

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ENSPRYNG® (Satralizumab)
Forma farmacéutica:	Solución estéril para inyección SC.
Fortaleza:	120 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 jeringa pre-cargada de polímero incoloro con 1 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE SA., Basilea, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	1. CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO., LTD, Ukima, Japón. Ingrediente farmacéutico activo 2. CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO., LTD, Utsunomiya-City, Japón. Formulación, llenado y envase primario 3. F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Kaiseraugst, Suiza. Empacador secundario
Número de Registro Sanitario:	B21028L04
Fecha de Inscripción:	25 de mayo de 2021
Composición:	Cada jeringa pre-cargada contiene: Satralizumab 120 mg L-histidina Ácido L-aspartico L-arginina Poloxámero 188 Agua para inyectables
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2-8 °C. No congelar. Protéjase de la luz

Indicaciones terapéuticas:

ENSPRYNG® en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunodepresor (TID) está indicado para tratar los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) en pacientes adultos y adolescentes.

Contraindicaciones:

ENSPRYNG® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al satralizumab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones:**Advertencias y precauciones generales**

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

En los pacientes que tengan una infección activa, se debe retrasar la administración de ENSPRYNG® hasta que la infección se haya resuelto (v. *Posología y forma de administración, Dosis diferidas u omitidas*).

Vacunación

Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con ENSPRYNG®, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.

Durante el intervalo de tiempo entre el empleo de vacunas elaboradas con microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con ENSPRYNG®, se deben seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunomoduladores e inmunodepresores.

No se dispone de datos sobre los efectos de la vacunación en los pacientes que reciben ENSPRYNG®. Antes de comenzar el tratamiento con ENSPRYNG®, se recomienda que todos los pacientes se pongan al día en cuanto a las vacunaciones, según las normas de vacunación actuales.

Enzimas hepáticas

Se han observado elevaciones leves y moderadas de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con ENSPRYNG®; la mayoría de estas elevaciones eran $<5 \times \text{LSN}$, no limitaron el tratamiento y se resolvieron mientras se administraba ENSPRYNG®.

Se debe hacer el seguimiento de las concentraciones de ALT y AST cada 4 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento; a partir de entonces, cada 3 meses durante 1 año; y posteriormente, según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Consúltenselas recomendaciones para la retirada del tratamiento en el apartado (*Posología y forma de administración, Modificaciones de la dosis*.)

Cifra de neutrófilos

Se han registrado casos de disminución de la cifra de neutrófilos después del tratamiento con ENSPRYNG®.

Las cifras de neutrófilos deben someterse a seguimiento 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente según esté indicado desde el punto de vista clínico. En lo que respecta a la interrupción de la dosis recomendada.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de ENSPRYNG® en monoterapia o en combinación con TID se evaluó basándose en datos obtenidos en dos ensayos clínicos de fase III aleatorizados, multicéntricos, con enmascaramiento doble, comparativos con placebo (BN40898 y BN40900), en los que se incluyó a 63 pacientes expuestos a ENSPRYNG® en monoterapia y a 41 pacientes expuestos a ENSPRYNG® en combinación con TID (v. *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron la cefalea, la artralgia y las reacciones relacionadas con la inyección.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se presenta un resumen de las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de ENSPRYNG® en monoterapia o en combinación con TID en ensayos clínicos. El período de tratamiento de los pacientes de los grupos de ENSPRYNG® de ambos estudios clínicos fue superior al de los pacientes de los grupos del placebo (o del placebo en combinación con TID); las reacciones adversas se evaluaron durante 194 años-paciente (AP) en los grupos de ENSPRYNG® y 100 AP en los grupos del placebo.

Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con ENSPRYNG® en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunodepresor en ensayos clínicos.

Reacciones adversas (MedDRA)	Eventos por 100 AP		N.º de pacientes (%)		Categoría de frecuencia (Enspryng)
	Enspryng	Placebo ¹	Enspryng	Placebo ¹	
	AP = 193,74	AP = 100,10	n = 104	n = 74	
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	18,07	10,99	20 (19,2%)	8 (10,8%)	Muy frecuente
Migraña	2,06	0,00	4 (3,8%)	0	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Reacciones relacionadas con la inyección	17,03	8,99	13 (12,5%)	7 (9,5%)	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	7,23	1,0	14 (13,5%)	1 (1,4%)	Muy frecuente
Rigidez musculoesquelética	2,58	0,00	5 (4,8%)	0	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción	7,23	4,00	9 (8,7%)	3 (4,1%)	Frecuente
Prurito	4,13	1,00	6 (5,8%)	1 (1,4%)	Frecuente

Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	3,10	1,00	6 (5,8%)	1 (1,4%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Edema periférico	2,58	0,00	5 (4,8%)	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Rinitis alérgica	2,06	0,00	4 (3,8%)	0	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Hipofibrinogenemia	1,55	0,00	3 (2,9%)	0	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Cifra de leucocitos disminuida	11,36	12,99	14 (13,5%)	4 (5,4%)	Muy frecuente
Bilirrubina en sangre elevada	5,16	0,00	2 (1,9%)	0	Frecuente

1Placebo o placebo en combinación con TID

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Reacciones relacionadas con la inyección (RRI)

Las RRI descritas en pacientes tratados con ENSPRYNG® en monoterapia o en combinación con TID fueron predominantemente leves o moderadas y la mayoría tuvieron lugar en un plazo máximo de 24 horas después de las inyecciones. Los síntomas generales registrados con mayor frecuencia fueron la diarrea y la cefalea. Las reacciones en el lugar de la inyección notificadas con mayor frecuencia fueron las siguientes: rubefacción, eritema, prurito, erupción y dolor. Ninguna de las reacciones relacionadas con la inyección requirió la interrupción temporal o la retirada del tratamiento.

Infecciones

En el estudio de ENSPRYNG® en monoterapia, la tasa de infecciones fue menor en los pacientes tratados con ENSPRYNG® (99,8 eventos/100 AP [IC95%: 82,4-119,8]) que en los pacientes que recibieron el placebo (162,6 eventos/100 AP [IC95%: 125,8-206,9]). La tasa de infecciones graves fue de 5,2 eventos/100 AP (IC95%: 1,9-11,3) en los pacientes tratados con ENSPRYNG®, en comparación con 9,9 eventos/100 AP (IC95%: 2,7- 25,2) en los pacientes que recibieron el placebo.

En los pacientes tratados con ENSPRYNG® en combinación con TID, la tasa de infecciones fue de 132,5 eventos/100 AP (IC95%: 108,2-160,5), en comparación con 149,6 eventos/100 AP (IC95%: 120,1-184,1) en los pacientes que recibieron el placebo en combinación con TID; la tasa de infecciones graves fue de 2,6 eventos/100 AP (IC95%: 0,3-9,2), en comparación con 5,0 eventos/100 AP (IC95%: 1,0-14,7) en los pacientes que recibieron el placebo en combinación con TID.

Aumento del peso corporal

En el período de tratamiento con enmascaramiento doble, se observó un aumento del peso corporal $\geq 15\%$ respecto al valor inicial en el 4,8% de los pacientes tratados con ENSPRYNG® (en monoterapia o en combinación con TID) en comparación con el 2,7% de los pacientes con recibieron el placebo (o más TID).

Alteraciones analíticas

Neutrófilos

En el período de tratamiento con enmascaramiento doble, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos en el 31,7% de los pacientes tratados con ENSPRYNG® (en monoterapia o en combinación con TID), en comparación con el 21,6% de los pacientes que recibieron el placebo (o placebo más TID). La mayoría de las disminuciones de la cifra de neutrófilos fueron transitorias o intermitentes.

El 9,6% de los pacientes del grupo de ENSPRYNG® tenían una cifra de neutrófilos $<1 \times 10^9/l$, en comparación con el 5,4% en los pacientes que recibieron el placebo o placebo más TID; esta disminución de los neutrófilos no coincidió en el tiempo con ninguna infección grave.

Plaquetas

En el período de tratamiento con enmascaramiento doble, se observó una disminución de la cifra de plaquetas en el 24,0% de los pacientes tratados con ENSPRYNG® (en monoterapia o en combinación con TID), en comparación con el 9,5% de los pacientes que recibieron el placebo o placebo más TID. Las disminuciones de las cifras de plaquetas no se asociaron a eventos hemorrágicos.

La mayoría de las disminuciones de las cifras de plaquetas fueron transitorias, y no se alcanzaron valores inferiores a $75 \times 10^9/l$. Ninguno de los pacientes presentó una disminución de la cifra de plaquetas hasta valores $\leq 50 \times 10^9/l$.

Enzimas hepáticas

En el período de tratamiento con enmascaramiento doble, se observó un aumento de la ALT o la AST en el 27,9% y 18,3% de los pacientes tratados con ENSPRYNG® (en monoterapia o en combinación con TID), respectivamente, en comparación con el 12,2% y el 13,5% de los pacientes que recibieron el placebo o placebo más TID. La mayoría de estos aumentos fueron $<3 \times$ LSN, de carácter transitorio, y se resolvieron sin interrumpir la administración de ENSPRYNG®.

Se registraron elevaciones de la ALT o la AST $>3 \times$ LSN en el 2,9% y el 1,9% de los pacientes tratados con ENSPRYNG® (en monoterapia o en combinación con TID), respectivamente; dichas elevaciones no se asociaron a aumentos de la bilirrubina total.

Se observaron elevaciones de la ALT $>5 \times$ LSN 4 semanas después de iniciar el tratamiento en 1 paciente que recibió ENSPRYNG® en combinación con TID; los valores se normalizaron después de retirar ENSPRYNG®.

Parámetros lipídicos

En el período de tratamiento con enmascaramiento doble, se observó un aumento del colesterol total $>7,75$ mmol/l en el 10,6% de los pacientes tratados con ENSPRYNG® (en monoterapia o en combinación con TID), en comparación con el 1,4% de los pacientes que recibieron el placebo o placebo más TID; el 18,3% de los pacientes tratados con ENSPRYNG® presentaron elevaciones de los triglicéridos $>3,42$ mmol/l, en comparación con el 6,8% de los pacientes que recibieron el placebo. Las elevaciones de los parámetros lipídicos no requirieron la interrupción de la administración.

