



SPINRAZA[®]
nusinersena

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Solução Injetável

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

SPINRAZA[®]
nusinersena

Apresentações:

SPINRAZA[®] (nusinersena). Solução injetável – 12 mg nusinersena / 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 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) contém 2,4 mg/mL de nusinersena em solução injetável.

SPINRAZA[®] (nusinersena) contém 12,6 mg de nusinersena sódio equivalente a 12 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 sete estudos clínicos em pacientes sintomáticos (estudos clínicos ENDEAR [CS3B], CS3A, CHERISH [CS4], CS2, CS12, EMBRACE [CS7] e SHINE [CS11]), incluindo pacientes com idade entre 30 dias e 15 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 de até 1429 dias de tratamento 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).

Pacientes Sintomáticos

AME de início precoce

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 de 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 de 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 que foram tratados com SPINRAZA[®] (nusinersena) (71%) 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 Eventos¹ Número de pacientes que morreram ou necessitaram de ventilação permanente	31 (39%)	28 (68%)
Proporção de risco (95% IC – Intervalo de Confiança)	0,53 (0,32 – 0,89)	
p-valor ²	p = 0,0046	
Sobrevida Global¹ Número de pacientes que morreram	13 (16%)	16 (39%)
Taxa de risco (95% IC – Intervalo de Confiança)	0,37 (0,18 – 0,77)	
p-valor ²	p = 0,0041	
Função motora		
Marcos motores³ Proporção de pacientes que atingiram os critérios pré-	37 (51%) P<0,0001	0 (0%)

Parâmetro de Eficácia	Pacientes tratados com SPINRAZA® (nusinersena)	Pacientes grupo controle simulado
definidos de respondedores de marcos motores (escala funcional HINE seção 2) ^{4,5}	41%	
Proporção no dia 183 ⁶	45%	5%
Proporção no dia 302 ⁶	54%	0%
Proporção no dia 394 ⁶		0%
Proporção com melhora na pontuação total dos marcos motores	49 (67%)	5 (14%)
Proporção com piora na pontuação total dos marcos motores	1 (1%)	8 (22%)
CHOP INTEND³		
Proporção atingida de melhoria de 4 pontos	52 (71%) p<0,0001	1 (3%)
Proporção atingida com piora de 4 pontos	2 (3%)	17 (46%)
Proporção com qualquer melhora	53 (73%)	1 (3%)
Proporção com qualquer piora	5 (7%)	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.

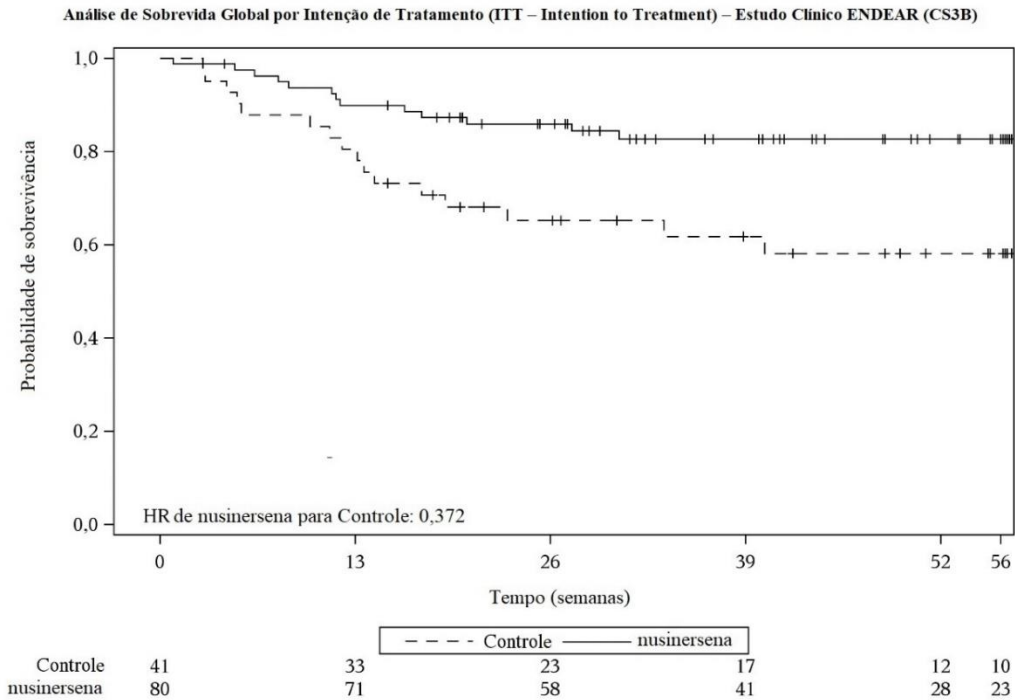
³ Na análise final, as análises da CHOP INTEND e marcos motores foram conduzidas utilizando o conjunto amostral de eficácia (grupo tratado com SPINRAZA® (nusinersena): n=73; grupo controle simulado n=37).

