

TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD PARA PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME) 5q CON NUSINERSEN/RISDIPLAM

Normativa de Cobertura

Realizada: agosto 2022

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD PARA PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME) 5q CON NUSINERSEN/RISDIPLAM

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 07 83
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Dra. Graciela Barros, Dr. Conrado Medici y Dra. Cristina Vázquez.

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2022): *“Tratamiento modificador de la enfermedad para pacientes con Atrofia Muscular Espinal (AME) 5q con Nusinersen/Risdiplam. Normativa de Cobertura”*. Recuperado de: <https://www.fnr.gub.uy> - Normativas

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	9
Criterios generales	9
Criterios en pacientes presintomáticos	9
Criterios en pacientes sintomáticos.....	9
Criterios para discutir en forma individualizada	9
Criterios de exclusión.....	10
Variables de seguimiento	10
Discontinuación del tratamiento	11
Recomendaciones generales.....	11
Criterios para considerar interrupción del tratamiento	11
Criterios de cambio terapéutico	12
Criterio de cambio terapéutico a discutir en forma individualizada	12
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	13
Objetivos del tratamiento.....	13
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	14
Requisitos del trámite de autorización	14
Paraclínica necesaria para la autorización	15
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	16
Dosis Posteriores	16
Pauta de seguimiento.....	17
BIBLIOGRAFIA	19

INTRODUCCIÓN

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad hereditaria que se transmite en forma autosómica recesiva y se caracteriza por la degeneración de las motoneuronas alfa de la medula espinal llevando a la atrofia muscular, debilidad y parálisis progresivas. ⁽¹⁾

En esta enfermedad existen mutaciones que afectan el gen SMN1, que produce la proteína de supervivencia de la motoneurona (SMN). El 95-98% de los pacientes AME 5q presentan mutaciones en homocigosis del gen SMN1, detectable por estudio molecular (MLPA o secuenciación del gen SMN1) y que confirma genéticamente el diagnóstico de AME. En el ser humano hay una copia casi idéntica del gen SMN1 que es el gen SMN2, el cual difiere por cambios de algunos nucleótidos en el exón 7 y por esta pequeña diferencia este gen no logra producir una proteína SMN completa en cantidad significativa en individuos sanos. Existe por lo menos una copia de SMN2. Habitualmente el número de copias (del gen SMN2) se asocia con la severidad del cuadro clínico, a mayor número de copias la enfermedad suele ser menos grave (no es absoluto). ⁽²⁾

Aunque la AME es una enfermedad rara, representa una de las causas genéticas más frecuentes de mortalidad infantil. Afecta a ambos sexos por igual, con una incidencia aproximada de a 4-10/100.000 nacidos vivos y una frecuencia en portadores de 1/50 ⁽³⁾.

Clasificación

Clínicamente la AME se clasifica en varios subtipos (Tipo 0 a IV) de acuerdo con la edad de aparición de los síntomas y las pautas motoras alcanzadas ⁽¹⁾.

Actualmente los fenotipos se clasifican por su severidad clínica según un espectro continuo ⁽⁴⁾. Característicamente los niños portadores de AME presentan nivel cognitivo normal o alto.

La forma clínica más grave es la AME tipo 0, congénita, suele manifestarse con artrogriposis, cardiopatía y trastornos vasculares, con evolución a la muerte en pocas semanas (estos pacientes suelen presentar sólo 1 copia del gen SMN2).

La forma de presentación más frecuente y también severa es la AME tipo I (50-60% de casos), con debut precoz (primeros 6 meses de vida), sin adquisición de la sedestación (debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada), con compromiso respiratorio y deglutorio y cuya expectativa de vida es hasta los 2 años (80% de los casos) sin mediar tratamientos invasivos, siendo la principal

causa de muerte las complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración). Los pacientes con AME tipo I se dividen a su vez en tipo IA (inicio de los síntomas antes de los 15 días de vida), IB (inicio de los síntomas antes de los 3 meses de edad) y IC (inicio de los síntomas entre los 3 meses y 6 meses de edad) en función del tiempo/edad de aparición de los síntomas que en general se correlaciona con el número de copias de SMN2.