Posología y modo de administración:

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de la alternancia o el cambio entre ENSPRYNG® y productos que son biosimilares pero a los que no se considera intercambiable. Así pues, es necesario considerar cuidadosamente el perfil beneficio-riesgo de tal alternancia o cambio.

Para evitar errores de medicación, es importante examinar la etiqueta de la jeringa precargada para comprobar que el medicamento que se va a administrar es ENSPRYNG®.

Dosis recomendada

ENSPRYNG® debe administrarse en inyección SC.

ENSPRYNG® puede usarse en monoterapia o en combinación con corticoesteroides orales (CO), azatioprina (AZA) o micofenolato mofetilo (MMF) (v. *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*). Consúltese también la ficha técnica completa de estos productos.

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada es una inyección s.c. de 120 mg cada 2 semanas (primera dosis en la semana 0, segunda dosis en la semana 2 y tercera dosis en la semana 4) durante las 3 primeras administraciones.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es una inyección s.c. de 120 mg cada 4 semanas.

Método de administración

Los lugares de inyección recomendados son el abdomen y el muslo. Se deben alternar los lugares de inyección, y las inyecciones nunca se aplicarán en lunares, cicatrices o zonas donde la piel sea dolorosa a la palpación, presente hematomas, esté enrojecida, sea dura o no esté intacta.

En el apartado *Instrucciones de uso* se proporcionan instrucciones completas para la administración de ENSPRYNG®.

La primera inyección se aplicará bajo la supervisión de un profesional sanitario calificado. Los pacientes adultos o los cuidadores pueden administrar ENSPRYNG® en el domicilio si el médico que trata al paciente determina que es conveniente y si el paciente adulto o el cuidador son capaces de aplicar la inyección correctamente.

Los pacientes o los cuidadores deben buscar inmediatamente atención médica si el paciente presenta síntomas de reacciones alérgicas graves y deben consultar al profesional sanitario que los atiende para confirmar si se puede mantener o no el tratamiento con ENSPRYNG®.

Duración del tratamiento

ENSPRYNG® ha sido concebido para el tratamiento a largo plazo.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una inyección, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. Después de administrar la dosis diferida u omitida, se debe mantener el intervalo de 2 semanas (período de carga) o 4 semanas (período de mantenimiento) entre dosis.

Modificaciones de la dosis

Alteraciones de las enzimas hepáticas

Si la elevación de la alanina-transaminasa (ALT) o la aspartato-transaminasa (AST) es >5 veces superior al límite superior de la normalidad ($>5 \times \text{LSN}$) y se asocia a cualquier aumento de la bilirrubina, se debe retirar permanentemente el tratamiento con ENSPRYNG®.

Si la elevación de la ALT o la AST es $>5 \times \text{LSN}$ y no se asocia a un aumento de la bilirrubina, se debe suspender el tratamiento con ENSPRYNG®; se puede reanudar (inyección s.c. de 120 mg cada 4 semanas) cuando las concentraciones de ALT y AST vuelvan a encontrarse dentro del intervalo normal y conforme a la evaluación del balance beneficio-riesgo del tratamiento en el paciente. Si se decide reanudar el tratamiento, se debe hacer un seguimiento riguroso de los parámetros hepáticos, y si se observara de nuevo un aumento de la ALT, la AST o la bilirrubina, se debe retirar permanentemente el fármaco.

Neutropenia

Si la cifra de neutrófilos es inferior a $1,0 \times 10^9/\text{l}$ y se confirma en varias pruebas, se debe interrumpir la administración de ENSPRYNG® hasta que la cifra de neutrófilos sea $>1,0 \times 10^9/\text{l}$.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de ENSPRYNG® en la población pediátrica menor de 12 años (v. *Uso en pediatría*).

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de ≥ 65 años (v. *Uso en geriatría y Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Disfunción renal

No se han estudiado de forma apropiada la seguridad ni la eficacia de ENSPRYNG® en pacientes con disfunción renal; sin embargo, no se prevé que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (v. *Disfunción renal y Farmacocinética en poblaciones especiales*).

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de ENSPRYNG® en pacientes con disfunción hepática (v. *Disfunción hepática y Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Otras poblaciones especiales

No procede.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han llevado a cabo estudios apropiados de interacciones farmacológicas con ENSPRYNG®.

En los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se detectó ningún efecto de la AZA, los corticoesteroides o el MMF sobre el aclaramiento de ENSPRYNG®.

La capacidad del tratamiento con ENSPRYNG® de reducir la exposición a medicamentos administrados concomitantemente que son metabolizados por isoenzimas del citocromo P450 (CYP450), a través del bloqueo de la transducción de señales de la IL-6, se ha estudiado usando modelos farmacocinéticos de base fisiológica.

Esto indica que, dados los valores iniciales bajos observados en los estudios de fase III, la supresión de la transducción de señales de la IL-6 mediante el tratamiento con

ENSPRYNG® solo tendrá un efecto leve en la exposición a una serie de sustratos analíticos del CYP450 (aumento del ABC de $\leq 15\%$ con todos los sustratos de CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19). Esto indica que el riesgo de interacción farmacológica es bajo, aunque se debe actuar con cautela cuando se administre o se retire ENSPRYNG® en pacientes que reciben también sustratos del CYP450 con un margen terapéutico estrecho.

Uso en embarazo y lactancia:

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

No se dispone de datos clínicos acerca de los efectos de ENSPRYNG® sobre la fecundidad humana. En los estudios en animales, no se evidenció ninguna alteración de la fecundidad masculina o femenina (v. *Trastornos de la fecundidad*).

Embarazo

No hay datos sobre el uso de ENSPRYNG® en mujeres embarazadas.

Estudios realizados en monos no indican ningún efecto perjudicial en lo que respecta a la toxicidad para la función reproductora (v. *Toxicidad para la función reproductora*).

No se recomienda utilizar ENSPRYNG® durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto.

Lactancia

Se ignora si ENSPRYNG® se excreta en la leche humana o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. No obstante, dado que las IgG se excretan en la leche humana, y puesto que existen indicios procedentes de estudios preclínicos de la excreción en la leche (v. *Toxicidad para la función reproductora*), se debe decidir si procede suspender la lactancia materna o el tratamiento con ENSPRYNG®. Para ello, hay que tener en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Uso en pediatría

La seguridad y la eficacia de Enspryng se han estudiado en un pequeño número de pacientes adolescentes de ≥ 12 años. Los resultados relativos a la farmacocinética, la eficacia y la seguridad fueron congruentes con los obtenidos en adultos (v. *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia y Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Todavía no se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes pediátricos menores de 12 años (v. *Pautas posológicas especiales*).

Uso en geriatría

Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Enspryng en pacientes geriátricos de hasta 74 años (v. *Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales*).

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes geriátricos mayores de 74 años (v. *Pautas posológicas especiales*).

Disfunción renal

No se han estudiado de forma apropiada la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes con disfunción renal; sin embargo, dado que Enspryng es un anticuerpo monoclonal y se depura por catabolismo (más que por eliminación renal), no se prevé que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. En ensayos clínicos, se incluyó a pacientes con disfunción renal leve; la farmacocinética del satralizumab no se vio afectada en estos pacientes (v. *Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes con disfunción hepática (v. *Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los datos disponibles no indican que el tratamiento con ENSPRYNG® afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

No se han registrado sobredosis en pacientes con NMO o TENMO. En un estudio de fase I, se administró por vía s.c. una dosis única de hasta 240 mg de ENSPRYNG® a voluntarios adultos sanos, sin que se observaran en el estudio eventos adversos graves o intensos.

En caso de sobredosis, se debe hacer un seguimiento riguroso del paciente; administrar tratamiento sintomático; y si fuera necesario, instaurar medidas de apoyo.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AC19

Grupo farmacoterapéutico: L - agentes antineoplásicos e inmunomodulantes, L04 - inmunosupresores, L04A - inmunosupresores excluye corticosteroides, L04AC - inhibidores de interleucina.

En estudios clínicos realizados con ENSPRYNG® en pacientes con NMO y TENMO, se observaron disminuciones de la proteína C-reactiva (CRP), el fibrinógeno y el complemento (C3, C4 y CH50).

Mecanismo de acción:

El satralizumab es un anticuerpo de la subclase IgG2 monoclonal humanizado que se une al receptor de la IL-6 (IL-6R) humano, tanto en su forma soluble como unido a la membrana, y por lo tanto, impide la transducción de señales de la IL-6 a través de estos receptores.

La IL-6 es una citocina pleotrópica que es producida por varios tipos de células e interviene en diversos procesos inflamatorios, como la activación de los linfocitos B, la diferenciación de los linfocitos B en plasmoblastos y la producción de autoanticuerpos, la activación y diferenciación de los linfocitos Th17, la inhibición de los linfocitos T reguladores, así como las variaciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Las concentraciones de IL-6 aumentan en el líquido cefalorraquídeo y el suero de los pacientes con NMO y TENMO durante los períodos de actividad de la enfermedad. Se ha implicado a algunas funciones de la IL-6 en la patogénesis de la NMO y los TENMO, incluida la producción de autoanticuerpos patológicos contra la proteína acuaporina 4 (AQP4), un canal de agua que expresan principalmente los astrocitos en el SNC.

Ensayos clínicos/Estudios de eficacia

La eficacia y la seguridad de ENSPRYNG® se evaluaron en dos ensayos clínicos fundamentales de fase III (BN40898 y BN40900) en pacientes con diagnóstico de NMO y presencia o ausencia de IgG anti-AQP4 (criterios de Wingerchuk 2006), o con diagnóstico de TENMO e IgG anti-AQP4 (criterios de Wingerchuk 2007).

