinersena) n=84; grupo controle simulado n=42]; Resultados foram obtidos dos pacientes sem atingirem a visita no Mês 15 através do método de imputação múltipla.
[2] Método dos Mínimos Quadrados (MMQ)
[3] Valor negativo indica piora, valor positivo indica melhora.
[4] Avaliado utilizando o conjunto de pacientes submetidos a análise de eficácia no Mês 15 [SPINRAZA™ (nusinersena) n=66; Controle-simulado n=34]; análise baseada nos dados imputados (método de imputação múltipla) quando há dados faltantes.
[5] Baseado na regressão logística com efeito de tratamento e ajuste para cada idade do paciente no recrutamento e na pontuação basal obtida na escala de HFMSE.
[6] Valor nominal de p

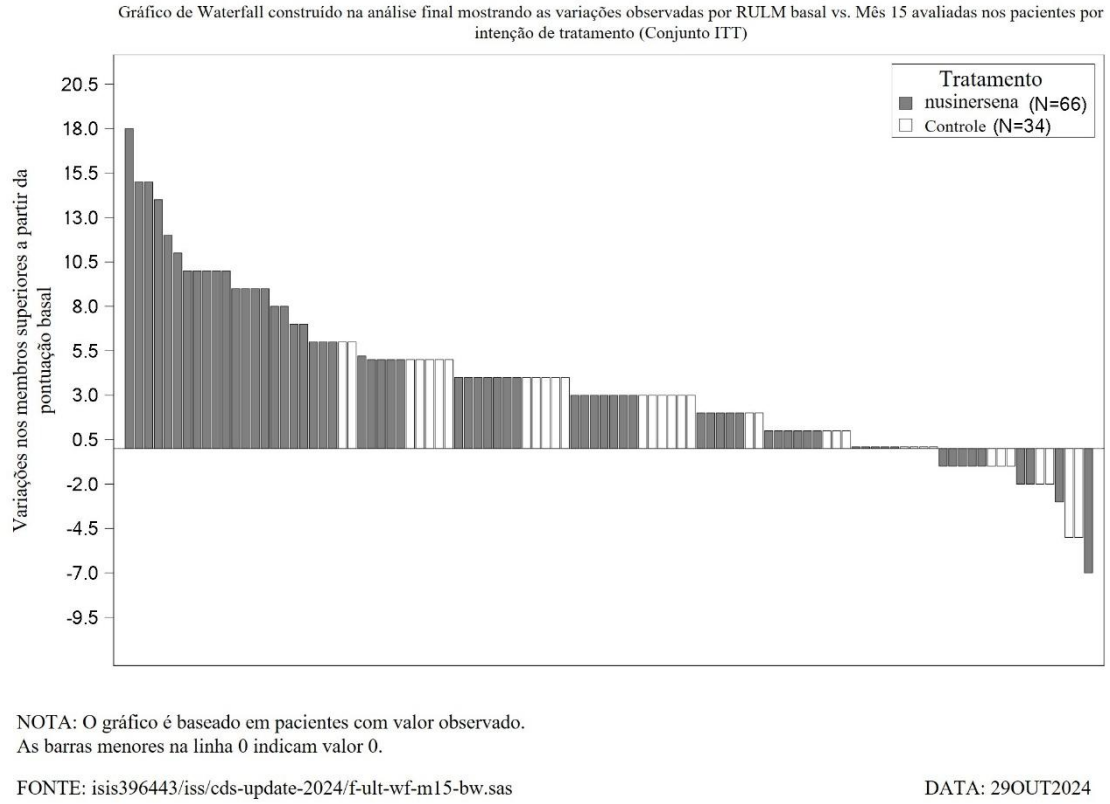
Figura 4: Gráfico de Waterfall construído na análise final mostrando as variações da pontuação de HFMSE basal vs. mês 15 avaliadas nos pacientes por intenção de tratamento (ITT = Intention to Treatment).



NOTA: O gráfico é baseado em pacientes com valor observado.
As barras menores na linha 0 indicam valor 0.

FONTE: isis396443/iss/cds-update-2024/f-hrmse-wf-m15-bw.sas DATA: 29OUT2024

Figura 5: Gráfico de Waterfall construído na análise final mostrando as variações observadas por RULM basal vs. mês 15 avaliadas nos pacientes por intenção de tratamento (ITT = Intention to Treatment).



NOTA: O gráfico é baseado em pacientes com valor observado.
As barras menores na linha 0 indicam valor 0.

FONTE: isis396443/iss/cds-update-2024/f-ult-wf-m15-bw.sas DATA: 29OUT2024

Os 125 pacientes (83 [SPINRAZA™ (nusinersena)] e 42 do grupo controle simulado) participaram do estudo clínico CHERISH e continuaram o acompanhamento no estudo de extensão aberto SHINE. Em pacientes randomizados com SPINRAZA™ (nusinersena) no estudo CHERISH e incluindo a extensão do tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) no estudo SHINE, receberam o medicamento por um tempo mediano de 7,2 anos (variação entre 1,3 a 8,4 anos). Dos pacientes randomizados ao grupo de controle simulado no estudo CHERISH e iniciando SPINRAZA™ (nusinersena) no estudo SHINE, receberam o medicamento por um tempo mediano de 5,8 anos (variação entre 2,7 a 6,7 anos). Muito dos pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) atingiram a melhora na função motora em ao menos um dos dois testes de função motora medidos até o dia da visita de acompanhamento 2070, com maior benefício observado nos pacientes que iniciaram o tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) na idade mais jovem.

Pacientes iniciando o tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) no estudo CHERISH tinham uma idade mediana de 4,1 anos (variação entre 2,1 – 9,2 anos). Do início do tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) e incluindo a extensão do tratamento no estudo SHINE, a mudança na escala HFMSE foi um aumento médio de 1,3 (desvio padrão de 9,4; n = 54) pontos e na escala RULM um aumento médio foi de 6,4 (desvio padrão de 6,5; n = 54) pontos no dia da visita de acompanhamento 2070.

Dos pacientes randomizados ao grupo controle simulado no estudo CHERISH e iniciando o tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) no estudo SHINE estavam com uma mediana de idade de 4,9 anos (variação entre 3,3 a 9,0 anos). A mudança na escala HFMSE foi uma redução média de 1,3 (desvio padrão de 9,3; n = 22) pontos e na escala RULM um aumento médio foi

de 4,2 (desvio padrão de 4,4; n = 23) pontos no dia da visita de acompanhamento 2070.

Em contraste, o curso natural da doença para pacientes não tratados com uma idade e características similares mostram uma progressão da perda da função motora ao longo do tempo, com um declínio médio estimado na escala HFMSE de 5,4 pontos durante um período semelhante de 5 anos.

Estudos clínicos CS2 e CS12
A eficácia de SPINRAZA™ (nusinersena) em pacientes com AME Tipos II e III também foi demonstrada em uma análise longitudinal através de dois estudos clínicos de fase 2, CS2 e CS12 (estudo de extensão do CS2). Na análise, 28 pacientes que receberam a sua primeira dose no CS2, e depois transferidos para a fase de extensão no CS12. Os estudos incluíram pacientes com idade entre 2 e 15 anos na primeira dose. Dos 28 pacientes, 3 tinham pelo menos 18 anos de idade em sua última visita de estudo. Um em cada 28 pacientes tinham 2 cópias de genes *SMN2*, 21 tinham 3 cópias e 6 tinham 4 cópias.

Os resultados aferidos incluíram avaliação da pontuação pela escala HFMSE (Escala Motora Funcional de Hammersmith - Versão Expandida) em todos os pacientes, e o teste de membros superiores (ULM) em pacientes não ambulatoriais, ou teste de Caminhada dos Seis Minutos (TCM-6) realizado em pacientes ambulatoriais.

Os pacientes foram avaliados a partir dos dados basais obtidos no CS2 até ao último momento no estudo de extensão CS12, atingindo mais de 3 anos de tratamento. As características da população e do estudo estão demonstradas na Tabela 3.

Tabela 3: Características basais da população analisada nos estudos clínicos CS2 e CS12 (estudo de extensão): análise longitudinal.

Características Demográficas e da Doença (n=28)		
	Tipo II n=11	Tipo III n=17
Mediana de idade do início dos sintomas, meses (intervalo)	12 (3-15)	18 (6-60)
Mediana de idade no recrutamento, anos (intervalo)	3 (2-15)	9 (3-15)
Pacientes ambulatoriais, n (%)	0	13 (76%)

Foi observada uma melhoria contínua nos pacientes com AME Tipo II, a pontuação média atingida na escala HFMSE em relação à pontuação basal foi de 5,1 (desvio padrão de 4,05, n = 11) no Dia 253, e 9,1 (desvio padrão de 6,61, n = 9) no Dia 1050. A pontuação média total foi de 26,4 (desvio padrão de 11,91) no dia 253 e 31,3 (desvio padrão de 13,02) no Dia 1050, um platô (ponto estacionário) não foi observado. Isto é, em comparação com o declínio tipicamente observado ao longo do tempo no conjunto de pacientes com AME de início tardio (Tipo II).

Os pacientes com AME Tipo III ou juvenil, demonstraram uma melhora significativa na pontuação de HFSME em relação à pontuação basal de 1,3 (desvio padrão de 1,87, n = 16) no Dia 253 e 1,2 (desvio padrão de 4,64, n = 11) no Dia 1050. A pontuação média total foi de 49,8

(desvio padrão de 12,46) no Dia 253 e 52,6 (desvio padrão de 12,78) no Dia 1050.

Em pacientes com AME Tipo II foi realizado o teste ergométrico de membros superiores, com melhora significativa de 1,9 (desvio padrão de 2,68, n = 11) no Dia 253 e 3,5 (desvio padrão de 3,32, n = 9) no DIA 1050. A pontuação total média foi 13,8 (desvio padrão de 3,09) no Dia 253, e 15,7 (desvio padrão de 1,92) no Dia 1050.

O teste TCM-6 foi realizado somente para pacientes ambulatoriais. Nestes pacientes foi observada uma melhora significativa de 28,6 metros (desvio padrão de 47,22, n = 12) no Dia 253 e 86,5 metros (desvio padrão de 40,58, n = 8) no dia 1050. A distância média de TCM-6 foi 278,5 metros (desvio padrão de 206,46) no dia 253 e 333,6 metros (desvio padrão de 176,47) no Dia 1050.

Dois pacientes com AME Tipo III, ambulatoriais, que caminhavam de forma não independente com AME Tipo III conseguiram caminhar independentemente, e um paciente AME Tipo II não ambulatorial, conseguiu andar de forma independente.

