

Informe CIME

Nusinersen (Spinraza®) para el tratamiento de la atrofia muscular espinal

Mariana Caffaratti

Av. Medina Allende y Haya de la Torre - 2do piso, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: cimecord@fcq.unc.edu.ar

Teléfonos: (0351) 5353885 o 5353865 (int. 53359)

Este Informe trata sobre **nusinersen**, un medicamento que se utiliza para la atrofia muscular espinal (AME). Su nombre comercial es Spinraza® y es un medicamento de muy alto costo. No se sabe aún si los beneficios observados en los estudios clínicos se sustentarán en el tiempo con el uso continuado y, además, su seguridad a largo plazo se está evaluando. La autorización de este medicamento, sobre la base de los resultados de estudios clínicos finalizados hasta el momento, coloca a los padres y a los cuidadores en un dilema con un alto grado de incertidumbre.

Índice

1. Introducción.....	1
2. Eficacia de nusinersen en la AME.....	2
3. Seguridad de nusinersen	5
4. Aprobación de nusinersen : situación en Argentina.....	8
Bibliografía	9

1. Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad rara o poco frecuente, con una incidencia aproximada de 1/10.000 nacidos vivos, que produce debilidad y atrofia muscular progresiva.

Los pacientes con AME tienen niveles insuficientes de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras (SMN), que es fundamental para la supervivencia y funcionamiento de esas neuronas. Esta proteína está codificada por dos genes: SMN1 y SMN2. En la AME el gen SMN1 está ausente, pero SMN2 está presente, por lo que los pacientes poseen una forma trunca de la proteína. Generalmente, cuando un paciente tiene pocas copias del gen

SMN2, se asocia con un comienzo temprano de la enfermedad y con síntomas más severos.¹

La AME se clasifica clínicamente en cuatro grandes grupos, en función de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución. A continuación, se detallan sus características^{1,2}:

- Tipo I: Se manifiesta durante los primeros seis meses de vida. Los pacientes suelen tener 2 (a veces 3) copias del gen SMN2. La expectativa de vida es menor a 2 años. El tipo I se divide a su vez en tipo IA, IB y IC en función del tiempo de aparición de los síntomas, que en general se correlaciona con el número de copias del gen SMN2.
 - La forma tipo IA, o también denominada “tipo 0”, es congénita, muy grave, puede manifestarse con artrogriposis, cardiopatía y trastornos vasculares que evoluciona a la muerte en pocas semanas. En estos casos, los pacientes cuentan con solo 1 copia del gen SMN2.
- Tipo II: Los síntomas aparecen entre los 6 y los 18 meses. Los pacientes tienen 3 copias del gen SMN2 en más del 80% de los casos. La expectativa de vida en estos pacientes es variable (entre 10 y 40 años).
- Tipo III: Los síntomas suelen manifestarse a partir de los 18 meses, los pacientes llegan a deambular y en general alcanzan la edad adulta. La gran mayoría de los pacientes presentan 3 o 4 copias del gen SMN2. Los pacientes de este grupo que manifiestan más precozmente la enfermedad (antes de los 3 años), pierden luego la capacidad de bipedestación y deambulación, y están confinados más precozmente a silla de ruedas (tipo IIIa); mientras que los del grupo que comienza más allá de los 3 años (tipo IIIb) pueden mantener la deambulación por más tiempo incluso décadas.
- Tipo IV: Aparece en la segunda o tercera década de la vida, los pacientes tienen capacidad de caminar sin ayuda y en general, presentan una afectación clínica, menos grave. Suelen tener 4 o más copias del gen SMN2.

