



Protocolo clínico de uso de Nusinersen y Risdiplam para la Atrofia Muscular Espinal (AME) en el Sistema Nacional de Salud

19 de febrero de 2024

Remitido a la Comisión Permanente de Farmacia



1. Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por la degeneración de las neuronas motoras de la asta anterior de la medula espinal. Esta degeneración conduce a la atrofia y debilidad muscular progresiva que sufren los pacientes. La AME está causada por una disminución de la síntesis o alteraciones de la proteína de supervivencia de la neurona motora (SMN) asociada con mutaciones del gen *SMN1*, con delección del exón 7. Por otro lado, el ser humano dispone entre 0-8 copias del gen homólogo *SMN2*, capaces de producir una proteína completa y funcional en diferentes grados. Este hecho condiciona que el número de copias del gen *SMN2* sea un indicador relativo de la gravedad de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas y varían desde fenotipos muy graves (AME tipo I) a fenotipos de menor gravedad (AME tipo IV). La clasificación actual toma en consideración la gravedad de los síntomas, la edad de su aparición y la evolución de la enfermedad.

- **Tipo 0 o forma prenatal:** el inicio de los síntomas se da en el período prenatal, identificándose una hipomotilidad fetal. Los pacientes presentan debilidad severa e hipotonía al nacimiento, con insuficiencia respiratoria que requiere de soporte ventilatorio. Se caracterizan, además, por tener generalmente una sola copia del gen *SMN2*, presentar afectación de los nervios craneales (incapacidad para succionar/tragar, debilidad de los músculos faciales), defectos cardíacos congénitos, disautonomía con bradicardia, y artrogriposis.
- **Tipo I o forma infantil (mayoritariamente 2-3 copias del gen *SMN2*):** los síntomas aparecen durante los 6 primeros meses de vida. Los pacientes no consiguen la capacidad de sedestación y la mayoría mueren antes de los dos años de vida a consecuencia de complicaciones respiratorias.
 - AME tipo IA: inicia síntomas en las 2 primeras semanas de vida;
 - AME tipo IB: inicia síntomas entre las 2 semanas y los 3 meses de vida;
 - AME tipo IC: inicia síntomas entre los 3-6 meses. Puede conseguir controlcefálico.
- **Tipo II o forma intermedia (mayoritariamente 3 copias del gen *SMN2*):** los síntomas aparecen entre los 7 y los 18 meses de edad. Algunos pacientes alcanzan la bipedestación, pero no consiguen deambular independientemente, presentando con frecuencia afectación respiratoria significativa, deformaciones esqueléticas graves y, en un porcentaje importante, afectación bulbar. La supervivencia es variable, aunque la mayoría de los pacientes alcanza los 25 años de edad.
- **Tipo III o forma juvenil (mayoritariamente 3-4 copias del gen *SMN2*):** los síntomas aparecen a partir de los 18 meses de edad. La clínica es más heterogénea y varía desde la presencia de síntomas de debilidad muscular con un impacto variable en la independencia y calidad de vida hasta la necesidad de silla de ruedas en la infancia. Más allá de la pérdida de la marcha, pueden presentar pérdida de la capacidad sedestación independiente y pérdida de función útil en las manos.
- **Tipo IV o forma adulta (entre 4 y 8 copias del gen *SMN2*):** aunque no existe consenso en la literatura sobre la definición de AME Tipo IV, son pacientes en los que los síntomas aparecen a partir de los 30 años o que tiene una evolución estable. Los pacientes presentan una clínica con afectación funcional que, en general, es menor que la de los otros tipos, pudiendo deambular durante toda la vida, si bien se han descrito pacientes con diagnóstico de AME Tipo IV no ambulantes. La supervivencia se encuentra en los rangos de normalidad.

Actualmente, se dispone de tres medicamentos autorizados y financiados⁽¹⁾ con condiciones especiales en el SNS para el tratamiento de la AME 5q, los cuales abordan específicamente la causa de la enfermedad promoviendo la supervivencia y función de las motoneuronas mediante el aumento de la proteína SMN funcional:

- Onasemnogén abeparvovec^(2,3): terapia génica diseñada para introducir una copia estable y funcional del gen de supervivencia de las motoneuronas (*SMN1*) en las células transducidas



mediante un vector de virus adenoasociado serotipo 9 (AAV9).

- Nusinersen^(4,5): oligonucleótido antisentido que bloquea la región del intrón 7 y favorece la inclusión del exón 7 en los transcritos del mRNA del SMN2, lo que resulta en una proteína SMN completa funcional.
- Risdiplam^(6,7): modificador del empalme del pre-ARNm de SMN2 que facilita la inclusión del exón 7 en los transcritos de mRNA, lo cual resulta en una proteína SMN plenamente funcional.

