



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

## Informe

**Número:**

**Referencia:** Anexo II “Pautas para dar la cobertura de Nusinersen a pacientes con Atrofia Muscular Espinal Tipo I, II y IIIa.”

---

### **Anexo II “Pautas para dar la cobertura de Nusinersen a pacientes con Atrofia Muscular Espinal Tipo I, II y IIIa.”**

#### **1. CONDICIONES PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO**

Nusinersen sólo podrá ser prescripto por médicos especialistas en neurología, certificados en dicha especialidad, para el tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal tipo I, II y IIIa.

El lugar de tratamiento debe estar acreditado y poseer todos los recursos necesarios para el tratamiento seguro del paciente.

Debe seguirse siempre el Consenso Nacional de AME del Programa Nacional de Garantía de Calidad.

Debe haberse obtenido consentimiento informado de los padres para recibir el tratamiento (Teniendo en cuenta las características de la medicación) y para el procedimiento (Punción Lumbar e inyección del fármaco intratecal).

#### **2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Los pacientes deben cumplir con todos los criterios que se enumeran a continuación para ser elegibles.

##### **2.1 Criterios de Diagnóstico Clínico**

Pacientes con estudio genético que confirme el diagnóstico y que presenten las características clínicas de acuerdo a los criterios establecidos por el Consenso Nacional de AME del Programa Nacional de Garantía de Calidad.

##### **2.2 Criterios para el diagnóstico genético.**

Pacientes con estudio genético que corrobore diagnóstico genético de Atrofia Muscular Espinal y que presenten cuadro clínico compatible con AME Tipo I, AME Tipo II o AME Tipo III A.

**2.2.1 Requerimientos del test genético de la delección homocigota del gen 5qSMA, mutación homocigota o compuesto heterocigota:**

El diagnóstico de certeza de Atrofia Muscular Espinal asociada a mutaciones de SMN se debe establecer mediante la realización de las pruebas genéticas que determinan el status del gen SMN1 en los individuos afectados. La deleción homocigota del exón 7 del gen SMN1 confirma el diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal asociada a mutaciones de SMN (5q spinal muscular atrophy).

Cuando la evaluación de las deleciones resulte negativa, se debe realizar la búsqueda de otras mutaciones en el gen SMN1. Dentro de dichas determinaciones, se debe realizar la cuantificación del número de copias de dicho gen. Si como resultado de dicha evaluación se establece que el paciente tiene sólo una copia del gen SMN1, es posible que la copia remanente tenga mutaciones incluyendo deleciones o inserciones u otras mutaciones puntuales, que determinan la disfunción homocigota de dicho gen. La secuenciación de la copia remanente de SMN1 permitirá identificar la mutación y confirmar el diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal ligada a 5q.

Es relevante aclarar que, de no encontrarse anomalías en el gen SMN1, deben ser considerados los siguientes diagnósticos diferenciales: Atrofia Muscular Espinal Escapuloperonal, Hipoplasia Pontocerebelosa con Atrofia Muscular Espinal, Atrofia Muscular Espinal ligada al X con Artrogriposis, Atrofia Muscular Espinal con Distress respiratorio tipo 1, entre otros desórdenes. Ninguno de estos diagnósticos es elegible para el tratamiento con Nusinersen.

### ***2.2.2 Requerimientos para el laboratorio que realice el test genético para documentación de diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal:***

- El laboratorio para la realización de los estudios genéticos debe tener experiencia comprobable en la ejecución de estudios que involucren técnicas de biología molecular y debe contar con la habilitación pertinente para el desarrollo de sus actividades. [AR1] En el informe se deberán incluir la descripción completa de la metodología utilizada para determinar el status del gen SMN.
- En el caso de utilizarse “kits diagnósticos”, deberá indicarse su nombre completo, origen, fabricante, fecha de expiración de los mismos y bibliografía que acredite validez para su utilización con fines diagnósticos.
- Si se detecta un resultado positivo, se debe incluir en el reporte la necesidad de contar con una instancia de asesoramiento genético, no sólo para los afectados sino para todos aquellos que a partir del resultado se encuentren en situación de riesgo.
- En aquellos reportes que resulten negativos, se deberá incluir información acerca de la posibilidad de otros diagnósticos diferenciales y también la tasa de falsos negativos del test realizado.