Los pacientes con AME tipo II (30% casos) debutan con síntomas que aparecen entre los 6 y los 18 meses de vida, presentan 3 copias del gen SMN2 en más del 80% de los casos y nunca adquieren la marcha. Presentan importantes limitaciones funcionales, complicaciones ortopédicas como escoliosis y asocian compromiso respiratorio requiriendo asistencia ventilatoria. La expectativa de vida de estos pacientes es variable, 2/3 llegan a la edad adulta de 25 años. Esto ha mejorado en los últimos años gracias a un mejor manejo de las complicaciones, rehabilitación, cirugía para la escoliosis y la ventilación mecánica no invasiva.

En los pacientes con AME tipo III (10-20% de los casos) 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.

Los pacientes con AME tipo IV o forma adulta (1-5% casos) debutan con sintomatología en la segunda o tercera década de la vida, son capaces de caminar sin ayuda y en general presentan una afectación clínica, menos grave. Suelen tener 4 o más copias del gen SMN2.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con AME requiere un abordaje multidisciplinario con enfoque en polo respiratorio, nutricional, gastrointestinal, ortopédico y psicológico. Se dispone de consensos de recomendaciones internacionales para guiar estas áreas ^(5, 6).

Aún a pesar de la optimización y estandarización de los cuidados la debilidad

muscular y la insuficiencia respiratoria son progresivas, resultando en una muerte prematura en las formas más graves y una morbilidad muy relevante en las formas que alcanzan la edad adulta.

En las últimas décadas se han realizado ensayos clínicos controlados entorno a distintos compuestos con el objetivo de mejorar la función muscular de estos pacientes ⁽⁷⁾. Las terapéuticas actuales para AME 5q pueden subdividirse en terapias que buscan: 1- Modificar el splicing de SMN 2: Nusinersen (aprobado por FDA 2016 y EMA 2017 para AME 5q), Risdiplam (aprobación FDA 2020 y EMA 2021). 2- Reemplazo del gen SMN1: Onasemnogeneaobeparvovec-xioi (aprobado por FDA 2019 y EMA 2020).

El FNR brindara cobertura financiera al tratamiento modificador de la enfermedad para pacientes con AME con los fármacos Nusinersen y Risdiplam.

FDA: Fud and Drug administration
EMA: European Medicines Agency

NUSINERSEN

Nusinersen es un oligonucleótido antisentido y está indicado para el tratamiento de AME 5q. ^(7,8). No es un tratamiento curativo, pero detiene y mejora la progresión de la enfermedad.

Los oligonucleótidos antisentido son fragmentos cortos que se unen al ARN mensajero (ARNm) para incrementar o disminuir el ARNm, incluir o saltar uno o más exones. En el caso del Nusinersen, este se une al ARN pre-mensajero del gen SMN2, modificando su splicing (configuración), aumentando la proporción de inclusión del exón 7 en los transcritos del ARNm, promoviendo de esta forma la expresión de la proteína completa funcionante SMN.

Dado que Nusinersen no atraviesa la barrera hematoencefálica, debe ser administrado en forma intratecal mediante punción lumbar. El tratamiento consta de una dosis carga inicial y dosis de mantenimiento posteriores periódicas.

Múltiples estudios se han realizado y se están desarrollando para evaluar la eficacia y seguridad de este fármaco en las diferentes formas de AME. Los ensayos pivotaes que sustentan su eficacia son el ensayo ENDEAR ⁽⁹⁾ y el ensayo CHERISH ⁽¹⁰⁾. Ambos son estudios de fase 3, multicéntricos (participaron 31 centros de diferentes partes del mundo en el primero y 24 en el segundo),

randomizados, doble-ciego. En ambos estudios se comparó la eficacia del Nusinersen contra placebo. En el estudio ENDEAR se estudiaron paciente con AME I, mientras que en el CHERISH con AME II y III. El estudio ENDEAR mostró que Nusinersen fue eficaz, logrando una mejoría estadísticamente significativa en la función motora y una mayor probabilidad de sobrevivir sin requerimiento de asistencia ventilatoria permanente. Estos resultados fueron mejores en los pacientes en que se inició el tratamiento más temprano, por lo que se recomienda iniciar el mismo lo más precozmente posible. Debido a los resultados que se fueron obteniendo antes de finalizar la recolección de datos, se decidió suspender la randomización de pacientes, pasando todos los participantes al grupo de tratamiento. El estudio CHERISH mostró una mejoría estadísticamente significativa en la función motora en los pacientes tratados con Nusinersen versus los controles y también los mejores resultados se obtuvieron en los pacientes más pequeños y que iniciaron el tratamiento más precozmente. Ambos estudios mostraron que Nusinersen fue seguro, sin diferencia en los efectos adversos entre los pacientes en tratamiento y controles.