Tabela 4: Porcentagem de Pacientes que atingiram marcos clínicos significativos na escala HFMSE, ULM e TCM-6

Medidas de Eficácia	Dia 253	Dia 1050
HFMSE, ≥ 3 pontos Tipo II, n (%) Tipo III, n (%)	 9/11 (82%) 3/16 (19%)	 7/9 (78%) 4/11 (36%)
ULM, ≥ 2 pontos* Tipo II, n (%)	 5/11 (45%)	 5/9 (56%)
TCM-6, ≥ 30 metros[#] Tipo III, n (%)	 6/12 (50%)	 8/8 (100%)

*6 pacientes com AME Tipo III realizaram o teste ULM no Dia 253 ou Dia 1050, mas não estão incluídos na tabela porque a maioria obteve a pontuação máxima de 18 pontos no início do estudo (valor basal) e nenhum paciente apresentou diminuição ao longo do tempo.
[#]1 Paciente Tipo II desenvolveu a habilidade de caminhar de forma independente; por outro lado, nenhum paciente AME Tipo II foi avaliado pelo TCM-6.

<u>Pacientes com AME de início precoce (Tipo I) ou AME de início tardio</u>

Estudo clínico EMBRACE (CS7)
O EMBRACE (CS7) é um estudo de fase 2 dividido em duas partes, no qual a Parte 1 do estudo foi randomizada, duplo-cega e controlada e a Parte 2 foi uma extensão aberta. O estudo incluiu pacientes sintomáticos diagnosticados com AME de início precoce (Tipo I) (≤6 meses) ou AME de início tardio (> 6 meses) e 2 ou 3 cópias do gene *SMN2* que não eram elegíveis para participação nos estudos ENDEAR ou CHERISH devido à idade do recrutamento ou número de cópias do gene *SMN2*. Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de 302 dias na Parte 1 do estudo.

Todos os pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) estavam vivos ao término antecipado da Parte 1, no entanto, um paciente do grupo de controle veio a óbito no Dia 289 do estudo. Além disso, nenhum paciente do grupo SPINRAZA™ (nusinersena) ou do grupo de

controle necessitou utilizar ventilação permanente. Dos 13 pacientes com AME de início precoce (Tipo I), 7/9 (78%; IC 95%: 45, 94) do grupo SPINRAZA™ (nusinersena) e 0/4 (0%; IC 95%: 0, 60) do grupo controle simulado atenderam aos critérios de resposta dos marcos motores (Seção 2 da escala HINE). Dos 8 pacientes com AME de início tardio, 4/5 (80%; IC 95%: 38, 96) do grupo SPINRAZA™ (nusinersena) e 2/3 (67%; 95%: 21, 94) do grupo de controle simulado atenderam a essa definição de resposta motora.

Estudo clínico em bebês pré-sintomáticos para Atrofia Muscular Espinhal (AME)

Estudo clínico NURTURE (CS5)
O estudo clínico de fase 2, aberto, NURTURE, está sendo realizado em bebês pré-sintomáticos para os sinais e sintomas da AME, geneticamente diagnosticados com a doença (mutação no gene *SMN1*). Os bebês recrutados no estudo NURTURE apresentaram idade de no máximo 6 semanas no início do estudo. Os pacientes no estudo NURTURE foram considerados mais susceptíveis apresentarem os fenótipos clínicos de AME Tipo I ou II. A mediana de idade dos pacientes tratados com a primeira dose de nusinersena foi de 22 dias (intervalo de 3 – 42 dias). No início do estudo NURTURE, o valor basal dos marcos motores observados foi de 3 (intervalo 0 – 7), a pontuação mediana total da escala CHOP INTEND foi de 50,0 (intervalo 25 – 60), e a mediana da amplitude ulnar pelo PAMC foi de 2,65 mV (1,0 – 6,7).

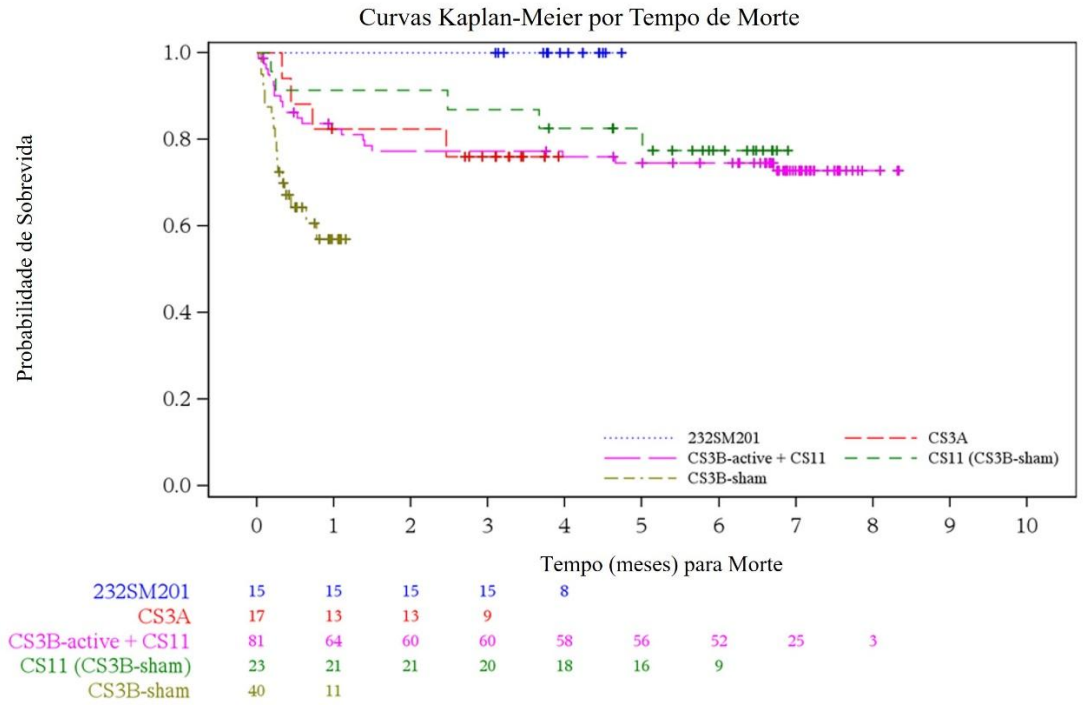
A Análise Interina (data limite de corte: 19 de fevereiro de 2020) foi realizada quando os pacientes estavam no estudo por uma mediana de 48,3 meses (36,6 - 57,1 meses) e tinham uma idade mediana na última visita de 46,0 meses (34,0 - 57,0 meses). No momento da análise interina, todos os 25 pacientes (2 cópias do gene *SMN2*, n = 15; 3 cópias do gene *SMN2*, n = 10) estavam vivos sem ventilação permanente. O desfecho primário (objetivo primário), tempo até a morte ou de ventilação respiratória (definida como ventilação invasiva ou não invasiva por ≥ 6 horas/dia continuamente por ≥ 7 dias consecutivos OU traqueostomia) não pôde ser estimado por não haver eventos suficientes. Quatro pacientes (2 cópias do gene *SMN2)* necessitaram de ventilação respiratória > 6 horas/dia continuamente por ≥ 7 dias, todos os quais começaram o apoio ventilatório durante uma doença reversível aguda.

Os pacientes atingiram marcos motores inesperados para os fenótipos clínicos de AME Tipo I ou Tipo II e mais consistentes com desenvolvimento normal de um bebê. Na análise interina, todos os 25 (100%) pacientes atingiram o marco motor da OMS de sentar-se sem apoio, 23 (92%) conquistaram a habilidade de andar com assistência e 22 dos 25 (88%) conseguiram andar sozinho. Vinte e um (84%) pacientes alcançaram a pontuação máxima possível na escala CHOP INTEND com 64 pontos. Todos os pacientes tinham a capacidade de sugar e deglutir na última visita (Dia 778), com 22/25 (88%) crianças tendo atingido uma pontuação máxima na Seção 1 da escala HINE.

A proporção de pacientes que desenvolveram os sinais e sintomas relacionados ao fenótipo clínico de AME (Atrofia Muscular Espinhal) foi avaliada, considerando os pacientes que atingiram a Visita do Dia 700 (n=25), na análise interina. Os critérios considerados pelo protocolo do estudo clínico NURTURE para o diagnóstico clínico de AME, além do teste genético para o gene *SMN1*, incluíram peso ajustado por idade abaixo do quinto percentil da Organização Mundial da Saúde (OMS), uma diminuição de 2 ou mais percentis da principal curva de crescimento de peso, a introdução de um tubo na cavidade gástrica, procedimento de Gastrostomia Endoscópica Percutânea (PEG) e/ou a incapacidade de atingir os marcos motores por idade preconizados pela OMS (sentar sem apoio, ficar em pé com assistência,

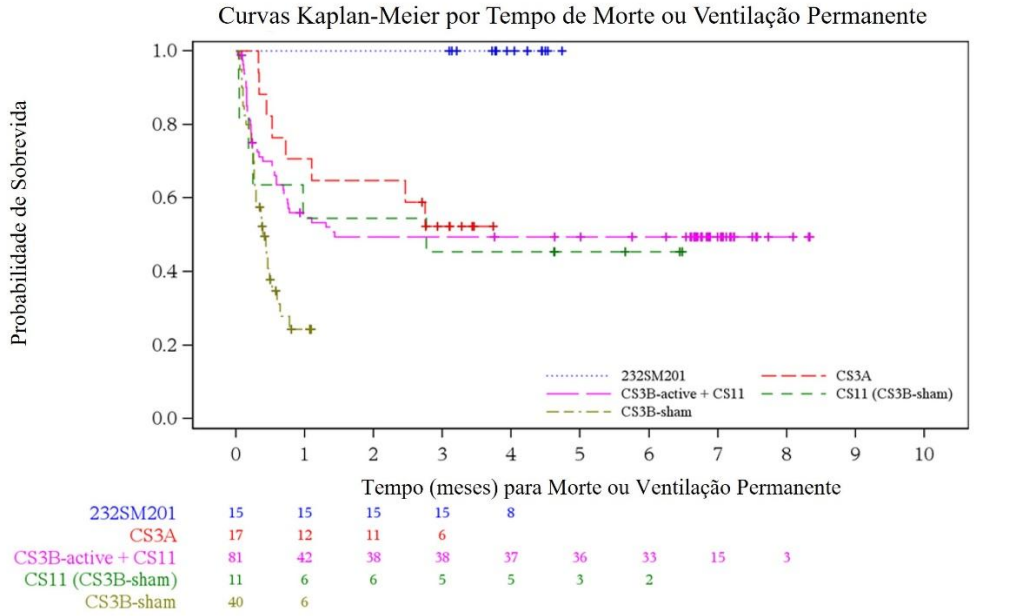
rastejar ou engatinhar sobre as mãos e joelhos, andar com assistência, ficar em pé sozinho e caminhar sozinho). Na Visita do Dia 700, 7/15 (47 %) dos pacientes com 2 cópias do gene *SMN2* e 0/10 pacientes com 3 cópias do gene *SMN2* satisfizeram os critérios definidos pelo protocolo do estudo NURTURE para o diagnóstico clínico de AME, no entanto, esses pacientes ganharam peso e atingiram marcos motores, totalmente inconsistentes com o fenótipo clínico de AME Tipo I. A comparação do desempenho da função motora entre os pacientes com AME de início precoce sintomático e AME pré-sintomática é apresentada na Figura 8 e na Figura 9.