El **nusinersen**, un medicamento que se utiliza para tratar la AME, es un oligonucleótido antisentido sintético que trabaja activando el gen SMN2 para producir la versión completa de la proteína SMN.¹

Su nombre comercial es Spinraza® y se presenta en una solución inyectable de 12 mg/5 mL. Este medicamento se administra por vía intratecal (mediante punción lumbar), siguiendo un cronograma inicial de cuatro dosis de carga (separadas catorce días las tres primeras y 35 días después la cuarta); posteriormente, la dosis de mantenimiento se administra cada cuatro meses.²

2. Eficacia de nusinersen en la AME

La eficacia de **nusinersen** en el tratamiento de pacientes con AME está sustentada en los resultados de dos ensayos pivotaes fase III. El estudio CS3B (Estudio ENDEAR) en pacientes con AME sintomática Tipo I y el estudio CS4 (Estudio CHERISH) en pacientes con AME sintomática Tipo II y III.^{1,2}

Estudio ENDEAR

Este estudio aleatorizado de 13 meses de duración, evaluó la eficacia y seguridad de **nusinersen**, comparado con un procedimiento simulado de control (un pinchazo superficial con una aguja o inserción profunda de la aguja, sin ninguna inyección).

Se definieron dos variables principales de estudio:

- ✓ El efecto sobre la función motora, que se midió de acuerdo con los resultados de la escala *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)*, que incluyó control de la cabeza, pataleo, rodar, sentarse, gateo, bipedestación y deambulación.
- ✓ Tiempo hasta fallecimiento o ventilación permanente (≥ 16 horas/día ventilación durante más de 21 días, en ausencia de episodio agudo reversible o traqueotomía).

Se incluyeron 121 pacientes menores de 7 meses de edad con diagnóstico de AME tipo 1. Al inicio del estudio, todos ellos eran hipotónicos y la mayoría tenía un retraso en el desarrollo de la función motora y debilidad en las extremidades. Se excluyeron del estudio los pacientes con ventilación permanente y los pacientes con presentación clínica de AME tipo 0.

Luego de recibir 6 aplicaciones de **nusinersen** (0, 2, 4, 9 semanas y después a los 6 y 10 meses), el 51 % de los pacientes lograron mejorar la función motora en comparación a 0% en el grupo placebo.

Al final del estudio, entre los pacientes que recibieron **nusinersen** (n=73), 16 sujetos (22%) consiguieron el control de la cabeza, 6 (8%) alcanzaron la sedestación independiente y uno (1%) logró ponerse de pie con apoyo; ningún paciente en el grupo control (n=37) obtuvo estos logros.

En el análisis final, el 16% de los pacientes tratados con **nusinersen** había muerto en comparación con 39% tratados con una inyección simulada.

La proporción de pacientes que fallecieron o requirieron ventilación permanente, fue menor en el grupo que recibió **nusinersen** en comparación con placebo (39% versus 68%).^{1,2} En el análisis de las variables por separado, los resultados han demostrado el beneficio de **nusinersen** en supervivencia global, pero no ha conseguido demostrar mejora estadísticamente significativa en el tiempo hasta la necesidad de ventilación permanente.²

Estudio CHERISH

Un segundo ensayo fase III aleatorizado, comparado con un procedimiento simulado de control (CHERISH), incluyó pacientes de edades comprendidas entre los 2 y 12 años con AME de inicio tardío, cuyos síntomas comenzaron después de los 6 meses de edad. (AME de tipo II y III).

Se incluyeron 126 pacientes (84 tratados con **nusinersen** y 42 con el procedimiento control). Al inicio del estudio, tenían una edad media de 3 a 4 años. Todos ellos eran capaces de sentarse, algunos podían caminar con apoyo, pero ninguno podía caminar independientemente. En este estudio no se incluyeron pacientes con insuficiencia respiratoria (definida por necesidad médica de ventilación invasiva o no invasiva durante más de 6 horas en 24 h), necesidad médica de sonda de alimentación gástrica, contracturas o escoliosis graves, entre otros.

