

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL EN ARGENTINA.

CONCEPTOS Y VISIONES DESDE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE NEUROLOGÍA INFANTIL.

Grupo de enfermedades del sistema nervioso periférico

- 1) Estado actual del tratamiento de la atrofia muscular espinal
- 2) Estado del desarrollo de los fármacos modificadores de la enfermedad
- 3) Consideraciones
- 4) Resumen de las recomendaciones
- 5) Bibliografía

- 1) **ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL**

Desde las descripciones originales de Werdnig y Hoffman hasta la actualidad la atrofia muscular espinal (AME) ha sido uno de los paradigmas para comprender las patologías neuromusculares. Es necesario describir tres momentos de muy alto impacto que han llevado a que en la actualidad la historia de la enfermedad sea totalmente diferente a lo que se conoció durante el siglo pasado: en 1995 se describe la relación causal con la insuficiencia del gen *SMN1*, en 2007 se publica la primera versión de los estándares de cuidados que apunta al cuidado integral de estos pacientes, y en la 2da. década de este siglo comienza a estar disponible el primer fármaco modificador de la historia natural de la enfermedad llamado Nusinersen (Spinraza®). Estos hitos representan tres objetivos en el manejo individual y global de los pacientes: diagnóstico precoz, cuidados y rehabilitación permanente, y tratamientos efectivos y oportunos. Los 3 tienen impacto fundamental en la evolución de la enfermedad, en la prevención de complicaciones y en modificar la historia natural.

Desde la atención médica debe concederse un peso similar para las 3 intervenciones ya que no es igual el resultado de las terapias específicas con o sin los estándares de cuidados adecuados, o ante un diagnóstico oportuno o tardío. En determinada instancia algunos pacientes no tendrán posibilidad de respuesta con las terapias disponibles.

Existen 3 conceptos actuales que deben pensarse en función de estos pacientes: manejo proactivo, el tiempo es motoneuronas y la posibilidad de un screening neonatal.

- ✓ El **manejo proactivo** busca anticiparse y actuar sobre el avance de la enfermedad y sus comorbilidades, teniendo en cuenta la historia natural para los subtipos de AME que es bien conocida.
- ✓ Cuando hablamos del “**tiempo es motoneuronas**” hacemos referencia al proceso fisiopatológico del desarrollo de la AME que determina pérdida progresivas de las unidades motoras con el consiguiente agotamiento funcional del sistema motor y atrofia muscular con fibrosis de los músculos efectores del aparato locomotor y bulbares. El factor tiempo es decisivo para enfrentar este proceso fisiopatológico con el tratamiento adecuado.
- ✓ A futuro el **screening neonatal** permitirá identificar los pacientes al nacer y abordar sus tratamientos precozmente con el objetivo de lograr mejorar el estado funcional de los pacientes, generar un ahorro

en la economía familiar y del sistema de salud, y evitar el sufrimiento personal y familiar

El advenimiento de las terapias específicas ha sido disruptivo en la historia de las enfermedades neuromusculares dado que ha cambiado el abordaje, conocimiento y evolución de las mismas. En la actualidad existen 3 fármacos específicos disponibles mundialmente para AME: dos de ellos modifican la lectura (splicing) del gen *SMN2* compensando parcialmente la insuficiencia del gen *SMN1* (Nusinersen/SPINRAZA® un oligonucleótido antisense) y Risdiplam/EVRYSDI® una pequeña molécula), y otro consistente en terapia génica tendiente a aportar el gen defectuoso (Onasemnogene aveparvovec/ZOLGENSMA®).

En todos los protocolos de estudio de estos fármacos así como en los datos disponibles de la vida real, la mayoría de los pacientes tienen respuestas de diferente magnitud: desde mejoría de sus escalada motoras (en relación a la historia natural), adquisición de pautas motoras acordes a su edad, mantenimiento del estado motor igual al inicio del tratamiento (que se considera favorable en relación a la historia natural) y en una minoría no se obtiene respuesta favorable (sin mejoría esperable en las escalas motoras, progresión del compromiso respiratoria, fallecimiento).

Las medicaciones modificadoras han generado múltiples impactos a diferentes niveles como por ejemplo: una notable esperanza y cambio en la perspectiva y calidad de vida para los pacientes y sus familias, un impacto en el sistema de salud y obras sociales/prepagas dado que todas estas medicaciones son de alto costo (en el momento de su aprobación Zolgensma® fue la medicación “más cara del mundo”), la difusión de esta enfermedad en medios de comunicación y redes sociales, y un cambio paradigmático en la forma de atención de los pacientes por parte de los especialistas con aristas positivas y negativas.

Es importante tener en cuenta la conflictividad particular de las prescripciones y acceso a medicaciones modificadoras en Argentina (y en casi todos los países donde se utilizan) dado que hacen a la atención médica diaria de este grupo de pacientes. Si bien se ha avanzado en varios aspectos relacionados a la accesibilidad aun la mayoría todavía se encuentra pendiente de solución.

