



Definitivo P.F.Nusinersen/CPF/17/04/2018

PROTOCOLO FARMACOLÓGICO DE TRATAMIENTO PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL 5q CON EL MEDICAMENTO SPINRAZA®

La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos en su sesión Nº 178 celebrada el día 13 de diciembre del 2017, acuerda la inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, con cargo a fondos públicos, del medicamento SPINRAZA® 12 mg solución inyectable, 1 vial de 5ml.

Spinraza® que contiene como principio activo nusinersen es un medicamento huérfano de uso hospitalario y es el primer medicamento indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) 5q. La atrofia muscular espinal es una enfermedad neuromuscular grave y progresiva, que conduce a la muerte prematura en las formas más graves y tiene una morbilidad muy relevante en las formas que alcanzan la edad adulta.

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 pacientes pertenecientes a los Tipos IB, IC, II y III, son los que han sido incluidos en el desarrollo clínico del medicamento. Los ensayos clínicos no han incluido pacientes de la forma adulta (AME tipo IV) ni tampoco pacientes de la forma congénita (AME tipo IA) por lo que se desconoce cuál sería el beneficio neto del tratamiento en esta población. Por lo anterior, se acuerda la financiación de este medicamento para el tratamiento de los pacientes pertenecientes a los tipos IB, IC, II y III.

Se ha elaborado un Informe de Posicionamiento Terapéutico en cuyas conclusiones se incide en la importancia de hacer un seguimiento a los pacientes en tratamiento con este fármaco. Con el fin de garantizar el adecuado seguimiento de los pacientes y una evaluación más precisa del resultado del tratamiento, es necesario establecer un protocolo farmacológico y un registro de monitorización farmacoterapéutica que nos permitan conocer la evolución de variables relacionadas con la función motora y pulmonar así como de la supervivencia. La recogida de información en el registro y el análisis de los resultados permitirán responder a las incertidumbres que permanecen después de los ensayos clínicos.

Este protocolo se ha dividido en dos secciones, la primera dirigida a los pacientes con AME tipo IB y IC y la segunda para los pacientes con AME tipo II y III.



SECCIÓN PRIMERA: PACIENTES CON AME TIPO IB Y IC

Objetivo del tratamiento

Mejoría de la función motora y/o mantenimiento de los hitos motores ya alcanzados, así como mejoría de la función respiratoria que implique una ganancia funcional relevante (evitar la necesidad de ventilación asistida permanente o conseguir la prolongación del tiempo hasta la necesidad de ventilación permanente) y mejoría de la supervivencia del niño.

Criterios de inicio

Se consideran pacientes candidatos a iniciar el tratamiento con nusinersen aquellos que cumplan con todos los siguientes criterios:

- Documentación genética de la delección homocigótica del gen 5q SMN1, mutación homocigótica o heterocigota compuesta.
- Tener al menos 2 copias del gen SMN2.
- Pacientes presintomáticos o pacientes sintomáticos Ib o Ic
- 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 del virus respiratorio sincitial, apoyo nutricional, respiratorio y fisioterapia.

No se debe iniciar tratamiento con nusinersen en los siguientes casos:

- Pacientes con necesidad de ventilación invasiva permanente no debida a un episodio agudo. (≥ 16 horas/día ventilación continua durante >21 días en ausencia de episodio agudo reversible, o traqueostomía)
- Situaciones clínicas que puedan impedir la punción lumbar (por ejemplo, en los pacientes en los que la fusión vertebral impide el acceso al espacio intervertebral para poder practicar la administración) o que puedan plantear complicaciones importantes.
- Historial de enfermedad cerebral o de la médula espinal que podría interferir con los procedimientos de punción lumbar o con la circulación de líquido cefalorraquídeo.
- Situaciones clínicas muy avanzadas (por ejemplo, pacientes con mínima actividad funcional, traqueostomía, etc) que a juicio clínico no sean reversibles ni se espere que puedan recibir un beneficio relevante con el tratamiento.