Retrospectivamente, estos pacientes también cumplieron los últimos criterios propuestos por el grupo internacional para el diagnóstico de la NMO (Ref: Wingerchuk *et al.* 2015). El efecto de ENSPRYNG® se estudió en adultos (estudios BN40898 y BN40900) y adolescentes (de ≥ 12 a < 18 años; estudio BN40898). La inclusión de pacientes adultos con NMO y sin IgG anti-AQP4 se limitó aproximadamente al 30% en ambos estudios, de modo que la población de estudio correspondiera a la población de pacientes con NMO de la vida real.

El criterio principal de valoración de la eficacia en ambos estudios fue la recidiva definida según el protocolo (RDP) basada en empeoramiento preespecificado en las puntuaciones de la Escala ampliada de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale* [EDSS]) y la Escala de los sistemas funcionales (*Functional System Scores* [FSS]), y confirmada por un Comité de Valoración Clínica (CVC) independiente. El criterio principal de valoración se analizó midiendo el tiempo transcurrido hasta la primera RDP confirmada por el CVC mediante las escalas EDSS y FSS en un plazo máximo de 7 días desde que el paciente refiriera los síntomas (recidiva validada).

Estudio BN40898 (también denominado SA-307JG o SakuraSky)

El estudio BN40898 fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, con enmascaramiento doble, comparativo con placebo, para evaluar el efecto de ENSPRYNG® en combinación con TID estable (CO hasta una dosis de 15 mg/día [dosis equivalente de prednisolona], AZA hasta dosis de 3 mg/kg/día o MMF hasta dosis de 3000 mg/día; los adolescentes recibieron una combinación de AZA y CO, o de MMF y CO). Se incluyó en el estudio a 83 pacientes con y sin IgG anti-AQP4 (incluidos 7 adolescentes). Los pacientes recibieron las 3 primeras dosis únicas de ENSPRYNG® de 120 mg o el placebo

correspondiente mediante inyección s.c. en la región abdominal o femoral cada 2 semanas durante las 4 primeras semanas, y a partir de entonces, una vez cada 4 semanas.

En la tabla 2 se presentan el diseño del estudio y las características de la población de estudio al inicio. Se trató de un estudio dirigido por eventos, y el período de estudio con enmascaramiento doble para la evaluación de la eficacia finalizó cuando se observaron un total de 26 recidivas validadas. Los pacientes que presentaron una RDP confirmada por el CVC o que recibieron tratamiento de rescate para una recidiva durante el período de enmascaramiento doble o que finalizaron el período de enmascaramiento doble podían entrar en el período de prolongación sin enmascaramiento, en el que todos los pacientes recibieron tratamiento con ENSPRYNG® sin enmascaramiento.

Tabla 2 Diseño del estudio BN40898 y características de la población de estudio al inicio

Nombre del estudio	Estudio BN40898 (N = 83)	
Diseño del estudio		
Población de estudio	Pacientes adolescentes y adultos con NMO o TENMO, tratados con TID estable <i>Edad de 12-74 años, ≥2 recidivas en los 2 años anteriores a la preselección (con al menos 1 recidiva en los 12 meses anteriores a la preselección), puntuación de 0-6,5 en la escala EDSS</i>	
Duración del estudio para la evaluación de la eficacia	Dirigido por eventos (26 RDP confirmadas por el CVC) <i>Mediana del período de seguimiento: Enspryng: 100 semanas; placebo: 74 semanas</i>	
Grupos de tratamiento, aleatorización en proporción 1:1	Grupo A: Enspryng en dosis de 120 mg por vía s.c. Grupo B: placebo	
Características al inicio	Enspryng + TID (n = 41)	Placebo + TID (n = 42)
Diagnóstico, n (%):		
NMO	33 (80,5)	28 (66,7)
TENMO	8 (19,5)	14 (33,3)
Presencia de IgG anti-AQP4, n (%)	27 (65,9)	28 (66,7)
Media de la edad en años (DE) (mín-máx)	40,8 (16,1) (13-73)	43,4 (12,0) (14-65)
Adolescentes (de ≥12 a <18 años), n (%)	4 (9,8)	3 (7,1)
Distribución en función del sexo, n (%) hombres/n (%) mujeres	4 (9,8)/37 (90,2)	2 (4,8)/40 (95,2)
Tratamiento inmunodepresor (TID), n (%):		
Corticosteroides orales (CO)	17 (41,5)	20 (47,6)
Azatioprina (AZA)	16 (39,0)	13 (31,0)
Micofenolato mofetilo (MMF)	4 (9,8)	8 (19,0)
AZA + CO*	3 (7,3)	0
MMF + CO*	1 (2,4)	1 (2,4)

* Se permitió la combinación en los pacientes adolescentes.

Estudio BN40900 (también denominado SA-309JG o SakuraStar)

El estudio BN40900 fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, con enmascaramiento doble, comparativo con placebo, para evaluar el efecto de ENSPRYNG® en monoterapia en comparación con el placebo. Se incluyó en el estudio a 95 pacientes adultos con y sin IgG anti-AQP4. Los pacientes recibieron las 3 primeras dosis únicas de ENSPRYNG® de 120 mg o el placebo correspondiente mediante inyección SC en la región abdominal o femoral cada 2 semanas durante las 4 primeras semanas, y a partir de entonces, una vez cada 4 semanas.

En la tabla 3 se presenta el diseño del estudio y las características de la población de estudio al inicio. El periodo de enmascaramiento doble del estudio para la evaluación de la eficacia finalizó 1,5 años después de la fecha de la aleatorización del último paciente incluido.

Los pacientes que presentaron una RDP confirmada por un CVC durante el período de enmascaramiento doble o que finalizaron el período de enmascaramiento doble podían entrar en el período de prolongación sin enmascaramiento, en el que todos los pacientes recibieron tratamiento con ENSPRYNG® sin enmascaramiento.

Tabla 3 Diseño del estudio BN40900 y características de la población de estudio al inicio.

Nombre del estudio	Estudio BN40900 (N = 95)	
Diseño del estudio		
Población de estudio	Pacientes adultos con NMO o TENMO <i>Edad de 18-74 años, ≥1 recidiva o primera crisis en los 12 meses anteriores a la preselección, puntuación de 0-6,5 en la escala EDSS. Los pacientes o bien habían recibido tratamiento preventivo de los TENMO antes de la recidiva, o bien no habían recibido dicho tratamiento.</i>	
Duración del estudio para la evaluación de la eficacia	Dirigido por eventos (44 RDP confirmadas por el CVC o 1,5 años después de la fecha de aleatorización del último paciente incluido, lo que antes ocurriera) Mediana del período de seguimiento: Enspryng: 95,4 semanas; placebo: 60,5 semanas	
Grupos de tratamiento, aleatorización en proporción 2:1	Monoterapia: Grupo A: Enspryng en dosis de 120 mg por vía s.c. Grupo B: placebo	
Características al inicio	Enspryng (n = 63)	Placebo (n = 32)
Diagnóstico, n (%):		
NMO	47 (74,6)	24 (75,0)
TENMO	16 (25,4)	8 (25,0)
Presencia de IgG anti-AQP4, n (%)	41 (65,1)	23 (71,9)
Media de la edad en años (DE) (mín-máx)	45,3 (12,0) (21-70)	40,5 (10,5) (20-56)
Distribución por sexo, n (%) hombres/n (%) mujeres	17 (27,0)/46 (73,0)	1 (3,1)/31 (96,9)

Criterio principal de valoración de la eficacia - Período de enmascaramiento doble

El tratamiento con ENSPRYNG® conllevó una reducción del 62%, estadísticamente significativa, del riesgo de presentar una recidiva validada (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*, HR] [IC95%]: 0,38 [0,16-0,88]; *p* [prueba del orden logarítmico, *log rank*] = 0,0184) cuando se administró en combinación con TID estable (estudio BN40898), y una reducción del 55% del riesgo de presentar una recidiva validada (HR [IC95%]: 0,45 [0,23-0,89]; *p* [prueba del orden logarítmico] = 0,0184) cuando se usó en monoterapia (estudio BN40900), en comparación con el placebo. A las 48 semanas, el 88,9% y el 76,1% de los pacientes tratados con ENSPRYNG® seguían sin presentar una recidiva validada cuando se usó en combinación con TID y en monoterapia, respectivamente. A las 96 semanas, el 77,6% y el 72,1% de los pacientes tratados con ENSPRYNG® seguían sin presentar una recidiva validada cuando se usó en combinación con TID y en monoterapia, respectivamente. Cuando se agruparon los datos de los dos estudios, el tratamiento con ENSPRYNG® se asoció a una reducción del 58% del riesgo de presentar una recidiva validada en comparación con el placebo (HR [IC95%]: 0,42 [0,25-0,71]; *p* [prueba del orden logarítmico] = 0,0008) (v. tabla 4, figura 1, figura 2).