Algunos aspectos han contrabalanceado en la práctica diaria la gran noticia de la disponibilidad de tratamiento en una enfermedad potencialmente mortal como: la dificultad de acceso a la medicación relacionado con el alto costo de las mismas, las desigualdades en el acceso a la misma relacionado con las posibilidades de las familias, las expectativas sobre los resultados de las medicaciones que no se condicen con las realidades de muchos pacientes por el estado avanzado de la enfermedad, las aprobaciones amplias de las agencias regulatorias no acompañadas de indicaciones específicas dentro de los diferentes grupos de pacientes, la prescripción por parte de médicos no especialistas con menor experiencia en la capacidad de seleccionar pacientes con posibilidades de responder, la difusión publicitaria y por redes sociales de los beneficios de los fármacos sin especificarse las posibilidades reales de respuesta según el estado funcional, las dificultades para prescribir este grupo de medicaciones por parte de especialistas en la enfermedad, los riesgos en que incurren las familias por intentar acceder a medicaciones (como quitarle la asistencia respiratoria a los niños sin supervisión médica).

En el caso de las dificultades de prescripción se dan en diferentes niveles: desde las exigencias burocráticas, en los reparos puestos por distintos financiadores e instituciones del sistema de salud relacionado con el costo de las medicaciones, en la falta de guías específicas para poder determinar los pacientes aptos para responder a las diferentes medicaciones en relación a

aquellos que no se espera que respondan, en la dispersión de criterios para indicaciones en distintos estados funcionales avanzados de la enfermedad, en la búsqueda de algunas familias de profesionales prescriptores y no de médicos tratantes, en la necesidad de responder en instancias judiciales a las que llegan las familias en búsqueda de medicaciones para sus hijos o familiares.

Para la planificación de la atención de AME en Argentina deben tenerse en cuenta datos propios del país tanto de los pacientes como de la atención médica. Algunos datos actuales recabados del registro de familias (FAME) hasta febrero 2022:

- 390 pacientes registrados: 52% AME tipo 2, 23% AME tipo 1, 21% AME tipo 3 y el resto AME 4 o atípicas.
- 28% de los pacientes son adultos
- El 80% de los pacientes con AME tipo 1 recibe asistencia kinesiológico,
- Solo 33% de los pacientes posee recuento de copias de SMN2,
- 15 y 20 diagnósticos de AME nuevos por año
- el 10% de los niños con AME 1 se diagnostica luego de los 8 meses de vida,

La Argentina cuenta con un grupo creciente de especialistas en enfermedades neuromusculares pediátricas, en el ámbito público como privado, que están altamente especializados en el diagnóstico y tratamiento de AME. Siendo referentes en la atención de este grupo de pacientes se encuentran en constante formación para mejorar el abordaje integral, determinar el momento y el paciente oportuno para iniciar los tratamientos específicos, y analizar los beneficios y utilidad terapéutica. La indicación debe ser individualizada para cada paciente en su contexto particular, según el estado funcional, acompañada de un abordaje proactivo según los estándares de cuidado.

2) ESTADO DEL DESARROLLO DE LOS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Los ensayos clínicos analizados para las aprobaciones por FDA, EMA y AMNAT fueron:

NUSINERSEN:

- 1) ENDEAR: (fase 3) Evaluó seguridad y eficacia. Reclutó 121 pacientes con AME 1, sintomáticos, menores de 7 meses.
- 2) CHERISH: Evaluó eficacia. Reclutó 126 pacientes con AME 2-3, entre 2 y 12 años.
- 3) NURTURE: Reclutó 25 pacientes presintomáticos, < 6 semanas de vida.
- 4) EMBRACE (fase 2): Pacientes con AME de comienzo tardío que no cumplieron criterios para ENDEAR ni CHERISH.

TERAPIA GÉNICA (Onasemnogene abeparvovec): pacientes menores de 6 meses de vida.

- 1) Estudio START (fase 1) Evaluó seguridad y eficacia. Reclutó 15 pacientes, < 6 meses, con AME sintomática, con delección/mutación bialélica del gen SMN1 y 2 copias del gen SMN2, con seguimiento durante 2 años.
- 2) Estudio START-LTFU (a largo plazo, en curso), observacional. Evalúa seguridad y eficacia. Reclutó 13 pacientes que habían completado el START (al que ingresaron antes de los 6 meses de vida)
- 3) Estudio STR1VE (fase 3, 18 meses de seguimiento). Reclutó 22 pacientes con AME 1, < 6 meses, sintomáticos. Con delección/mutación del gen SMN1 y 1 o 2 copias del gen SMN2. Sin traqueostomía o soporte ventilatorio no invasivo por más de 6 hs. /día.

