

NUSINERSEN (SPINRAZA®) EN ATROFIA MEDULAR ESPINAL

QUE ES LA ATROFIA MEDULAR ESPINAL?

Las atrofas musculares espinales (AME) son un grupo de trastornos genéticos que producen degeneración de las moto neuronas del asta anterior medular, ocasionando debilidad muscular progresiva. La más frecuente de ellas es la debida a la alteración del gen SMN1, localizado en el cromosoma 5q13, que produce atrofia muscular progresiva de predominio proximal y de un amplio espectro de gravedad. Fue primeramente descrita por Werdnig (1890) y Hoffmann (1983). Tiene una herencia autosómica recesiva. En último término, los enfermos con el tipo de AME más grave pueden quedar totalmente paralizados y presentan dificultades al realizar las funciones vitales básicas, como respirar y tragar.

La pérdida o defecto en el gen SMN1 impide la producción de proteína de supervivencia de la neurona motora (SMN). La intensidad de la AME está relacionada con la magnitud de carencia de la proteína de SMN. Las personas con AME de Tipo I —la forma que requiere los cuidados más intensivos y atentos— producen muy poca proteína SMN y no consiguen sentarse sin ayuda o vivir más de dos años sin asistencia respiratoria. Por otro lado, quienes padecen AME de tipo II o III, producen cantidades mayores de proteína SMN y presentan formas de AME menos graves, pero que siguen alterándoles la calidad de vida y los años de vida.

La AME se clasifica clínicamente en cuatro grandes grupos, en función de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución. Los diferentes fenotipos se correlacionan con el número de copias del gen SMN2 (aunque nunca de una forma exacta):

- Tipo I o Forma infantil (50% de los casos en la literatura): Se manifiesta durante los primeros 6 meses de vida. Los pacientes suelen tener 2 (a veces 3) copias del gen SMN2. Los niños presentan debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada. No hay compromiso sensitivo aparente y la debilidad es tal que algunos no llegan a sostener la cabeza y nunca consiguen la sedestación pasiva. Suelen fallecer antes de cumplir 2 años en más del 80% de los casos, la mayoría como consecuencia de complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración). El tipo I se divide a su vez en tipo IA, IB y IC en función del tiempo de aparición de los síntomas que en general se correlaciona con el número de copias de SMN2. La forma muy grave congénita (Tipo IA o Tipo 0), puede manifestarse con artrogriposis, cardiopatía y trastornos vasculares que evoluciona a la muerte en pocas semanas (los pacientes cuentan con sólo 1 copia del gen SMN2).

- Tipo II o Forma intermedia (30%): Los síntomas aparecen entre los 6 y los 18 meses. Los pacientes tienen 3 copias del gen SMN2 en más del 80% de los casos. Los niños consiguen la sedestación pasiva, pero no llegan a deambular. Las complicaciones respiratorias y la escoliosis son los problemas más importantes en

esta forma de la enfermedad. La expectativa de vida de estos pacientes es variable (hasta 2/3 de pacientes con AME tipo II pueden llegar a adultos de 25 años) y esto ha mejorado en los últimos años gracias a medidas proactivas y mejor manejo de las complicaciones como la rehabilitación, cirugía para la escoliosis y la ventilación mecánica no invasiva.

- Tipo III (10-20%): Los síntomas suelen manifestarse a partir de los 18 meses, los pacientes llegan a deambular y en general alcanzan la edad adulta. La gran mayoría de los pacientes presentan 3 o 4 copias del gen SMN2. Los pacientes de este grupo que manifiestan más precozmente la enfermedad (antes de los 3 años) pierden luego la capacidad de bipedestación y deambulación y están confinados más precozmente a silla de ruedas (tipo IIIa) mientras que los del grupo que comienza más allá de los 3 años (tipo IIIb) pueden mantener la deambulación por más tiempo incluso décadas.
- Tipo IV o Forma adulta (1-5%): Aparece a partir de los 20-30 años, y los pacientes tienen capacidad de caminar sin ayuda y en general presentan una afectación clínica, menos grave. Suelen tener 4 o más copias del gen SMN2.

Tipo	Edad de Aparición de los síntomas	Función motora alcanzada	Sobrevida	Nº copias del gen SMN2 *	
0	Prenatal	Insuficiencia respiratoria	< 1 mes	1	
I	0 a 6 meses	No llegan a permanecer sentados	< 2 años	2	
II	< 18 meses	No llegan a permanecer de pie	> 2 años	3	
III	A	18 meses a 3 años	Capacidad de deambular	Adulto	3-4
	B	> 3 años	Capacidad de deambular	Adulto	3-4
IV	> 21 años	Capacidad de deambular	Adulto	4 o más	

CÓMO SE DIAGNOSTICA?

Dado que otras patologías de afectación de la motoneurona pueden mostrar sintomatología similar en ciertos momentos de la evolución, es de suma importancia descartarlas mediante diagnósticos diferenciales.

El diagnóstico de AME debe ser considerado en todo paciente donde se haya comprobado historia familiar de dificultades motoras, evidencia de enfermedad de neurona motora en el examen físico y la identificación de variantes patogénicas bialélicas en el gen SMN1 mediante la realización de tests genéticos.

El primer test diagnóstico a implementar en un paciente con sospecha de AME es la prueba que evalúa la delección del gen SMN. Este test, realizado bajo normas internacionales estándar tiene un 95 % de sensibilidad y un 100 % de especificidad. La delección homocigota del exón 7 del gen SMN1 (con o sin delecciones del exón 8 de dicho gen) confirma el diagnóstico de AME asociada a mutaciones de SMN (5q spinal muscular atrophy).

CUÁL ES EL TRATAMIENTO?

Depende de la gravedad de la enfermedad y se fundamenta en el soporte respiratorio y nutricional, así como el manejo de la escoliosis neuromuscular y las contracturas musculotendinosas mediante ortesis, terapia física y cirugía.