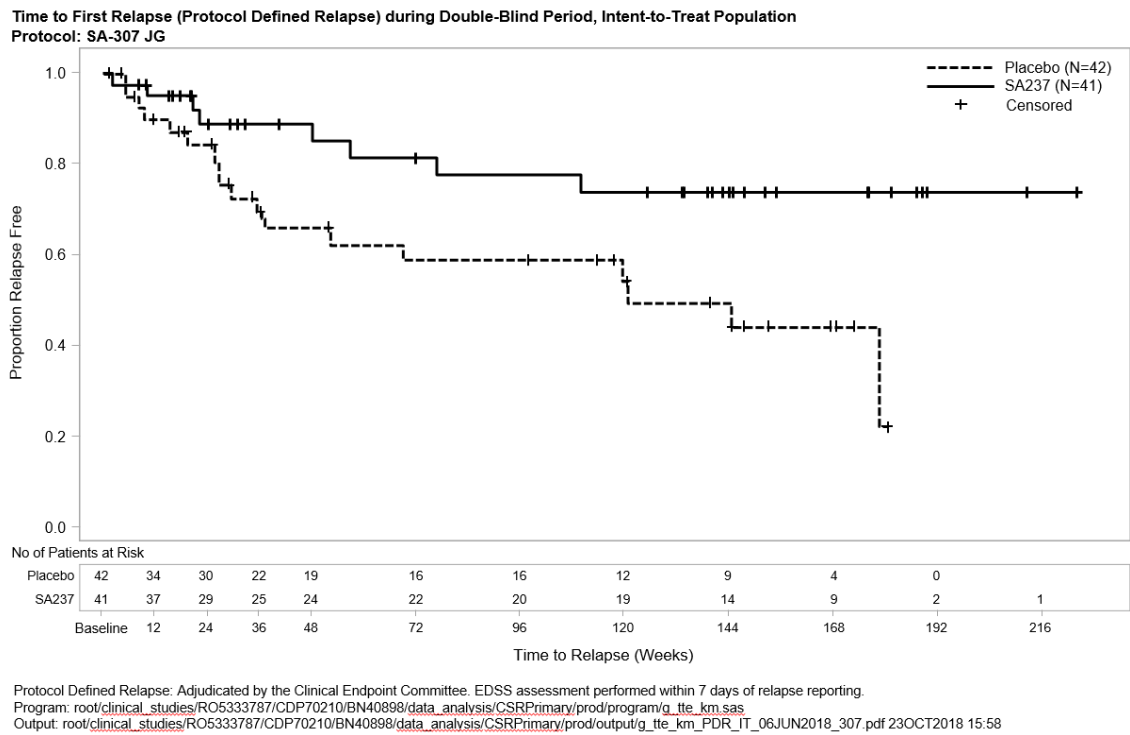
El subgrupo en el que se observó el efecto más intenso fue el de los pacientes con IgG anti-AQP4. En los pacientes con IgG anti-AQP4, el riesgo relativo de presentar una recidiva validada disminuyó en un 79% (HR [IC95%]: 0,21 [0,06-0,75]) en el estudio BN40898 y en un 74% (HR [IC95%]: 0,26 [0,11-0,63]) en el estudio BN40900. A las 48 semanas, el 91,5% y el 82,9% de los pacientes con IgG anti-AQP4 tratados con ENSPRYNG® seguían sin presentar una recidiva validada al usar ENSPRYNG® en combinación con TID y en monoterapia, respectivamente. A las 96 semanas, el 91,5% y el 76,5% de los pacientes con IgG anti-AQP4 tratados con ENSPRYNG® seguían sin presentar una recidiva validada al usar ENSPRYNG® en combinación con TID y en monoterapia, respectivamente. Cuando se agruparon los datos de los estudios BN40898 y BN40900, el tratamiento con ENSPRYNG® con o sin TID dio lugar a una reducción del riesgo global del 75% (HR [IC95%]: 0,25 [0,12-0,50]) en los pacientes con IgG anti-AQP4 (v. tabla 4, figura 3, figura 4). Las diferencias en el tiempo transcurrido hasta la primera recidiva validada en pacientes sin IgG anti-AQP4 que recibieron ENSPRYNG® con o sin TID y los que recibieron el placebo con o sin TID no fueron significativas (estudios BN40898 y BN40900 agrupados: HR [IC95%]: 0,97 [0,41-2,33]).

Tabla 4 Criterios clave de valoración de la eficacia de los estudios BN40898 y BN40900

	BN40898		BN40900	
	Enspryng + TID (n = 41)	Placebo + TID (n = 42)	Enspryng (n = 63)	Placebo (n = 32)
Criterio principal de valoración				
Reducción del riesgo (estudios individuales)	62% (HR: 0,38; IC95%: 0,16-0,88; p = 0,0184)		55% (HR: 0,45; IC95%: 0,23-0,89; p = 0,0184)	
Reducción del riesgo (análisis conjunto)	58% (HR: 0,42; IC95%: 0,25-0,71; p = 0,0008)			

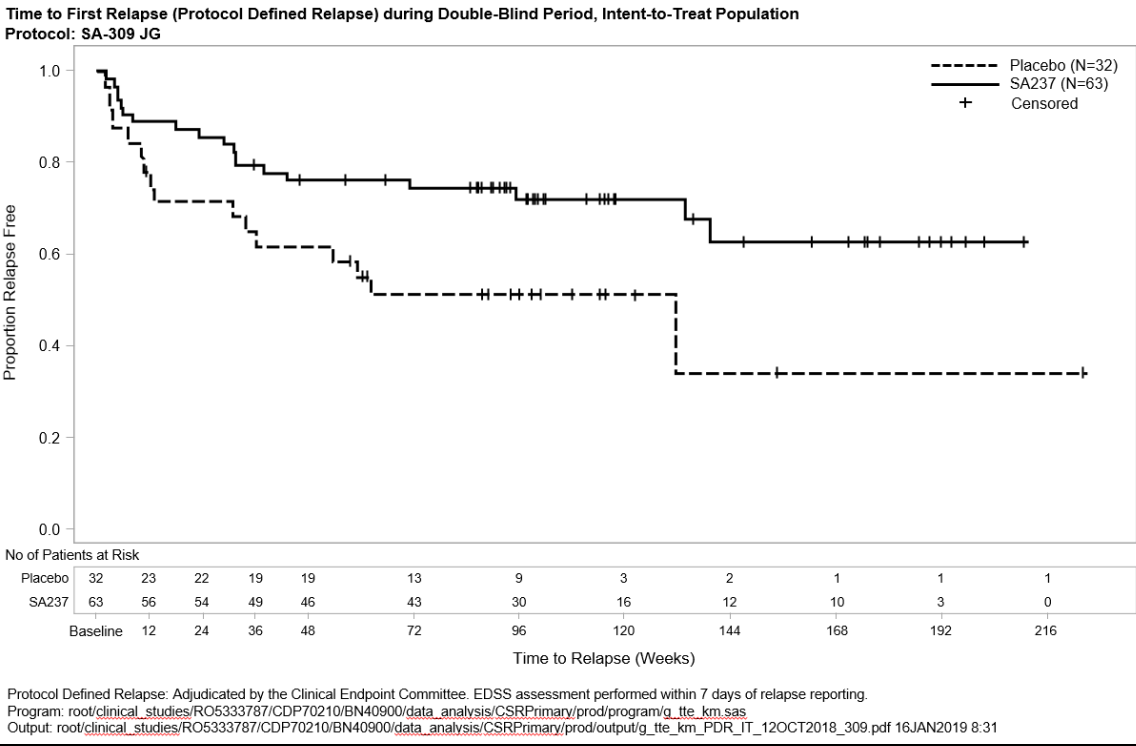
	BN40898		BN40900	
	Enspryng + T1D (n = 41)	Placebo + T1D (n = 42)	Enspryng (n = 63)	Placebo (n = 32)
Proporción de pacientes sin recidiva validada a las 48 semanas	88,9% (IC95%: 72,81-95,70)	66,0% (IC95%: 47,65-79,25)	76,1% (IC95%: 63,55-84,86)	61,9% (IC95%: 42,66-76,26)
Proporción de pacientes sin recidiva validada a las 96 semanas	77,6% (IC95%: 58,08-88,82)	58,7% (IC95%: 39,85-73,43)	72,1% (IC95%: 58,91-81,75)	51,2% (IC95%: 32,36-67,23)
Análisis por subgrupos del criterio principal de valoración (pacientes con IgG anti-AQP4)				
N.º de pacientes con IgG anti-AQP4 (n)	27	28	41	23
Reducción del riesgo (estudios individuales)	79% (HR: 0,21; IC95%: 0,06-0,75; p = 0,0086)		74% (HR: 0,26; IC95%: 0,11-0,63; p = 0,0014)	
Reducción del riesgo (análisis conjunto)	75% (HR: 0,25; IC95%: 0,12-0,50; p<0,0001)			
Proporción de pacientes sin recidiva validada a las 48 semanas	91,5% (IC95%: 69,64-97,83)	59,9% (IC95%: 36,25-77,25)	82,9% (IC95%: 67,49-91,47)	55,4% (IC95%: 32,96-73,08)
Proporción de pacientes sin recidiva validada a las 96 semanas	91,5% (IC95%: 69,64-97,83)	53,3% (IC95%: 29,34-72,38)	76,5% (IC95%: 59,22-87,21)	41,1% (IC95%: 20,76-60,41)

Figura 1 Estudio BN40898: tiempo transcurrido hasta la primera recidiva validada durante el período de enmascaramiento doble (población IDT)