En Argentina comenzó a utilizarse Nusinersen/Spinraza® desde 2018, inicialmente a través del uso compasivo y en el 2019 se logra la primera aprobación por el AMNAT para pacientes AME

1, 2, 3A. En el 2020 se realizó una modificación de la indicación solo para pacientes con AME tipo 1 y 2. El Ministerio de Salud adhiere a la aprobación y determina criterios propios de selección de pacientes para cobertura de los tratamientos y una Comisión AME (CONAME) evalúa datos reportados de cada paciente en relación a la indicación y seguimiento del tratamiento. El 2021 Zolgensma® es aprobado por el ANMAT para pacientes < de 2 años. Risdiplan® se encuentra en proceso de evaluación por el ANMAT y algunos pacientes se encuentran en tratamiento a través del uso compasivo. Actualmente en la Argentina están en tratamiento 198 pacientes con AME.

Es de destacar que la información disponible de los ensayos clínicos y de los pacientes tratados en vida real (fase IV) no responde todas las preguntas en cuanto a las mejores indicaciones para los pacientes. Si sabemos que en aquellos pacientes con diagnóstico precoz y un mejor estado funcional e inicio precoz del tratamiento la evolución es favorable cambiando claramente la historia natural de la enfermedad. Por otro lado aún no se cuenta con la evidencia necesaria para poder definir cuales es la edad máxima o mínima funcionalidad necesaria para obtener un beneficio real con la medicación. En relación a Zolgensma tampoco sabemos cuáles pueden ser los efectos adversos en pacientes con más de 8,5kg o enfermedad muy avanzada donde las motoneuronas se encuentran en proceso de degeneración y muerte. No existe evidencia suficiente para definir en qué casos se debe cambiar de uno tratamiento a otro o asociarlos.

3) CONSIDERACIONES

Desde el Grupo de Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico de la Sociedad Argentina de Neurología Infantil buscamos generar condiciones, guías y prácticas para la mejor atención y calidad de vida de los pacientes y de sus familias. Durante los últimos 10 años se ha tratado exhaustivamente los temas relacionados con los pacientes con AME desde su abordaje integral hasta las diferentes experiencias con los nuevos tratamientos.

Los profesionales especializados nos encontramos en condiciones para aportar conclusiones sobre el análisis científico de los datos disponibles, experiencia en los tratamientos farmacológicos, en los estándares de cuidados, así como en los procesos de atención médica relacionada con esta compleja enfermedad y las posibles modificaciones de las pautas de cobertura actual.

Nuestro objetivo es mejorar la atención de los pacientes y la práctica profesional.

4) RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Objetivos en el manejo del paciente AME: diagnóstico precoz, cuidados y rehabilitación permanente, y tratamientos efectivos y oportunos.

El diagnóstico de AME se debe confirmar con los estudios moleculares (PCR-FLRP/MLPA).

Se debe determinar el tipo de AME y el número de copias del *SMN 2*.

Se debe realizar el asesoramiento genético familia como enfermedad autosómica recesiva al momento del diagnóstico.

Desde el momento del diagnóstico se debe iniciar un cuidado proactivo según los estándares de cuidado para cada tipo de AME.

Se debe hablar con los padres o cuidadores y con los pacientes (de acuerdo a nivel de comprensión) sobre los diferentes tratamientos y definir las expectativas de los mismos teniendo en cuenta el estado funcional (motor y respiratorio) de cada paciente.

Aspectos generales

- Hospital de Pediatría Garrahan. GAP 2019. Manejo de la Atrofia Muscular Espinal. [https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2019 - MANEJO AME - VERSION FINAL.pdf](https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2019_-_MANEJO_AME_-_VERSION_FINAL.pdf). Published 2019
- Vazquez G, Nasif S, Marciano S. Key sociodemographic, clinical and care access characteristics of SMA patients in Argentina: an overview of Fame membership database (Fame mdr protocol 2021). Resultados presentados en Simposio SANI 2021. In Press.

Aprobaciones

- U.S Food and Drugs Administration. Spinraza. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/209531Orig1s000TOC.cfm. Published 2016.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Nusinersen. Disposición 2062/19. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2019/Dispo_MSYS_2062-19.pdf. Published 2019.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Nusinersen. Disposición 4529/20. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Junio_2020/Dispo_4529-20.pdf. Published 2020.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Zolgensma. <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=zolgensma>. Published 2020.
- U.S Food and Drugs Administration. Zolgensma. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>. Published 2019. Accessed December 30, 2020.

Artículos de referencia

- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-1732. doi:10.1056/NEJMoa1702752
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504
- Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve.* 2021 May;63(5):668-677. doi: 10.1002/mus.27187. Epub 2021 Feb 16.
- De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, 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. *Neuromuscul Disord.* 2019 Nov;29(11):842-856. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007. Epub 2019 Sep 12.

- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1706198

- Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 2021 Jul 1;78(7):834-841. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.1272.

- Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Apr;20(4):284-293. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6. Epub 2021 Mar 17.

- Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):832-841. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9

- Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Sep;28:38-43. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001. Epub 2020 Jul 9.