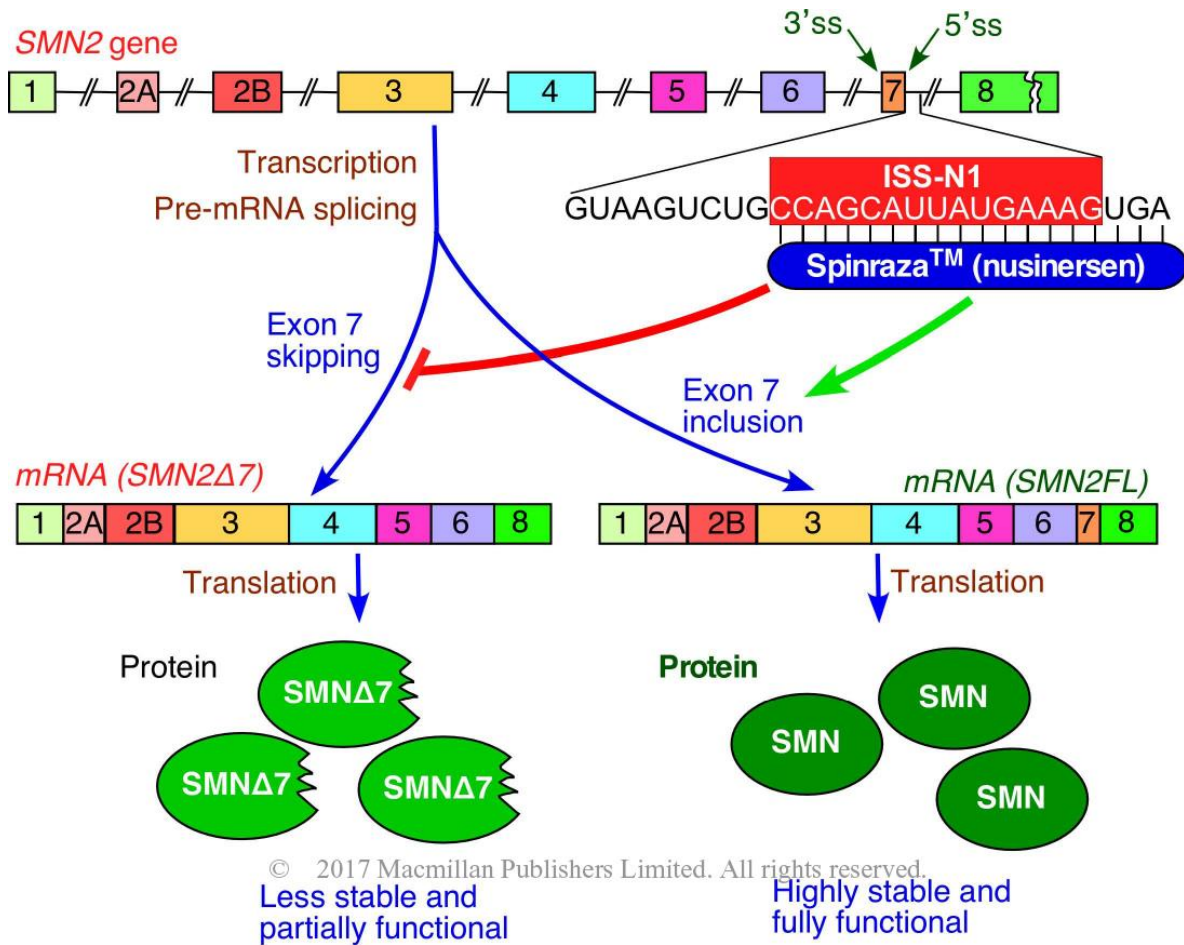
El incremento de la supervivencia asociado a cuidados de soporte más agresivos se ve bien reflejado en algunas publicaciones, según se use la variable combinada (asociada a tiempo hasta necesidad de ventilación permanente) o no. Así por ejemplo, en un estudio retrospectivo, los pacientes con AME tipo 1 nacidos entre 1980-94 tuvieron una edad mediana al fallecimiento de 8,5 meses vs. > 100 meses para aquellos nacidos entre 1995-2006 (cuando los cuidados de soporte se instauraron), y para la variable combinada fue 7,5 vs. 24 meses respectivamente.

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.

CUÁLES SON LOS NUEVOS TRATAMIENTOS?

Los oligonucleótidos antisentido (familia de fármacos a la cual pertenece nusinersen) son análogos a secuencias específicas de ARN que se unen al preARN y omiten o añaden exones en su transcripción a ARNm. Se acoplan a moléculas diferentes que les confieren estabilidad, resistencia a endonucleasas y mejoran su penetración en tejidos y células. Unidos a péptidos, los oligonucleótidos antisentido pueden incrementar la penetración celular. En el caso de la AME, el oligonucleótido antisentido que inhibe al silenciador del splicing N1 (ISSN1), situado en el intrón 7 del gen SMN2, promueve la inclusión del exón 7 en el ARNm (full length SMN2) y permite así formar la proteína SMN2 completa.

El mecanismo de acción del nusinersen se fundamenta en modular el "splicing" alternativo del gen SMN2, para suplir el déficit del SMN1. Es un oligonucleótido (fracción de ADN de 18 bases) que actúa aumentando la inclusión del exón 7 en el RNA que produce el gen SMN2 y colabora en la producción de la proteína de longitud completa.



CÓMO SE ADMINISTRA NUSINERSEN?

Al no atravesar la barrera hematoencefálica el fármaco deber administrarse mediante inyecciones intratecales. Nusinersen está disponible en solución inyectable de 2.4 mg/ml. Se inicia con una secuencia de 3 aplicaciones administradas cada 15 días, y una cuarta 30 días después de la tercera dosis (0, 15, 30, 60 días). Estas 4 aplicaciones constituyen la fase de carga. Posteriormente se continúa con una fase de mantenimiento con una dosis cada 4 Meses (la primera a los 180 días). La dosis recomendada es de 12 mg (5ml) por aplicación



- The recommended dosage of SPINRAZA is 12 mg (5 mL) at each injection

**Sin embargo la única posología propuesta no muestra coincidencia con las modalidades aplicadas en los distintos trabajos científicos (donde se consideraron poblaciones diferentes, especialmente en el caso de niños entre 0-24 meses). El detalle correspondiente se evaluará en la revisión de los estudios clínicos.*

QUÉ EVIDENCIA CIENTÍFICA EXISTE?