En los últimos años se han realizado numerosos ensayos clínicos ⁽¹¹⁻¹⁵⁾ que aportan evidencia del tratamiento con Nusinersen en otros fenotipos clínicos sintomáticos (ej. Estudio EMBRACE) y sujetos presintomáticos con 2 a 3 copias SMN2 (ej. Estudio NURTURE). En la actualidad se encuentran en curso numerosos ensayos clínicos que permitirán ampliar el conocimiento sobre esta terapia emergente.

RISDIPLAM

Risdiplam es una molécula pequeña que modifica el empalme del pre-ARNm del gen SMN2, promoviendo la inclusión del exón 7. Esto aumenta la expresión de ARNm de longitud completa, lo que resulta en niveles más altos de proteína SMN funcional.

Está indicado para el tratamiento de AME 5q en pacientes de dos meses o más de edad, con un diagnóstico de AME tipo I, tipo II o tipo III, o que tienen entre una y cuatro copias del gen SMN2. (EMA¹⁶, FDA¹⁷).

La eficacia de risdiplam en el tratamiento de pacientes con AME tipos I, II y III está sustentada en los resultados de 2 ensayos clínicos (estudios pivotaes), en los que se evaluó la eficacia y seguridad en AME tipo I (FIREFISH parte 2 ^{18,19}) y en AME tipo II y AME tipo III no ambulantes (SUNFISH parte 2 ²⁰). La eficacia se midió con distintas escalas que miden la capacidad motora y permiten valorar

la evolución de la enfermedad.

El estudio FIREFISH parte 2 es un ensayo fase 2/3, no controlado, multicéntrico, abierto, de un solo grupo de tratamiento en el que todos los pacientes recibieron risdiplam y en el que se evalúa la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de risdiplam en pacientes con AME tipo I (todos los pacientes con 2 copias del gen SMN2). No se incluyó un grupo comparador con placebo; la comparación se realizó con datos de cohortes históricas. Enroló 41 lactantes de 1 a 7 meses de edad nacidos a término con AME tipo I.

El estudio SUNFISH parte 2, es un ensayo de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, a 12 meses, controlado con placebo, seguido de otros 12 meses de fase abierta donde todos los participantes recibían risdiplam. A partir de entonces, todos serán elegibles para un estudio de extensión abierta a 3 años. Este ensayo incluyó a 180 pacientes, de 2 a 25 años, con AME tipo II y AME tipo III no ambulantes, capaces de sentarse en forma independiente por al menos 5 segundos.

Los ensayos clínicos anteriormente mencionados mostraron en pacientes con AME tipo I un beneficio clínico relevante, al mejorar la función motora, respiratoria y nutricional, así como la supervivencia en comparación con la historia natural de la enfermedad. En pacientes con AME tipo II y tipo III no ambulantes evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en comparación con el placebo, pero no se alcanza el nivel de relevancia clínica inicialmente fijado para la variable principal. No obstante, esta mejoría de menor entidad puede suponer la adquisición de funciones relevantes para el paciente.

En la actualidad se encuentran en curso numerosos ensayos clínicos que permitirán ampliar el conocimiento sobre esta terapia emergente.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Se considerarán pacientes candidatos a iniciar tratamiento con Nusinersen/Risdiplam aquellos que cumplan con todos los siguientes criterios de inclusión:

Criterios generales

- Documentación genética de la mutación bi-alelica del gen 5q SMN1 y número de copias SMN2.
- El paciente debe recibir cuidados que cumplan con las directrices establecidas por pautas internacionales de soporte para pacientes con AME ^(5,6) incluyendo vacunas, apoyo nutricional, respiratorio, de fisioterapia, etc.
- El paciente y/o los padres/tutores, previamente al inicio de tratamiento con Nusinersen/Risdiplam, deben ser informados sobre potenciales beneficios/riesgos del fármaco, así como de las condiciones de seguimiento del tratamiento (criterios de inicio y discontinuación).
- Nusinersen/Risdiplam sólo podrá ser utilizado como monoterapia.

