

## **DISPOSICIÓN 4529/2020**

### **ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (A.N.M.A.T.)**

Registro de Especialidades Medicinales.  
Reinscripción de Certificado correspondiente a la especialidad medicinal Spinraza/Nusinersen.  
Del: 23/06/2020.

VISTO la Ley [16.463](#), la Disposición ANMAT N° [4622](#) del 7 de agosto de 2012, la Disposición DI-2019-[2062](#)-APN-ANMAT#MSYDS del 1 de marzo de 2019 y la Disposición DI-2020-4031-APN-ANMAT#MS del 4 de junio de 2020 y los expedientes EX -2019-108468945-APN-DGA#ANMAT y EX-2019-83791418-APN-DGA#ANMAT;

y

#### **CONSIDERANDO:**

Que por la referida Disposición DI-2019-2062-APN-ANMAT#MSYDS se autorizo, “BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, en los términos de la Disposición N° 4622/12, la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SPINRAZA y nombre genérico NUSINERSEN, importada a la República Argentina por la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. y se ordeno la extensión del correspondiente certificado (N° 59.924).

Que asimismo se dispuso que el certificado tendría una vigencia de un (1) año desde la fecha de la aludida Disposición DI-2019-2062-APN-ANMAT#MSYDS.

Que la especialidad medicinal referida se aprobó para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) asociada con el gen SMN1 ubicado en el cromosoma 5q AME Tipo I, II, y IIIA, previo diagnóstico de la enfermedad mediante un estudio genético.

Que por Ex - 2019-108468945-APN-DGA#ANMAT la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. solicitó la reinscripción de la especialidad medicinal en cuestión.

Que asimismo se asoció a las referidas actuaciones, para su tramitación conjunta en los términos previstos por el artículo 10 inciso c) apartado 3 del “Reglamento de Procedimientos Administrativos, Decreto N° 1759/72 (t.o. 2017)”, el EX -2019-83791418-APN-DGA#ANMAT por el que la firma solicitó la modificación del prospecto e información para el paciente aprobados oportunamente para la especialidad medicinal SPINRAZA/NUSINERSEN; requiriendo que pueda ser indicada para el tratamiento de todos los tipos de la enfermedad (AME I, II, III y IV).

Que a fin de establecer el balance beneficio-riesgo en los pacientes del país, el artículo 6° de la Disposición DI-2019-2062-APN-ANMAT#MSYDS estableció que para solicitar la reinscripción del producto en el REM el titular del registro debía presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES) tratados con SPINRAZA/NUSINERSEN en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad.

Que la firma acompañó la documentación que consta en el IF-2019-108867220-APN-DGA#ANMAT.

Que en su informe IF-2019-12270063-APN-DERM#ANMAT, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM) considero que la información presentada no era suficiente para determinar el coeficiente beneficio-riesgo de SPINRAZA/NUSINERSEN para la indicación aprobada por esta Administración.

Que por tal motivo se solicitó la documentación ampliatoria allí indicada; requerimiento

que fuera notificado a la firma según consta em el IF-2020-108067954-APN-DGA#ANMAT del 19/3/2020 y su complementario IF-2020-36458556-APN-DGA#ANMAT del 5/6/20, como consecuencia de la Disposición DI-2020-4031-APN-ANMAT#MS.

Que la firma acompañó la documentación vinculada em el archivo embebido del documento IF-2020-38530104-PAN-DGA#ANMAT.

Que en su informe obrante en el IF-2020-39506922-APN-DERM#ANMAT- la DERM señaló que SPINRAZA/NUSINERSEN está actualmente indicado para el tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME) tipo I, II y III A asociada al gen SMN1 que se localiza em el cromosoma 5q, siempre y cuando se realice el diagnóstico de la enfermedad mediante um estudio genético antes de su administración.

Que agrego que al momento de la autorización del referido producto se recomendo para su uso que se debía evaluar la “mejoría em score de evaluación motor en el examen neurológico infantil de Hammersmith (HINE) o mejoría de requerimiento de VNI”.

Que también señaló que, a su vez, en el último prospecto aprobado se indica que “la información sobre la eficacia a largo plazo del medicamento no está disponible”.

Que respecto del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad acompañado en el IF-2019-108867220-APN-DGA#ANMAT, aclaró que la firma presentó datos sobre seguridad del medicamento sin incluir datos sobre su eficacia y que por tal motivo se le solicitaron los datos faltantes.

Que en relación con la documentación que la firma presentó, que consta em el archivo embebido del documento IF-2020-38530104-APN-DGA#ANMAT, la DERM señaló, sobre los pacientes que recibieron SPINRAZA/NUSINERSEN luego de la comercialización, que respecto a la seguridad el laboratorio presentó el listado de pacientes tratados y el listado de efectos adversos y que desde el inicio de la comercialización hasta la fecha, 7 pacientes han iniciado el tratamiento y 1 está incluido pero todavía no inició el tratamiento.