Se realizaron 4 ensayos clínicos usando nusinersen (Spinraza®) financiados por Biogen, de diseño multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados contra placebo:

- NURTURE: incluyó bebés pre-sintomáticos (todos recibieron la droga)
- ENDEAR: incluyó bebés AME tipo I hasta 7 meses
- CHERISH: incluyó niños AME tipo II y III hasta 12 años
- EMBRACE: incluyó un subgrupo de pacientes con AME de comienzo tardío que no cumplieron con los criterios de los estudios ENDEAR y CHERISH

Luego de la aprobación por la FDA, todos los pacientes pasaron al estudio SHINE, aún en curso, de extensión open-label, multicéntrico, de fase 3 con los pacientes con AME que participaron en el programa de ensayos clínicos con nusinersen.

Estudio ENDEAR

Evaluó la eficacia y seguridad de nusinersen en pacientes AME tipo I sintomáticos (ENDEAR; NCT 02193074) y fue publicado en noviembre de 2017. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, multicéntrico (31 centros en 13 países), doble ciego contra control simulado, financiado por la industria (BIOGEN).

Incluyó 121 lactantes con AME Tipo I (inicio infantil) sintomáticos ≤ 7 meses de edad (excluidos si tenían hipoxemia o enfermedad cerebral o espinal), aleatorizados 2:1 a recibir SPINRAZA® intratecal (GE, N=80) o control simulado (GC, N=41) durante 10 meses. Se evaluaron los efectos de nusinersen sobre la función motora y secundariamente la supervivencia y los efectos adversos.

Supervivencia: se evaluó por el resultado combinado de muerte o ventilación permanente (≥ 16 horas/día de ventilación continuada o > 21 días sin mediar evento reversible agudo o traqueostomía).

Respuesta motora: se evaluó mediante el score HINE ("Hammersmith Infant Neurological Examination") que valora de 0-5 puntos la adquisición de metas motoras en 5 hitos. Se definió como respondedor:

- aumento ≥ 2 puntos en el hito patear, o aumento ≥ 1 punto en los restantes y
- mayor nº de hitos mejorados que empeorados

También se utilizó la escala CHOP INTEND, diseñada específicamente para evaluar pacientes con AME tipo I.

Efectos adversos: todos, incluidos los relacionados a la punción lumbar y a eventos adversos esperables por la enfermedad.

El riesgo de muerte o ventilación permanente se redujo 47% en el GE (mediana del tiempo al evento: 22.6 semanas para el GC, no alcanzada en el GE que tuvo más sobrevida libre de eventos). Esta reducción fue de hasta 76% en niños con menor duración de enfermedad (más beneficio con tratamiento precoz) y sin diferencias en el subgrupo con más duración (por encima de la mediana: >13 semanas). El riesgo de ventilación permanente se redujo 34% (NS) y el de muerte 62.8% (tiempo al evento).

Para **la respuesta motora hubo 51% respondedores en el GE** vs. 0% en el GC ($p < 0.0001$), y mayor respuesta en niños con menor duración de la enfermedad al iniciar tratamiento. Los hitos alcanzados fueron: 16 (22%) control cefálico, 8 (10%) rolar, 6 (8%) posición sentado, y 1 (1%) parado con ayuda. La relevancia clínica de estos resultados se centra en que es esperable según la historia natural de la enfermedad que la mayoría de estos niños se estacionen o no mejoren con el paso del tiempo (como ocurrió en el GC).

Discusión

En el caso del estudio ENDEAR, se han empleado dos variables principales: una combinada (“tiempo hasta la muerte o ventilación permanente”) y otra de función muscular (“porcentaje de respondedores en la valoración de la función motora según sección 2 de la escala HINE”). Ambas se consideraron adecuadas para establecer diferencias de resultados, aunque su significación clínica en función de impacto sanitario no infiere mejoría en la supervivencia o la calidad de vida percibida.

Los **criterios de selección de pacientes** (aplicados de manera rigurosa) parecen ser apropiados para estimar el efecto del fármaco en la población con AME tipo I. **Sin embargo se carece de información importante respecto al tipo de cuidado al momento de incorporación al estudio.** Se ha descrito que la supervivencia de los pacientes con AME tipo I se prolonga mediante estrategias de cuidados más invasivos en comparación con aquellos más conservadores, implicando soporte nutricional dependiente de una gastrostomía y ventilación no invasiva o soporte ventilatorio / traqueotomía. Por tanto, **la posibilidad de ofrecer diferentes estrategias de cuidados en cada uno de los grupos podría suponer un sesgo.** Aunque el diseño doble ciego minimiza la posibilidad de una atención diferencial entre los grupos, se hubiese requerido mayor especificación, en la publicación o en el protocolo del ensayo, de los estándares de cuidados, sobre todo nutricionales y respiratorios, seguidos durante el mismo, tanto para homogenizar los cuidados recibidos en los diferentes centros, como para conocer la situación basal (en

términos de proactividad de los cuidados de soporte) bajo las que nusinersen ha demostrado el beneficio.

Si bien los resultados de la variable combinada son favorables a nusinersen, en el análisis de las variables por separado, se demostró beneficio en la supervivencia, pero **no ha conseguido demostrar mejora de forma estadísticamente significativa en el tiempo hasta necesidad de ventilación permanente.**

La otra variable principal definida en este ensayo, la función motora, ha sido valorada mediante 2 escalas. Como variable principal, mediante el porcentaje de respondedores según la sección 2 del Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE), evaluando el alcance de 7 hitos motores (sin incluir la capacidad de agarre) y, como variable secundaria, según el porcentaje de respondedores valorados por el test de función neuromuscular CHOP INTEND.