Se definió la siguiente **variable principal** de estudio:

- ✓ Cambio en la puntuación obtenida con la escala *Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE)* a los 15 meses respecto al valor basal.^{1,2}

Después de 15 meses (tratamiento dado a los 0, 1, 3 y 10 meses), los niños en el grupo **nusinersen** (n = 84) habían mejorado por 4 puntos en la escala HFMSE, mientras que los del grupo de inyección simulada (n = 42) había empeorado por 1,9 puntos. Cabe aclarar que un cambio de al menos 3 puntos, en esta escala de 66 puntos, se considera clínicamente significativo. La proporción de niños que eran capaces de pararse independientemente a los 15 meses, no fue diferente con **nusinersen** que con la inyección de simulacro (1/84 versus 1/42).¹

En resumen, en cuanto a la eficacia:

- En las **AME tipo I nusinersen** ha demostrado un efecto positivo sobre la función motora y la supervivencia a corto plazo.²⁻⁴

Existe una alta variabilidad en la respuesta al medicamento. Aproximadamente la mitad de los pacientes no presentan mejoría y las mejorías alcanzadas podrían considerarse muy discretas.³ El beneficio fue mayor en los pacientes con menor evolución de la enfermedad y de menor gravedad. Se excluyeron del estudio los pacientes con ventilación permanente.^{2,3}

Aunque los pacientes experimentaron mejoras significativas en hitos motores y supervivencia, no se ha conseguido demostrar mejora estadísticamente significativa en el tiempo hasta la necesidad de ventilación permanente.^{2,3}

Los pacientes con la forma congénita (Tipo IA o Tipo 0), no fueron incluidos en los estudios pivotaes.^{2,3}

- En la **AME tipo II y tipo III, nusinersen** ha demostrado un efecto positivo sobre la función motora, aunque no demostró cambios en la capacidad de pararse independientemente ni hay datos, por el momento, en la mejora de la supervivencia. El beneficio fue también mayor en los pacientes con menor evolución de la enfermedad y de menor gravedad.² Es importante mencionar que los pacientes incluidos en el estudio fueron más jóvenes en comparación con el espectro total de pacientes que pertenecen al AME de inicio tardío. Aunque en el estudio se incluyeron pacientes entre 2 y 12 años, solo el 16 % era mayor de 6 años. La mediana de edad en el momento de la selección de los pacientes fue de 3 años.^{2,3} Además, los pacientes que requerían ventilación asistida, sonda de alimentación gástrica, contracturas o escoliosis graves, fueron excluidos del estudio.^{2,3}

- No se dispone de datos en pacientes con **AME tipo IV**.

Es importante destacar que existen ciertas incertidumbres:

- ✓ No se sabe aún si los beneficios observados en los estudios clínicos se sustentarán a largo plazo. Se desconoce cuánto tiempo se mantendrá la respuesta alcanzada o si existe una atenuación del efecto a lo largo del tiempo.^{1,2,4}
- ✓ Tampoco se conoce si el tratamiento con **nusinersen** aumentará la supervivencia en general.^{1,4}

- ✓ Los pacientes que completaron los ensayos ENDEAR y CHERISH han sido inscritos en un estudio de extensión (SHINE trial) que está previsto que continúe hasta 2023 y todavía no se han divulgado los resultados.¹ El objetivo principal del estudio SHINE es evaluar la seguridad a largo plazo y tolerabilidad de **nusinersen**. Mientras que el objetivo secundario es evaluar la eficacia a largo plazo.⁵

La autorización de este medicamento, sobre la base de los resultados de estudios clínicos realizados hasta el momento, coloca a los padres y a los cuidadores en un dilema con un alto grado de incertidumbre. No se puede deducir lo que sucederá con los pacientes tratados, a partir de los datos disponibles. Los autores de una publicación en la Revista Prescrire, consideran que hubiera sido preferible restringir el uso de **nusinersen** a la investigación clínica.⁴

3. Seguridad de nusinersen

Como se mencionó anteriormente, se está evaluando la seguridad de **nusinersen** a largo plazo y las incógnitas sobre los efectos adversos aún son numerosas.⁴ A continuación, se describen las reacciones adversas descritas, precauciones y advertencias de uso.

A- Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes con **nusinersen** incluyen infección respiratoria inferior y estreñimiento en pacientes con AME de inicio infantil, pirexia, dolor de cabeza, vómitos y dolor de espalda en pacientes con AME de inicio posterior.⁶

- **Respiratorias**

Muy frecuente (10% o más): infección de las vías respiratorias inferiores (55%).

Frecuentes (1% al 10%): congestión de vías respiratorias (por ej. congestión nasal), epistaxis.

La infección de las vías respiratorias inferiores fue el efecto adverso más frecuente (55% en los pacientes tratados con **nusinersen**, comparado con 37% en pacientes con procedimiento control). Al inicio del estudio, las características de referencia de la enfermedad fueron muy similares en los pacientes tratados con **nusinersen** y en los del grupo de control simulado, con la excepción de que los pacientes tratados con **nusinersen** presentaron un porcentaje más alto de respiración paradójica, en comparación con los pacientes del grupo control simulado (89% frente al 66%), neumonía o síntomas respiratorios (35% frente al 22%), dificultades de deglución o alimentación (51% frente al 29%) y necesidad de respiración asistida (26% frente al 15%).

Las infecciones de las vías respiratorias inferiores incluyen: infección por adenovirus, bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, infección por coronavirus, influenza, infección pulmonar, infección por el virus parainfluenza, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía por influenza, neumonía por moraxella, neumonía por parainfluenza viral, neumonía neumocócica, neumonía por pseudomona, neumonía por el virus sincicial respiratorio, neumonía viral y bronquiolitis por el virus sincicial respiratorio.⁶⁻⁸

- **Renales**

Muy frecuentes (10% o más): proteinuria (58%).

En los estudios de control simulado para pacientes con AME de inicio infantil y de inicio tardío, el 58% (71/123) de los pacientes que recibieron **nusinersen** presentaron niveles

elevados de proteína en orina, en comparación con el 34% (22/65) del grupo control simulado.⁶⁻⁸

Se ha observado toxicidad renal, incluida glomerulonefritis potencialmente mortal, después de la administración de algunos oligonucleótidos antisentido.^{7,8}

- **Sistema nervioso**

Muy frecuente (10% o más): dolor de cabeza (29%).

Frecuencia desconocida: síndrome postpunción lumbar.

Experiencia Postcomercialización: meningitis, hidrocefalia, hidrocefalia comunicante.⁶⁻⁸

Se han informado casos de hidrocefalia comunicante, no relacionada con meningitis o sangrado. Varios de estos pacientes fueron tratados mediante la colocación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal (VDVP). Se han informado 5 casos hasta julio de 2018.^{6,9,10}

- **Músculo-esqueléticas**

Muy frecuente (10% o más): dolor (25%).

- **Hematológicas**

Muy frecuente (10% o más): nivel de plaquetas por debajo del límite inferior de lo normal (16%).

En los estudios de control simulado para pacientes con AME de inicio infantil y de inicio tardío, el 16% (24/146) de los pacientes tratados con **nusinersen** con conteo de plaquetas alto, normal o desconocido al inicio del estudio, desarrollaron un nivel de plaquetas por debajo del límite inferior de lo normal, en comparación con el 14% (10/72) de pacientes del grupo de control simulado.

En el estudio de control simulado en pacientes con AME de inicio tardío (Estudio 2), dos pacientes tratados con **nusinersen** desarrollaron conteos de plaquetas de menos de 50.000 células por μL (microlitro), con el nivel más bajo de 10.000 células por μL registrado el día 28 del estudio.⁶⁻⁸

Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia grave aguda, tras la administración de algunos oligonucleótidos antisentido.^{7,8}

- **Dermatológicas**

Frecuencia no conocida: *rash* (urticaria).⁶⁻⁸

- **Metabólicas**

Frecuentes (1% al 10%): pérdida de peso.