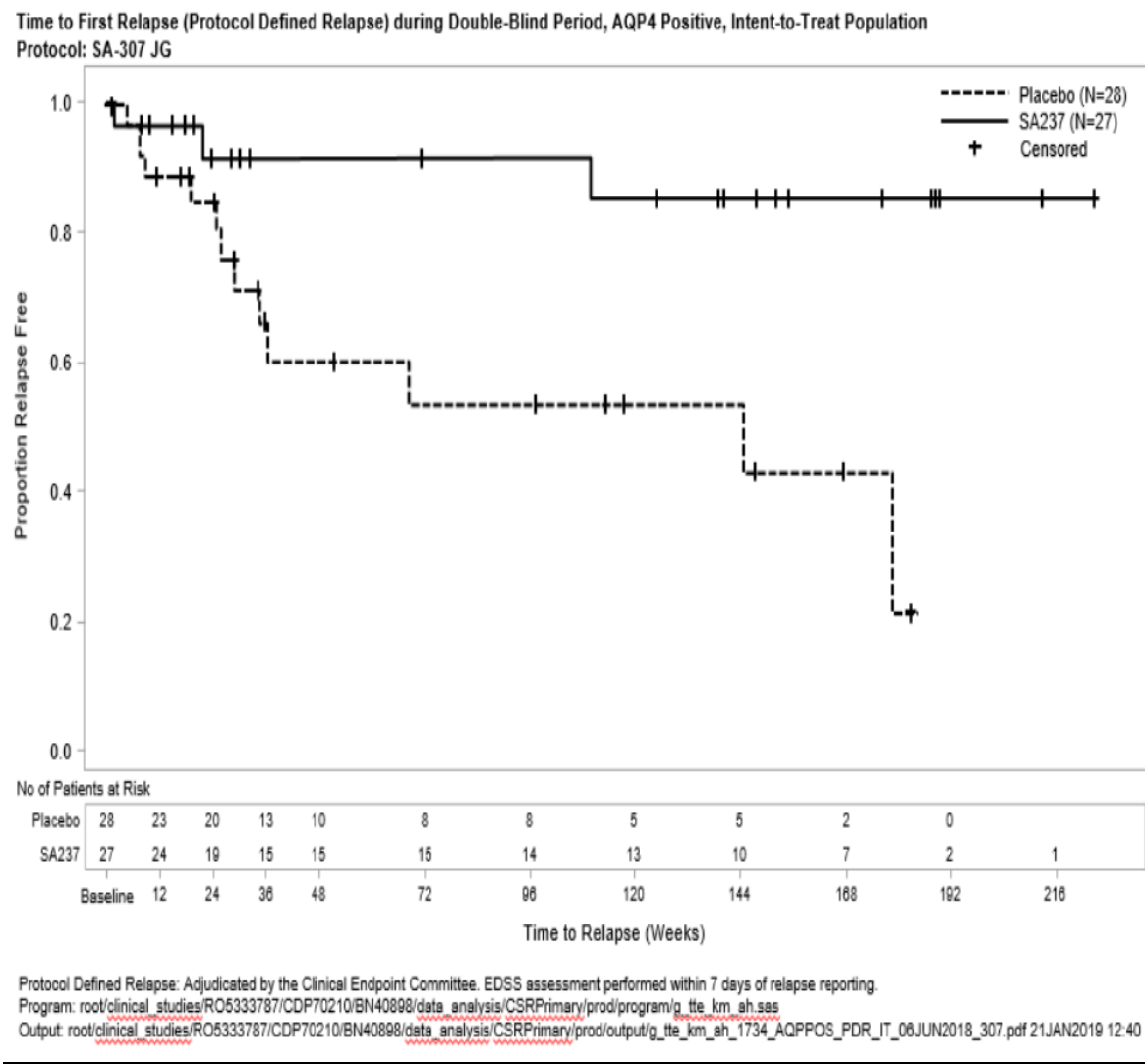
Time to First Relapse (Protocol Defined Relapse) during Double-Blind Period, Intent-to-Treat Population: Tiempo transcurrido hasta la primera recidiva (recidiva definida según el protocolo) durante el período de enmascaramiento doble, población del análisis por intención de tratar; Protocol: Protocolo; Censored: Datos sometidos a censura estadística; Proportion Relapse Free: Proporción de pacientes sin recidiva; No of Patients at Risk: N.º de pacientes en riesgo; Baseline: Inicio del estudio; Time to Relapse (Weeks): Tiempo transcurrido hasta la recidiva (semanas); Protocol Defined Relapse: Adjudicated by the Clinical Endpoint Committee, EDSS assesment performed within 7 days of relapse reporting: Recidiva definida según el protocolo: validada por el Comité de Valoración Clínica, evaluación mediante la EDSS realizada en un plazo máximo de 7 días desde la notificación de la recidiva; Program: Programa; Output: Informe.

Figura 2 Estudio BN40900: tiempo transcurrido hasta la primera recidiva validada durante el período de enmascaramiento doble (población IDT)



Time to First Relapse (Protocol Defined Relapse) during Double-Blind Period, Intent-to-Treat Population: Tiempo transcurrido hasta la primera recidiva (recidiva definida según el protocolo) durante el período de enmascaramiento doble, población del análisis por intención de tratar; Protocol: Protocolo; Censored: Datos sometidos a censura estadística; Proportion Relapse Free: Proporción de pacientes sin recidiva; No of Patients at Risk: N.º de pacientes en riesgo; Baseline: Inicio del estudio; Time to Relapse (Weeks): Tiempo transcurrido hasta la recidiva (semanas); Protocol Defined Relapse: Adjudicated by the Clinical Endpoint Committee, EDSS assesment performed within 7 days of relapse reporting: Recidiva definida según el protocolo: validada por el Comité de Valoración Clínica, evaluación mediante la EDSS realizada en un plazo máximo de 7 días desde la notificación de la recidiva; Program: Programa; Output: Informe.

Figura 3 Estudio BN40898: tiempo transcurrido hasta la primera recidiva validada durante el período de enmascaramientodoble en pacientes con IgG anti-AQP4



Time to First Relapse (Protocol Defined Relapse) during Double-Blind Period, Intent-to-Treat Population: Tiempo transcurrido hasta la primera recidiva (recidiva definida según el protocolo) durante el período de enmascaramiento doble, población del análisis por intención de tratar; Protocol: Protocolo; Censored: Datos sometidos a censura estadística; Proportion Relapse Free: Proporción de pacientes sin recidiva; No of Patients at Risk: N.º de pacientes en riesgo; Baseline: Inicio del estudio; Time to Relapse (Weeks): Tiempo transcurrido hasta la recidiva (semanas); Protocol Defined Relapse: Adjudicated by the Clinical Endpoint Committee, EDSS assesment performed within 7 days of relapse reporting: Recidiva definida según el protocolo: validada por el Comité de Valoración Clínica, evaluación mediante la EDSS realizada en un plazo máximo de 7 días desde la notificación de la recidiva; Program: Programa; Output: Informe.

Weeks	0	18	36	54	72	90	108	126	144	162	180	216
No. of Patients at Risk	41	38	37	35	34	31	20	11	9	8	7	6

Baseline: 12, 24, 36, 48, 60, 72, 90, 108, 126, 144, 162, 180, 216

Time to Relapse (Weeks)

ASPI-Relapse-1
 Protocol Defined Relapse: As adjudicated by the Clinical Endpoint Committee. CRP measurement performed within 7 days of relapse reporting.
 Program: individual_study/PO20000717/CDP70210B440000/data_analysis/0218P/summary/program_3a_kr_atr.pdf
 Output: individual_studies/PO20000717/CDP70210B440000/data_analysis/ASPIPrimaryprodtsrptg_tle_krn_atr_1735_ASPPO6_PDR_IT_12OCT2018_309.pdf/24MAR2019/6/2

El tratamiento con ENSPRYNG® redujo la tasa anualizada de recidivas (TAR) validadas en un 74% en el estudio BN40898 y en un 73% en el estudio BN40900 en comparación con el tratamiento con placebo (tabla 5). La reducción relativa de la TAR en el subgrupo de pacientes con IgG anti-AQP4 fue del 88% y del 90% en los estudios BN40898 y BN40900, respectivamente.

Tabla 5 Tasa anualizada de recidiva validada durante el período de enmascaramiento doble usando un modelo de regresión binomial negativa

	BN40898		BN40900		Estudios agrupados	
	Placebo	Enspryng	Placebo	Enspryng	Placebo	Enspryng
IDT	N = 42	N = 41	N = 32	N = 63	N = 74	N = 104
Número de pacientes con recidiva	18	8	16	19	34	27
Tasa anualizada de recidiva ajustada	0,538	0,141	2,005	0,551	1,090	0,294
Reducción relativa de la TAR (razón de tasas)	74% (RR: 0,261; IC95%: 0,087-0,787; $p = 0,0175$)		73% (RR: 0,275; IC95%: 0,071-1,069; $p = 0,0668$)		73% (RR: 0,270; IC95%: 0,112-0,653; $p = 0,0050$)	
Subgrupo: Pacientes con IgG anti-AQP4	N = 28	N = 27	N = 23	N = 41	N = 51	N = 68
Número de pacientes con recidiva	12	3	13	9	25	12
Tasa anualizada de recidiva ajustada	0,520	0,063	2,853	0,275	1,339	0,136
Reducción relativa de la TAR (razón de tasas)	88% (RR: 0,122; IC95%: 0,027-0,546; $p = 0,0039$)		90% (RR: 0,096; IC95%: 0,020-0,473; $p = 0,0086$)		90% (RR: 0,102; IC95%: 0,034-0,301; $p = 0,0002$)	

En comparación con los pacientes que recibieron el placebo, la necesidad de tratamiento de rescate (por ejemplo, corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa o aféresis [incluida la plasmaféresis]) disminuyó en los pacientes tratados con ENSPRYNG® en un 51% en el estudio BN40898 y en un 55% en el estudio BN40900 (población IDT). En el subgrupo de pacientes con IgG anti-AQP4, el tratamiento con ENSPRYNG® redujo la necesidad de tratamiento de rescate en un 61% y en un 74% en los estudios BN40898 y BN40900, respectivamente.

Tabla 6 Uso de tratamiento de rescate en pacientes que presentaron alguna recidiva durante el período de enmascaramiento doble

	BN40898		BN40900		Estudios agrupados	
	Placebo	Enspryng	Placebo	Enspryng	Placebo	Enspryng
IDT	N = 42	N = 41	N = 32	N = 63	N = 74	N = 104
Pacientes con tratamiento de rescate	26 (61,90%)	18 (43,90%)	17 (53,13%)	21 (33,33%)	43 (58,11%)	39 (37,50%)
Reducción del riesgo (razón de posibilidades)	51% (RP: 0,4915; IC95%: 0,2065-1,1698; $p = 0,1084$)		55% (RP: 0,4509; IC95%: 0,1916-1,0612; $p = 0,0682$)		54% (RP: 0,4649; IC95%: 0,2517-0,8589; $p = 0,0145$)	
Subgrupo: pacientes con IgG anti-AQP4	N = 28	N = 27	N = 23	N = 41	N = 51	N = 68
Pacientes con tratamiento de rescate	18 (64,29%)	11 (40,74%)	14 (60,87%)	13 (31,71%)	32 (62,75%)	24 (35,29%)
Reducción del riesgo (razón de posibilidades)	61% (RP: 0,3930; IC95%: 0,1343-1,1502; $p = 0,0883$)		74% (RP: 0,2617; IC95%: 0,0862-0,7943; $p = 0,0180$)		66% (RP: 0,3430; IC95%: 0,1614-0,7289; $p = 0,0054$)	

El tratamiento con ENSPRYNG® redujo el riesgo de presentar una recidiva grave —definida como un aumento de ≥ 2 puntos en la escala EDSS desde la evaluación anterior con dicha escala— en un 84% en el estudio BN40898 y en un 74% en el estudio BN40900 en comparación con el tratamiento con placebo (tabla 7). La reducción relativa de las recidivas graves en los pacientes con IgG anti-AQP4 fue del 85% y del 79% en los estudios BN40898 y BN40900, respectivamente.