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.

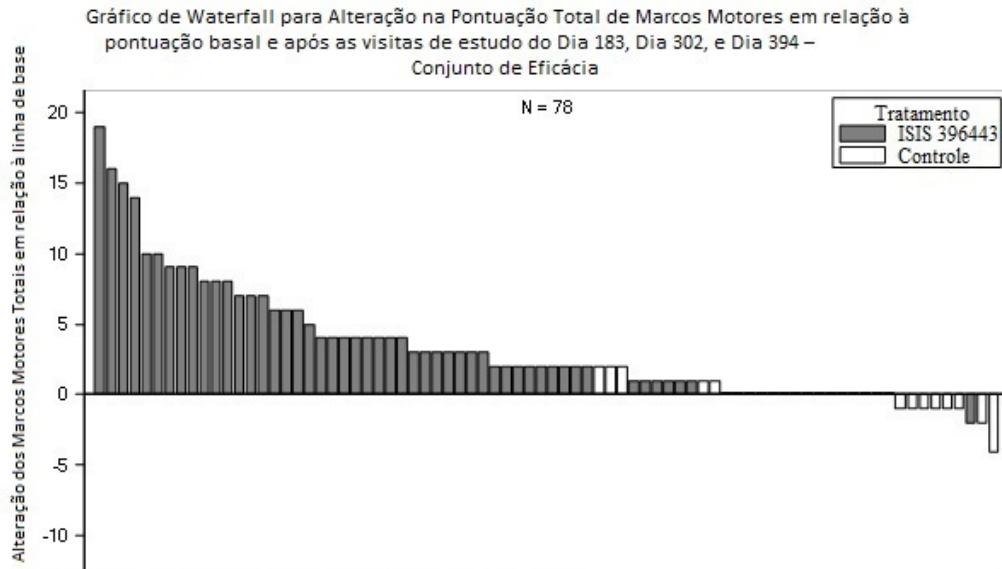
Figura 1: Análise de Sobrevida Global por Intenção de Tratamento (ITT – Intention to Treatment) – Estudo Clínico ENDEAR (CS3B)



FONTE : isis396443/iss/cds-update-nov2018/f-time-overall-cs3b-bw.sas

DATA: 03DEZ2018

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 mais curtas na linha do 0 indicam o valor 0.

Nota 2: Dos 110 pacientes no grupo de análise de eficácia, 29 morreram (13 (18%) com ISIS 396443 e 16 (43%) com controle) e 3 descontinuaram por razões que não a morte (2 (3%) com ISIS 396443 e 1 (3%) com controle) e, por desta forma, não foram incluídos nesta análise do grupo de análise de eficácia.

FONTE : isis396443/iss/cds-update-nov2018/f-motor-milestone-chg-wf-bw.sas

DATA: 03DEZ2018

*ISIS 396443 = SPINRAZA® (nusinersena)

Após a conclusão do estudo clínico ENDEAR, 89 pacientes (65 [SPINRAZA[®] (nusinersena)] e 24 [grupo controle simulado]) participaram do estudo aberto de extensão em andamento (SHINE) no qual todos os pacientes receberam SPINRAZA[®] (nusinersena) por 65 a 592 dias (mediana de 289 dias) no momento da análise interina (data limite de corte: 30 de junho de 2018). Foram observadas melhorias na função motora nos pacientes que continuaram com o SPINRAZA[®] (nusinersena) do ENDEAR, bem como nos pacientes que iniciaram o tratamento com SPINRAZA[®] (nusinersena) no estudo SHINE (Figuras 8 e 9), com maior benefício observado nos pacientes com início mais precoce do tratamento. Entre os pacientes sem ventilação permanente na análise inicial do SHINE, na análise interina, a maioria estava viva e sem ventilação permanente.