En un estudio controlado en niños, se observó una reducción en el crecimiento; se desconoce si esto es reversible con el cese del tratamiento.^{6,7}

Frecuencia no conocida: hiponatremia.

En un estudio clínico sin enmascaramiento en lactantes con AME sintomática, se informó de un caso de hiponatremia grave en un paciente tratado con **nusinersen** que requirió suplementación con sal durante 14 meses.⁶⁻⁸

- **Gastrointestinales**

Muy frecuente (10% o más): constipación (35%), vómitos (29%).

Frecuentes (1% a 10%): flatulencias.⁶⁻⁸

- **Inmunológicas**

Frecuentes (1% a 10%): formación de anticuerpos antimedicamento.

En los ensayos clínicos, el 6% (16/249) de los pacientes desarrollaron anticuerpos contra el medicamento durante el tratamiento de **nusinersen**.⁶⁻⁸

- **Otras**

Muy frecuente (10% o más): fiebre (43%)

Frecuentes (1% a 10%): infección de oído, caídas.⁶⁻⁸

B- Precauciones y advertencias de uso

- **Hidrocefalia comunicante**

Biogen, junto con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Agencia Británica MHRA, emitieron en 2018 un comunicado de seguridad informando sobre casos de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis ni a hemorragia en pacientes tratados con **nusinersen**.

En relación con los casos notificados, se sabe que al menos a dos de los niños que desarrollaron hidrocefalia comunicante mientras estaban siendo tratados con **nusinersen**, se les implantó una válvula de derivación ventriculoperitoneal (VDVP).

Se debe informar a los pacientes y/o a sus cuidadores sobre los signos y síntomas indicativos de hidrocefalia antes de empezar el tratamiento con **nusinersen**. Asimismo, se les debe recomendar que acudan al médico en caso de aparición de vómitos o cefaleas persistentes, disminución inexplicable del nivel de conciencia y, cuando se trate de niños, si se observa un aumento del perímetro craneal.^{9,10}

- **Toxicidad renal**

Se ha observado toxicidad renal, incluida glomerulonefritis potencialmente mortal tras la administración de oligonucleótidos antisentido.

Se recomienda realizar un análisis de orina para controlar los niveles de proteína en orina (preferiblemente en la primera orina de la mañana) al comienzo del tratamiento, y antes de cada dosis de **nusinersen**. En caso de proteinuria mayor a 0,2 g/L, se recomienda repetir el análisis y llevar a cabo evaluaciones adicionales.^{7,8}

- **Trombocitopenia y Anomalías en la Coagulación**

Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia grave aguda, tras la administración de algunos oligonucleótidos antisentido.

Debido al riesgo de trombocitopenia y anomalías en la coagulación por el uso de **nusinersen**, los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de sufrir complicaciones de sangrado. Se recomienda realizar un recuento de plaquetas y un análisis de laboratorio de coagulación al iniciar el tratamiento y antes de cada administración de **nusinersen**, y según sea clínicamente necesario.^{7,8}

- **Requerimiento de un entorno de atención especializada**

La administración de **nusinersen**, requiere de un profesional experimentado, entrenado en la realización de punciones lumbares y administración intratecal. Además, requiere de un entorno de atención especializada como un centro hospitalario. El tratamiento puede requerir sedación y el uso de una ecografía u otras técnicas de imagen para guiar la administración intratecal de **nusinersen**.⁷

La forma de administración de **nusinersen** genera preocupaciones, dado que después de las 6 primeras inyecciones en el canal espinal, los pacientes reciben inyecciones cada 4 meses de por vida. Cada inyección es dolorosa y requiere inmovilización del paciente. Además, tanto la progresión de la enfermedad como las repetidas punciones lumbares para la inyección intratecal podrían comprometer con el tiempo, el acceso al espacio intraespinal.¹¹