La escala HINE de evaluación de desempeño neurológico en niños de 0 a 24 meses tiene 3 secciones: ítems neurológicos, función motora y comportamiento. La sección 2 contempla un total de 8 hitos motores (aunque en el estudio se dejó de lado la prensión de mano y quedaron sólo 7).



MOTOR FUNCTION	MILESTONE PROGRESSION SCORE				
	0	1	2	3	4
Voluntary grasp	No grasp	Uses whole hand	Index finger and thumb but immature grasp	Pincer grasp	
Ability to kick (in supine position)	No kicking	Kicks horizontal; legs do not lift	Upward (vertical)	Touches leg	Touches toes
Head control	Unable to maintain upright	Wobbles	All the time upright		
Rolling	No rolling	Rolling to side	Prone to supine	Supine to prone	
Sitting	Cannot sit	Sits with support at hips	Props	Stable sit	Pivots (rotates)
Crawling	Does not lift head	On elbow	On outstretched hand	Crawling flat on abdomen	On hands and knees
Standing	Does not support weight	Supports weight	Stands with support	Stands unaided	
Walking	No walking	Bouncing	Cruising (holding on)	Walking independently	

IMPROVEMENT

Se definió como “respondedor” a aquel que consigue un aumento ≥ 2 puntos (o alcanza la puntuación máxima) en la capacidad para dar patadas, o un aumento ≥ 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, siempre que, de entre los 7 hitos, el paciente demuestre mejora en más hitos que empeoramiento.

Bajo dicha definición, la diferencia en el porcentaje de respondedores entre nusinersen y placebo fue del 51%. Sin embargo, **al restringir dicha definición de respondedor (necesitar al menos un aumento de 2 puntos en la puntuación total para ser calificado como respondedor) la diferencia en la tasa de respondedores baja al 37 % entre ambos grupos.** Por tanto, a la hora de interpretar dichos resultados, es necesario tener en cuenta qué definición de respondedor se está empleando y valorar la relevancia clínica de dicha definición. Es un hecho que algunos de los pacientes tratados llegan a alcanzar hitos motores que no se consiguen con el curso natural de la enfermedad, principalmente en control de la cabeza y capacidad para sentarse, aunque en un número muy limitado de pacientes (23%). Sin embargo, la proporción de no respondedores en el grupo experimental es considerable (variando entre el 49 y el 63 %, según la definición de respondedor) y hay que tenerlo en cuenta a la hora de considerar el posible efecto clínico relevante del fármaco.

Por otro lado, para los resultados obtenidos con el test CHOP INTEND, se consideró paciente respondedor aquel que al menos aumenta en 4 puntos la puntuación total respecto a su situación basal, lo que puede considerarse relevante puesto que la tasa media de declive en la puntuación del CHOP INTEND en un paciente con AME tipo 1 es de 1,27 puntos / año (IC 95 % 0,21 — 2,33). Bajo este criterio el 63% de los pacientes en nusinersen se mostraron como respondedores.

Item	Lowest item grade (0)	Highest item grade (4)
1 Spontaneous upper extremity movement	No movement of limbs	Moving elbow off surface in supine position
2 Spontaneous lower extremity movement	No movement of limbs	Moving feet/knees off surface in supine position
3 Hand grip	No attempt to maintain grasp	Maintains hand grip with shoulder off bed
4 Head in midline with visual stimulation	Head falls to side; no attempts to regain midline	Rotates from maximum rotation to midline
5 Hip adductors	No attempt to maintain knees off surface	Keeps knee off surface of bed >5 seconds or lifts foot off surface
6 Rolling from legs	Pelvis lifted passively off support surface	When traction is applied at the end of maneuver, rolls to prone with lateral head righting
7 Rolling from arms	Head turns to side; body remains limp or shoulder lifts passively	Rolls to prone with lateral head righting
8 Shoulder and elbow flexion and horizontal abduction	No attempt	Clears hand from surface with antigravity arm movement
9 Shoulder and elbow flexion	No attempt to lift arm	Abducts or flexes shoulder to 60°
10 Knee extension	No visible knee extension	Extends knee to >45°
11 Hip flexion and foot dorsiflexion	No active hip, knee, or ankle motion	Hip flexion or knee flexion >30°
12 Head control	No response; head hangs	Attains head upright from flexion and turns head side to side
13 Elbow flexion score with item 14	No visible contraction	Flexes elbow
14 Neck flexion score with item 13	No muscle contraction	Lifts head off bed
15 Head/neck extension (Landau)	No head extension	Extends head to horizontal plane or above
16 Spinal incurvation (Galant)	No response	Twists pelvis toward stimulus off axis

Si bien esto es notorio en la evolución natural de la patología, la escala mide 16 dimensiones puntuadas del 1 al 4 (suma total posible = 64), con lo cual la variable usada como “resultado positivo de respuesta” estima que una variación leve en la medición tiene significancia estadística, pero **resta determinar la relevancia clínica de los cambios observados.**

Estudio CHERISH

En este ECA (CHERISH/NCT02292537) se evaluó la eficacia del nusinersen en pacientes con AME tipo II-III, también denominada de inicio tardío (entre los 2 y 12 años). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir nusinersen (3 dosis de carga y dosis de mantenimiento cada 6 meses) o una infusión intratecal simulada. La mediana de edad fue de 3 años y la mediana de edad cuando aparecieron los signos y los síntomas clínicos de AME fue de 11 meses. En el grupo aleatorizado a recibir nusinersen se incluyó una menor proporción de pacientes que en algún momento había logrado ponerse de pie sin ayuda (el 13% vs. 29%) o de andar con ayuda (el 24% vs. 33%). La mayoría de los pacientes (88%) tenía 3 copias del gen SMN2 (el 8% tenía 2 copias, el 2 % tenía 4 copias y el 2 % tenía un número de copias desconocido).

En el análisis final se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de HFMSE (Escala Funcional Motora Expandida Hammersmith) desde el inicio hasta el mes 15 en el grupo nusinersen en comparación con el grupo de control simulado.