2. Objetivo del documento

El objetivo del documento es establecer los criterios para el inicio y uso del tratamiento, seguimiento y valoración de la respuesta de nusinersen⁽⁸⁾ y risdiplam en el tratamiento de los pacientes con AME en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Para la elaboración de este documento se han seguido las recomendaciones descritas en el Consenso Delphi para el tratamiento de los pacientes con atrofia muscular espinal en España (consenso RET-AME)⁽⁹⁾. El onasemnogén abeparvovec tiene su propio protocolo clínico (Zolgensma[®])⁽¹⁰⁾.

3. Criterios para el tratamiento y seguimiento clínico

Debido a la heterogeneidad de la enfermedad, las recomendaciones deben diferenciar entre subgrupos de pacientes según sus características basales, a partir de las cuales deberán individualizarse los objetivos terapéuticos para cada sujeto.

Para elaborar los subgrupos es fundamental considerar las siguientes características del sujeto a tratar:

- Edad: se debe diferenciar entre pacientes > 15 años y ≤15 años.
- Funcionalidad basal:
 - Ambulante: puede caminar, como mínimo, unos pasos de forma independiente
 - Sedente: no puede caminar, pero sí mantenerse sentado sin apoyo
 - No sedente: no puede mantenerse sentado de forma independiente
- En el caso de pacientes pediátricos se debería considerar también el tipo de AME (presintomáticos y sintomáticos) y el número de copias de SMN2 (como factor predictivo de la gravedad de la enfermedad, pero considerándolo en el contexto de su validez individual y el margen error en la contabilización del número de copias SMN2).

Además, para la regulación y el seguimiento del uso de fármacos modificadores de la AME se deben abordar los siguientes aspectos:

- Objetivos del tratamiento
- Criterios de inclusión y exclusión
- Seguimiento de los pacientes
- Criterios de interrupción
- Criterios de suspensión temporal y reinicio
- Criterios en caso de cambio de tratamiento

4. Objetivos del tratamiento

El objetivo global del tratamiento con nusinersen, risdiplam y onasemnogén abeparvovec para pacientes con AME es conseguir, además de una mejor calidad de vida, una mejoría o estabilización en la función motora y/o función respiratoria y/o función bulbar.

La edad, la funcionalidad basal y, en el caso de los niños, el tipo de AME y el número de copias de SMN2 son características que se deben tener en cuenta a la hora de establecer los objetivos



terapéuticos, las herramientas de medición y el uso de dichos tratamientos. Adicionalmente, habrán de tenerse en cuenta otras circunstancias que pueden impactar en la evolución del paciente y no estar relacionadas con la eficacia del tratamiento (sin ánimo de ser exhaustivos, como el caso del desarrollo de escoliosis y la cirugía de la misma, otras enfermedades o intervenciones quirúrgicas o el propio crecimiento o la ganancia de peso).

5. Consideraciones generales en el tratamiento y seguimiento clínico.

El paciente y/o los padres/tutores, previamente a la instauración de un tratamiento con medicamentos modificadores del curso de la enfermedad, deben ser informados y discutir con sus clínicos sobre las opciones disponibles, la relación beneficio/riesgo de cada medicamento, así como de las condiciones de seguimiento del tratamiento (criterios de inicio y de interrupción).

Es necesario que la administración y el seguimiento clínico que evalúa la respuesta a nusinersen o risdiplam se realice en los centros clínicos de referencia designados por las Comunidades Autónomas y que estos dispongan del equipo multidisciplinar necesario y con una experiencia y formación mínima acreditables en el manejo de los pacientes con AME.

Es necesario también realizar un registro detallado de las variables clínicas, independencia y calidad de vida en el inicio del tratamiento y durante el seguimiento de la evolución clínica del paciente.

6. Criterios de selección de pacientes

De acuerdo con la evidencia disponible, se considerarán pacientes candidatos a recibir tratamiento con nusinersen o risdiplam aquellos que cumplan la indicación de ficha técnica y el juicio clínico de un experto de que el beneficio/riesgo es favorable, además de todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, los cuales están indicados a continuación y deberán ser adecuadamente documentados.

Se ha dividido este apartado en 3 secciones, en función del tipo de AME que presente el paciente: AME pre-sintomática, AME tipo I y AME tipos II y III, quedando excluidos la AME tipo 0 y IV.