4. Aprobación de nusinersen: situación en Argentina

En marzo de 2019, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó “Bajo Condiciones Especiales” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales de la especialidad medicinal Spinraza®. El mismo será importado a nuestro país por Biogen Argentina S.R.L.¹²

Indicaciones autorizadas en Argentina

Spinraza® está “autorizado para el tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME) asociada con el gen SMN1, ubicado en el cromosoma 5q. AME Tipo I, II y IIIA; previo diagnóstico de la enfermedad mediante un estudio genético previo”.^{12,13}

Para iniciar el tratamiento se tendrán en cuenta los siguientes requisitos^{12,13}:

1. *Confirmación del diagnóstico: Test genético de delección, mutación homocigótica o heterocigótica compuesta del gen AME homocigota SMN1 5q.*
2. *El paciente no debe requerir ventilación invasiva permanente por más de 16 horas diarias.*
3. *No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con AME tipo 0 porque es una categoría especial debido a su extrema gravedad, en la cual no se observó mejoría.*
4. *El lugar de tratamiento debe estar en una condición reconocida de poseer todos los recursos necesarios para el tratamiento seguro del paciente.*
5. *Debe seguirse siempre el consenso de cuidado estándar para estos pacientes.*
6. *Los pacientes deben ser monitoreados para prevenir infecciones graves relacionadas con el procedimiento de administración.*

Altos costos de Spinraza®

Debido a los altos costos de tratamiento y previo a la aprobación de ANMAT, la Superintendencia de Servicios de Salud (SS Salud) logró, en 2017, reducir el precio de Spinraza® en un 20%; por lo que se acordó con el laboratorio productor que el precio de lista de un vial en Argentina sería de € 89.600 (euros).^{14,15} Es decir que, por ejemplo, el tratamiento de mantenimiento para un paciente por cada año sería de € 358.400 (euros), equivalente a unos \$ 17.240.062 en pesos argentinos al cambio actual.¹⁶

La SS Salud también informó que se encontraba negociando un *Acuerdo de Riesgo Compartido* con el Laboratorio, en relación directa con la eficacia de este tratamiento prolongado.¹⁴

Este tipo de acuerdos son descriptos en el documento de la Organización Panamericana de la Salud sobre el problema del acceso a medicamentos de alto costo. Allí se plantea que el interés de la industria por maximizar beneficios e ingresos no puede ir en detrimento de su responsabilidad social en el marco de la promoción de la salud pública. La instauración de instrumentos como los contratos de riesgo compartido, donde gobiernos e industria acuerdan los detalles de la retribución sobre ciertos medicamentos de alto costo en relación con determinadas variables (efectividad, volumen de ventas, y resultados en salud) son nuevos mecanismos que plantean la necesidad indudable de negociaciones y entendimiento entre ambos actores.¹⁷

En mayo de 2019, el Ministerio de Salud y Desarrollo Social, negoció con el laboratorio Biogen el precio y las condiciones de la administración de este medicamento, en representación de la Nación y de las provincias, tanto para las personas con cobertura pública exclusiva, como para las Obras Sociales y las empresas de medicina prepaga, las que luego de adherir a los términos de la cobertura, serán los responsables de brindar la prestación a los pacientes con AME.¹⁸

Agradecimientos: a las Dras. Nuñez Montoya S, Bollati F y Valdomero A por la lectura crítica del manuscrito y a Uema S por la edición.

Comité Editorial (Resolución HCD 1196/2017 FCQ-UNC)

Dras. Susana Nuñez Montoya, Mariana Vallejo, Analía Valdomero, Flavia Bollati, Natalia Ángel Villegas y Mgter. Carolina Romañuk.