Que concluyó que solo se han presentado datos de eficacia em 2 pacientes: em uno se observa una respuesta positiva y en el outro es prácticamente idéntica (solo cambió la escala de 58/66 a 59/66).

Que respecto de lo que adujo el laboratorio en su presentación en cuanto a que los datos de eficacia no están disponibles “por gran reticencia por parte de muchos de los médicos tratantes a brindar la información solicitada para el PMEES, lo que dificulta mucho la recolección de los datos” la DERM considero que, sin menoscabar esta circunstancia, resulta llamativo que los profesionales tratantes hayan provisto toda la información detallada de los pacientes excepto la evaluación de la eficacia, siendo que este dato es fundamental para decidir la oportunidad de la continuidad del tratamiento.

Que respecto de la bibliografía disponible sobre SPINRAZA/NUSINERSEN indicó que existe evidencia de que NUSINERSEN para AME tipo I disminuye la mortalidad y el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica, así como también mejora la función motora permitiendo el desarrollo y la adquisición de ciertas habilidades (por ejemplo sentarse, permanecer de pie o caminar) hasta por ló menos los 13 meses de observación.

Que agrego que, por otro lado, si bien existe evidencia sobre el uso de NUSINERSEN en pacientes con AME tipo II que muestra una mejora em la función motora a los 15 meses de tratamiento, no se encontro evidencia sobre efectos em la mortalidad, el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica o la calidad de vida.

Que asimismo señaló que no se encontro evidencia sobre el uso de NUSINERSEN con AME de inicio luego de los 20 meses de edad (la mayoría de los pacientes con diagnóstico de AME tipo III y todos los tipos IV).

Que menciono que la incidencia global de Efectos Adversos (EAs) resulto similar en los grupos NUSINERSEN y control, al igual que los EAs moderados o graves.

Que agrego que, sin embargo, una comunicación de Julio 2018 del productor del medicamento revela que se han notificado casos de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis no a hemorragia en pacientes tratados com NUSINERSEN; que vários de

estos pacientes fueron tratados mediante la colocación de una Válvula de Derivación Ventriculoperitoneal (VDVP); que la eficacia o riesgo de NUSINERSEN tras la implantación de una VDVP se desconocen y que no hay información fehaciente más Allá del seguimiento publicado y a largo plazo.

Que por otra parte menciono que el estudio CS4 (CHERISH) es un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado realizado en 126 pacientes sintomáticos con AME de inicio más tardío ( inicio de los síntomas después de los 6 meses de edad).

Que la aludida Dirección indicó que la mediana de edad cuando aparecieron los signos y los síntomas clínicos de AME era de 10 meses (rango de 6 a 20 meses) y 11 meses (rango de 6 a 20 meses) para los pacientes tratados con SPINRAZA y los pacientes tratados con el control simulado, respectivamente y que la mediana de edad de los pacientes cuando fueron diagnosticados era de 18 meses para ambos grupos (rango de 0 a 48 meses).

Que agrego que se observó una mejoría estadísticamente significativa desde el valor basal e la puntuación en HFMSE (Escala de Valoración Funcional de Hammersmith para la AME) en los pacientes tratados con SPINRAZA en comparación con los pacientes que recibieron el control simulado (3.9 vs - 1.0).

Que asimismo señaló que los estudios CS2 y CS12 fueron abiertos, no controlados, y el tamaño de la muestra de los análisis post hoc fue relativamente pequeño y que las diferencias en las dosis de CS2 podrían haber llevado a variaciones tempranas de los resultados de eficacia.

Que por otra parte indicó que estos estudios fueron diseñados antes de la aprobación de NUSINERSEN y los participantes recibieron dosis de mantenimiento de NUSINERSEN a intervalos de 6 meses en lugar de los intervalos aprobados de 4 meses

Que señaló que el período de tiempo entre la finalización del estudio CS2 y el comienzo del tratamiento en el estudio CS2 fue más largo para los niños que recibieron dosis más bajas de NUSINERSEN que en el estudio CS2 y que por lo tanto, los niños en las cohortes de dosificación CS2 de 9 y 12 mg pueden haber alcanzado niveles de NUSINERSEN en estado estacionario más rápidamente que aquellos que recibieron dosis de 3 y 6 mg.

Que la referida Dirección agrego que además, queda por establecer la magnitud del efecto clínicamente significativo para la reducción o la estabilización de la fatiga y que se necesitan estudios longitudinales de historia natural que evalúen la variabilidad normal y las trayectorias en la fatiga a lo largo del tiempo.

Que informo que, actualmente, no hay pruebas suficientes de eficacia en los tipos de AME III y IV, o el inicio del tratamiento em adultos y que, por lo tanto, es necesario realiar estudios con criterios de inclusión más amplios para abacar a la población más heterogénea, que también incluya más tipos de SMA y categorías de edad, incluidos los adultos (Meylemans A. De Bleecker J. Current Evidence for Treatment With Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy; A SystematicReview Acta NeurolBelg. 2019 Dec; 119 (4):523-533).