Evaluación y seguimiento.

Se recogerán datos de los pacientes al inicio del tratamiento y cada 4 meses durante las visitas para la administración del tratamiento.

Datos generales del paciente:

- Sexo:
- Fecha de nacimiento:
- Fecha del diagnóstico:
- Tipo de AME:
- Fecha de inicio de síntomas (si es sintomático)
- Fechas de realización de las diferentes valoraciones (iniciales y de seguimiento)
- Datos antropométricos (peso/talla/IMC)

1. Cuidados de soporte:

- Modo alimentación: Oral / Sonda nasogástrica /Gastrostomía
- Fisioterapia respiratoria: SI / NO
- Ventilación asistida: NO /Sí, de carácter no invasivo / Sí, invasiva.
- Ventilación mecánica: SI / NO

2. Administración de nusinersen:

- Fecha de la administración:
- Número de dosis:
- Dosis de nusinersen administrada (mg)

3. Variables de eficacia:

a. Función muscular

- Hitos motores de la OMS
- Sostiene cabeza si/no Sedestación si/no Deambulación si/no
- *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Sección 2:* puntos
- *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND):* puntos

b. Función respiratoria

- Número de horas diarias de soporte ventilatorio:

c. Otras

- Nº episodios infecciones respiratorias de vías bajas desde visita previa
- Necesidad de ingresos por infecciones respiratorias NO / SI (indicar nº)
- Necesidad de ingresos por otros motivos

4. Variables de seguridad durante el seguimiento del paciente:

- a. Reacciones adversas en la administración previa de nusinersen: SI / NO
Descripción de la reacción adversa
- b. Aparición de reacción adversa desde la última visita:



5. **Discontinuación: NO/SI** → Motivo:
- Fallecimiento (causa y fecha)
 - Reacción adversa (fecha y justificación)
 - Criterios de discontinuación.
6. **Pruebas analíticas.** Se realizarán previamente a la primera administración de nusinersen, a los 6 meses y después cada 8 meses, de forma previa a una de cada dos administraciones de mantenimiento.
- Hemograma: Recuento hematíes, hematocrito, hemoglobina, recuento leucocitario (neutrófilos), recuento plaquetario.
 - Coagulación: INR, TTPa
 - Función hepática: ALT, AST, bilirrubina
 - Función renal: Creatinina, urea
 - Orina: Proteinuria

Las valoraciones clínicas deben realizarse en condiciones estables del paciente, sin enfermedades intercurrentes, de modo que reflejen la situación motora y respiratoria real del mismo.

Criterios de discontinuación

Se considera que debe suspenderse el tratamiento con nusinersen en los siguientes supuestos:

- Previamente a la administración de la dosis de los 10 meses (6ª dosis) desde el inicio del tratamiento, y a partir de este momento en la valoración clínica cada cuatro meses previa a la administración de nusinersen, si se cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Hay un empeoramiento en la función motora (medida en la escala Hammersmith- HINE sección dos) o respiratoria (medido como cambios en la ventilación).

- Se considera empeoramiento en la función motora, la pérdida de 1 punto en cualquiera de los hitos motores de la escala HINE sección dos (control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar), excepto en la categoría de capacidad de pateo en la que el empeoramiento significativo se considera la pérdida de 2 puntos.

- Se considera empeoramiento en la función pulmonar la instauración de ventilación permanente (≥ 16 horas/día ventilación continua durante >21 días en ausencia de episodio agudo reversible o traqueotomía).

- En el caso de pacientes, que no han experimentado ni empeoramiento ni mejoría en la función motora (según los criterios de respuesta aplicando la escala HINE sección 2), se administrarán 2 dosis más (8 meses de tratamiento) antes de valorar la discontinuación del tratamiento. Si transcurrido este tiempo no se ha producido



alguna mejora en la escala HINE sección 2 (el paciente está estable respecto de la dosis 6ª), se discontinuará la medicación con nusinersen.