Figura 6: Análise de Sobrevida Global versus Dias dos Estudos Clínicos (ENDEAR [CS3B], CS3A, NURTURE [CS5] e SHINE [CS11]), por intenção de tratamento (ITT – *Intention to Treatment*).



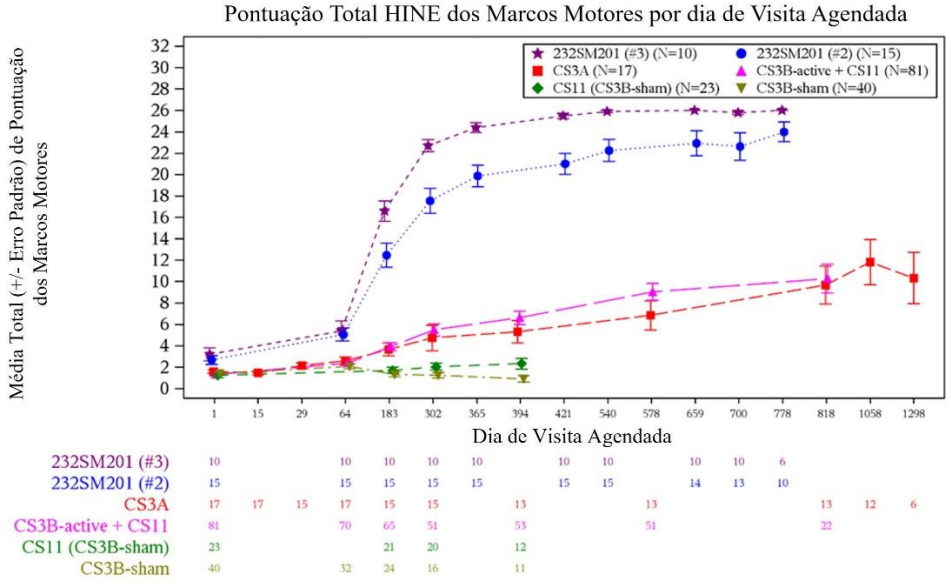
População usada na figura: 232SM201: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2* por ITT, CS3A: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2*, CS3B: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2* por ITT.
FONTE: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-2024/F-TTE-TIMDTH-CLN.SAS DATA: 07MAR2024

Figura 7: Tempo até a morte ou ventilação permanente versus Dias dos estudos clínicos ENDEAR (tratados e grupo controle simulado; CS3B), CS3A, NURTURE (CS5) e SHINE (CS11), por intenção de tratamento (ITT– *Intention to Treatment)*.



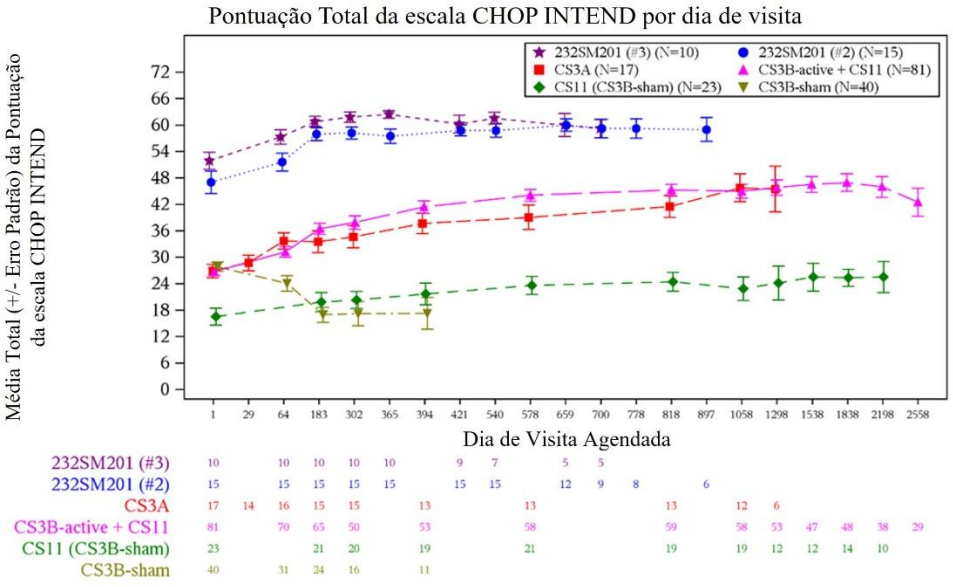
População usada na figura: 232SM201: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2* por ITT, CS3A: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2*, CS3B: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2* por ITT.
FONTE: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-2024/F-TTE-TIMDTH-CLN.SAS DATA: 07MAR2024

Figura 8: Alteração nos Marcos Motores versus Dias dos estudos clínicos ENDEAR (tratados e controle simulado; CS3B), CS3A, NURTURE (CS5) e SHINE (CS11), por intenção de tratamento (ITT– *Intention to Treatment*).



População usada na figura: 232SM201: Pacientes com número de cópias do gene *SMN2* por ITT indicado em parênteses, CS3A: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2*, CS3B: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2* por ITT.
Para CS3A e CS3B, os dados foram exibidos em janelas de intervalo baseadas no tempo da linha de base.
Para 232SM201 e CS3A, número de visitas <5 não foram plotados. Para os grupos restantes, número de visitas com n < 10 não foram plotados.
FONTE: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-2024/F-HMOTOR-BY VIS-GRA-CLN.SAS DATA: 18MAR2024

Figura 9: Pontuação total da escala CHOP INTEND por dia de visita dos estudos clínicos ENDEAR (tratados e controle simulado; CS3B), CS3A, NURTURE (CS5) e SHINE (CS11), por intenção de tratamento (ITT– *Intention to Treatment*).



População usada na figura: 232SM201: Pacientes com número de cópias do gene *SMN2* por ITT indicado em parênteses, CS3A: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2*, CS3B: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2* por ITT.
Para CS3A e CS3B, os dados foram exibidos em janelas de intervalo baseadas no tempo da linha de base.
Para 232SM201 e CS3A, número de visitas <5 não foram plotados. Para os grupos restantes, número de visitas com n < 10 não foram plotados.
FONTE: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-2024/F-CI-TOTSCORE-BY VIS-GRA-CLN.SAS DATA: 18MAR2024

Pacientes Sintomáticos Tratados com o Regime de Dose de 50/28 mg

Estudo clínico DEVOTE

O DEVOTE Parte B foi um estudo randomizado, duplo cego para avaliar a segurança e eficácia de SPINRAZA® (nusinersena) 50/28 mg em pacientes de início precoce e tardio sem tratamento prévio. A Parte B foi desenvolvida para avaliar a eficácia em pacientes com início precoce para o grupo de 50/28 mg *versus* um grupo controle simulado pré-especificado do ENDEAR. O regime de dosagem de 12 mg no DEVOTE Parte B forneceu evidências de suporte, mas o estudo não foi estatisticamente planejado para detectar diferenças significativas entre aqueles randomizados para SPINRAZA® (nusinersena) 50/28 mg e 12 mg. A Parte C foi uma avaliação aberta de segurança e eficácia em pacientes com AME de início precoce e tardio que realizaram a transição do regime de 12 mg para o regime de 50/28 mg.

DEVOTE, Parte B, Início Precoce Coorte Pivotal

Pacientes com AME de início precoce (2 cópias de SMN2; início dos sintomas antes dos 6 meses de idade) foram randomizados, 2:1, para receber o regime de 50/28 mg ou 12 mg. As análises pré-especificadas corresponderam a 20 de 37 pacientes simulados do ENDEAR com base nas semelhanças na duração basal da doença e na pontuação CHOP-INTEND. O desfecho primário foi a alteração no CHOP-INTEND no Dia 183 em pacientes com início precoce no grupo de 50/28 mg em comparação com este grupo controle simulado correspondente do ENDEAR. Em relação à população de início precoce no estudo ENDEAR, os pacientes inscritos no DEVOTE tiveram menor duração da doença (tempo desde o início dos sintomas até a triagem) e pontuações basais mais baixas no CHOP-INTEND, sugerindo que estavam progredindo mais rapidamente e avançando no curso da doença. A correspondência pré-especificada com um subgrupo do grupo de controle simulado do estudo ENDEAR ajudou a minimizar parte desse desequilíbrio; no entanto, a duração média basal (DP – Desvio Padrão) da doença permaneceu mais curta e o CHOP-INTEND basal permaneceu menor nos grupos DEVOTE 50/28 mg e 12 mg em relação ao grupo simulado correspondente (Tabela 5). Outras características demográficas basais importantes (idade na primeira dose, idade na triagem, idade

no início dos sintomas, número de cópias do *SMN2* e função motora basal) foram equilibradas entre o grupo de 50/28 mg, o grupo de 12 mg e o grupo simulado correspondente.

Tabela 5: Características Basais do Paciente no DEVOTE Parte B

Características do paciente	Spinraza® (nusinersena) 50/28 mg (n =50)	Spinraza® (nusinersena) 12 mg (n= 25)	Grupo simulado correspondente no ENDEAR (CS3B) (n=20)
Idade mediana basal na primeira dose (intervalo) (semanas)	18,4 (2 a 33)	15,9 (3 a 31)	22,2 (4 a 34)
Idade média basal no início dos sintomas (DP) (semanas)	7,5 (5,26)	5,8 (4,44)	8,8 (5,11)
Duração média basal da doença (tempo desde o início dos sintomas até a triagem) (DP) (semanas)	9,6 (5,29)	9,2 (6,11)	11,1 (4,92)
Média basal no CHOP INTEND (DP) (pontos)	20,9 (10,23)	19,9 (9,63)	23,6 (5,84)
Média basal da Concentração plasmática de neurofilamentos (NF-L) (DP) (pg/mL)	304,7 (283,9)	329,4 (175,9)	287,3 (140,4)

A alteração média no CHOP-INTEND desde o início até o Dia 183 foi significativamente maior no grupo de 50/28 mg (melhora de 15,1 pontos) em comparação com o grupo simulado correspondente (piora de 11,1 pontos) (diferença média de MQ: 26,19 pontos [IC 95%: 20,7, 31,7] p <0,0001) (Figura 10).