Nos pacientes randomizados para SPINRAZA[®] (nusinersena) no estudo clínico ENDEAR e incluindo a experiência do estudo clínico SHINE, a mediana de morte ou ventilação permanente foi de 73 semanas. No momento da análise interina do estudo SHINE, 61/65 (94%) dos pacientes estavam vivos. Dos 45/65 pacientes que não atingiram a definição de ventilação permanente no estudo ENDEAR, na análise interina do estudo SHINE, 38/45 (84%) estavam vivos sem ventilação permanente. Foram observadas melhorias adicionais na média total dos marcos motores (2,1; desvio padrão de 4,36; n = 22) e nas pontuações da escala CHOP INTEND (4,68; desvio padrão de 3,993, n = 22) desde o início até o Dia 304 do estudo SHINE.

Os pacientes que iniciaram o tratamento com SPINRAZA[®] (nusinersena) no estudo SHINE (n = 24; alocados como grupo controle simulado no ENDEAR) tinham idade mediana de 17,8 meses (variação de 10 a 23 meses) e apresentavam uma pontuação média da escala CHOP INTEND de 17,25 (intervalo 2,0 - 46,0), no início do estudo SHINE. A partir da análise interina, 22/24 (92%) dos pacientes estavam vivos. Dos 12/24 pacientes (50%) que não atingiram a definição de ventilação permanente no estudo ENDEAR, na análise interina do SHINE, 7/12 (58%) estavam vivos sem ventilação permanente. A mediana de morte ou ventilação permanente foi de 50,9 semanas após o início do tratamento com SPINRAZA[®] (nusinersena) no estudo clínico SHINE. Foram observadas melhorias na média total dos marcos motores (1,2; desvio padrão de 1,8; n = 12) e nas pontuações da escala CHOP INTEND (3,58; DP 7,051, n = 12) desde o início até o Dia 304 do estudo SHINE.

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

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, a maior parte 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, estão 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.

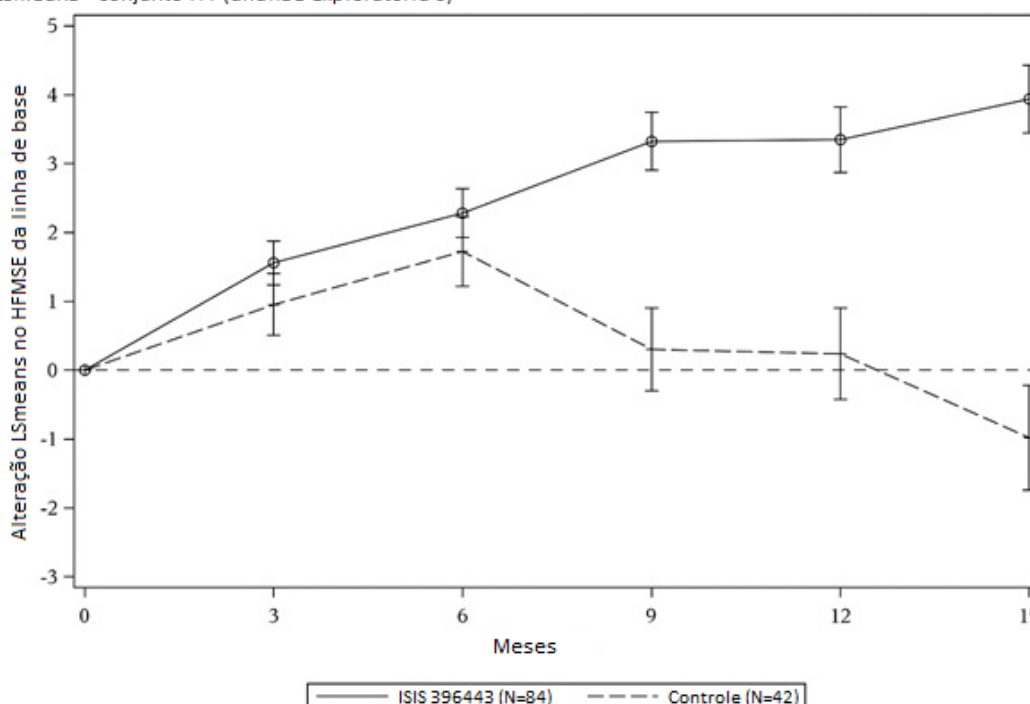
Um número maior de conquistas de novos marcos motores por paciente no mês 15 foi observado no grupo SPINRAZA[®] (nusinersena), com média de diferença mínima de 0,4 entre os 2 grupos

[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}

HFMSE: Média de alteração dos valores basais (imputação múltipla) ao longo do tempo usando estimativas LSmeans - Conjunto ITT (análise exploratória 3)



FONTE: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-NOV2018/F-HMCHG-CS4-BW.SAS

DATA: 03DEZ2018

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.