Criterios en pacientes presintomáticos

- 2-3 copias del gen SMN2.
- Asintomáticos en el momento de iniciar el tratamiento.

Criterios en pacientes sintomáticos

- Alteración funcional objetivada mediante escalas motoras (adecuadas a edad del paciente) y/o estudios funcionales según corresponda.
- Pacientes con inicio de síntomas a edad menor o igual a 19 años.

Criterios para discutir en forma individualizada

- Escoliosis con cirugía de fusión espinal que a juicio de médico tratante no imposibilite administración segura del fármaco (para Nusinersen).
- Historia de enfermedad cerebral o de medula espinal concomitante.
- Pacientes asintomáticos con 4 copias de SMN2 menores de 19 años.

Criterios de exclusión

Criterios Generales

- Pacientes asintomáticos con más de 4 copias de SMN2.
- Pacientes con AME tipo 0, tipo IA y Tipo IV.
- Situaciones clínicas muy evolucionadas y/o avanzadas que a juicio clínico no sean reversibles ni se espere que puedan recibir un beneficio relevante (ejemplo retracciones osteotendinosas de tal severidad que impidan evaluación motora).
- Pacientes con necesidad de ventilación asistida permanente (definida como > 16 h al día), no debida a un episodio agudo intercurrente y que se considere una situación clínicamente irreversible.
- Comorbilidades severas que impidan cumplir con el tratamiento multidisciplinario requerido concomitante.
- Imposibilidad de recibir cuidados que cumplan con las directrices establecidas por pautas internacionales de soporte para pacientes con AME ^(5,6).

Criterios específicos

Nusinersen:

- Situaciones clínicas que impidan la administración segura del fármaco.

Risdiplam:

- Pacientes menores de 2 meses de edad.
- Pacientes mayores a 25 años al inicio del tratamiento.

Variables de seguimiento

Para la continuidad del tratamiento los pacientes deben concomitantemente recibir un tratamiento integral de su enfermedad, guiado por los lineamientos establecidos en pautas y guías internacionales ^(5,6). Este deberá incluir acceso a asistente social, programa de rehabilitación fisiátrico/respiratorio/fonoaudiológico, soporte nutricional (nutricionista/gastroenterólogo), apoyo psicológico/psiquiátrico, adecuándose

a la situación clínica y necesidades del paciente.

Se considerarán variables de seguimiento del tratamiento: 1- Función motora documentada mediante el uso de escalas validadas adecuadas a edad del paciente: hitos motores de organización mundial de salud (OMS) ²⁹, HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2)³⁰, CHOP-INTEND (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) ³¹, HFMSE (Escala Motora Funcional de Hammersmith versión extendida) ³², RULM (Revised Upper Limb Module) ³³, 6MW (Test de Marcha 6 Minutos)³⁴, 2- Función respiratoria mediante evaluación neumológica, espirometría, capnografía, etc), 3- Función bulbar (deglución y habla), 4- Reducción de ingresos hospitalarios y 5- Escala de calidad de vida (EK2³⁵).

Se evaluará la continuidad/interrupción del tratamiento para pacientes con AME tipo IB/IC cada 12 meses y para pacientes con AME tipo II/III cada 2 años.

Discontinuación del tratamiento

Recomendaciones generales

Se considerará discontinuar el tratamiento ante alguna de las siguientes circunstancias:

El paciente no muestra una mejoría o estabilización respecto a lo que se esperaría por historia natural de la enfermedad (de acuerdo con escalas motoras, valoración de deglución, función respiratoria, etc.) en determinaciones sucesivas.

Se produce un empeoramiento del estado clínico del paciente que refleje una situación clínica difícilmente reversible. Se deben excluir la presencia de factores agudos concomitantes que estén contribuyendo a un deterioro transitorio y potencialmente reversible.

El paciente presenta eventos adversos graves asociados al tratamiento farmacológico.

No se considerará la escala de calidad de vida como único parámetro para evaluar continuidad del tratamiento.

Criterios para considerar interrupción del tratamiento

Empeoramiento total en las puntuaciones de la escala de función motora corroborado en dos determinaciones consecutivas: disminución de más de 2 puntos en la patada horizontal o un punto en otras puntuaciones de escala

HINE excluyendo la presión voluntaria, disminución de más de 4 puntos en la escala CHOP-INTEND o disminución de más de 3 puntos en la escala HFMSE.