A mudança no CHOP INTEND desde o início até o Dia 302 foi numericamente maior no grupo de 50/28 mg do que no grupo de 12 mg, com base na diferença nas classificações, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa com base no JRT (diferença média de MQ nas classificações (1,00 [IC 95%: -9,290, 11,299]; JRT p = 0,8484)). A alteração média do MQ desde o início até o Dia 302 com base na ANCOVA com IM foi numericamente maior no grupo de 12 mg; grupo de 50/28 mg (melhora de 19,6 pontos), grupo de 12 mg (melhora de 21,6 pontos; IC 95%: 16,5, 22,8) (diferença média de MQ -1,94 [7,77, 3,88]).

Uma proporção estatisticamente significativamente maior de pacientes no grupo de 50/28 mg atendeu à definição de resposta da seção 2 do HINE (HINE-2) no Dia 183 em comparação com o grupo simulado correspondente (58% vs. 0%; p<0,0001) Tabela 6). Em uma análise suplementar, 60% dos pacientes no grupo de 50/28 mg e 44% dos pacientes no grupo de 12 mg atenderam à definição de resposta HINE-2 no Dia 302.

A alteração média na pontuação HINE-2 desde o início até o Dia 183 foi significativamente maior no grupo de 50/28 mg (melhora de 3,7 pontos) em comparação com o grupo simulado correspondente (piora de 0,2 pontos) (diferença média de MQ: 3,9 (IC 95%: 2,5, 5,4; p<0,0001).

A alteração no marco motor do HINE-2 desde o início até o dia 302 foi numericamente maior no grupo de 50/28 mg (melhora de 5,9 pontos) em comparação com o grupo de 12 mg (melhora de 5,3 pontos) (diferença média de MQ 0,58 (1,89, 3,04)), mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas.

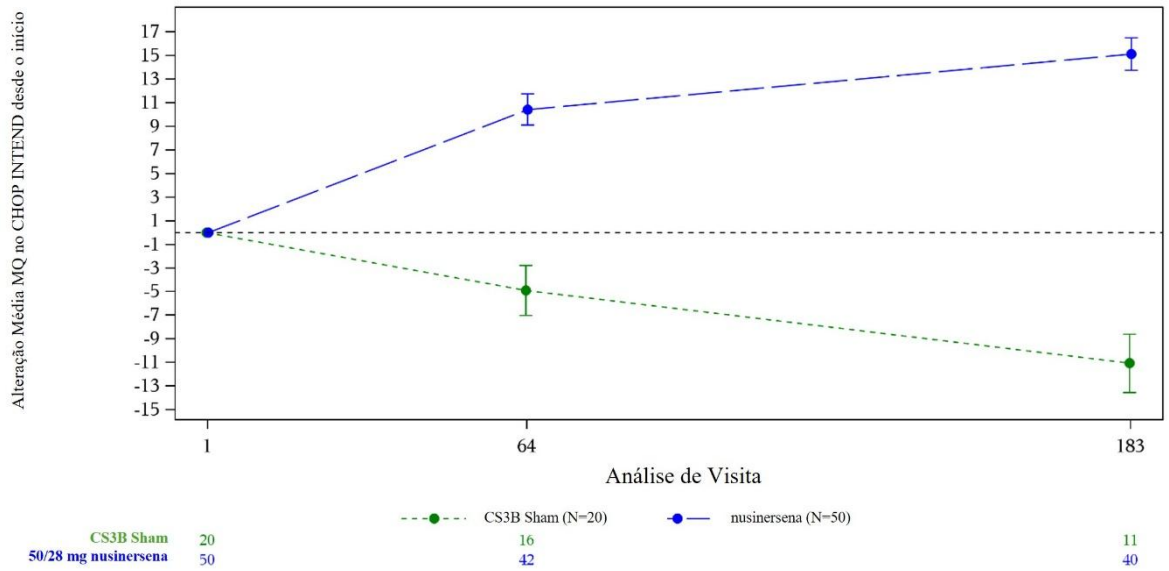
Tabela 6: DEVOTE Parte B Início precoce: Resultados Motores do Grupo 50/28 mg vs. Grupo 12 mg e Grupo 50/28 mg vs. Grupo Controle Simulado correspondente

Parâmetro de Eficácia	**Spinraza® (nusinersena) Grupo 50/28 mg (n = 50)**	**Spinraza® (nusinersena) Grupo 12 mg (n = 25)**	**Grupo controle simulado correspondente do ENDEAR (n = 20)**	**Diferenças entre os braços (IC 95%)**
Grupo 50/28 mg vs. Grupo controle simulado correspondente				
CHOP-INTEND Média MQ (IC 95%) para alteração da pontuação do início até o Dia 183	42,9 (38,7, 47,2)		16,9 (10,1, 23,7)	26,06 (17,94, 34,17) p<0,0001[3]
Alteração Média MQ (IC 95%) do início até o Dia 183[1,2]	15,1 (12,4, 17,8)		-11,1 (-15,9, -6,2)	26,2 (20,7, 31,7)[2]
Resposta HINE-2[5] Proporção que atingiu os critérios de resposta do marco motor no Dia 183	29 (58%)		0 (0%)	58% (39,5, 71,8)[4] p<0,0001
HINE-2 Pontuação Total Média MQ (IC 95%) para alteração da pontuação do início até o Dia 183	43,1 (39,0, 47,2)		16,5 (9,9, 23,0)	26,67 (18,81, 34,53) p<0,0001[3]
Alteração média de MQ (IC 95%) desde o início até o Dia 183 na pontuação total do HINE-	3,7 (3,0, 4,4)		-0,2 (-1,5, 1,0)	3,94 (2,46, 5,42)[2]

2[1,2]				
Grupo 50/28 mg vs. Grupo 12 mg				
CHOP-INTEND Média MQ (IC 95%) para alteração da pontuação do início até o Dia 302	38,3 (32,7, 44,0)	37,3 (29,1, 45,5)		1,0 (-9,29, 11,30) p=0,848[3]
Alteração Média MQ (IC 95%) do início até o Dia 302[1,2]	19,6 (16,5, 22,8)	21,6 (16,6, 26,6)		-1,9 (7,8, 3,9)[2]
Resposta HINE-2[5] Proporção que atingiu os critérios de resposta do marco motor no Dia 302	30 (60%)	11 (44%)		16% (-7,73, 39,73) p=0,225
HINE-2 Pontuação Total Média MQ (IC 95%) para alteração da pontuação do início até o Dia 302	40,0 (35,1, 44,9)	33,9 (26,9, 41,0)		6,12 (-2,69, 14,94) p=0,173[3]
Alteração Média MQ (IC 95%) do início até o Dia 302[1,2]	5,9 (4,6, 7,2)	5,3 (3,3, 7,4)		0,58 (-1,89, 3,04)

1 ANCOVA e Imputação Múltipla aplicados
2 Diferença Média do Mínimos Quadrados
3 Teste Joint Rank
4 Teste Fisher Exact
5 Definição de Resposta: aumento de ≥2 pontos [ou pontuação máxima] na capacidade de chutar, OU aumento de ≥ 1 ponto nos marcos motores de controle da cabeça, rolamento, sentar-se, engatinhar, ficar em pé ou andar, E melhora em mais categorias de marcos motores do que piora, definido como resposta para essa primeira análise.

Figura 10: Parte B: AME Início Precoce: CHOP INTEND: Alteração Média MQ (erro Padrão) Do Início por Visita. Análise ANCOVA Utilizando Imputação Múltipla: 50/28 mg e Grupo Simulado Correspondente



Alterações no neurofilamento (NF-L) plasmático em relação ao grupo simulado correspondente (no Dia 183) e ao grupo aprovado de 12 mg (no Dia 64) foram avaliadas como desfechos secundários importantes na coorte de início precoce da Parte B do DEVOTE. Em pacientes com AME de início precoce, no Dia 183, os níveis plasmáticos médios de NF-L foram reduzidos em 94% no grupo de 50/28 mg, em comparação com uma redução de 30% com o simulado correspondente; diferença do grupo 50/28 mg para o simulado correspondente: 92%; $p < 0,0001$. No Dia 64, os níveis plasmáticos médios de NF-L foram reduzidos em 88% no grupo de 50/28 mg, em comparação com uma redução de 77% no grupo de 12 mg; diferença entre o grupo de 50/28 mg e o grupo de 12 mg: 49%; valor de p nominal de 0,0020.

Tabela 7: DEVOTE – Parte B Início Precoce: Média Geométrica NF-L: Dia 183 Grupo 50/28 mg vs. Grupo Simulado Correspondente e Dia 64 Grupo 50/28 mg vs. Grupo 12 mg

Plasma NF-L	Spinraza® (nusinersena) 50/28 mg (n = 50)	Spinraza® (nusinersena) 12 mg (n = 25)	Pacientes Grupo Controle Simulado Correspondente do ENDEAR (n = 20)	Média dos Mínimos Quadrados dos Resultados do Braço Comparador: Grupo 50/28 mg (IC 95%)
Média Geométrica Ajustada da Linha de Base: Dia 183.[1,2]	0,06		0,70	0,08 (0,05, 0,14) p<0,0001[3]
Média Geométrica Ajustada da Linha de Base: Dia 64.[1,2]	0,12	0,23		0,51 (0,33, 0,78) p<0,0050†[3]

† Valor de p nominalmente estatisticamente significativo.

[1] ANCOVA e Imputação Múltipla aplicados

[2] Diferença da Média dos Mínimos Quadrados

[3] Teste Joint Rank

O grupo de 50/28 mg experimentou uma redução nominalmente estatisticamente significativa de 68% no risco de morte ou ventilação permanente em relação ao grupo simulado correspondente (p = 0,0006) e uma redução de 29,9% em relação ao grupo de 12 mg (p = 0,2775). O tempo médio até a morte ou ventilação permanente não foi atingido no grupo de 50/28 mg, no grupo de 12 mg foi de 24,7 semanas e 19,1 semanas no grupo simulado correspondente. Observações semelhantes foram verificadas para a sobrevida global (Tabela 8).

Tabela 8: DEVOTE – Parte B Início Precoce: Sobrevida Livre de Eventos e Sobrevida Geral: Grupo 50/28 mg vs. Grupo Simulado Correspondente e Grupo 50/28 mg vs. Grupo 12 mg

Parâmetro de Eficácia	Spinraza® (nusinersena) 50/28 mg (n = 50)	Spinraza® (nusinersena) 12 mg (n = 25)	Pacientes do Grupo Controle Simulado Correspondente do ENDEAR (n = 20)	Razão de risco (IC 95%)
Sobrevida				
Sobrevida Livre de Eventos Número de óbitos ou pacientes que receberam ventilação permanente	19 (38%)	12 (48%)	17 (85%)	50/28: MS 0,322 (0,158, 0,657) p<0,0006†1
				50/28:12 0,701 (0,338, 1,452) p=0,2775[1]
Sobrevida Geral Número de óbitos	10 (20%)	6 (24%)	11 (55%)	50/28: MS 0,279 (0.112, 0,696) p<0,0012†1
				50/28: 12 0,730 (0,264, 2,015) p=0,4821[1]

† Valor de p nominalmente estatisticamente significativo.