*ISIS 396443 = SPINRAZA[®] (nusinersena)

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}	3,9 (95% IC: 3,0, 4,9) $p = 0,0000001$	-1,0 (95% IC: -2,5, 0,5)

	Pacientes tratados com SPINRAZA® (nusinersena)	Pacientes controle-simulado
Proporção de pacientes que obtiveram melhora de pelo menos 3 pontos em relação a pontuação basal ¹	56,8% (95% IC: 45,6, 68,1) p = 0,0006 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		
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.

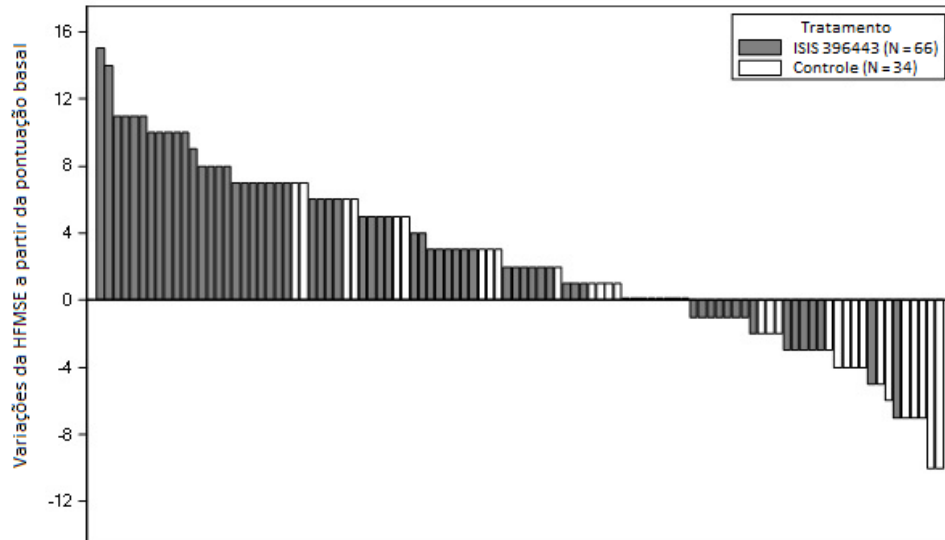
⁴ Avaliado utilizando o conjunto de pacientes submetidos a análise de eficácia no Mês 15 [SPINRAZA® (nusinersena) n=66; Controle-simulado n=34]; análise baseada nos dados imputados (método de imputação múltipla) quando há dados faltantes.

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).

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.

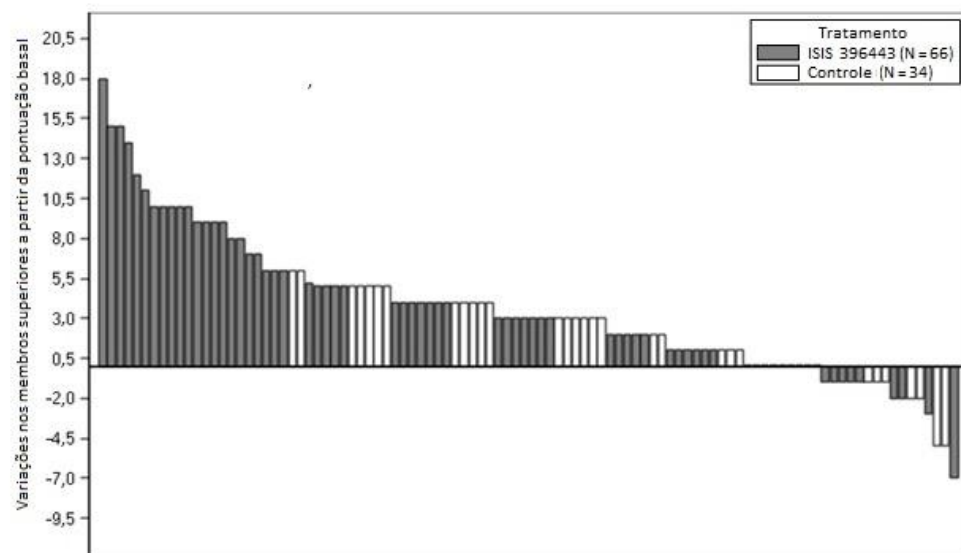
FONTE: isis396443/iss/cds-update-nov2018/f-hfmse-wf-m15-bw.sas

DATA: 03DEZ2018

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

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).