A partir de este momento, el paciente continuará con el seguimiento clínico. Si se produce un empeoramiento que se pudiera relacionar con el cese del tratamiento (a los 8 meses de la discontinuación se produce la pérdida de 1 punto en cualquiera de los hitos motores de la escala HINE: control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, excepto en la categoría de capacidad de pataleo en la que el empeoramiento significativo se considera la pérdida de 2 puntos), se valorará volver a instaurar el tratamiento.

- En caso de mejora, se mantendrá el tratamiento y se realizará seguimiento previo a la administración cada cuatro meses. Se valorará la discontinuación del tratamiento cuando existan dos pérdidas consecutivas en la función motora respecto a la valoración anterior.
- Si el paciente presenta efectos adversos graves asociados a la administración del medicamento.
- Puede existir la necesidad interrumpir el tratamiento si los padres o tutores consideran que la progresión de la discapacidad, o los efectos adversos del procedimiento de administración de nusinersen, o los efectos secundarios del fármaco, producen un deterioro de la calidad de vida del paciente.
- Si el médico considera que, según el estado clínico del paciente y por la técnica de administración del tratamiento, una nueva dosis puede suponer un riesgo importante que ponga en peligro su vida.
- Si se producen circunstancias imprevistas adicionales que supongan un empeoramiento del estado clínico, lo cual podría requerir una discusión con los padres o tutores para suspender el tratamiento con nusinersen.



SECCIÓN SEGUNDA: PACIENTES AME TIPO II Y III

Objetivo del tratamiento

Mejoría relevante de la función motora y respiratoria que implique ganancia de calidad de vida para el paciente.

Criterios de inicio

Se consideran pacientes candidatos a iniciar el tratamiento con nusinersen aquellos que cumplan con todos los siguientes criterios:

- Documentación genética de la delección homocigótica del gen 5q SMN1, mutación homocigótica o heterocigota compuesta.
- Tener 2-4 copias del gen SMN2.
- Diagnóstico de atrofia muscular espinal tipo II o III.
- Tener una puntuación de función motora según la escala *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSE) menor o igual a 54.

Los pacientes con una puntuación de función motora mayor a 54 no requerirán tratamiento y tendrán un adecuado seguimiento clínico. Se tratarán con nusinersen cuando se haya documentado un empeoramiento >3 puntos en la escala *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSE)

- 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 y fisioterapia.

No se debe iniciar tratamiento con nusinersen en los siguientes casos:

- Pacientes con necesidad de ventilación invasiva permanente no debida a un episodio agudo. (≥ 16 horas/día ventilación continua durante >21 días en ausencia de episodio agudo reversible, o traqueostomía)
- Situaciones clínicas que puedan impedir la punción lumbar (por ejemplo, en los pacientes en los que la fusión vertebral impide el acceso al espacio intervertebral para poder practicar la administración) o que puedan plantear complicaciones importantes.
- Historial de enfermedad cerebral o de la médula espinal que podría interferir con los procedimientos de punción lumbar o con la circulación de líquido cefalorraquídeo.



- Situaciones clínicas muy avanzadas (por ejemplo, pacientes con mínima actividad funcional y con necesidad de asistencia para todas las actividades de la vida diaria, traqueostomía, etc.) que a juicio clínico no sean reversibles ni se espere que puedan recibir un beneficio relevante, ni se consideren susceptibles de ser estabilizadas con el tratamiento. Estas situaciones se podrán objetivar mediante la escala de capacidad funcional Egen Klassifikation versión 2 (EK2), considerando puntuaciones de 47 o mayores como poco susceptibles de beneficio clínico o funcional.

Evaluación y seguimiento.

Se recogerán datos de los pacientes al inicio y cada 8 meses durante las visitas para la administración del tratamiento.