Empeoramiento en la función pulmonar definida por instauración de ventilación asistida permanente (>16 horas/día de ventilación continua en ausencia de episodio agudo reversible).

Falta de adherencia a pauta de administración establecida para tratamiento farmacológico en curso.

Criterios de cambio terapéutico

En caso de intolerancia o imposibilidad documentada de continuar recibiendo el fármaco de tratamiento en curso se podrá considerar cambio al otro fármaco.

Criterio de cambio terapéutico a discutir en forma individualizada

En caso de pacientes pediátricos, ante un fallo terapéutico documentado al fármaco de tratamiento en curso y en ausencia de criterios de exclusión generales o específicos (explicitados previamente) se podrá discutir en forma individualizada eventual cambio al otro tratamiento.

En caso de autorizarse cambio de tratamiento en circunstancias anteriormente mencionadas, la continuidad del tratamiento requerirá documentar estabilización clínica sostenida (de acuerdo con escalas motoras, valoración de deglución, función respiratoria, etc.) en dos seguimientos protocolizados sucesivos.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Nusinersen

Presentación: vial de 12mg (5ml), administración intratecal.

Dosis: 1 vial de 12mg

El tratamiento consta de una dosis carga (4 dosis iniciales secuenciales, administradas día 0, 14, 28 y 63) y luego una dosis de mantenimiento cada 4 meses.

Risdiplam

Presentación: vial de 60 mg como polvo para constitución de solución oral que proporciona 0.75 mg/ml.

Dosis: La dosis diaria recomendada de Risdiplam se determina en función de la edad y el peso corporal. Se administra por vía oral una vez al día.

Pauta posológica por edad y peso corporal:

Edad y peso corporal	Dosis diaria recomendada
2 meses a <2 años	0,20 mg/kg
≥2 años (<20 kg.)	0,25 mg/kg
≥2 años (≥20 kg.)	5 mg

Objetivos del tratamiento

La continuidad del tratamiento dependerá de alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos para cada paciente contemplando la estabilización o mejoría de funciones adquiridas y la historia natural de la enfermedad.

Pacientes con AME tipo IB y IC: Mejoría y/o mantenimiento de las funciones motoras y/o respiratorias ya alcanzadas que implique una ganancia funcional relevante y mejoría de la supervivencia del niño.

Pacientes con AME II-III: Mejoría relevante de la función motora y respiratoria que implique ganancia de calidad de vida para el paciente.

El tratamiento se deberá iniciar lo antes posible en aquellos sujetos en los que exista indicación.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

La autorización de los actos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes en el marco de la normativa vigente, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante. El FNR podrá utilizar los mecanismos de asesoramiento que entienda necesarios, incluyendo discusión en ateneos y solicitud de documentación adicional.

En todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

CRENADECER asegurara al paciente un abordaje multidisciplinario, disponiendo de las medidas de soporte sintomático, psico-sociales y de rehabilitación que requiera cada paciente. El seguimiento y complicaciones derivadas del tratamiento serán evaluadas por CRENADECER o con quien esté coordine, y resueltas aprovechando la red de efectores de salud pública o privada o institución de origen del paciente.

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Neurólogo o Neuropediatra de CRENADECER o de quien este indique.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:
http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación. Debe reportar proceso diagnóstico (fecha de inicio de síntomas, evolución clínica), evaluación funcional del paciente mediante la aplicación de escalas pertinentes: WHO hitos motores²¹, HINE²², CHOP-INTEND²³, HFMSE²⁴, RULM²⁵, 6MW²⁶, etc.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Estudio genético documentando la mutación bi-alelica del gen 5q SMN1 y número de copias SNM2.
- Hemograma, hepatograma, función renal, crisis, examen de orina con sedimento, TSH.
- Consulta con neumólogo y de corresponder Espirometría/Capnografía /Oximetría nocturna con gasometría al despertar.
- Valoración por gastroenterólogo.
- Valoración por nutricionista.
- Valoración por fisiatra.
- Valoración por asistente social.
- Valoración por fonoaudiólogo.
- Escala de calidad de vida (EK2²⁷)

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso de que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes **a través del Portal**, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

El seguimiento se realizará de acuerdo con pauta pre-establecida que incluye envío periódico de documentación clínica y paraclínica (detallado más adelante).