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-nov2018/f-ult-wf-m15-bw.sas

DATA: 03DEZ2018

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

Após a conclusão do estudo CHERISH, 125 pacientes participaram de um estudo de extensão aberto em andamento (SHINE), no qual receberam SPINRAZA[®] (nusinersena) por 74 a 474 dias (mediana de 250 dias) até o momento da análise interina. A maioria dos pacientes tratados com SPINRAZA[®] (nusinersena) atingiu estabilização ou melhoria na função motora com maior benefício observado nos pacientes que iniciaram o tratamento com SPINRAZA[®] (nusinersena) no estudo CHERISH.

Dos pacientes que iniciaram o tratamento com SPINRAZA[®] (nusinersena) no estudo CHERISH (n = 39), foram observadas estabilização ou melhorias adicionais nas pontuações médias das escalas motoras HFMSE (0,2; desvio padrão de 3,06) e RULM (0,7; desvio padrão de 2,69) desde o início até o Dia 265 do estudo SHINE.

Os pacientes que iniciaram o tratamento com SPINRAZA[®] (nusinersena) no estudo SHINE (n = 20) tinham uma mediana de idade de 4,0 anos (variação de 3 a 8 anos). Destes pacientes, foram observadas estabilização ou melhoria nas pontuações médias das escalas motoras HFMSE (1,4; desvio padrão de 4,02) e RULM (2,1; desvio padrão de 2,56) desde o início até o Dia 265 do estudo SHINE.

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 melhora 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 (%)	9/11 (82%)	7/9 (78%)
Tipo III, n (%)	3/16 (19%)	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.

Pacientes com AME de início precoce (Tipo I) ou AME de início tardio

EMBRACE

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)

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).

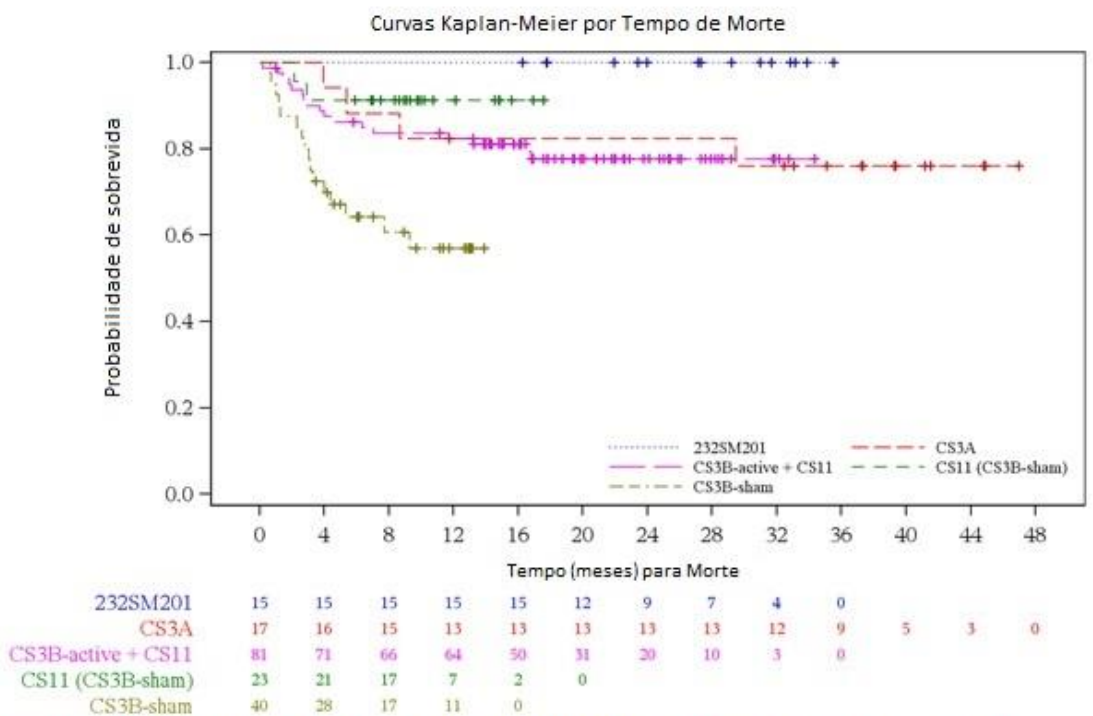
A última análise interina (data limite de corte: 15 de maio de 2018) foi realizada quando os pacientes estavam no estudo por uma mediana de 27,1 meses (15,1 - 35,5 meses) e tinham uma idade mediana na última visita de 26,0 meses (14,0 - 34,3 meses). No momento da análise interina, todos os 25 pacientes (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 de 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, 22 (88%) conquistaram a habilidade de andar com assistência. Dentre os pacientes mais velhos do que a idade esperada na janela de aquisição definida pela OMS (95º percentil), 17 dos 22 (77%) conseguiram andar sozinho. A pontuação média na escala CHOP INTEND na última avaliação foi de 61,0 (46-64) entre os pacientes com 2 cópias do gene *SMN2* e 62,6 (58-64) entre os pacientes com 3 cópias do gene *SMN2*. Todos os pacientes tinham a capacidade de sugar e