6.1. Pacientes con AME 5q pre-sintomáticos

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de AME 5q pre-sintomático mediante diagnóstico genético (presencia de mutación bialélica del gen SMN1).
- Recibir cuidados que cumplen y que se espera que continúen cumpliendo con las directrices establecidas en la Declaración de Consenso de Normas para el Cuidado de la Atrofia Muscular Espinal⁽¹¹⁾, incluyendo vacunas, profilaxis, apoyo nutricional, respiratorio o fisioterapia.
- Tener entre 1 y 3 copias del gen SMN2.

Criterios de exclusión

- En el caso de nusinersen, situaciones clínicas o historial de enfermedad cerebral o medular que puedan impedir el procedimiento de punción lumbar (por ejemplo, una fusión lumbar que impida el acceso al espacio intervertebral), que puedan plantear complicaciones importantes, o que interfieran con la circulación del líquido cefalorraquídeo.
- Situaciones clínicas muy avanzadas relacionadas con otras enfermedades que, a juicio clínico, no sean reversibles y en las que no se espera un beneficio con la administración del tratamiento.

Criterios de discontinuación del tratamiento

La valoración general del paciente se debe realizar en cada visita clínica y la continuidad del tratamiento se debe valorar, al menos, cada 12 meses desde el inicio del tratamiento.



Se debe plantear una suspensión del tratamiento si se da alguna de las siguientes circunstancias:

- En el contexto de la evaluación descrita en el punto 5, se evidencia una carencia de beneficio relevante del tratamiento.
- Desarrollo de efectos adversos graves asociados a la administración del medicamento.

6.2. Pacientes con AME 5q tipo I

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de AME 5q, confirmado mediante diagnóstico clínico (presencia de signos o síntomas atribuibles a la AME 5q de tipo I) y genético (presencia de mutación bialélica del gen SMN1).
- Recibir cuidados que cumplen y que se espera que continúen cumpliendo con las directrices establecidas en la Declaración de Consenso de Normas para el Cuidado de la Atrofia Muscular Espinal, incluyendo vacunas, profilaxis, apoyo nutricional, respiratorio o fisioterapia.

Criterios de exclusión

- Pacientes con necesidad de ventilación invasiva permanente no debida a un episodio agudo definida como ≥ 16 horas al día de ventilación continua.
- Situaciones clínicas muy avanzadas que, a juicio clínico, no sean reversibles y en las que no se espera un beneficio con la administración del tratamiento.
- En el caso de nusinersen, situaciones clínicas o historial de enfermedad cerebral o medular que puedan impedir el procedimiento de punción lumbar (por ejemplo, una fusión lumbar que impida el acceso al espacio intervertebral), que puedan plantear complicaciones importantes, o que interfieran con la circulación del líquido cefalorraquídeo.
- En caso de nusinersen, pacientes con AME tipo IA.

Criterios de discontinuación del tratamiento

La valoración general del paciente se debe realizar cada visita clínica y la valoración de la continuidad del tratamiento se debe valorar al menos, cada 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Se debe plantear una suspensión del tratamiento si se da alguna de las siguientes circunstancias (siempre que no esté relacionado con la existencia de otras enfermedades, intervenciones u otras causas no relacionadas con la eficacia del tratamiento):

- Empeoramiento de la función motora, definida como una pérdida significativa en la puntuación de la escala motora elegida para el seguimiento en tres evaluaciones consecutivas respecto de la valoración basal, y/o la pérdida de un hito motor adquirido atribuible al curso natural de la enfermedad según hitos OMS (sujeto a las consideraciones recogidas en el punto 4).
- Empeoramiento de la función pulmonar que conlleve la instauración de ventilación mecánica continua considerada como ≥ 16 horas al día durante 21 días en ausencia de un episodio intercurrente.
- Situaciones clínicas muy avanzadas relacionadas con otras enfermedades que, a juicio clínico, no sean reversibles y en las que no se espera un beneficio con la administración del tratamiento (siempre en el contexto de la existencia de alternativas).
- Desarrollo de efectos adversos graves asociados a la administración del medicamento.

6.3. Pacientes con AME 5q tipo II y III.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de AME 5q, confirmado mediante diagnóstico clínico (presencia de signos o síntomas atribuibles a la AME 5q de tipo II o III) y genético (presencia de mutación bialélica del gen SMN1).
- Recibir cuidados que cumplen y que se espera que continúen cumpliendo con las directrices



establecidas en la Declaración de Consenso de Normas para el Cuidado de la Atrofia Muscular Espinal, incluyendo vacunas, profilaxis, apoyo nutricional, respiratorio o fisioterapia.

- Tener un máximo, confirmado en un laboratorio con dilatada experiencia¹, de 4 copias del gen SMN2².