Tabla 7 Tiempo transcurrido hasta la primera recidiva validada grave durante el período de enmascaramiento doble

	BN40898		BN40900		Estudios agrupados	
	Placebo	Enspryng	Placebo	Enspryng	Placebo	Enspryng
IDT	N = 41	N = 41	N = 32	N = 63	N = 73	N = 104
Pacientes con un evento	6 (14,6%)	1 (2,4%)	6 (18,8%)	4 (6,3%)	12 (16,4%)	5 (4,8%)
Reducción del riesgo	84% (HR: 0,16; IC95%: 0,02-1,33; $p = 0,0522$)		74% (HR: 0,26; IC95%: 0,07-0,93; $p = 0,0265$)		79% (HR: 0,21; IC95%: 0,07-0,61; $p = 0,0018$)	

Subgrupo:	<i>N</i> = 27 <i>N</i> = 27		<i>N</i> = 23 <i>N</i> = 41		<i>N</i> = 50 <i>N</i> = 68	
Pacientes con IgG anti-AQP4						
Pacientes con un evento	6 (22,2%)	1 (3,7%)	5 (21,7%)	3 (7,3%)	11 (22,0%)	4 (5,9%)
Reducción del riesgo	85% (HR: 0,15; IC95%: 0,02-1,25; <i>p</i> = 0,0441)		79% (HR: 0,21; IC95%: 0,05-0,91; <i>p</i> = 0,0231)		82% (HR: 0,18; IC95%: 0,06-0,58; <i>p</i> = 0,0015)	

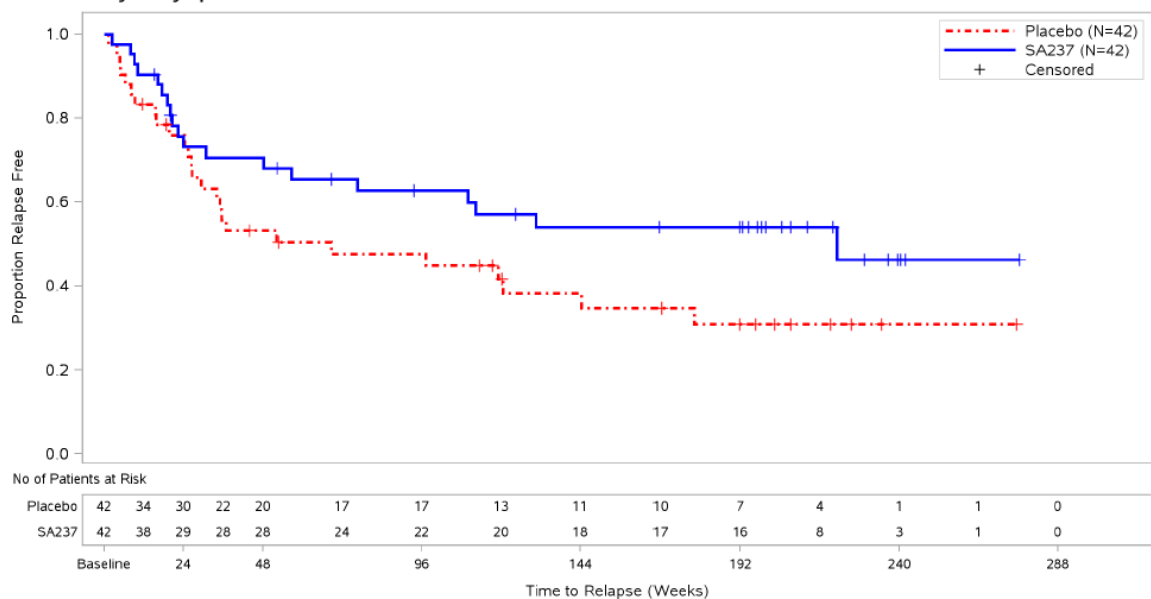
Prolongación sin enmascaramiento

Los análisis de datos a más largo plazo que incluyeron el período de prolongación sin enmascaramiento (basados en la recidiva tratada con tratamiento de rescate) mostraron que el 57% y 71% de los pacientes tratados con ENSPRYNG® seguían sin presentar ninguna recidiva después de 120 semanas de tratamiento, cuando ENSPRYNG® se administró como tratamiento suplementario o en monoterapia, respectivamente.

En la población con IgG anti-AQP4, el 58% y el 73% de los pacientes seguían sin presentar ninguna recidiva al cabo de 120 semanas de tratamiento con ENSPRYNG® administrado como tratamiento suplementario o en monoterapia, respectivamente.

Figura 5 Estudio BN40898: tiempo transcurrido hasta la primera recidiva (recidiva clínica tratada) durante el período de enmascaramiento doble y la prolongación sin enmascaramiento

Time to First Relapse (Treated Clinical Relapse) during Double-Blind and Open-Label Period, Intent-to-Treat Population
Protocol: SA-307JG
CCOD : 90-Day Safety Update: 07JUN2019



Treated Clinical Relapse: Relapse treated with rescue therapy during DB and OLE period.

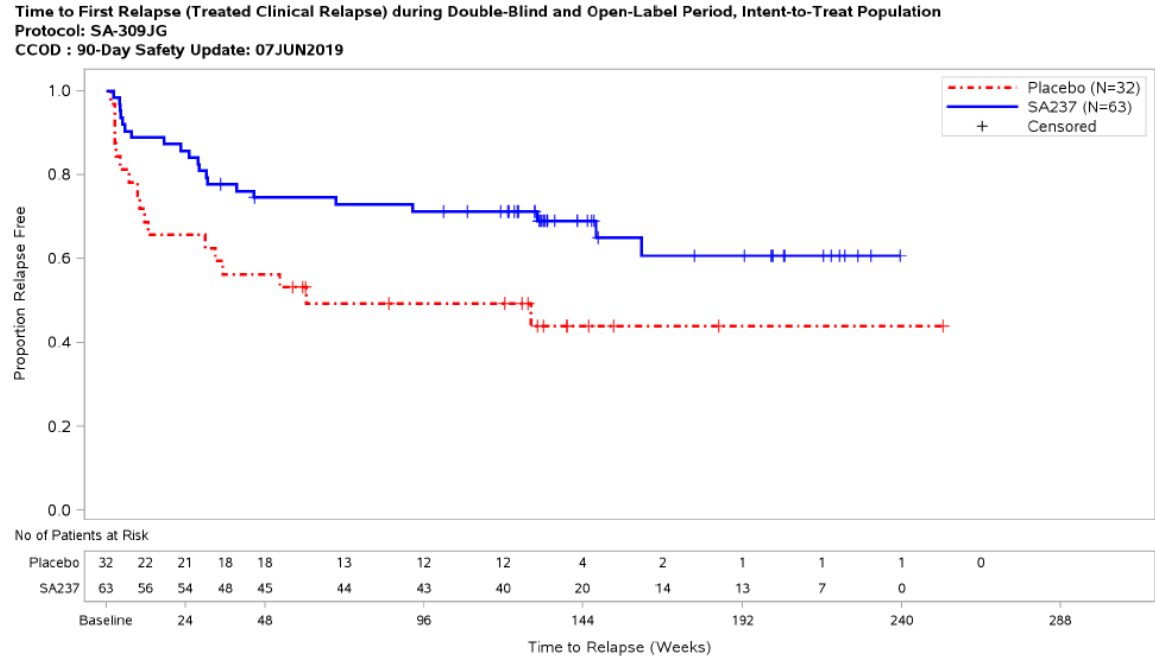
For 307, Patients were censored at the earliest day of end of Overall SA237 exposure period or at the Clinical Cut off Date (CCOD).

Program: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/share/pool_3MSU/prod/program/g_tte_km.sas
Output: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/share/pool_3MSU/prod/output/g_tte_km_307_TRLP_IT_07JUN2019.pdf 14OCT2019 14:23

Time to First Relapse (Treated Clinical Relapse) during Double-Blind and Open-Label Period, Intent-to-Treat Population: Tiempo transcurrido hasta la primera recidiva (recidiva clínica tratada) durante el período de

enmascaramiento doble y la prolongación sin enmascaramiento, población del análisis por intención de tratar; Protocol: Protocolo; CCOD: 90-Day Safety Update: FCDC: Actualización de seguridad a los 90 días; Censored: Datos sometidos a censura estadística; Proportion Relapse Free: Proporción de pacientes sin recidiva; No of Patients at Risk: N.º de pacientes en riesgo; Baseline: Inicio del estudio; Time to Relapse (Weeks): Tiempo transcurrido hasta la recidiva (semanas); Treated Clinical Relapse: Relapse treated with rescue therapy during DB and OLE period: Recidiva clínica tratada: Recidiva tratada con tratamiento de rescate durante el período de enmascaramiento doble y la prolongación sin enmascaramiento; For 307, Patients were censored at the earliest day of end of Overall SA237 exposure period or at the Clinical Cut off Date (CCOD): En lo que respecta al estudio 307, se sometió a censura estadística a los pacientes en el primer día del final del período de exposición global a SA237 o en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos (FCDC); Program: Programa; Output: Informe.