deglutir na última avaliação, 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=16), 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, 7/11 (64%) dos pacientes com 2 cópias do gene *SMN2* e 0/5 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 preconizados da OMS, totalmente inconsistentes com o fenótipo clínico de AME Tipo I.

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).

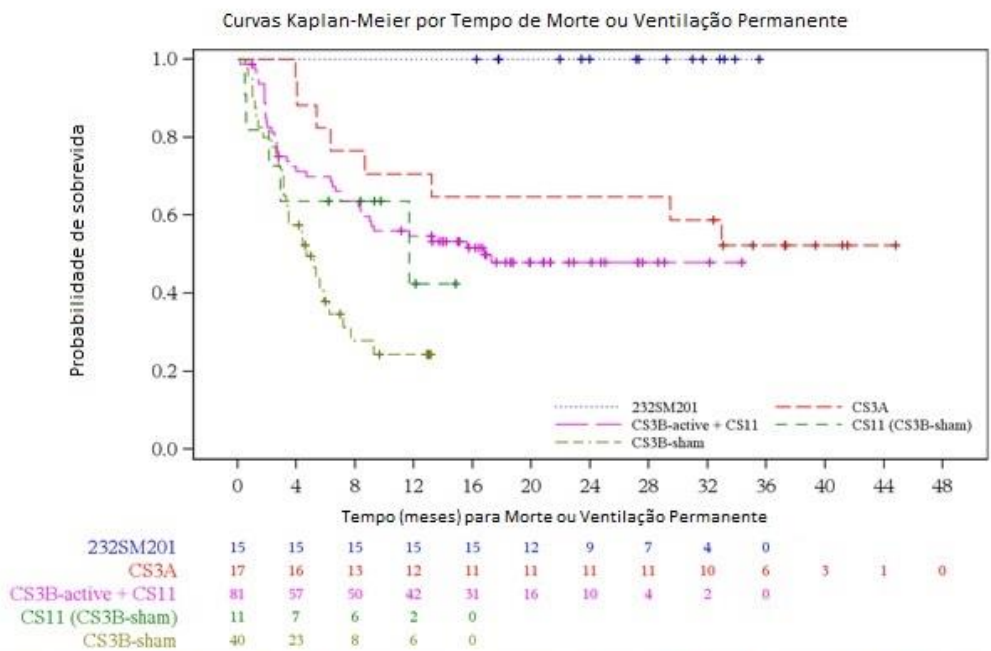


População usada na figura: NURTURE: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2* por ITT, CS3A: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2*, CS3B: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2* por ITT.

FONTE: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-NOV2018/F-TTE-TIMDTH-CL.SAS

DATA: 16JAN2019

Figura 7: Tempo de 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).