Bibliografía

1. Australian Prescriber. Nusinersen [Internet] [actualización: 28/02/19; acceso: 07/03/19]. Disponible en: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/nusinersen-for-spinal-muscular-atrophy>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. [Internet] [actualización: 02/03/18; acceso: 06/03/19]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nusinersen-Spinraza-atrofia-muscular-espinal.pdf>
3. Vukovic S. Putting our best foot forward: Clinical, treatment-based and ethical considerations of nusinersen therapy in Canada for spinal muscular atrophy [Internet]. J Paediatr Child Health. 2019; 55 (1): 18–24 [acceso: 07/03/19]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpc.14226>
4. Nusinersen (Spinraza®) et amyotrophie spinale. Des données encoré trop limitées. Rev Prescrire [Revista en Internet] 2018 [acceso: 07/03/19]; 38 (418): 569-570 Disponible en: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/55197/0/NewsDetails.aspx>

5. U.S. National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov. A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies. (SHINE) [Internet] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124>
6. DRUGS A-Z Drug Side Effect Database. Side Effects in Detail-Drugs.com [Internet]. Drug Side Effects © 2000-2019 Drugs.com [acceso: 11/03/19]. Disponible en: <https://www.drugs.com/sfx/nusinersen-side-effects.html>
7. Clinical Pharmacology. [Internet]. EEUU: © 2019 Elsevier [acceso: 11/03/19]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/pharmacology/> (Acceso restringido).
8. FDA Professional Drug Information. Spinraza [Internet] [acceso: 11/03/19]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pro/spinraza.html#s-43685-7>
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Spinraza (nusinersén): Hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis ni a hemorragia [Internet] [actualización: 07/18; acceso: 12/03/19]. Disponible en: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2018/Carta_Spinraza_nusinersen_DHPC_Julio_2018.pdf
10. Gov.uk Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Nusinersen (Spinraza▼): reports of communicating hydrocephalus; discuss symptoms with patients and carers and investigate urgently [Internet] [actualización: 25/09/18; acceso: 12/03/19]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nusinersen-spinraza-reports-of-communicating-hydrocephalus-discuss-symptoms-with-patients-and-carers-and-investigate-urgently>
11. Neurology Advisor. Ethical Challenges of Nusinersen: Considerations When Counseling on Treatment [Internet] [acceso: 12/03/19]. Disponible en: <https://www.neurologyadvisor.com/topics/neuromuscular-disorders/ethical-challenges-of-nusinersen-considerations-when-counseling-on-treatment/>
12. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Disposición DI-2019-2062-APN-ANMAT#MSYDS. [Internet] [acceso: 02/07/19]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-autorizo-la-inscripcion-en-el-rem-del-producto-nusinersen>
13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Proyecto de prospecto. Spinraza [Internet] [acceso: 02/07/19]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>
14. Superintendencia de Servicios de Salud. La S.S.SALUD redujo en un 20% para todo el país el costo del medicamento para atrofia muscular espinal [Internet] [acceso: 02/07/19]. Disponible en: <https://www.sssalud.gob.ar/?page=contenido&id=5353>
15. Superintendencia de Servicios de Salud [Internet] [acceso: 02/07/19]. Disponible en: https://www.sssalud.gob.ar/archivos/web/documentos/5353_3014.pdf
16. Cambio de Euro (EUR) a Peso Argentino (ARS) [Internet] [acceso: 02/07/19]. Disponible en: https://www.cambio-euro.es/peso_argentino
17. Organización Panamericana de la Salud. El acceso de los medicamentos de alto costo en las Américas [Internet] [actualización: 2009; acceso: 02/07/19]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Alto-Costo-Américas-2009.pdf>
18. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. El Estado nacional logró un acuerdo innovador para garantizar el acceso al tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME) [actualización: 08/05/19; acceso: 02/07/19]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-estado-nacional-logro-un-acuerdo-innovador-para-garantizar-el-acceso-al-tratamiento-de>

Este **informe** es una publicación del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Nacional de Córdoba), destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>

La información brindada por el CIME-FCQ-UNC tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.