[1]Teste de log rank derivado do valor de p

MS: Grupo simulado correspondente (*Matched Sham*)

DEVOTE, Parte B, Coorte de Início Tardio

Vinte e quatro pacientes com AME de início tardio (a maioria com 3 cópias de SMN2; início dos sintomas após 6 meses de idade) foram randomizados, 2:1, para receber o regime de 50/28 mg (n=16) ou 12 mg (n=8). As análises foram pré-especificadas para comparar o regime de 50/28 mg com subgrupos pareados do CHERISH, incluindo um grupo pareado que recebeu a dose de 12 mg (3 doses de carga seguidas de doses de manutenção a cada 6 meses) (n = 32) e um grupo controle simulado correspondente (n = 16). As análises não foram realizadas para

detectar diferenças significativas entre os grupos de tratamento.

As características demográficas basais do grupo de 50/28 mg, tratamento combinado e grupo simulado correspondente foram geralmente equilibradas, com exceção da idade na primeira dose. A idade média (DP) na primeira dose foi a seguinte: 50/28 mg foi de 6,1 (3,0) anos, 12 mg foi de 5,7 (3,0) anos, o tratamento combinado foi de 5,47 (1,8) anos e simulado correspondente foi de 5,13 (1,8) anos.

A alteração da linha de base para o Dia 302 na pontuação HFMSE (média MQ [IC 95%]) foi numericamente maior no grupo de 50/28 mg (3,3 [1,5, 5,0]) do que no grupo de 12 mg (2,6 [0,2, 5,1]) diferença média de MQ: 0,63 (-2,5, 3,8; p = 0,70). A mudança da linha de base para o Dia 279 na pontuação HFMSE também foi numericamente maior no grupo de 50/28 mg do que o grupo de 12 mg do CHERISH (Dia 274) (diferença média de MQ: 1,7 (-0,3, 3,6); p = 0,095) e o grupo simulado correspondente do CHERISH (diferença média de MQ: 3,2 (0,2, 6,2); p = 0,037).

A alteração da linha de base para o Dia 302 na pontuação RULM (média MQ [IC 95%]) foi numericamente maior no grupo de 50/28 mg (2,5 [0,7, 4,2]) do que no grupo de 12 mg (1,8 [-0,8, 4,4]), mas a diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,66). A alteração da linha de base para o Dia 279 na pontuação RULM também foi numericamente maior no grupo de 50/28 mg do que no grupo de 12 mg do CHERISH (diferença média do MQ: 0,5 (-1,0, 1,9; p = 0,55) e no grupo simulado correspondente do CHERISH (diferença média do MQ: 1,7 (-0,2, 3,5); p = 0,076).

DEVOTE, Parte C

A Parte C do DEVOTE, foi uma coorte aberta que envolveu 40 pacientes com idades entre 4 e 65 anos, com 1-4 cópias de SMN2, que realizaram a transição do regime de 12 mg para o regime de 50/28 mg. Os pacientes receberam uma dose de 50 mg seguida por duas doses de manutenção de 28 mg (4 meses de intervalo).

Dois pacientes (5%) tiveram início precoce e 38 (95%) pacientes tiveram início tardio. Dezesseis pacientes tinham menos de 18 anos e 24 pacientes tinham mais de 18 anos no momento da dose de carga de 50 mg. A idade mediana (intervalo) no início dos sintomas da AME foi de 24 (4 a 192) meses. O tempo médio (intervalo) no regime de terapia de 12 mg de SPINRAZA® (nusinersena) foi de 3,9 anos (1, 5). Vinte e um pacientes (53%) podiam deambular 15 passos independentemente no início do estudo.

Foram observadas melhorias no HFMSE (melhoria de 1,8 pontos [DP 3,99)] e RULM (melhoria de 1,2 pontos [DP 2,14] desde o início até ao Dia 302 após a transição do regime de 12 mg para o regime de 50/28 mg. Pacientes adultos (mais de 18 anos; n = 24) melhoraram no HFMSE (2.3 pontos [DP 3,95]) e RULM (0,9 pontos [1,89]) no Dia 302 (Figuras 11 e 12).

Figura 11: DEVOTE Parte C: HFMSE: Alteração da Média (Erro Padrão) na Pontuação Total por visita: Conjunto ITT (*Intention To Treatment*)

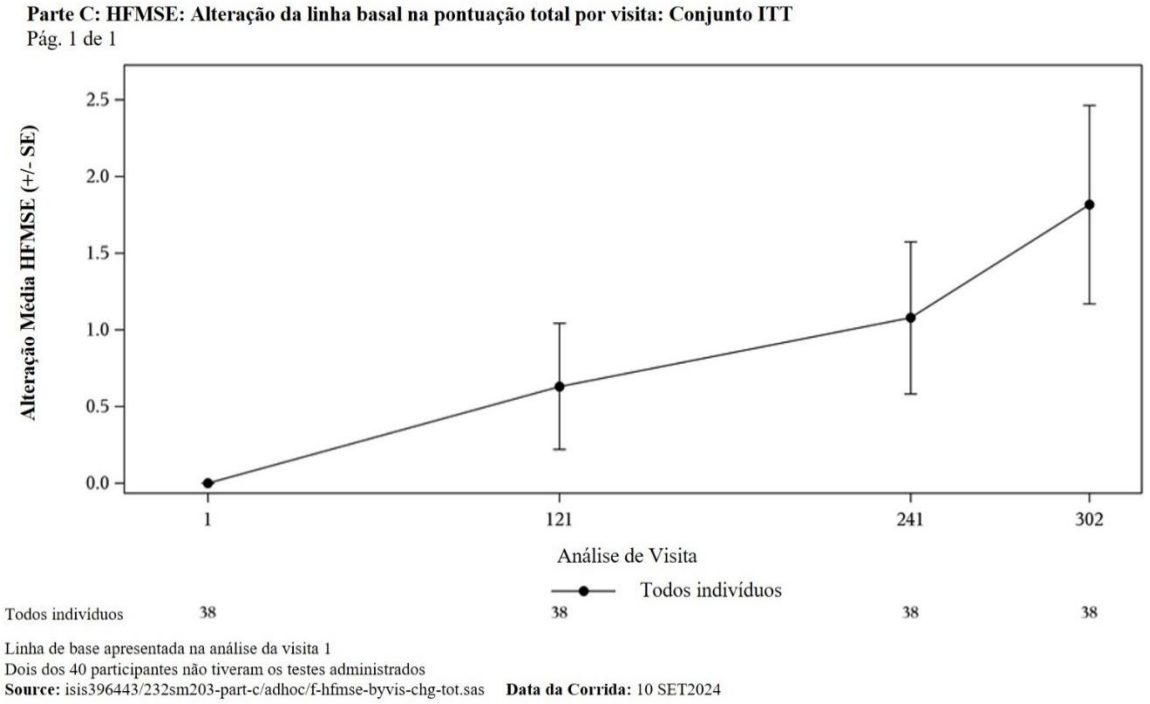
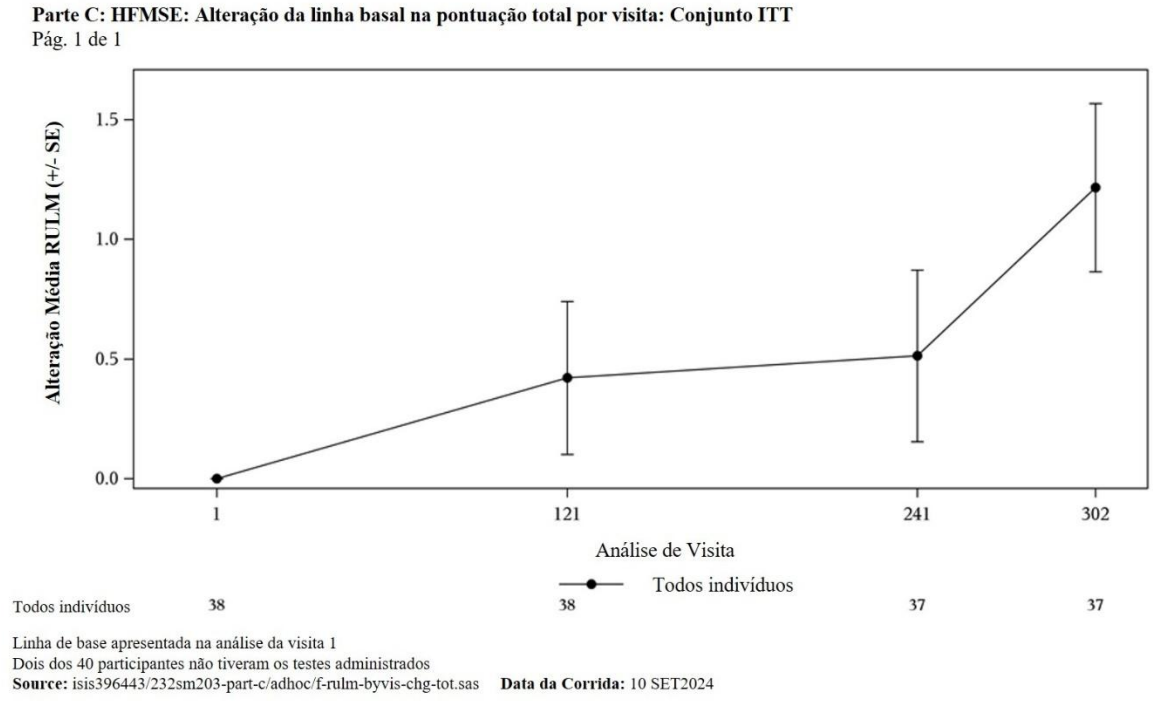


Figura 12: DEVOTE Parte C: RULM: Alteração da Média (Erro Padrão) na Pontuação Total por visita: Conjunto ITT (*Intention To Treatment*)



Referência:
FINKEL, RS. et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 2016 Dec 17; 388(10063):3017-3026.

3) CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
Mecanismo de Ação
SPINRAZA™ (nusinersena) é um oligonucleotídeo antisenso ou anti-sentido (ASO) que permite a inclusão do éxon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de *SMN2,* transcrito a partir do DNA (gene *SMN2*). O oligonucleotídeo nusinersena atua ligando-se, de maneira antisenso ou anti-sentido ao RNAm de *SMN2,* a um sítio de silenciamento e remoção intrônico (ISS N1) presente no íntron 7. Portanto por ligação perfeita a região intrônica 7, o oligonucleotídeo antisenso nusinersena impede que os fatores de silenciamento/remoção intrônico processem e removam o éxon 7 do RNAm de *SMN2.* A retenção do éxon 7 no RNAm de *SMN2*, permite a leitura e tradução correta dessa molécula, levando a produção da proteína funcional SMN, relacionada com a sobrevivência do neurônio motor.