Criterios de exclusión

- Pacientes de edad adulta que presenten una afectación leve y una evolución estable de la enfermedad con preservación de las actividades de la vida diaria y estado funcional similar al de la población general, en ausencia de tratamiento, y en los que las características clínicas (edad), genéticas (≥ 4 copias SMN2) no hagan previsible la progresión de la enfermedad y las pruebas complementarias (EMG, neurofilamentos, CKs) no muestren un daño neuromuscular activo que haga previsible dicha progresión.
- Pacientes con necesidad de ventilación invasiva permanente no debida a un episodio agudo definida como ≥ 16 horas al día de ventilación continua.
- Situaciones clínicas muy avanzadas que, a juicio clínico, no sean reversibles y en las que no se espera un beneficio con la administración del tratamiento.
- En el caso de nusinersen, situaciones clínicas o historial de enfermedad cerebral o medular que puedan impedir o dificultar el procedimiento de punción lumbar (por ejemplo, una fusión lumbar que impida el acceso al espacio intervertebral), que puedan plantear complicaciones importantes, o que interfieran con la circulación del líquido cefalorraquídeo.

Criterios de discontinuación del tratamiento

La valoración del paciente se debe realizar cada 6-12 meses según las necesidades del paciente y la valoración de la continuidad del tratamiento se debe valorar al menos, cada 12 meses desde el inicio del tratamiento.

En pacientes diagnosticados en la adolescencia y la edad adulta, se recomienda fijar prospectivamente un objetivo terapéutico acordado con el paciente.

Se debe plantear una suspensión del tratamiento si se da alguna de las siguientes circunstancias (siempre que no esté relacionado con la existencia de otras enfermedades o intervenciones no relacionadas con la eficacia del tratamiento):

- Empeoramiento atribuible al curso natural de la enfermedad de la función motora, definida como una pérdida significativa o clínicamente relevante en la puntuación de la escala motora elegida para el seguimiento en tres evaluaciones consecutivas respecto la valoración basal, y/o la pérdida de un hito motor adquirido (sujeto a las consideraciones recogidas en el punto 4).
- Empeoramiento del estado clínico del paciente que refleje una situación clínica difícilmente reversible (por ejemplo, pacientes con empeoramiento de la función pulmonar que conlleve la instauración de ventilación mecánica continua, considerada como ≥ 16 horas al día durante 21 días en ausencia de un episodio intercurrente).
- Se evidencia una carencia de beneficio del tratamiento (en el caso de aparición de clínica atribuible a la enfermedad acompañado del empeoramiento de la función motora, respiratoria, bulbar, calidad de vida y/o empeoramiento del estado clínico del paciente).
- Desarrollo de efectos adversos graves asociados a la administración del medicamento.

7. Pruebas de evaluación de respuesta al tratamiento.

7.1. Funcionalidad motora

¹ En caso de discordancia entre el número de copias y la clínica, se debe repetir el estudio genético en un centro de referencia.

² Sin embargo, el número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos con 4 copias es escaso por lo que la evidencia actual sobre el beneficio y el riesgo del tratamiento en pacientes con 4 copias es menor. Tampoco existe evidencia sobre la mejoría en las actividades de la vida diaria asociadas al tratamiento.



Es importante la definición prospectiva de las escalas que se utilizarán en un paciente determinado para la evaluación de la respuesta al tratamiento, ya que estas deben ser las mismas durante todo el seguimiento clínico, siempre y cuando el crecimiento del paciente lo permita.

Pacientes presintomáticos: diagnosticados por cribado y valorados con al menos una escala motora para AME (CHOP INTEND) y con los hitos del desarrollo de la WHO o de la HINE-2. El objetivo es detectar lo más rápido posible el inicio del deterioro. En general, estas escalas serán útiles los primeros 2 años de vida y se deben adaptar en relación a la edad y el nivel funcional de cada paciente (ver apartado de edad pediátrica).

Pacientes pediátricos: realización de varias escalas motoras, las que puedan realizarse en función de la edad y funcionalidad del paciente:

- <24 meses: HINE-2 + CHOP INTEND
- >24 meses ambulante: HFMSE o MFM32 + 6MWT
- >24 meses no ambulante: HFMSE o MFM32 + RULM
- >4 años no ambulante: EK2 + RULM
- Criterios OMS

Pacientes >15 años

- Ambulante: ALSFRS/SMAFRS + 6MWT (+ ALSFRS-R opcional)
- Sedente: RULM (+ EK2 opcional)
- No sedente: EK2 + RULM

7.2. Funcionalidad respiratoria

Pacientes pediátricos:

- A partir de los 6 años (4 o 5 años en caso de que el paciente sea colaborador) realizar espirometría con registro de: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y cociente FEV1/FVC (%).
- Valoración de la función pulmonar por capnografía en los lactantes que lo requieran.