Discusión

Aunque el tamaño muestral no es elevado, justificado por tratarse de una enfermedad rara, se ha conseguido equilibrar la mayor parte de las características basales entre los grupos. Sin embargo, el grupo nusinersen presentaba los pacientes con mayor expresión de la patología: tenían más sintomatología al inicio (mayor porcentaje de pacientes con respiración paradójica, neumonía o síntomas respiratorios y problemas de deglución o alimentación), así como menor edad de inicio de los síntomas. **Dichas diferencias podrían haber influido en la demostración de beneficio de nusinersen vs placebo, al tratarse de pacientes más graves, en los cuales un pequeño beneficio clínico magnifica el resultado estadístico.**

Por otro lado, el ensayo CHERISH ha empleado como variable principal la función motora, según el cambio en la puntuación obtenida en la escala HMFSE respecto a la situación basal. **La diferencia entre los grupos fue 4,9** (3,1 — 6,7), considerándose de relevancia clínica una variación de al menos 4 puntos. Sin embargo, en este caso no se ha estudiado supervivencia, ni función respiratoria. Respecto a la aplicabilidad de los resultados de este ensayo, hay que tener en cuenta que la mayoría de los datos proceden de pacientes con 3 copias de SMN2 (88 %), teniendo sólo un 9 % de pacientes 2 copias de SMN2 y únicamente un 2 %, 4 copias de SMN2. No se incluyeron pacientes de más de 12 años de edad, por lo

que no se dispone de datos de pacientes adolescentes ni adultos, ni de aquellos con patologías más evolucionadas en el tiempo. Además se excluyeron pacientes con sintomatología más avanzada (por ejemplo, aquellos con insuficiencia respiratoria, contracturas o escoliosis graves y aquellos que necesitaban alimentación gástrica artificial).

CÓMO SE RESUME LA EVIDENCIA?

Existe evidencia proveniente de un ensayo clínico aleatorizado con seguimiento a 10 meses de seguimiento (ENDEAR) que muestra que Nusinersen para AME tipo I:

- **disminuye la mortalidad y el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica en algunos de los pacientes** tratados
- **mejora en las mediciones establecidas para las variables de función motora** (escala HINE) permitiendo en algunos casos incluso el desarrollo y la adquisición de ciertas habilidades (sentarse, permanecer de pie, caminar).

Existe evidencia sobre la utilización de Nusinersen en pacientes con AME tipo II (CHERISH) a 15 meses de seguimiento, que muestra:

- **mejora en las mediciones establecidas para las variables de función motora** (escala HINE) permitiendo en algunos casos incluso el desarrollo y la adquisición de ciertas habilidades (sentarse, permanecer de pie, caminar)
- **no se encontró evidencia sobre efectos en la mortalidad, el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica o la calidad de vida.**
- **los pacientes que manifestaron estas mejoras motoras se encontraban en el grupo de inicio precoz del tratamiento (menos de 20 meses).**

No se encontró evidencia favorable sobre el uso de Nusinersen en pacientes con Atrofia Muscular Espinal de inicio luego de los 20 meses de edad (la mayoría de los AME tipo III y todos los tipo IV).

Como principal fortaleza cabe destacar el diseño de los ensayos (fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo mediante procedimiento de administración simulado), que permite evaluar la eficacia y seguridad del fármaco de forma válida, dada la ausencia de tratamiento actual. Sin embargo, **persistieron sesgos de selección de pacientes y las condiciones como el cuidado previo a la intervención (un predictor de evolución) no fueron determinadas en los estudios.**

En global, se podría concluir que el fármaco enlentece la progresión de la enfermedad, habiendo demostrado su efecto principalmente sobre variables motoras. No obstante, **quedan pendientes cuestiones relevantes como la incertidumbre de si el efecto es mantenido a lo largo del tiempo y la ausencia o no de efecto sobre la función respiratoria (medida como tiempo hasta la necesidad de ventilación permanente).** En este sentido no se brindan análisis de la perspectiva de los cuidadores (dada la imposibilidad de estudiar calidad de vida

en los pacientes con AME de peor pronóstico), ya que se trata de una enfermedad cuya supervivencia depende, en parte de la estrategia de cuidados de soporte (no se ha empleado la carga del cuidador como una variable en los estudios sobre AME).

Por último, **otra limitación en cuanto a la validez externa de los resultados es referente a nusinersen en atrofia muscular espinal es la posología del fármaco**. En el estudio ENDEAR se emplea una posología diferente (dosis variable para los menores de 2 años entre 9,6 y 11,3 mg, según la edad del paciente el día de la administración, con el objetivo de conseguir la misma concentración final de fármaco en LCR) a la recomendada en ficha técnica (dosis fija de 12 mg / administración para todos los grupo de edad). En un estudio sobre los parámetros farmacocinéticos de nusinersen en LCR y plasma, los modelos de simulación indicaron que el esquema de dosificación variable según la edad mostraba un nivel de exposición a nusinersen (en términos de concentración máxima y área bajo la curva) más comparable entre los diferentes grupos de edad, que los conseguidos con el esquema de dosis fija. Esta diferencia puede generar incertidumbre sobre los efectos beneficiosos y perjudiciales de administrar nusinersen en dosis fijas de 12 mg a bebés de 0-24 meses, ya que no se ha empleado hasta el momento y además es el que parece generar parámetros farmacocinéticos más similares entre los diferentes grupos de edad. Por otro lado, en el estudio CHERISH también se empleó una posología diferente a la recomendada, consistente en 3 dosis de carga y dosis de mantenimiento cada 6 meses.

EXISTEN EVENTOS ADVERSOS?

Los trabajos citan una paridad en la presentación de los eventos entre la rama experimental y la observacional: el perfil de seguridad de nusinersén parece favorable y la mayoría de eventos adversos ocurridos estuvieron relacionados con la propia enfermedad (infecciones respiratorias y enfermedades respiratorias) o con el procedimiento de punción lumbar (cefalea, síndrome postpunción lumbar, vómitos).