### **3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

No son elegibles y no deberá darse cobertura al tratamiento con Nusinersen a los pacientes que cumplen con cualquiera de los siguientes criterios:

- Pacientes diagnosticados con AME Tipo 0, III B y IV.
- Paciente tipo AME1A (también llamada AME0) por tratarse de una categoría especial en virtud de su extrema gravedad, en la cual no se comprobó mejoría.
- Antecedentes de enfermedad cerebral o de la médula espinal que pueda interferir con los procedimientos de la Punción Lumbar o la circulación del Líquido Cefalorraquídeo y que no exista la posibilidad de realizar la administración a nivel cervical o por vía transforaminal guiada y asistida mediante diagnóstico por imágenes.
- Participación en un ensayo clínico en curso con terapia genética experimental para la AME.
- Participación en un estudio con terapia experimental para la AME dentro de los 6 meses o cinco vidas medias de la droga experimental, cualquiera sea el periodo más largo, anterior a la primera dosis de Nusinersen.
- Pacientes cuyo estado clínico y/o neurológico desaconseje el inicio de la terapéutica con Nusinersen de acuerdo a los criterios considerados por la COMISION NACIONAL PARA PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL.

#### **4. PAUTAS DE SEGUIMIENTO Y CONSIDERACIONES ESPECIALES.**

##### **a. Seguimiento.**

-Se deberá presentar de cada paciente el plan de monitoreo de efectividad informado antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, con datos objetivos de la historia clínica, escala de movilidad, condiciones respiratorias, condiciones generales, internaciones por cualquier causa, sobrevida, calidad de vida según escala elegida.

##### **b. Consideraciones especiales**

- En los casos de aquellos pacientes que tengan una derivación implantada para el drenaje del LCR o un catéter en el SNC, se solicitará un informe emitido por el neurocirujano a cargo de la administración, que establezca que la administración de la droga no condiciona un incremento de los riesgos habitualmente asociados a la administración de la misma.

#### **5. CRITERIOS PARA SUSPENDER EL NUSINERSEN:**

- Pacientes que presenten "falta de respuesta" o "fracaso terapéutico" como resultado del tratamiento con Nusinersen de acuerdo al Consenso Nacional de AME del Programa Nacional de Garantía de Calidad.
- Trastornos de sangrado no tratados o cualquier otra condición existente que impida una administración intratecal.
- En pacientes con ventilación no invasiva (VNI) de 24 horas, si no hay mejoría en el score de evaluación motora, examen neurológico infantil de Hammersmith (HINE) o mejoría de requerimiento de VNI, el tratamiento debe interrumpirse después de la 5ª dosis del tratamiento con Nusinersen.
- Si en la opinión de los padres y grupo médico tratante, la calidad de vida es pobre debido a la progresión de la discapacidad.
- Si presenta efectos adversos del procedimiento de administración de Nusinersen.
- Si la opinión del médico tratante es que el manejo y posición requerida para la punción lumbar o anestesia general necesaria para este procedimiento imponen un riesgo significativo para la vida del paciente.
- El desarrollo de circunstancias imprevistas adicionales o empeoramiento del estado clínico, puede requerir una discusión con los padres para interrumpir el tratamiento con Nusinersen.

#### **6. CRITERIOS DE REINICIO DE TERAPIA.**

- En caso de que un paciente, al ser suspendido su tratamiento, evolucione con un ritmo de deterioro significativamente mayor al que tenía estando en terapia y que la magnitud de la progresión de este deterioro pueda establecerse claramente mediante los scores validados internacionalmente para evaluar pacientes con AME, podrá reconsiderarse su nueva inclusión en tratamiento.

#### **7. CRITERIOS PARA NO SUSPENDER EL NUSINERSEN:**

- En pacientes con VNI de menos de 24 horas, el mantenimiento de la función respiratoria con VNI, es decir, la necesidad de igual número de horas de VNI, puede ser visto como una estabilización y una indicación de beneficio - por lo que el tratamiento Nusinersen no debe suspenderse, salvo indicación contraria del médico tratante.
- La estabilidad o mejora en la puntuación de HINE se considerará un beneficio por lo que el tratamiento con Nusinersen no debe suspenderse, salvo indicación contraria del médico tratante.