AME é uma doença neuromuscular progressiva de herança autossômica recessiva, causada por mutações no gene *SMN1*, localizado no cromossomo 5q. Um segundo gene *SMN2*, localizado perto de *SMN1*, é responsável por uma pequena quantidade de produção de proteína SMN. AME apresenta um amplo espectro clínico, com maior gravidade da doença relacionada ao menor número de cópias do gene *SMN2* e com a idade mais precoce de início dos sintomas.

Correlação Genótipo-Fenótipo
É recomendada a análise do número de cópias do gene *SMN2*, devido haver relação do número de cópias com a severidade da doença AME (Atrofia Muscular Espinhal) e não com o mecanismo de ação de SPINRAZA™ (nusinersena).

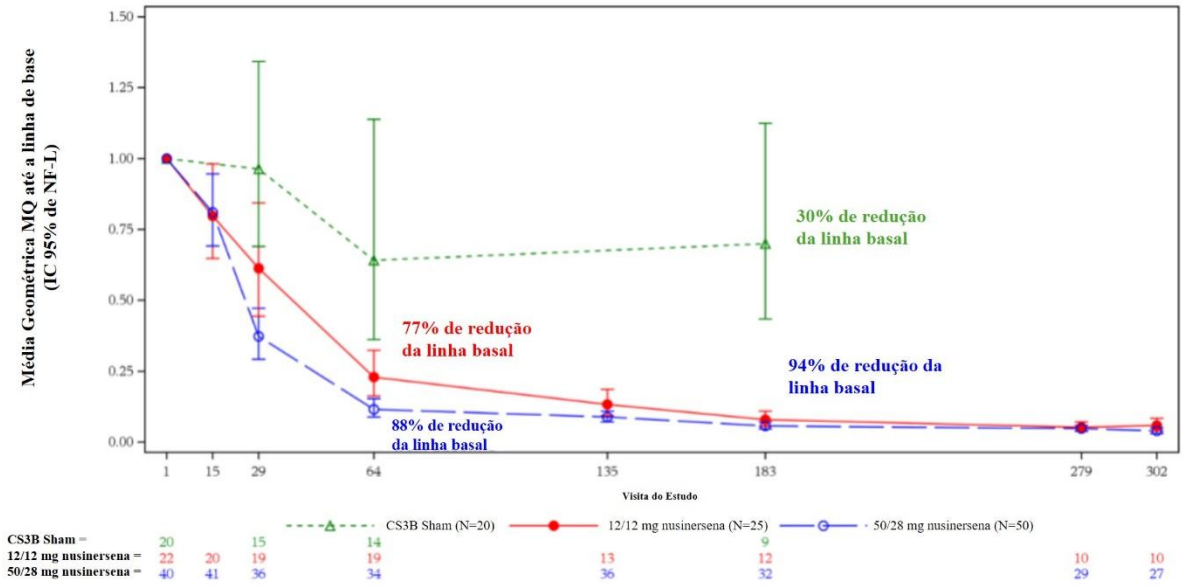
Efeitos Farmacodinâmicos
Os efeitos farmacodinâmicos são consistentes com os efeitos biológicos de SPINRAZA™ (nusinersena).
Dados obtidos através de autópsias de pacientes (n = 3) com AME, mostraram que o SPINRAZA™ (nusinersena) administrado por via intratecal é amplamente distribuído ao longo do Sistema Nervoso Central (SNC), atingindo concentrações terapêuticas nos tecidos alvo (medula espinhal).

Biomarcador Neurofilamento (NF-L) Plasmático

O NF-L plasmático é um biomarcador sanguíneo de lesão axonal e neurodegeneração. No Estudo DEVOTE, os pacientes com AME de início precoce apresentaram reduções de 94% no NF-L plasmático desde o início até ao Dia 183 (razão da média geométrica para a linha de base) no grupo de 50/28 mg, em comparação com 30% no grupo simulado correspondente (diferença nas razões das médias geométricas para o grupo de 50/28 mg para a grupo controle simulado correspondente: 92%; p<0,0001). Os níveis plasmáticos de NF-L foram reduzidos mais rapidamente no grupo de 50/28 mg em comparação com o grupo de 12 mg, com uma redução de 88% (razão média geométrica em relação à linha de base) desde o início até o Dia 64 no grupo de 50/28 mg, em comparação com uma redução de 77% no grupo de 12 mg (diferença nas razões das médias geométricas para o grupo de 50/28 mg para o grupo de 12 mg: 49%; p = 0,0020).

Da mesma forma, em participantes de início tardio na Parte B, os níveis plasmáticos de NF-L foram reduzidos mais rapidamente no grupo de 50/28 mg, onde foi observada uma redução de 66% (razão da média geométrica em relação à linha de base) desde o início até o Dia 64, em comparação com uma redução de 42% no grupo de 12 mg (diferença nas razões das médias geométricas para o grupo de 50/28 mg para o grupo de 12 mg: 42%; p = 0.0495) (Figura 13).

Figura 13: DEVOTE Parte B, AME Início Precoce NF-L Plasmático: Média de MQ até a linha basal (IC 95%) por visita pela Análise ANCOVA utilizando Imputação Múltipla e estimativas da análise principal de 50/28 mg vs. 12 mg e a estimativa simulada de 50/28 mg vs Simulado: ITT (*Intention To Treatment*), Conjunto Simulado Correspondente



Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de doses únicas e múltiplas de SPINRAZA™ (nusinersena), administrada por via intratecal, foi determinada em pacientes pediátricos e adultos diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal (AME).

Absorção

A administração via intratecal (IT) de SPINRAZA™ (nusinersena) no líquido cefalorraquidiano (LCR) permite que o medicamento esteja amplamente disponível para distribuição a partir do LCR aos tecidos do Sistema Nervoso Central (SNC) alvo (especialmente medula espinhal).

Os dados cumulativos de farmacocinética do LCR avaliados no estudo de exposição a longo prazo (SHINE) no regime posológico aprovado de 12 mg indicaram que, em pacientes com AME de início precoce e de início tardio, as concentrações de LCR continuaram a se acumular ao longo de 9 anos.

Uma tendência semelhante no acúmulo de concentração de LCR também foi observada para o regime de dosagem de 50/28 mg (DEVOTE e ONWARD) a partir da farmacocinética do LCR coletada durante toda a duração dos dados.

Após administração IT, as concentrações plasmáticas de SPINRAZA™ (nusinersena) foram relativamente baixas quando comparadas com a concentração observada no LCR. Os valores medianos de T_{max} no plasma variaram entre 1,7 e 6,0 horas. Os valores médios de C_{max} e AUC

no plasma aumentaram aproximadamente e proporcionalmente à dose ao longo da faixa de dosagem avaliada. Não ocorreu acúmulo nas medidas de exposição plasmática (C_{max} e AUC) após múltiplas doses.

Distribuição
Dados obtidos através das autópsias de pacientes (n = 3) mostraram que o SPINRAZA™ (nusinersena), administrado por via intratecal, é amplamente distribuído ao longo do Sistema Nervoso Central (SNC), atingindo concentrações terapêuticas efetivas na medula espinhal (tecido alvo). A presença de SPINRAZA™ (nusinersena) também foi demonstrada em neurônios e outros tipos de células na medula espinhal e cérebro, e nos tecidos periféricos tais como músculo esquelético, fígado e rim.

Metabolismo/Biotransformação
SPINRAZA™ (nusinersena) é metabolizado lentamente via da hidrólise mediada por exonucleases (3' e 5') e não é um substrato, inibidor ou indutor do complexo enzimático citocromoP450 (CYP450).

Eliminação
A média da meia-vida de eliminação terminal no líquido cefalorraquidiano (LCR) foi estimada em aproximadamente 20 meses. A provável via de eliminação terminal de primeira ordem (primária) é de excreção urinária do SPINRAZA™ (nusinersena) e seus respectivos metabólitos.

Características em Populações Específicas de Pacientes

Insuficiência renal e hepática
Até o momento, a farmacocinética de SPINRAZA™ (nusinersena) em pacientes com insuficiência renal ou insuficiência hepática não foi estudada.

Sexo
Análise da população mostra que o sexo não altera a farmacocinética de SPINRAZA™ (nusinersena).

Imunogenicidade
Como acontece com todos os oligonucleotídeos, há um potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos depende altamente da sensibilidade e especificidade do teste. Além disso, a incidência observada de positividade aos anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um teste pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do teste, manuseio da amostra, tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos à nusinersena nos estudos descritos abaixo, com a incidência de anticorpos em outros estudos ou para outros medicamentos, pode ser errônea.

A resposta imunogênica à nusinersena foi analisada em 294 pacientes com amostras de plasma para anticorpos antidrogas (ADAs), após a avaliação inicial. Dezessete pacientes (6%) desenvolveram ADAs emergentes do tratamento, dos quais 5 foram transitórios, 12 foram considerados persistentes. Persistente foi definido como havendo um resultado positivo, seguido por outro resultado positivo após mais de 100 dias do primeiro resultado. Além disso, "persistente" também é definido como havendo um ou mais resultados positivos e nenhuma amostra coletada em mais de 100 dias após o primeiro resultado positivo. Transitório foi definido como havendo um ou mais resultados positivos e não confirmado como persistente.

Não há dados suficientes para avaliar o efeito dos ADAs na resposta clínica, eventos adversos ou perfil farmacocinético de nusinersena.

4) CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente listado no item "Composição".

Gravidez
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) sem o consentimento médico ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco: C

5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anormalidades de trombocitopenia e coagulação

Foram observadas trombocitopenia e anormalidades da via de coagulação, incluindo trombocitopenia aguda grave, após administração de oligonucleotídeos antisenso ou anti-sentido administrados por vias subcutânea ou intravenosa. Se clinicamente indicado, recomenda-se o teste laboratorial de contagem plaquetária e avaliação de proteínas da coagulação antes da administração de SPINRAZA™ (nusinersena).

Toxicidade renal
Toxicidade renal foi observada após administração de oligonucleotídeos antisenso ou anti-sentido por vias subcutânea e intravenosa. Se clinicamente for indicado, é recomendada a realização do teste de presença de proteína em urina (preferencialmente analisando amostra correspondente ao primeiro jato de urina da manhã). Em caso de persistência de proteínas urinárias presente em elevada concentração, uma avaliação clínica adicional deve ser considerada.

Insuficiência renal
SPINRAZA™ (nusinersena) não foi estudado em pacientes com insuficiência renal.