Figura 6 Estudio BN40900: Tiempo transcurrido hasta la primera recidiva (recidiva clínica tratada) durante el período de enmascaramiento doble y la prolongación sin enmascaramiento

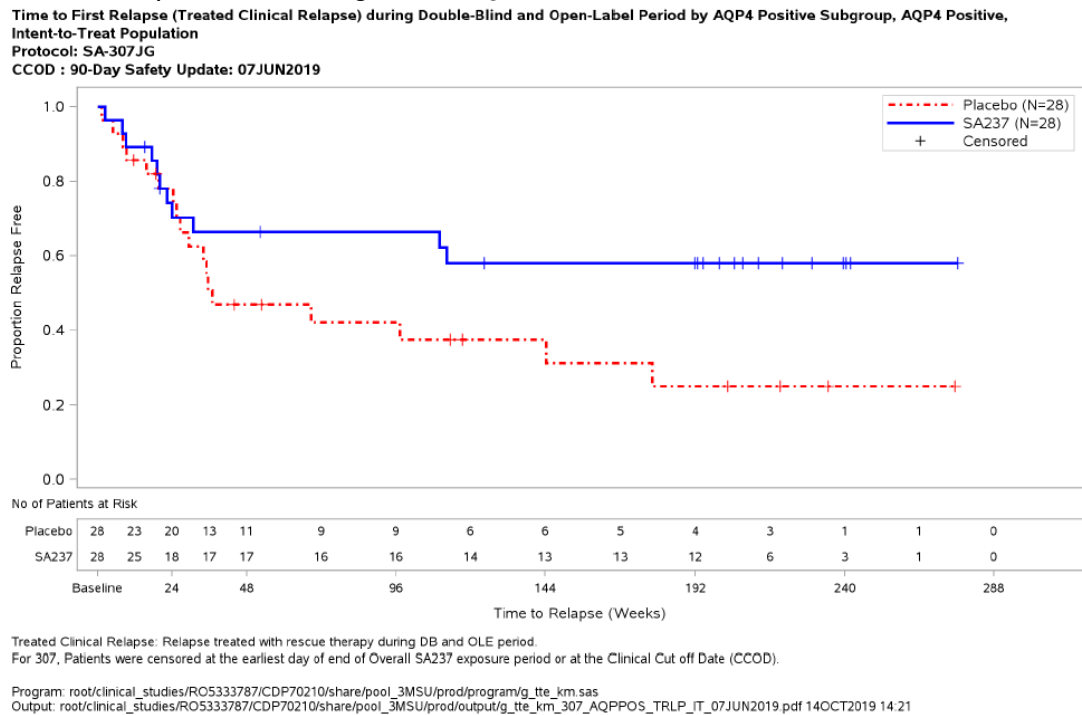


Treated Clinical Relapse: Relapse treated with rescue therapy during DB and OLE period.
For 309, Patients were censored at the earliest day of end of Overall SA237 exposure period or at the Clinical Cut off Date (CCOD).
Program: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/share/pool_3MSU/prod/program/g_tte_km.sas
Output: root/clinical_studies/RO5333787/CDP70210/share/pool_3MSU/prod/output/g_tte_km_309_TRLP_IT_07JUN2019.pdf 14OCT2019 14:23

Time to First Relapse (Treated Clinical Relapse) during Double-Blind and Open-Label Period, Intent-to-Treat Population: Tiempo transcurrido hasta la primera recidiva (recidiva clínica tratada) durante el período de enmascaramiento doble y la prolongación sin enmascaramiento, población del análisis por intención de tratar; Protocol: Protocolo; CCOD: 90-Day Safety Update: FCDC: Actualización de seguridad a los 90 días; Censored: Datos sometidos a censura estadística; Proportion Relapse Free: Proporción de pacientes sin recidiva; No of Patients at Risk: N.º de pacientes en riesgo; Baseline: Inicio del estudio; Time to Relapse (Weeks): Tiempo transcurrido hasta la recidiva (semanas); Treated Clinical Relapse: Relapse treated with rescue therapy during

DB and OLE period: Recidiva clínica tratada: Recidiva tratada con tratamiento de rescate durante el período de enmascaramiento doble y la prolongación sin enmascaramiento; For 309, Patients were censored at the earliest day of end of Overall SA237 exposure period or at the Clinical Cut off Date (CCOD):En lo que respecta al estudio 309, se sometió a censura estadística a los pacientes en el primer día del final del período de exposición global a SA237 o en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos (FCDC); Program: Programa; Output: Informe.

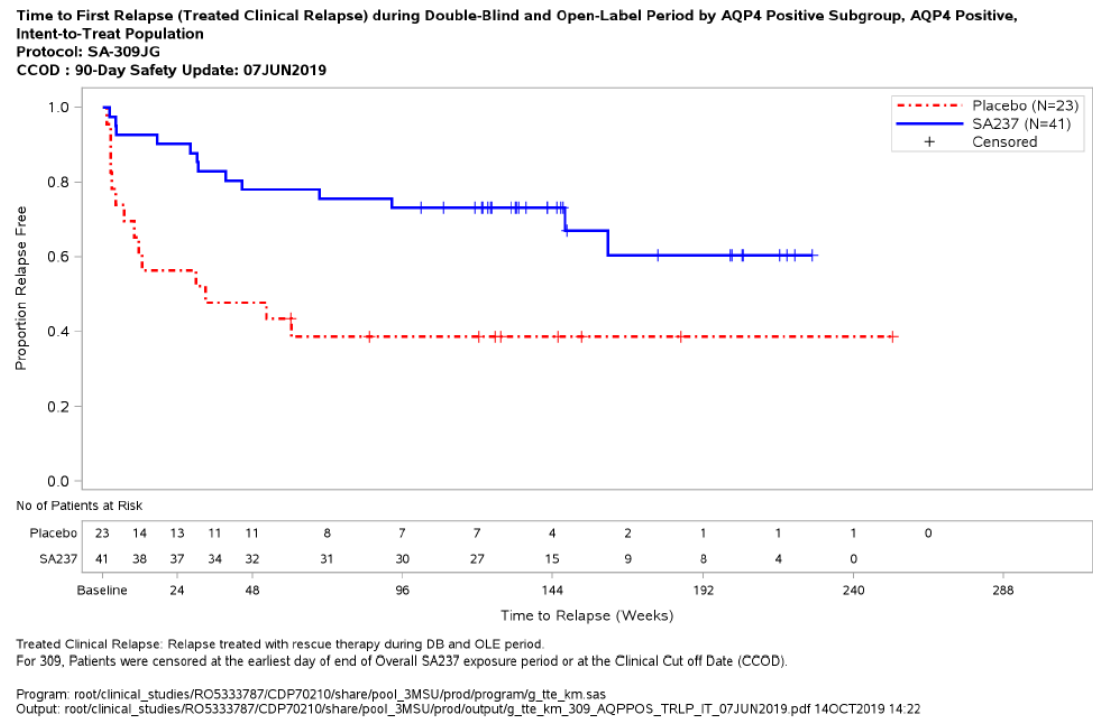
Figura 7 Estudio BN40898: Tiempo transcurrido hasta la primera recidiva (recidiva clínica tratada) durante el período de enmascaramiento doble y la prolongación sin enmascaramiento en pacientes con IgG anti-AQP4



Time to First Relapse (Treated Clinical Relapse) during Double-Blind and Open-Label Period by AQP4 Positive Subgroup; AQP4 Positive, Intent-to-Treat Population: Tiempo transcurrido hasta la primera recidiva (recidiva clínica tratada) durante el período de enmascaramiento doble y la prolongación sin enmascaramiento por subgrupo de pacientes con IgG anti-AQP4; pacientes con IgG anti-AQP4, población del análisis por intención de tratar; Protocol: Protocolo;CCOD: 90-Day Safety Update: FCDC: Actualización de seguridad a los 90 días; Censored: Datos sometidos a censura estadística; Proportion Relapse Free: Proporción de pacientes sin recidiva; No of Patients at Risk: N.º de pacientes en riesgo; Baseline: Inicio del estudio; Time to Relapse (Weeks): Tiempo transcurrido hasta la recidiva (semanas); Treated Clinical Relapse: Relapse treated with rescue therapy during DB and OLE period: Recidiva clínica tratada: Recidiva tratada con tratamiento de rescate durante el período de enmascaramiento doble y la prolongación sin enmascaramiento; For 307, Patients were censored at the earliest day of end of Overall SA237 exposure period or at the Clinical Cut off Date (CCOD): En lo que respecta al estudio 307, se sometió a censura estadística a los pacientes en el primer día del final del período de exposición

global a SA237 o en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos (FCDC); Program: Programa; Output: Informe.

Figura 8 Estudio BN40900: Tiempo transcurrido hasta la primera recidiva (recidiva clínica tratada) durante el período de enmascaramiento doble y la prolongación sin enmascaramiento en pacientes con IgG anti-AQP4



Time to First Relapse (Treated Clinical Relapse) during Double-Blind and Open-Label Period by AQP4 Positive Subgroup; AQP4 Positive, Intent-to-Treat Population: Tiempo transcurrido hasta la primera recidiva (recidiva clínica tratada) durante el período de enmascaramiento doble y la prolongación sin enmascaramiento por subgrupo de pacientes con IgG anti-AQP4; pacientes con IgG anti-AQP4, población del análisis por intención de tratar; Protocol: Protocolo; CCOD: 90-Day Safety Update:FCDC: Actualización de seguridad a los 90 días; Censored:Datos sometidos a censura estadística; Proportion Relapse Free: Proporción de pacientes sin recidiva; No of Patients at Risk: N.º de pacientes en riesgo; Baseline: Inicio del estudio; Time to Relapse (Weeks): Tiempo transcurrido hasta la recidiva (semanas); Treated Clinical Relapse: Relapse treated with rescue therapy during DB and OLE period: Recidiva clínica tratada: Recidiva tratada con tratamiento de rescate durante el período de enmascaramiento doble y la prolongación sin enmascaramiento; For 309, Patients were censored at the earliest day of end of Overall SA237 exposure period or at the Clinical Cut off Date (CCOD): En lo que respecta al estudio 309, se sometió a censura estadística a los pacientes en el primer día del final del período de exposición global a SA237 o en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos (FCDC); Program: Programa; Output: Informe.

Características iniciales y eficacia en pacientes adolescentes (estudio BN40898)

La media de la edad de los 7 pacientes adolescentes incluidos durante el período de enmascaramiento doble del estudio BN40898 fue de 15,4 años, y la mediana del peso corporal fue de 79,6 kg. La mayoría de los pacientes adolescentes eran mujeres ($n = 6$).