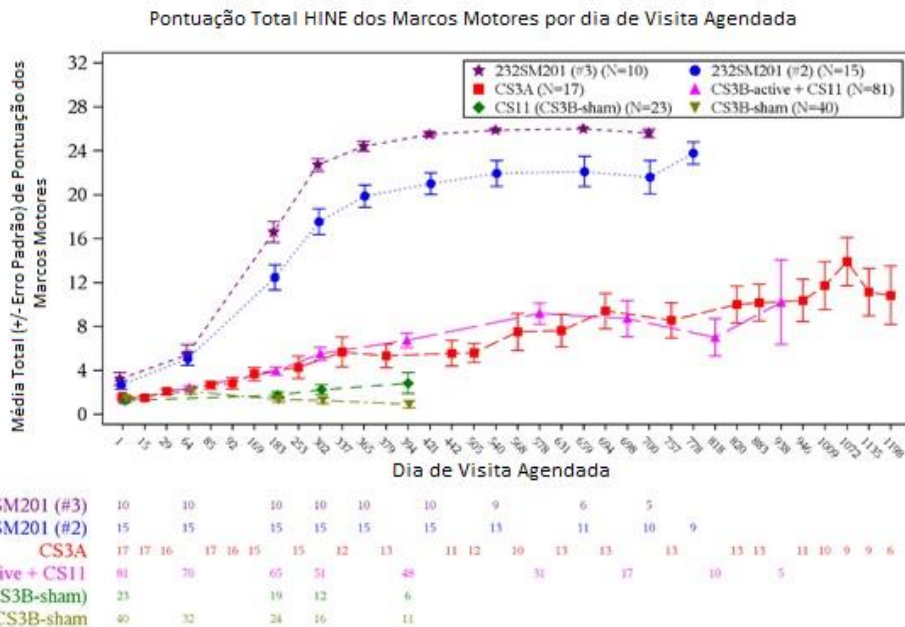


População usada na figura: NURTURE: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2* por ITT, CS3A: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2*, CS3B: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2* por ITT.

Fonte: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-NOV2018/F-TTE-TIMDPV-CL.SAS

DATA: 16JAN2019

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: Pacientes do estudo NURTURE por ITT com o número de cópias do gene *SMN2* indicado em parênteses, CS3A: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2*, CS3B: Pacientes com duas cópias do gene *SMN2* por ITT.

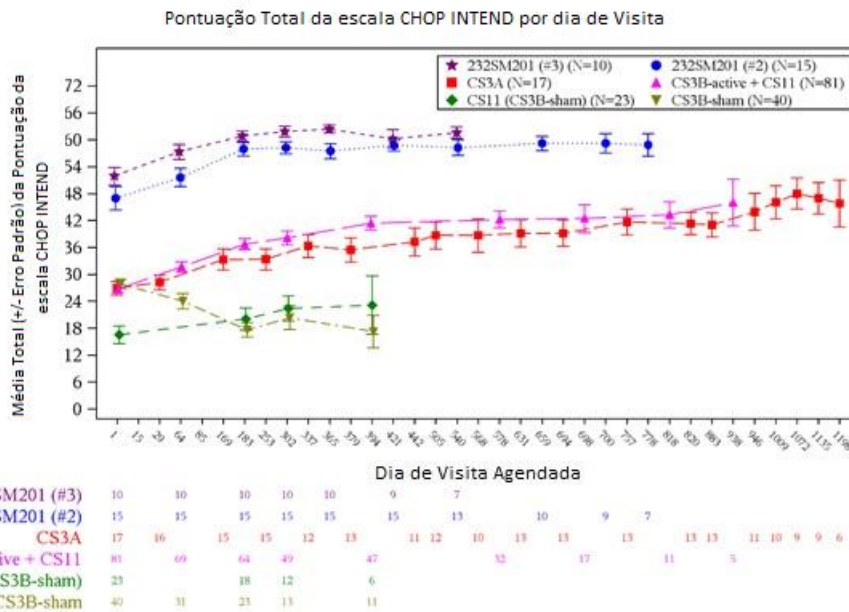
Para CS3B, os dados foram exibidos em janelas de intervalo baseadas no tempo da linha de base.

Para cada estudo, número de visitas <5 não foram plotados.

Fonte: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-NOV2018/F-HMOTOR-BYVIS-GR-CL.SAS

DATA: 17JAN2019

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*).



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 antisense 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 antisense 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 antisense 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).

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de doses únicas e múltiplas de SPINRAZA[®] (nusinersena), administrada por via intratecal, foi determinada em pacientes pediátricos 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).

A concentração média através do LCR de SPINRAZA[®] (nusinersena) foi aproximadamente 1,4 a 3 vezes, após múltiplas doses de indução e manutenção; atingindo o estado estacionário em aproximadamente 24 meses. Nenhum acúmulo adicional nos tecidos do SNC ou no LCR é esperado com doses adicionais após atingir o estado estacionário.

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 135 a 177 dias. 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).

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 antisense 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 antisense 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) 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.

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 65 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**

Um estudo de carcinogenicidade de 2 anos foi conduzido em camundongos.

Nusinersena foi administrado pela via subcutânea em ratos, em doses de 5, 15 e 50 mg/kg a cada 2 semanas por 104 semanas. Essas doses forneceram níveis de exposição plasmática que foram 6 vezes, 20 vezes e 104 vezes maiores que a exposição em pacientes recebendo 12 mg de nusinersena para manutenção.

Em camundongos, nusinersena não teve efeito na sobrevida ou na incidência de massas palpáveis, neoplasias microscópicas ou hiperplasias não-neoplásicas. Assim, não foi observada evidência de efeito oncogênico devido ao nusinersena.

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 embrionário 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 embrionário ou desenvolvimento pré/pós-natal.