Lesão hepática
SPINRAZA™ (nusinersena) não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática.

SPINRAZA™ (nusinersena) não é metabolizado através do sistema enzimático citocromo P450 no fígado; logo, o ajuste da dose é improvável que seja necessário em pacientes com insuficiência hepática. (ver seção 3. Características Farmacológicas - item Características em Populações Específicas de Pacientes).

Fertilidade
Nos estudos de toxicidade realizados em modelos animais (*in vivo*), não foram observados efeitos relacionados aos órgãos reprodutivos, na fertilidade masculina ou feminina ou no desenvolvimento embriofetal (ver item "Informação não Clínica").

Trabalho de Parto e Parto
Os efeitos do tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) no trabalho de parto e parto são desconhecidos.

Gravidez

Mulheres em idade fértil
Não há dados de estudos clínicos sobre o tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) durante a gravidez (período gestacional) em seres humanos.

O benefício do tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena) versus risco potencial deve ser discutido com mulheres em idade fértil ou grávidas.

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento sem acompanhamento médico ou pelo cirurgião-dentista.

Lactação
Não há dados sobre a utilização de SPINRAZA™ (nusinersena) durante o período de lactação em seres humanos.

Adultos
Os achados clínicos de mundo real confirmam a eficácia de SPINRAZA™ (nusinersena) 12 mg na população de pacientes adultos com AME tipo II e III, melhorando ou estabilizando a função motora (HFMSE, TCM-6, RULM) por 14 meses de acompanhamento em várias idades e progressão da doença. Em contraste, estudos publicados avaliando a progressão natural da doença mostram que, se estes pacientes com AME não forem tratados, apresentarão um declínio na função motora ao longo do tempo.

Os dados clínicos de 7 pacientes com AME tipo II ou III que atingiram ≥ 18 anos de idade no estudo CS2/CS12/SHINE, acompanhados por 5,3 – 6,8 anos, são consistentes com os dados de mundo real.

Havia 24 pacientes com idade acima de 18 anos no DEVOTE Parte C.
Os dados de segurança na população adulta são consistentes com o perfil de segurança conhecido de SPINRAZA™ (nusinersena) e com comorbidades associadas à doença subjacente da AME.

Idosos
Não há dados em pacientes com idade superior a 66 anos.

População pediátrica
A eficácia e segurança de SPINRAZA™ (nusinersena) foi estabelecida em pacientes pediátricos desde recém-nascidos até 17 anos idade. (ver a seção 2. "Resultados de Eficácia").

Pacientes AME com os fenótipos clínicos Tipo 0 e Tipo IV
Pacientes com diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal (AME) com os fenótipos clínicos Tipo 0 e Tipo IV não foram incluídos no programa de desenvolvimento de estudos clínicos

envolvendo o medicamento SPINRAZA™ (nusinersena). Com isso, a decisão pelo tratamento deve ser baseada na avaliação individualizada feita por um especialista, com base nos benefícios esperados para os perfis fenotípicos destes pacientes AME (Tipo 0 e Tipo IV), balanceado com os potenciais riscos do tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena).

Habilidade de dirigir e utilizar máquinas:
Não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas durante o tratamento com SPINRAZA™ (nusinersena).

Informações não clínicas

Carcinogênese

No estudo de carcinogenicidade, nusinersena foi administrado em ratos machos e fêmeas, pela via subcutânea, em 0, 5, 15 e 50 mg/kg uma vez a cada 2 semanas por 2 anos. Foi observado um aumento na incidência de tumores vasculares (hemangioma e hemangiossarcoma combinados) na dose de 50 mg/kg, que foi associado a uma AUC_{0-24} que é 156 vezes e 284 vezes a exposição sérica clínica na dose de manutenção de 28 mg e 12 mg de nusinersena (com base na dose anual), respectivamente.
Não foi observada evidência de efeito oncogênico devido ao nusinersena em doses até 15 mg/kg. Esta dose foi associada a uma AUC_{0-24} sérica que é 30 vezes e 55 vezes a exposição sérica clínica à dose de manutenção de 28 mg e 12 mg de nusinersena (com base na dose anual), respectivamente.

Mutagênese
SPINRAZA™ (nusinersena) não demonstrou evidências de genotoxicidade em ensaios *in vitro* (AMES e aberração cromossômica em células CHO) e em ensaios *in vivo* (micronúcleos de camundongos).

Desenvolvimento embriofetal e fertilidade
Estudos de toxicologia reprodutiva foram realizados utilizando a administração subcutânea de SPINRAZA™ (nusinersena) em camundongos e coelhos. Não foram observados impactos na fertilidade masculina ou feminina, desenvolvimento embriofetal ou desenvolvimento pré/pós-natal.

Toxicologia
Em estudos de toxicidade com dose repetida (combinados de 6 semanas e 13 semanas, 14 semanas e 53 semanas) em macacos *Cynomolgus juvenis*, a administração IT de nusinersena não produziu nenhum efeito tóxico adverso nas doses avaliadas.
Um déficit agudo e transitório nos reflexos espinhais inferiores, com uso limitado de membros e/ou movimento descoordenado ocorreu individualmente em alguns macacos. Os efeitos foram observados nas primeiras horas após administração e, geralmente, foram resolvidos em 48 horas e não foram considerados adversos.

O estudo toxicológico de 53 semanas em macacos *Cynomolgus juvenis* suporta a segurança crônica da administração de nusinersena, no qual não foram observados efeitos de toxicidade em níveis até 14 vezes e 6,2 vezes maiores que a dose de manutenção clínica de nusinersena de 12 mg e 28 mg (três doses de manutenção por ano), respectivamente.

6) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos clínicos de interações com outros medicamentos. SPINRAZA™ (nusinersena) é metabolizado através das enzimas nucleases e não pelo sistema enzimático citocromo P450 (CYP450).

Estudos *in vitro* indicaram que SPINRAZA™ (nusinersena) não é um indutor ou inibidor do metabolismo enzimático mediado por CYP450.

Estudos *in vitro* indicam que a probabilidade de interações com SPINRAZA™ (nusinersena) devido à competição pela ligação às proteínas plasmáticas, ou à concorrência com ou à inibição dos transportadores é baixa.

7) CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SPINRAZA™ (nusinersena) deve ser mantida sob refrigeração (2ºC a 8ºC). Não Congelar. SPINRAZA™ (nusinersena) deve ser mantido dentro da embalagem original, protegido da luz, até o momento de uso.

Se não houver refrigeração disponível, SPINRAZA™ (nusinersena) poderá ser armazenado na embalagem original, protegido da luz, em temperatura ambiente (até 30°C) por até 14 dias.

Uma vez na seringa, se a solução não for utilizada dentro de 6 horas, ela deve ser descartada.

Antes da administração, os frascos não abertos de SPINRAZA™ (nusinersena) podem ser removidos e devolvidos ao refrigerador, se necessário. Se retirado da embalagem original, o tempo total combinado fora de refrigeração e embalagem secundária não deve exceder 30 horas, em temperatura que não exceda 25°C.

Os produtos não utilizados ou os resíduos não poderão ser reutilizadas e devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

Válido por 60 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento em sua embalagem original.

SPINRAZA™ (nusinersena) é uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8) POSOLOGIA E MODO DE USAR

O Tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico.

O tratamento deve ser administrado por profissionais de saúde com experiência em punções lombares.
SPINRAZA™ (nusinersena) é indicado para uso intratecal por punção lombar. Técnicas assépticas devem ser utilizadas durante a preparação e administração de SPINRAZA™ (nusinersena). É importante seguir estas instruções para garantir a manutenção da qualidade do medicamento (ver itens "Instruções para preparação" e "Instruções para administração").

Regime posológico recomendado para pacientes sem tratamento medicamentoso prévio:

- Duas doses de carga de 50 mg devem ser administradas nos dias 0 e 14.
- A dose de manutenção de 28 mg deve ser administrada uma vez a cada 4 meses a partir de então. (Consulte a seção "Instruções para administração").

Regime posológico recomendado para pacientes em tratamento com SPINRAZA® (nusinersena) 12 mg em migração para o regime posológico com 50/28 mg:

- Uma dose de carga de 50 mg deve ser administrada pelo menos 4 meses (+/- 14 dias) após a última dose de 12 mg.
- A dose de manutenção de 28 mg deve ser administrada uma vez a cada 4 meses a partir de então.

Regime posológico alternativo:
O regime posológico de 12 mg também está disponível para administração a critério do médico. Este regime consiste em 12 mg administrados em quatro doses de carga nos dias 0, 14, 28 e 63 e uma dose de manutenção de 12 mg uma vez a cada 4 meses a partir de então. (Consulte a seção "Instruções para administração").

Esquecimento da Dose
Se uma dose de carga ou de manutenção for adiada ou esquecida, de 50/28 mg ou 12 mg, SPINRAZA™ (nusinersena) deve ser administrado de acordo com o cronograma da Tabela 9 e Tabela 10 abaixo.

Tabela 9: Administração de dose adiada ou esquecida para 50/28 mg

Dose adiada ou esquecida	**Tempo de Administração de Dose**
Segunda dose de carga	
• Se o tempo desde a última dose for inferior a 4,5 meses, administre a dose de carga esquecida de 50 mg o mais rápido possível; administrar a dose de manutenção de 28 mg conforme a data originalmente programada, desde que estas duas doses sejam administradas com um intervalo de, pelo menos 14 dias; em seguida, administre 28 mg a cada 4 meses a partir da última dose. • Se o tempo desde a última dose for de 4,5 meses a 8,5 meses, administre a dose de carga esquecida de 50 mg o mais rápido possível; seguido pela dose de manutenção de 28 mg após 14 dias; em seguida administre a próxima dose de manutenção de 28 mg a cada 4 meses a partir da última dose.	

• Se o tempo desde a última dose exceder 8,5 meses, reinicie o regime.	
Dose de manutenção	**Tempo de Administração de Dose**
< 8 meses desde a última dose	• Administre a dose esquecida o mais rápido possível; então • Administre a próxima dose de manutenção conforme originalmente programado, desde que essas duas doses sejam administradas com pelo menos 14 dias de intervalo; então • Administre as próximas doses de manutenção a cada 4 meses após a última dose.
8 meses a <12 meses a partir da última dose	• Administre a dose esquecida o mais rápido possível; então • Administre a próxima dose de manutenção após 14 dias de intervalo; então • Administre as próximas doses de manutenção a cada 4 meses após a última dose.
≥12 meses a partir da última dose	• Reinicie o regime.