Cuatro pacientes eran blancos, 2 pacientes eran negros o afroestadounidenses y 1 paciente era asiático. Tres de 7 (42,9%) pacientes adolescentes presentaban IgG anti-AQP4 en la preselección (2 en el grupo del placebo y 1 en el grupo de ENSPRYNG®).

Durante el período de enmascaramiento doble, 1 de 3 adolescentes del grupo del placebo y 1 de 4 adolescentes en el grupo de ENSPRYNG® presentaron una recidiva validada. Debido al pequeño tamaño de la muestra, en este subgrupo no se calculó el cociente de riesgos instantáneos del criterio principal de valoración del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva validada.

Inmunogenicidad

En el estudio de fase III BN40898 (combinación con T1D) y en el estudio de fase III BN40900 (monoterapia), se observaron anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) en el 41% y 71% de los pacientes que recibieron ENSPRYNG® en el período de enmascaramiento doble, respectivamente. Se desconoce la capacidad de estos AcAT de neutralizar la unión de ENSPRYNG® a su diana.

La exposición fue menor en los pacientes con AcAT, si bien los AcAT no influyeron en la seguridad ni tuvieron un efecto claro en la eficacia ni en los marcadores farmacodinámicos indicativos de la interacción con la diana.

El tratamiento con satralizumab dio lugar a una reducción similar del riesgo de presentar una recidiva validada en los estudios de fase III, a pesar de la diferencia en las tasas de AcAT entre estos estudios. La probabilidad de presentar AcAT fue mayor en los pacientes con mayor peso corporal y menor exposición (independientemente del tratamiento de fondo con T1D); sin embargo, el efecto del tratamiento fue comparable en todos los grupos de peso corporal cuando se usó ENSPRYNG® tanto en combinación con T1D como en monoterapia. La dosis recomendada es adecuada para todos los pacientes, y no está justificada ni la interrupción de la administración ni la modificación de la dosis en los pacientes que presenten AcAT.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La farmacocinética de ENSPRYNG® se ha caracterizado en voluntarios sanos japoneses y de raza blanca, así como en pacientes con NMO y con TENMO. La farmacocinética en pacientes con NMO y TENMO que recibieron la dosis recomendada se caracterizó usando métodos de análisis farmacocinético poblacional basado en una base de datos de 154 pacientes.

La evolución de la concentración en función del tiempo en pacientes con NMO o TENMO tratados con ENSPRYNG® se describió con exactitud mediante un modelo farmacocinético poblacional bicompartimental con eliminación lineal paralela y mediada por la diana (Michaelis-Menten) y absorción s.c. de primer orden. Los parámetros del aclaramiento y el volumen de ENSPRYNG® aumentaron alométricamente por peso corporal (a través de una función potencial con el coeficiente potencial fijo de 0,75 y 1 para los parámetros del aclaramiento y el volumen, respectivamente). Se demostró que el peso corporal era una covariable significativa: el aclaramiento y el volumen de distribución en el compartimiento central (V_{dc}) en los pacientes con un peso de 123 kg (percentil 97,5 de la distribución del peso) aumentó en un 71,3% y 105%, respectivamente, en comparación con un paciente de 60 kg. La farmacocinética de estado de equilibrio se alcanzó después del período de carga (8 semanas) en lo que respecta a la $C_{mín}$, la $C_{máx}$ y el ABC, tal como se indica a continuación (media [$\pm$ DE]): $C_{mín}$: 19,7 (12,2) μ g/mL, $C_{máx}$: 31,5 (14,9) μ g/mL y ABC: 737 (386) μ g· mL/día. En la farmacocinética no influyó la inmunoterapia de fondo (v. *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Absorción

La constante de absorción de ENSPRYNG® fue de 0,251 l/día (IC95%: 0,216-0,285), lo que equivale a una semivida de absorción de aproximadamente 3 días con la dosis recomendada (v. *Posología y forma de administración*). La biodisponibilidad fue alta (85,4%; IC95%: 0,795-0,953).

Distribución

La distribución de ENSPRYNG® es bifásica. El Vdc fue de 3,46 l (IC95%: 3,21-3,97) y el volumen de distribución en el compartimiento periférico fue de 2,07 l (IC95%: 1,78- 2,59). El aclaramiento intercompartimental fue de 0,336 l/día (IC95%: 0,261-0,443).

Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo de ENSPRYNG®, dado que los anticuerpos monoclonales se depuran principalmente por catabolismo.

Eliminación

El aclaramiento total de ENSPRYNG® depende de la dosis. Se calcula que el aclaramiento lineal (que supone aproximadamente la mitad del aclaramiento total en el estado de equilibrio si se usa la dosis recomendada en pacientes con NMO y TENMO) es de 0,0601 l/día (IC95%: 0,0524-0,0695). La semivida (t_{1/2}) terminal asociada es de aproximadamente 30 días (intervalo: 22-37 días), según los datos agrupados de los estudios de fase III.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos poblacionales realizados en pacientes adultos con NMO o TENMO mostraron que la edad, el sexo y la raza no influyeron de manera importante en la farmacocinética del satralizumab. Aunque el peso corporal influyó en la farmacocinética del satralizumab, no se recomienda ajustar la dosis en función de ninguna de estas variables demográficas.

Población pediátrica

Los datos obtenidos en 8 pacientes adolescentes (de 13-17 años) que fueron tratados con el esquema posológico de los adultos muestran que los parámetros farmacocinéticos poblacionales del satralizumab no difieren significativamente de los obtenidos en la población adulta.

Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis.

Población geriátrica

No se han realizado estudios específicos para investigar la farmacocinética del satralizumab en pacientes mayores de 65 años, aunque en los estudios clínicos BN40898 y BN40900 se incluyó a pacientes con NMO y con TENMO de 65-74 años.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales basados en datos de estos pacientes mostraron que la edad no afectaba a la farmacocinética del satralizumab.

Disfunción renal

No se han llevado a cabo estudios apropiados del efecto de la disfunción renal en la farmacocinética del satralizumab, aunque en los estudios clínicos BN40898 y BN40900 se incluyó a pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina <80 mL/min y ≥50 mL/min). Tal como se previó teniendo en cuenta los conocidos mecanismos de aclaramiento del satralizumab, la farmacocinética en estos pacientes no se vio afectada, y por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

Disfunción hepática

No se ha realizado ningún estudio apropiado del efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética del satralizumab.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad en roedores para determinar la capacidad carcinogénica del satralizumab. No se han observado lesiones proliferativas en un estudio de toxicidad tras tratamiento prolongado con dosis múltiples de 6 meses realizado en macacos cangrejeros.

Genotoxicidad

No se han realizado estudios para determinar la capacidad mutagénica del satralizumab. No se prevé que los anticuerpos causen efectos en el ADN.

Trastornos de la fecundidad

No se han observado efectos en los órganos genitales masculinos ni femeninos con el tratamiento prolongado con satralizumab en monos.

Toxicidad para la función reproductora

El tratamiento prenatal hasta el parto con hasta 50 mg/kg/semana de satralizumab en monas preñadas y la exposición posnatal en sus crías no provocó ningún efecto adverso en las madres, el desarrollo fetal, el desenlace de la gestación, o la supervivencia y el desarrollo de las crías, incluida la capacidad de aprendizaje. Las concentraciones de satralizumab en la leche materna fueron muy bajas (<0,9% de las concentraciones plasmáticas maternas correspondientes).

Otros

Toxicidad tras dosis múltiples

En estudios preclínicos realizados con monos, una especie que muestra reactividad cruzada y responde al satralizumab, no se evidenciaron riesgos especiales para el ser humano teniendo en cuenta criterios de valoración de la seguridad farmacológica, de la toxicidad tras dosis única y de la toxicidad tras dosis múltiples. Cuando se administró el satralizumab a macacos cangrejeros en dosis de hasta 50 mg/kg 1 vez por semana en estudios con dosis múltiples, de 4 y 26 semanas, de toxicidad tras la administración s.c., no se observaron cambios en la toxicidad a los que se considerara causados por la administración del fármaco. El único cambio importante observado en estos estudios fue el aumento de la concentración sanguínea de IL-6, que se consideró resultante de la acción farmacológica neutralizante del IL-6R por el satralizumab y que no se asoció a ningún efecto adverso. El tratamiento con satralizumab provocó una respuesta inmunitaria de AcAT en la mayoría de los animales tratados que, no obstante, no afectó a la respuesta farmacológica ni dio lugar a ningún evento adverso.

Tolerabilidad local

La inyección s.c. de la formulación clínica de satralizumab no provocó ninguna reacción adversa en el lugar de administración en monos.

Reactividad cruzada tisular

La reactividad cruzada tisular detectada con el satralizumab en tejidos humanos y de mono refleja los lugares de expresión del IL-6R. No se ha detectado reactividad cruzada de interés en otros tejidos.

Síndrome de liberación de citocinas

Dados los estudios *in vitro* realizados con sangre humana, se considera que el riesgo de liberación de citocinas proinflamatorias con el satralizumab es bajo en lo que respecta a la incidencia y el aumento de las citocinas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

ENSPRYNG® sirve para una sola dosis. No inyecte el medicamento si el líquido está turbio, tiene un color que no es el habitual o contiene partículas.

Compruebe si la jeringa precargada y el dispositivo de seguridad para agujas tienen algún daño. No los utilice si están agrietados o rotos. Eliminación de la jeringa precargada con dispositivo de seguridad para agujas.

En lo que respecta al uso y la eliminación de la jeringa precargada con dispositivo de seguridad para agujas, se seguirán estrictamente las siguientes indicaciones:

- Nunca se deben reutilizar las jeringas precargadas.
- Coloque la jeringa usada en un recipiente para objetos punzocortantes inmediatamente después de utilizarla.
- Elimine la jeringa precargada con dispositivo de seguridad para agujas conforme a las normas locales o según le indique el profesional sanitario que le atiende.
- Mantenga la jeringa precargada con dispositivo de seguridad para agujas y los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de medicamentos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2021-06-14