Sin embargo debe citarse una comunicación de julio de 2018 realizada por Biogen que revela la notificación de **casos de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis ni a hemorragia en pacientes tratados con nusinersen**. Varios de estos pacientes fueron tratados mediante la colocación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal (VDVP). La eficacia o riesgos de nusinersen tras la implantación de una VDVP se desconocen. No hay información fehaciente más allá del seguimiento publicado y a largo plazo.

QUÉ OTROS TRATAMIENTOS SE ENCUENTRAN EN INVESTIGACIÓN?

- Ridisplam (VIA ORAL DIARIAMENTE / Laboratorio Roche)
- Branaplam (VIA ORAL DIARIAMENTE / Laboratorio Novartis)
- Abeparvovec / Zolgensma (única dosis INTRATECAL / Laboratorio Novartis)

En conclusión:

En la AME tipo I, nusinersen ha demostrado reducir el riesgo de muerte o ventilación permanente (HR = 0,53 IC 95 % 0,3156 — 0,8902) de forma estadísticamente significativa frente a placebo. Dicho beneficio ha sido mayor en aquellos pacientes con duración de la enfermedad inferior a 13,1 semanas (mediana). En el análisis de las variables por separado, los resultados han demostrado el beneficio de nusinersen en supervivencia global, pero no ha conseguido demostrar mejora estadísticamente significativa en el tiempo hasta la necesidad de ventilación permanente.

En la valoración de hitos motores alcanzados, nusinersen obtiene un 51% de respondedores frente a placebo (0 %), aunque la tasa de respondedores disminuye bajo otras definiciones de “respondedor” más exigentes.

En la AME tipo II y tipo III, nusinersen ha demostrado un efecto positivo sobre la función motora (con un aumento de casi 5 puntos en la escala de valoración a los 15 meses), sin datos en supervivencia, ni función respiratoria.

La iniciación más temprana del tratamiento luego del inicio de los síntomas, dio como resultado una mejoría más temprana y mayor en la función motora, que aquellos con inicio tardío del tratamiento.

No se dispone de resultados a largo plazo, tampoco se ha evaluado el fármaco en AME tipo 0 ni IV, ni en pacientes con AME II o III con una evolución de la enfermedad avanzada y la evidencia en pacientes con 4 copias de SMN2 es muy limitada. No se ha evaluado la calidad de vida de los pacientes.

Se han descrito eventos adversos de riesgo que deben ser considerados en la ecuación final de eficacia del tratamiento (en particular debidos a la forma de administración).

Aunque aún sin evidencia científica concluyente, existirían otras opciones terapéuticas (todas de alto costo) con mejor posología y vía de administración más simple, con lo cual los aportes de la investigación podrían ofrecer potencialmente novedades y alternativas de comparación con diferentes perfiles de riesgo/beneficio.

CUÁL ES LA COBERTURA EN DISTINTOS SISTEMAS DE SALUD?

Distintos países a lo largo del mundo presentan estrategias diferentes en cuanto a registro del medicamento y cobertura de financiamiento.

Canadá: la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías Médicas (CADTH, del inglés Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) publicó una ETS en 2018 en la que considera beneficioso el uso de nusinersen en pacientes con AME tipo I con criterios específicos. CADTH no considera el uso de nusinersen para pacientes con AME tipo 2 debido a que el esquema de tratamiento del estudio CHERISH no se ajusta al aprobado en Canadá y por lo tanto asume una falta de evidencia para estos pacientes.

Irlanda: el Centro Nacional de Farmacoeconomía de Irlanda (NCPE, del inglés National Centre for Pharmacoeconomics) publicó en 2017 una evaluación económica con impacto presupuestario en el que encontraron que nusinersen no es costo-efectiva al precio de venta actual.

Alemania: el Instituto para la Calidad y Eficiencia en el Cuidado de la Salud (IQWiG, del alemán Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) y el Comité Federal Conjunto (G-BA, del alemán Der Gemeinsame Bundesausschuss) de Alemania en 2017 establecieron que nusinersen brinda un beneficio neto mayor para AME tipo 1 y considerable para AME tipo 2, siendo incierto para los otros tipos debido a falta de evidencia. Según la legislación vigente de ese país, brindan cobertura a nusinersen por ser considerada una droga huérfana.

Australia: el Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos de Australia (PBAC, del inglés Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) recomendó la incorporación de nusinersen en un programa especial para pacientes con AME tipo I, II o IIIa, ≤ 18 años y con inicio de la enfermedad antes de los 3 años de edad, aclarando que, a pesar de la reducción sustancial de precio, seguía existiendo incertidumbre sobre los efectos a largo plazo y recomendaron proseguir con las negociaciones para lograr que sea costo-efectivo.

EEUU: las principales aseguradoras cubren nusinersen para atrofia muscular espinal, estableciendo restricciones variables en la indicación (edad de inicio de síntomas, edad actual, número de copias de SMN2 o asistencia ventilatoria invasiva permanente) y en la continuación del tratamiento (Aetna, Medicare y Medicaid, Anthem y United Health Services).

Reino Unido: el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, su sigla del inglés National Institute for Health and Clinical Excellence) de Reino Unido se encuentra aún en proceso de evaluación de la eficacia, seguridad y costo-efectividad del fármaco. Se ha comunicado recientemente un informe preliminar en el cual la tecnología no es recomendada para ningún tipo de AME, dada la escasa evidencia y la falta de control de resultados a largo plazo. El costo/QALY estimado es 400-600 mil libras (umbral UK=33.000)