Tabela 10: Administração de dose adiada ou esquecida para 12 mg

Dose adiada ou esquecida	**Tempo de Administração de Dose**
Dose de carga	
• Administrar a dose de carga adiada ou esquecida o mais rápido possível com pelo menos 14 dias entre as doses; continue com as doses subsequentes nos intervalos prescritos a partir da última dose. Exemplo: se a terceira dose de carga for administrada com 30 dias de atraso no Dia 58 (em vez do planejamento original no Dia 28), então a quarta dose de carga deve ser administrada no Dia 93, 35 dias depois (em vez do planejamento original no Dia 63), com uma dose de manutenção 4 meses depois da última dose.	
Dose de Manutenção	**Tempo de Administração de Dose**
>4 a <8 meses desde a última dose	• Administrar a dose de manutenção adiada o mais rápido possível; • Administre a próxima dose de manutenção na data original programada, desde que essas duas doses sejam administradas com pelo menos 14 dias de intervalo; então • Administe a dose de manutenção 4 meses após a última dose e repetir a cada 4 meses.
≥8 a <16 meses desde a última dose	• Administrar a dose esquecida o mais rápido possível e a próxima dose 14 dias depois; então • Dose de manutenção 4 meses após a última dose e repetir a cada 4 meses.
≥16 a <40 meses desde a última dose	• Administrar a dose esquecida o mais rápido possível e depois a próxima dose 14 dias depois, seguida de uma terceira dose 14 dias depois; então • Administre a dose de manutenção 4 meses após a última dose e repetir a cada 4 meses.

≥ 40 meses da última dose	• Administrar toda as doses de carga nos intervalos prescritos (Dias 0, 14, 28 e 63); depois dose de manutenção 4 meses após a última dose e repetir a cada 4 meses.

Instrução para preparação:
1. O frasco de SPINRAZA™ (nusinersena) deve ser inspecionado para detectar partículas antes da administração. Se houver presença de partículas e/ou o líquido no frasco não for límpido e incolor, o frasco não deve ser usado.

2. A técnica asséptica deve ser utilizada na preparação da solução de SPINRAZA™ (nusinersena) para administração intratecal.

3. O frasco do produto deve ser retirado do refrigerador para que a solução injetável atinja temperatura ambiente (25°C) sem utilizar fontes de calor externas, antes da administração.

4. Se o frasco permanecer fechado e a solução não for utilizada, deve ser devolvida ao refrigerador.

5. Imediatamente antes da administração, insira a agulha da seringa no frasco através do centro do vedante de fechamento (“tampa”) para remover o volume apropriado (ver item "Dose"). SPINRAZA™ (nusinersena) não deve ser diluído.

6. Uma vez introduzido na seringa, se a solução não for utilizada dentro de 6 horas, deve ser descartada.

7. Os produtos não utilizados ou os resíduos não poderão ser reutilizadas e devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções para Administração:
1. A solução deve ser inspecionada visualmente antes da utilização. Só podem ser utilizadas soluções límpidas e incolores, isentas de partículas. Não é necessário o uso de filtros externos.

2. Técnica asséptica deve ser utilizada na preparação e administração de SPINRAZA™ (nusinersena).

3. A sedação pode ser necessária para administrar SPINRAZA™ (nusinersena), com base na condição clínica do paciente.

4. O ultrassom (ou outras técnicas de imagem) pode ser considerado para orientar a administração de SPINRAZA™ (nusinersena), particularmente em pacientes mais jovens.

5. Recomenda-se que um volume de líquido cefalorraquidiano equivalente ao volume de SPINRAZA™ (nusinersena) a ser injetado seja removido do paciente antes da administração deste medicamento.

6. SPINRAZA™ (nusinersena) deve ser administrado como uma injeção em bolus intratecal ao longo de 01 a 03 minutos utilizando uma agulha de anestesia espinhal, de 90 mm para pacientes adultos e de 30 ou 50 mm para pacientes pediátricos. A injeção não deve ser administrada em áreas da pele onde haja sinais de infecção ou inflamação.

7. O volume total do frasco é de **utilização única em apenas um paciente**. Não diluir

8. O conteúdo não utilizado do frasco deve ser descartado.

9) REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de SPINRAZA™ (nusinersena) 12 mg foi avaliada em 3 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por procedimento simulado, dos quais, dois eram estudos clínicos de fase 3, em bebês (ENDEAR – CS3B) e crianças (CHERISH – CS4) com Atrofia Muscular Espinhal (AME), como também em um estudo clínico fase 2 em bebês e crianças com AME (EMBRACE) e em estudos clínicos, abertos, com bebês pré-sintomáticos (NURTURE) diagnosticados com AME e pacientes sintomáticos também com AME. O estudo SHINE incluiu bebês e crianças com AME de início tardio incluindo os pacientes que completaram os estudos ENDEAR (CS3B), CHERISH (CS4) e CS12.

A Parte B do DEVOTE foi um estudo duplo-cego, randomizado e controlado que incluiu uma coorte de 33 pacientes (25 de início precoce e 8 de início tardio) que receberam o regime de dosagem de 12 mg.

No ENDEAR, 121 pacientes foram tratados, dos quais 80 pacientes receberam SPINRAZA® (nusinersena) 12 mg (exposição mediana de 280 dias) e 41 pacientes receberam controle simulado (exposição mediana de 187 dias).

No CHERISH, 126 pacientes foram dosados, dos quais 84 pacientes receberam SPINRAZA® (nusinersena) 12 mg (exposição mediana de 451 dias) e 42 pacientes receberam controle simulado (exposição mediana de 450 dias).

Um total de 385 pacientes com AME foram tratados com SPINRAZA® (nusinersena) 12mg ou menos. O tempo total no estudo variou de 1 a 3940 dias (mediana de 2388 dias).

A segurança de SPINRAZA® (nusinersena) na dose de 50/28 mg em lactentes, crianças e adultos com AME foi avaliada em 2 ensaios clínicos em doentes sintomáticos (DEVOTE e ONWARD), com idades compreendidas entre 14 dias e 65 anos no momento da primeira dose do estudo. ONWARD é um estudo de extensão aberto para pacientes que concluíram o DEVOTE.

Um total de 128 pacientes com AME foram tratados com SPINRAZA® (nusinersena) 50 mg ou 28 mg. O tempo total no estudo variou de 13 a 1521 dias (mediana de 740,5 dias).

As reações adversas ao medicamento relatadas na população de início precoce da Parte B teve frequência pelo menos 5% maior em pacientes tratados com SPINRAZA® (nusinersena) em 50/28 mg em comparação com o controle simulado pareado histórico e foram observadas em >10% dos pacientes estão resumidas na Tabela 12.

Tabulação das reações adversas

A avaliação das reações adversas foi baseada na seguinte frequência:

- Muito comum (≥ 1/10)
- Comum (≥ 1/100 e < 1/10)

Tabela 11: Reações adversas relacionadas ao procedimento da punção lombar reportadas no estudo clínico CHERISH (CS4), AME de início tardio e juvenil com uma incidência de no mínimo 5% maior nos pacientes tratados com SPINRAZA™ (nusinersena) do que no grupo controle simulado.

Sistema Órgão Classe MedDRA	Termo preferido MedDRA	SPINRAZA™ (nusinersena) Categoria de Frequência, n = 84
Desordens do Sistema Nervoso	Dor de cabeça*	Muito comum
Desordens Gastrointestinais	Vômito*	Muito comum
Desordens musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	Dor nas costas*	Muito comum

* Eventos adversos considerados relacionados ao procedimento da punção lombar. Esses eventos podem ser considerados manifestações relacionadas à síndrome pós-punção lombar.

Tabela 12: Reações adversas a medicamentos relatadas em DEVOTE Parte B Infantil com uma incidência pelo menos 5% maior em pacientes e em >10% dos pacientes tratados com SPINRAZA® (nusinersena) do que o controle simulado pareado histórico *

Sistema Órgão Classe MedDRA	Termo preferido MedDRA	SPINRAZA® (nusinersena) n=50	Controle simulado n=20	SPINRAZA® (nusinersena) Categoria de frequência
Infecções e infestações	Pneumonia aspirativa	7 (14%)	1 (5%)	Muito Comum

*Um algoritmo de correspondência pré-especificado foi usado para identificar 20 pacientes simulados de ENDEAR correspondentes ao grupo DEVOTE 50/28mg com base no CHOP INTEND basal e na duração da doença.

Descrição das reações adversas selecionadas

Foram observadas reações adversas associadas à administração de SPINRAZA™ (nusinersena) por punção lombar. A maioria destes eventos foi reportada no período de 72 horas após o procedimento. A incidência e severidade destes eventos adversos foram consistentes aos já esperados eventos relacionados à punção lombar. Não foram observadas complicações graves relacionadas à punção lombar, como infecções graves, durante os estudos clínicos com SPINRAZA™ (nusinersena).

Alguns eventos adversos geralmente associados com punção lombar (por exemplo: dor de cabeça e dor nas costas) não puderam ser avaliados na população de bebês exposta ao SPINRAZA™ (nusinersena), devido à limitação de comunicação apropriada para essa faixa etária.

Experiência pós-comercialização
Os eventos adversos a seguir foram identificados durante a experiência pós-comercialização de SPINRAZA™ (nusinersena). Considerando que estes eventos foram reportados voluntariamente, a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar a frequência destes eventos de forma confiável, assim como não é possível estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Foram observados eventos adversos associados à administração de SPINRAZA™ (nusinersena) por punção lombar no contexto pós-comercialização. Eventos adversos graves incluem meningite asséptica, infecções graves no contexto de punção lombar, como meningite e aracnoidite. A repetição do procedimento de punção lombar é um fator de risco para aracnoidite e pode ser um fator de confusão.

Eventos adversos graves de hidrocefalia também foram observados durante a experiência de pós-comercialização.

Eventos adversos não graves incluem pirexia e hipersensibilidade.

Esses eventos foram reportados voluntariamente em uma população de tamanho incerto, e, portanto, nem sempre é possível verificar a sua frequência.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10) SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdosagem associados a reações adversas em estudos clínicos. Em caso de superdosagem com SPINRAZA™ (nusinersena), o paciente deve ser orientado a procurar assistência médica caso observe quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, a fim de obter orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.6993.0008

Produzido por:
Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG - Eisenbahnstrasse 2-4, Langenargen, Baden-Wuerttemberg - Alemanha
Ou
Patheon Itália S.P.A - 2º Trav. Sx Via Morolense, 5-03013, Ferentino - Itália

Registrado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240 - 13º andar – Vila São Francisco
CEP 04711-130- São Paulo - SP
CNPJ 07.986.222/0001-74

Importado e comercializado por:
Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Estrada Municipal, S/N, Quadra Lote, Lote 001C, Anexo Parte 3, Fazenda Santo Antônio,
CEP 74971-451 – Aparecida de Goiânia – GO
CNPJ 07.986.222/0003-36

Biogen Atendimento ao Cliente: 0800 7240055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/09/2026.