Toxicologia

Em estudos de toxicidade com dose repetida (14 semanas e 53 semanas) de SPINRAZA® (nusinersena), administrado por via intratecal (IT) em macacos *Cynomolgus juvenis*, demonstrou boa tolerabilidade. A exceção foi um déficit agudo e transitório nos reflexos espinhais inferiores, que ocorreram nos níveis de dose mais elevados em cada estudo (3 ou 4 mg por dose, equivalente a 30 ou 40 mg por dose via IT em pacientes). Os efeitos foram

observados nas primeiras horas após administração e, geralmente, foram resolvidos em 48 horas.

No estudo de dose por via IT de 53 semanas em macacos *Cynomolgus juvenis* não foram observados efeitos de toxicidade em níveis até 14 vezes a dose de manutenção de tratamento anual recomendada.

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 (2°C a 8°C). 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.

Válido por 48 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 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) (ver itens “Instruções para preparação” e “Instruções para administração”).

Dose

A dose recomendada é de 12 mg (5 mL) por administração. Inicie o tratamento com SPINRAZA® (nusinersena) o mais cedo possível após o diagnóstico com 4 doses de carga. As três primeiras doses de carga devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose de carga deve ser administrada 30 dias após a terceira dose, ou seja, no dia 63. Em seguida, uma dose de manutenção deve ser administrada uma vez a cada 4 meses (ver item “Instruções de Administração”).

Esquecimento da Dose

Se uma dose de carga ou de manutenção for adiada ou esquecida, SPINRAZA® (nusinersena) deve ser administrado de acordo com o cronograma da Tabela 5 abaixo.

Tabela 5: Administração de dose adiada ou esquecida

Dose adiada ou esquecida	Tempo de Administração de Dose
Dose de carga	
<ul style="list-style-type: none"> 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. <p>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.</p>	
Dose de Manutenção	Tempo de Administração de Dose
>4 a <8 meses desde a última dose	<ul style="list-style-type: none"> Administrar a dose de manutenção adiada o mais rápido possível; A próxima dose de manutenção na data original programada, desde que essas duas doses sejam administradas com pelo menos 14 dias de intervalo; então Dose de manutenção 4 meses após a última dose e repetir a cada 4 meses.
≥8 a <16 meses desde a última dose	<ul style="list-style-type: none"> Administrar a dose esquecida o mais rápido possível e a próxima dose 14 dias depois; então

	<ul style="list-style-type: none"> • Dose de manutenção 4 meses após a última dose e repetir a cada 4 meses.
≥16 a <40 meses desde a última dose	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Dose de manutenção 4 meses após a última dose e repetir a cada 4 meses.
≥ 40 meses da última dose	<ul style="list-style-type: none"> • 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 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 o volume de líquido cefalorraquidiano equivalente ao volume de

SPINRAZA® (nusinersena) a ser injetado seja removido antes da administração deste medicamento.

6. SPINRAZA® (nusinersena) deve ser administrado como uma injeção em bolus intratecal ao longo de 1 a 3 minutos utilizando uma agulha de anestesia espinhal. A injeção não deve ser administrada em áreas da pele onde haja sinais de infecção ou inflamação.

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

9) REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de SPINRAZA® (nusinersena) foi avaliada em dois 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. Dentre os 346 pacientes com diagnóstico de AME que receberam SPINRAZA® (nusinersena) por no máximo 5 anos, 258 pacientes receberam tratamento por pelo menos 1 ano.

Tabulação das reações adversas

A avaliação das reações adversas foi baseada na seguinte frequência:

- Muito comum ($\geq 1/10$)
- Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Tabela 6: 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.

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.

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. Dezesete 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.

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, incluindo infecções graves, tais como meningite. Também foram reportadas hidrocefalia, hipersensibilidade (por exemplo angioedema, urticaria e erupções cutâneas), meningite asséptica e aracnoidite. A repetição do procedimento de punção lombar é um fator de risco para aracnoidite e pode ser um fator de confusão.

Em casos de eventos adversos, notifique 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

MS: 1.6993.0008.001-0

Farm. Resp.: Mara Oliveira - CRF/GO N°. 11.765

Fabricado e embalado por:

Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG - Langenargen, Alemanha

Ou

Patheon Itália S.P.A - Ferentino, Itália

Embalado (embalagem secundária) por:

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS - Hillerod, Dinamarca

Registrado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Funchal, 418 - 7º andar - Vila Olímpia

CEP 04551-060 - 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 MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/01/2024.