Escocia: el Scottish Medicine Consortium (SMC) aconseja el tratamiento con Nusinersen a los pacientes con AME tipo I supeditado a la continuidad del Programa de Acceso Expandido para la droga o a un precio de lista que sea equivalente o menor.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiadore Institución	País	Año	Nusinersen en atrofia muscular espinal
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{26,27}	Argentina	2016	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (#) ²⁸	Brasil	2018	NM*
	Agência Nacional de Saúde Suplementar (#) ²⁹	Brasil	2018	NM*
	Garantías Explícitas en Salud (#) ³⁰	Chile	2018	NM*
	POS (#) ³¹	Colombia	2018	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³²	México	2018	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³³	Uruguay	2018	NM*
	OTROS PAÍSES			
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³⁴	Reino Unido	2018	NM*
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ¹⁵	Alemania	2017	Si
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ¹⁸	Australia	2018	Si
	Provincial Funding Summary ³⁵	Canadá	2018	NM*
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹³	Canadá	2018	No
	Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁶	Francia	2018	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ²¹	EE.UU.	2017	Si
	Aetna ²²	EE.UU.	2017	Si
	Anthem ²³	EE.UU.	2017	Si
	UnitedHealthCare ²⁴	EE.UU.	2017	Si
Guías de práctica	National Clinical Guideline Centre ⁴	Reino Unido	2016	NM
	Ministerio de Salud ³⁷	Francia	2012	NM
	Consenso de Expertos Internacionales ⁵	--	2007	NM

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. * Instituciones en las cuales el nusinersen se encuentra en proceso de evaluación de la eficacia, seguridad y costo-efectividad.

Brasil: se ha elaborado desde CONITEC una recomendación preliminar desfavorable a la incorporación en el SUS, dado que las evidencias clínicas son frágiles y no se demuestra aumento de la expectativa de vida esperada. La incorporación puede comprometer la sostenibilidad del SUS.

País	Registro (4 de 7 países)	Financiación Pública (0 de 7 países)
Brasil	Registrado Octubre 2017 por ANVISA	No aprobado. Pendiente de incorporar al SUS
Chile	Registrado Febrero 2018 por el IPS	No aprobado. Pendiente de incorporar a la ley Ricarte Soto
Colombia	No registrado	No aprobado. Pendiente de incorporar al Canal Institucional
Ecuador	No registrado	No aprobado. Aun no tiene registro
México	Registrado: reconocido 2 años como medicamento huérfano	No aprobado. Se está pidiendo información complementaria a BioGen
Perú	No registrado	No aprobado. Aun no tiene registro
Uruguay	Registrado Julio 2018 por MinSal	No aprobado. Pendiente de incorporar al Centro Referencia Enf. Raras

CUÁLES SON LOS COSTOS DEL TRATAMIENTO CON NUSINERSEN?

En Argentina, el precio de lista de un vial conteniendo 12mg de Nusinersen es de 105.500 US / EUR 89.600. El costo de administración en el primer año de tratamiento ascendería a 633.000 USD/ EUR 537.600.

La siguiente es una estimación sobre la prevalencia e incidencia de AME en nuestro país, a precios corrientes en dólares/euros.

Incidencia esperada de pacientes AME	1 cada 25.000 recién nacidos vivos
Prevalencia esperada de pacientes AME	1 cada 100.000 habitantes
Población total país	40.117.096 habitantes
Cantidad de nacidos vivos por año	777.012 recién nacidos vivos
Casos esperados atrofia muscular espinal Argentina	401
Cantidad de niños esperados que padecerían AME al nacer por año	31
Valor vial nusinersen	US 105.500 /EUR 89.600
Cantidad anual de viales (1 año de tratamiento)	6
Costo anual esperado (1 año de tratamiento)	633.000 USD/ EUR 537.600

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO (PROVINCIA DE SANTA FE)

La propuesta del Convenio Marco definido entre Secretaría de Gobierno de Salud de Nación con el laboratorio Biogen estima una reducción del precio de acceso de manera considerable a aquellos financiadores que adhieran al mismo (se cita de manera informal hasta un 50% de reducción) con indicación de prescripción a los casos de AME tipo I pero también II y III, donde no se han demostrado beneficios clínicos de relevancia significativa (ampliando el universo de pacientes un 2,5 veces). El convenio define también la imposibilidad de limitar o restringir los criterios de ingreso de pacientes y/o ampliar los criterios de exclusión.

Dada la necesidad de evaluar la incorporación de la provincia de Santa Fe al convenio marco propuesto (Ministerio de Salud + IAPOS), se plantea un análisis de impacto presupuestario considerando los casos de la provincia así como el gasto en el cual se incurriría con el modelo basado en evidencia (cubrir AME tipo I al costo corriente) y la propuesta del convenio marco (cubrir todos los casos AME a precio reducido).

Estimación de casos

Se combinaron, depuraron y analizaron las 3 bases de datos de registros de pacientes con AME (aportadas por FAME, Hospital Garrahan y ANMAT) para estimar la población pasible de tratamiento con la droga (Perandones C, ANLIS Noviembre 2018). El registro total incluye 320 pacientes con AME (edades entre 4 meses y 70 años al 31/12/2017) vivos y en seguimiento en el país (5 de países limítrofes):

	AME	ARG	%
Tipo I:	70 ptes.		21.8%
Tipo II:	163 ptes.		50.8%
Tipo III:	77 ptes.		24%
Tipo IV:	10 ptes.		3.1%

En este mismo registro, se observa que la distribución de casos registrados representa cierta asimetría por jurisdicciones (donde se muestra dependiente de la fragmentación del sistema de salud, los modelos de acceso a la atención médica especializada y las posibilidades de diagnóstico precoz):

Provincia	Bs As	Entre Ríos	Córdoba	Santa Fé	CABA	Otros	Total
AME 1	38%	13%	15%	13%	8%	13%	100%
AME 2	47%	12%	12%	8%	5%	17%	100%
AME 3	52%	10%	10%	13%	3%	13%	100%
No especificado	0%	0%	33%	0%	0%	67%	100%
Total	45%	11%	13%	10%	5%	16%	100%

En base a estos datos actuales, existirían en la provincia de Santa Fe 32 pacientes: 9 con AME tipo I, otros 17 con AME tipo II y finalmente 10 con AME tipo III.

Variantes consideradas en el modelo

De acuerdo a los datos de la evidencia científica, puede plantearse una eficacia demostrada en la reducción de mortalidad (no en la demanda de cuidados sanitarios avanzados, como ventilación asistida o soporte nutricional) y cierta mejora en variables motrices para los pacientes con diagnóstico precoz de AME I.