Que por otra parte, respecto al estudio llevado a cabo en pacientes adultos (Tipo 3) el tratamiento presentó varias limitaciones; la duración del tratamiento fue demasiado corta para evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo y la sostenibilidad de la mejora (Walter M C et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMa Type 3 - A Prospective Observational Study Journal of Neutromuscular Diseases 6 (2019) 453-465).

Que teniendo en cuenta que el estudio CHERISH mostró eficacia en los pacientes con una edad media de 18 meses, que los datos en poblaciones mayores incluyendo adultos son escasos y son necesarios estudios más prolongados que avalen su administración en dicha población, la DERM concluyó que SPINRAZA/NUSINERSEN debe indicarse solo para el tratamiento de AME Tipo I y II, siendo necesarios más datos para los tipos subsiguientes.

Que finalmente señaló que, en virtud de todo lo expuesto, SPINRAZA/NUSINERSEN continúa perteneciendo a la categoría de especialidades medicinales inscritas BAJO

## CONDICIONES ESPECIALES.

Que asimismo sugirió su reinscripción con una vigencia de 1 año así también los requerimientos que el Titular del certificado deberá presentar para la próxima reinscripción de la especialidad medicinal en cuestión.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las características especiales del IFA NUSINERSEN, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por el Decreto N° [1490/92](#), las prescripciones de la Ley N° 16.463 y la Disposición ANMAT N° 4622/12 y lo sugerido por el área técnica interviniente se considera conveniente otorgar la reinscripción del registro BAJO CONDICIONES ESPECIALES de la especialidad medicinal SPINRAZA/NUSINERSEN con la indicación para el tratamiento de AME Tipo I y II solamente y con una vigencia de un año.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica dispone:

Artículo 1°.- Reinscríbese el Certificado de inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales N° 58.924 correspondiente a la especialidad medicinal SPINRAZA/NUSINERSEN, SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRATECAL, 12 mg/5ml, cuya titularidad corresponde a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. , por el término de UN (1) AÑO, vigencia válida hasta el 1 de marzo de 2021, manteniendo la categoría de registro “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” y con la indicación para el tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME) Tipo I y II asociada con el gen SMN1 ubicado en el cromosoma 5q previo diagnóstico de la enfermedad mediante un estudio genético previo.

Art. 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado mencionado en el Artículo 1° cuando se presente acompañado de la presente disposición.

Art. 3°.- Establécese que la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. deberá incluir en el prospecto e información para pacientes de la especialidad medicinal SPINRAZA/NUSINERSEN la indicación aprobada en el artículo 1° de la presente disposición, como se detalla a continuación:

### Indicaciones Terapéuticas

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

SPINRAZA® debe ser administrado en el contexto de la asistencia integral del paciente.

Art. 4°.- Para solicitar la reinscripción de la especialidad medicinal SPINRAZA/NUSINERSEN el Titular del certificado deberá presentar la descripción de todos los pacientes que recibieron SPINRAZA / NUSINERSEN luego de la comercialización en nuestro país para evaluar que los beneficios superen a los riesgos durante el tratamiento, incluyendo:

- Diagnóstico (resultado de los tests genéticos y fecha de su realización) y tipo de la enfermedad, datos demográficos y clínicos de cada uno de los pacientes tratados.
- Cantidad de dosis recibida por cada paciente incluyendo fecha de cada dosis.
- Tipo de asistencia integral que recibió cada paciente.
- Descripción de todos los efectos adversos de dichos pacientes.
- Registro de evolución de cada uno de los pacientes desde la primera hasta la última dosis recibida con la siguiente información:
- Resultados de las escalas basales y subsecuentes del Examen Neurológico Infantil de Hammersmith Sección 2 [HINE-2] para el Tipo I o la Escala Funcional Motora Expandida

de Hammersmith [HFMSE] para el Tipo II.

- Resultados de las escalas en relación al número secuencial de dosis previamente administrada.
- Requerimientos de ventilación invasiva, si los hubiere.

Art. 5°.- Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya reinscripción se autoriza a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

Art. 6°.- Desestímase la indicación para el tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME) Tipo III y IV de la especialidad medicinal SPINRAZA/NUSINERSEN.

Art. 7°.- Hágase saber a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. que podrá interponer recurso de reconsideración y/o debidamente fundados dentro de los plazos de diez (10) días y/o quince (15) días hábiles administrativos de notificada, en los términos de lo establecido por los artículos 84, 94 y siguientes del “Reglamento de Procedimientos Administrativos, Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017)”.

Art. 8°.- Regístrese; notifíquese a la interesada y hágasele entrega de la presente disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Gírese a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos a sus efectos.

EX -2019-108468945-APN-DGA#ANMAT y EX-2019-83791418- -APN-DGA#ANMAT

Manuel Limeres