Pacientes >15 años:

Espirometría con registro de la FVC (en ambulantes y sedentes) y número de horas diarias de uso de ventilación no invasiva (en no sedentes).

7.3. Resultados percibidos por el paciente

- Pacientes pediátricos: módulo neuromuscular de la escala Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), realizada por el cuidador de niños entre 2-18 años y por los pacientes entre 5-18 años. Además, se puede utilizar la escala Global Impression of Change, completada por el clínico y por el cuidador.
- Pacientes >15 años: escala Global Impression of Change, completada por el clínico y por el paciente/cuidador en cada visita. Se debe además valorar acordar objetivos terapéuticos concretos bianuales ajustados a las expectativas de cada paciente utilizando la Goal Attainment Scale (GAS). El grado de consecución de estos objetivos se puede revisar a los dos años de tratamiento.

7.4. Funcionalidad bulbar

- Pacientes pediátricos: deben valorarse los síntomas bulbares (disartria, disfagia, sialorrea, etc.).
- Pacientes adultos: ítems bulbares de EK2



8. Revisión prevista

Este documento se revisará al menos cada dos años, conforme surjan nuevas evidencias o a propuesta de cualquiera de las partes interesadas.



ANEXO 1: Pruebas de evaluación de respuesta al tratamiento

Pacientes	Pediátricos				Adultos (>15 años)		
Características	<24 meses	>24 meses ambulante	>24 meses no ambulante	>4 años no ambulante	Ambulante	Sedente	No sedente
Función motora	CHOP INTEND HINE Hitos OMS	HFMSE o MFM32 + 6MWT	HFMSE o MFM32 + RULM	EK2	6MWT(+ ALSFRS-R opcional)	RULM (+ EK2 opcional)	EK2 + RULM
Función respiratoria	Lactantes: capnografía si se requiere	> 6 años: espirometría con CVF, FEV1 y FEV1/CVF (%)			Espirografía con CVF y número de horas con ventilación no invasiva		
Función bulbar/nutricional	Valoración disartria, disfagia, sialorrea				Ítems bulbares de EK2		
Resultados percibidos por los pacientes (calidad de vida)	Módulo neuromuscular de la <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL)				<i>Global Impression of Change</i> (escala ordinal 7 puntos)		



9. Referencias

-
- ¹ BIFIMED. Buscador información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
- ² Ficha técnica Zolgensma®. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201443001/FT1201443001.pdf>
- ³ Informe de Posicionamiento Terapéutico de Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en Atrofia Muscular Espinal. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_11-2022-Zolgensma.pdf
- ⁴ Ficha técnica Spinraza®. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171188001/FT1171188001.pdf>
- ⁵ Informe de Posicionamiento Terapéutico de Nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nusinersen-Spinraza-atrofia-muscular-espinal.pdf>
- ⁶ Ficha técnica Evrysdi®. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211531001/FT1211531001.pdf>
- ⁷ Informe de Posicionamiento Terapéutico de risdiplam (Evrysdi®) en atrofia muscular espinal. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_21-2022-Evrysdi.pdf
- ⁸ Este protocolo sustituye el protocolo clínico de tratamiento de pacientes con nusinersen (Spinraza®) en pacientes con atrofia muscular espinal 5q. Disponible en http://genm.sen.es/attachments/article/164/protocolo_tratamiento_nusinersen_ame.pdf
- ⁹ Consenso Delphi de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con atrofia muscular espinal en España (consenso RET-AME) I. Pitarch Castellano, M. Cabrera-Serrano, R. Calvo Medina, M.G. Cattinari, S. Espinosa García, J.A. Fernández-Ramos, O. García Campos, D. Gómez-Andrés, M.A. Grimalt Calatayud, A.J. Gutiérrez Martínez, E. Ibáñez Albert, S. Kapetanovic García, M. Madruga-Garrido, M. Martínez-Moreno, J. Medina Cantillo, A.I. Melián Suárez, A. Moreno Escribano, F. Munell, A. Nascimento Osorio, S.I. Pascual-Pascual, M. Povedano, I.M. Santana Casiano y J.F. Vázquez-Costa. Neurología 37 (2022) 216–228.
- ¹⁰ Protocolo de tratamiento de pacientes con onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®) en pacientes con atrofia muscular espinal. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20220408_Protocolo_farmacoclinico_Zolgensma_AME.pdf
- ¹¹ Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007 Aug;22(8):1027-49.