En caso de pacientes con evolución desfavorable documentada se podrá solicitar informes de seguimiento adicionales.

Dosis Posteriores

Nusinersen

Las dosis posteriores se ingresarán c/ 4 meses, debiendo adjuntarse paraclínica e informe de médico tratante según corresponda a pauta de seguimiento. Se deberá reportar en cada dosis posterior cambio clínicos relevantes (pasaje a alimentación vía SNG o gastrostomía, inicio de ventilación invasiva/no invasiva, ingresos hospitalarios) así como efectos adversos o complicaciones asociadas al tratamiento. Ante notificación de cambios clínicos relevantes o efectos adversos corresponde adjuntar informe médico al respecto. El reporte de efectos adversos deberá acompañarse de notificación correspondiente a farmacovigilancia de MSP.

Risdiplam

Las dosis posteriores se ingresarán c/ 2 meses en pacientes menores a 2 años y/o menores a 20kg de peso y cada 4 meses para pacientes con peso mayor a 20kg. Deberá adjuntarse paraclínica e informe de médico tratante según corresponda a pauta de seguimiento. Se deberá reportar en cada dosis posterior cambio clínicos relevantes (pasaje a alimentación vía SNG o gastrostomía, inicio de ventilación invasiva/no invasiva, ingresos hospitalarios) así como efectos adversos o complicaciones asociadas al tratamiento. Ante

notificación de cambios clínicos relevantes o efectos adversos corresponde adjuntar informe médico al respecto. El reporte de efectos adversos deberá acompañarse de notificación correspondiente a farmacovigilancia de MSP.

Pauta de seguimiento

Nusinersen

Primera dosis posterior:

Documentos requeridos en caso de corresponder a primera dosis de mantenimiento:

- Informe médico reportando tolerancia a dosis carga y eventual ocurrencia de complicaciones (asociadas al tratamiento o la propia enfermedad).
- Hemograma/hepatograma/función renal/crisis/examen de orina.

Seguimiento Semestral:

- Informe médico de situación clínica (no es requerido incluir escalas motoras), tolerancia y adherencia al tratamiento.
- Hemograma/hepatograma/función renal/crisis/examen de orina.

Seguimiento anual:

- Hemograma/hepatograma/función renal/crisis/examen de orina.
- Informe médico respecto a situación clínica (reportando: tolerancia al tratamiento, presencia de complicaciones, evolución clínica, escalas funcionales motoras, escala de calidad de vida).
- Interconsultas: Fisiatra, neumólogo y fonoaudiólogo.

Risdiplam

Primera dosis posterior:

- Informe médico reportando tolerancia al fármaco y eventual ocurrencia de complicaciones (asociadas al tratamiento o la propia enfermedad).

Seguimiento Semestral:

- Informe médico de situación clínica (no es requerido incluir escalas motoras), tolerancia y adherencia al tratamiento.

- Hemograma/hepatograma/función renal/crisis.

Seguimiento anual:

- Informe médico respecto a situación clínica (reportando: tolerancia al tratamiento, presencia de complicaciones, evolución clínica, escalas funcionales motoras, escala de calidad de vida).
- Interconsultas: Fisiatra, neumólogo y fonoaudiólogo.

Es obligación del médico tratante y de la Institución de origen, declarar las complicaciones o efectos adversos en caso de que ocurran, realizando monitoreo según pautas nacionales e internacionales.

En caso de suspensión de tratamiento éste debe declararse en formulario de dosis posterior, detallando el motivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Arnold ES, Fischbeck KH: Spinal muscular atrophy. *HandbClinNeurol* 148:591-601, 2018.
2. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, VencesláA, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *NeuromusculDisord.* 2018;28:208-15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>.
3. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, Flynn K, Hendrickson BC, Scholl T, Sirko-Osadsa DA, Allitto BA. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):27-32. doi: 10.1038/ejhg.2011.134. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21811307; PMCID: PMC3234503.
4. David C. Schorling et al. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care, *Journal of Neuromuscular Diseases* 7 (2020) 1–13. DOI 10.3233/JND-190424
5. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *NeuromusculDisord NMD* 2018;28:103–15. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005.
6. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *NeuromusculDisord.* 2018 Mar;28(3):197-207. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29305137.
7. Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR. Spinal Muscular Atrophy. *SeminPediatr Neurol.* 2021 Apr;37:100878. doi: 10.1016/j.spen.2021.100878. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33892848.
8. Gidaro T, Servais L: Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: Current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol* 61:19-24, 2019.
9. Finkel, R.S.; Mercuri, E.; Darras, B.T.; Connolly, A.M.; Kuntz, N.L.; Kirschner, J.; Chiriboga, C.A.; Saito, K.; Servais, L.; Tizzano, E.; et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. ENDEAR study. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1723–1732.
10. Mercuri, E., Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Day, J. W., Campbell, C., Connolly, A. M., Iannaccone, et. al. (2018). Nusinersen versus Sham

- Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. CHERISH study. *New England Journal of Medicine*, 378(7), 625–635. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1710504>.
11. Acsadi, G, Crawford, TO, Müller-Felber, W, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle & Nerve*. 2021; 63: 668– 677. <https://doi.org/10.1002/mus.27187>.
 12. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *NeuromusculDisord*. 2019 Nov;29(11):842-856. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31704158; PMCID: PMC7127286.
 13. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: A non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19:317—25, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30037-5).
 14. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2020;91:1166—74, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323822>.
 15. Claudia A. Chiriboga, Basil T. Darras, Michelle A. Farrar, Eugenio Mercuri, et.al. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study (1661). *Neurology* Apr 2020, 94 (15 Supplement) 1661;
 16. Evrysdi®. Ficha técnica en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_en.pdf25. Agencia Europea de Medicamentos. Orphan Maintenance Assessment report. Evrysdi (risdiplam). Treatment of Spinal Muscular Atrophy. Marzo 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/evrysdi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
 17. Evrysdi (risdiplam) prescribing information. En: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213535s003s005lbl.pdf.
 18. Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2021;384:915–923. doi:10.1056/NEJMoa2009965.
 19. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Betdzińska M, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N Engl J Med*. 2021;385(5):427–435. doi:10.1056/NEJMoa2102047.

20. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a Phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):42–52. doi:10.1016/S1474-4422(21)00367-7.
21. I. Pitarch Castellano, M. Cabrera-Serrano, et al. Consenso Delphi de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con atrofia muscular espinal en España (consenso RET-AME), *Neurología*, 2021, ISSN 0213-4853, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.07.008>.
22. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. [Internet] Technology appraisal guidance [TA588]; 24 July 2019 Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588>
23. NICE. (2021, May). *Variation 1 to the managed access agreement* (No. TA588). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/resources/variation-1-to-the-managed-access-agreement-pdf-9135857773>.
24. NICE. (2022, January). *Variation 2 to the managed access agreement* (No. TA588) <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/resources/variation-2-to-the-managed-access-agreement-pdf-10954550125>.
25. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Risdiplam for treating spinal muscular atrophy. [Internet] Technology appraisal guidance [TA588]; 16 December 2021. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta755
26. NICE. (2021, December). Risdiplam for treating spinal muscular atrophy in children and adults Managed Access Agreement (No. TA755) <https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/resources/managed-access-agreement-pdf-10897406893>.
27. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada Inc.); Indication: Treatment of 5q spinal muscular atrophy. [Internet] Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Mar. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542406/>
28. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Risdiplam (Evrysdi-Hoffmann-La Roche Ltd.); Indication: Treatment of 5q spinal muscular atrophy. [Internet] Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 Nov. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0661-combined-report-final.pdf>.
29. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. WHO Multicentre Growth Reference

- Study Group. *Acta Paediatr Suppl.*, 450 (2006), pp. 86-95, [10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x).
30. K.M. Bishop, J. Montes and R.S. Finkel. [Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam—Part 2: Experience from a nusinersen clinical study.](#) *Muscle Nerve.*, 57 (2018), pp. 142-146, [10.1002/mus.25705](https://doi.org/10.1002/mus.25705).
31. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swo-boda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:155—61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2009.11.014.44>.
32. Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type ii and iii. *J Child Neurol.* 2011;26:1499—507.
33. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve.* 2017; 55: 869-74, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25430>.
34. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2016; 54: 836—42, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25120>.
35. Fagoaga J, Girabent-Farrés M, Bagur-Calafat C, Febrer A, Steffensen BF. Functional assessment for people unable to walk due to spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy. Translation and validation of the EgenKlassifikation 2 scale for the Spanish population. *Rev Neurol.* 2015;60:439—46, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6010.2015007.21>.