En base a estos considerados se evaluaron algunos escenarios de cobertura y mantenimiento, con dos ajustes adicionales:

- sobre el total de pacientes se estimó que el 80% (escenario más favorable) sean elegibles al tratamiento (en base a criterios de inclusión, considerando condición previa, edad y duración de la enfermedad)
- sobre esta selección, se consideraron de acuerdo a los datos de la evidencia discontinuar el tratamiento en aquellos pacientes que no demostraron mejoría clínica (50% combinando muerte/ventilación + respuesta motora)

Aunque la evidencia expresa dosis variables según la edad y peso de los pacientes, para el ejercicio se utilizó la posología única definida por el prospecto (6 dosis año 1, mantenimiento 3 dosis desde año 2). Aunque la eficacia no ha sido demostrada en los trabajos científicos en seguimiento superiores a los 15 meses, se consideró una evaluación al año y un horizonte temporal de 3 años.

Los resultados para la casuística de la provincia de Santa Fe son los siguientes:

precio amp U\$S	\$	82.600,00					
más IVA	\$	99.946,00					
dólar/peso	\$	48,00	precio corriente	convenio marco Nación			
				50%	pacientes SFE AME I	pacientes SFE AME I-II-III	
ampolla (pesos)	1	\$ 3.964.800,00	\$ 1.982.400,00		precio corriente	precio convenio	
dosis 1er año	6	\$ 23.788.800,00	\$ 11.894.400,00	1 año	\$ 216.478.080,00	\$ 382.404.960,00	
dosis 2do año	3	\$ 11.894.400,00	\$ 5.947.200,00	2 año	\$ 108.239.040,00	\$ 191.202.480,00	
dosis 3er año	3	\$ 11.894.400,00	\$ 5.947.200,00	3 año	\$ 108.239.040,00	\$ 191.202.480,00	
				costo de inclusión TOTAL pacientes	\$ 432.956.160,00	\$ 764.809.920,00	
						diferencia \$ 331.853.760,00 43%	
selección por condiciones previas		80%	pacientes año 1	7	\$ 173.182.464,00	26	\$ 305.923.968,00
pacientes con respuesta al año		50%	pacientes años 2 y 3	4	\$ 86.591.232,00	13	\$ 152.961.984,00
			costo de inclusión AJUSTE pacientes		\$ 259.773.696,00		\$ 458.885.952,00
						diferencia \$ 199.112.256,00 57%	

A los valores de acceso considerados, suponiendo la inclusión de TODOS los pacientes durante 3 años de tratamiento el gasto sería de \$ 396 millones AME I vs \$ 584 millones AME I-II-III (+32%). Siguiendo las variables estimadas a partir de la evidencia con control sobre los casos respondedores y la continuidad ajustada de tratamientos (situación más cercana a la práctica real) implicaría un gasto de \$ 238 millones en AME I vs \$ 420 millones en AME I-II-III a 3 años de seguimiento. La expansión de tratamiento a otros tipos de AME sin evidencia comprobada (tipo II y III) implicaría un gasto >\$ 182.5 millones (+57%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Tizzano Ferrari E. Atrofia muscular espinal infantil. *Protoc diagn ter pediatr* 2010; 1:125-30.
2. LunnMR,Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008; 371:2120-2133.
3. Castiglioni C, Levican J, Rodillo E, Garmendia MA, Díaz A, Pizarro L, et al. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. *Revista Médica de Chile* 2011; 139: 197-204.
4. Perandones C. Nusinersen (SPINRAZA^R) como estrategia terapéutica en atrofia muscular espinal. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud. Ministerio de Salud de la Nación. (2017) Documento de uso interno.
5. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016; 86:890-7.
6. Proyecto de prospecto SPINRAZA. Documento de uso interno. ANMAT.
7. Highlights of prescribing information SPINRAZA. FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf
8. EMA. European Assessment Report: Spinraza.(2017) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf
9. National Health Service. Urgent Clinical commissioning Policy Statement: Nusinersen for genetically confirmed Spinal muscular Atrophy (SMA) type 1 for eligible patients under the Expanded Access Programme (EAP). Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/08/clinical-comm-pol-nusinersen-170018P.pdf>
10. Formulario de presentación preliminar. Biogen Argentina SRL. Disposición 4622/12. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (Marzo 2017) Documento de uso interno.
11. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732. And Supplementary Appendix.
12. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):625-635. And Supplementary Appendix.
13. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388: 3017–26.
14. Bertini E., Hwu WL, Reyna SP, Farwell W, Gheuens S, Sun P, et al. Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular

- atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; 21: e13-15
15. Prior TW, Nagan N, Sugarman EA, Batish SD, Braastad C. Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. *Genet Med*. 2011;13:686-94.
 16. Prior TW, Nagan N. Spinal Muscular Atrophy: Overview of Molecular Diagnostic Approaches. *Curr Protoc Hum Genet*. 2016;88:Unit 9.27.
 17. Dermidjian Graciela. Informe de Evaluación de Tecnología Sanitarias- Hospital Garrahan, septiembre 2017
 18. Scottish Medical Consortium Advice. Evaluación de Tecnología Sanitaria Mayo 2018, disponible en <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3415/nusinersen-spinraza-final-april-2018-for-website.pdf>
 19. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia), Evaluación de Tecnología Sanitaria . Disponible en: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/nusinersen-psd-november-2017.pdf>
 20. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation, 2018. Disponible: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf
 21. National Institute for Health and Care Excellence. Appraisal consultation document . Nusinersen for treating spinal muscular atrophy, August 2018
 22. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal. Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria, Marzo 2018
 23. Perandones C. II° Encuentro de Acceso, Monitoreo y Regulación Económica del Mercado de Medicamentos. Organización PanAmericana de la Salud (OPS/OMS) / Ministerio de Salud y Acción Social de Argentina / ANLIS. Noviembre 2018.
 24. AETSA. Nusinersen en el tratamiento de la atrofia muscular espinal. Eficacia y Seguridad. Noviembre 2017.
 25. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) . Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal. Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- Informe de Respuesta Rápida, Mayo 2018