Datos generales del paciente:

- Sexo:
- Fecha de nacimiento:
- Fecha del diagnóstico:
- Tipo de AME:
- Fecha de inicio de síntomas.
- Fechas de la realización de las diferentes valoraciones (iniciales y de seguimiento)
- Datos antropométricos (peso/talla/IMC)

1. Cuidados de soporte:

- Modo alimentación: Oral / Sonda nasogástrica /Gastrostomía
- Fisioterapia respiratoria: SI / NO
- Terapia física: SI/NO
- Ventilación asistida: NO /Sí, de carácter no invasivo / Sí, invasiva.
- Ventilación mecánica: SI / NO

2. Administración de nusinersen:

- Fecha de la administración:
- Número de dosis:
- Dosis nusinersen administrada (mg)

3. Variables de eficacia:

1. Función muscular

- Deambulación SI/CON ÓRTESIS/NO
- Nº horas silla de ruedas:
- *Hammersmith Functional Motor Scale Expandido* (HFMSE): puntos
- *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* (CHOP-INTEND): puntos
- *6 Minutes Walking Test* (6MWT): puntos
- *Upper Limb Module Test* (ULM) o su versión revisada: puntos.



2. Función respiratoria
 - Número de horas diarias de soporte ventilatorio:
 - Espirometría (> 4 años): Capacidad Vital Forzada (FVC) y Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1)
3. Otras
 - Nº episodios infecciones respiratorias de vías bajas desde visita previa
 - Necesidad de ingresos por infecciones respiratorias NO / SI (indicar nº)
 - Necesidad de ingresos por otros motivos
4. **Variables de seguridad durante el seguimiento del paciente:**
 1. Reacciones adversas en la administración previa de nusinersen: SI / NO
Descripción de la reacción adversa
 2. Aparición de reacción adversa desde la última visita:
5. **Discontinuación: NO/SI → Motivo:**
 1. Fallecimiento (causa y fecha)
 2. Reacción adversa (fecha y justificación)
 3. Criterios de discontinuación.
6. **Pruebas analíticas** Se realizarán previamente a la primera administración de nusinersen, a los 6 meses y después cada 8 meses, de forma previa a una de cada dos administraciones de mantenimiento.
 - Hemograma: Recuento hematíes, hematocrito, hemoglobina, recuento leucocitario (neutrófilos), recuento plaquetario.
 - Coagulación: INR, TTPa
 - Función hepática: ALT, AST, bilirrubina
 - Función renal: Creatinina, urea
 - Orina: Proteinuria

Criterios de discontinuación

Se considera que debe suspenderse el tratamiento con nusinersen en los siguientes supuestos:

- Si no se produce al menos un incremento ≥ 3 puntos a los 2 años de la instauración del tratamiento en la escala de *Hammersmith expandida* (HFMSE). En los pacientes con capacidad de caminar, se considerará adicionalmente a la HFMSE, que no se produzca un incremento de la distancia caminada en el test de la marcha (6 MWT) ≥ 30 metros. En los que no tienen capacidad de caminar, se considerará adicionalmente a la HFMSE, que no se produzca una mejora ≥ 2 puntos en la escala revisada de miembros superiores (RULM).

Es importante la definición de la escala adicional, que se va a utilizar junto con la HFMSE para valorar la respuesta, ya que éstas deben ser las mismas durante todo el seguimiento clínico del paciente.



- Si a partir de 8 meses (2 administraciones), desde la ganancia funcional conseguida a los 2 años, hay un deterioro hasta el nivel basal previo a la mejora, valorar la discontinuación del tratamiento en función de los resultados que se obtengan después de una nueva administración en una revisión 4 meses después.
- Si a partir de 8 meses desde la consecución de ganancia funcional a los 2 años, hay un deterioro parcial de las mejoras conseguidas, valorar la continuación del tratamiento después de dos administraciones.
- Si a partir de los 2 años del inicio del tratamiento no se aprecia ganancia funcional, se discontinuará. En caso de empeoramiento significativo que se pueda atribuir al cese del tratamiento (a los 8 meses tras la retirada se objetiva una pérdida de más de tres puntos en la escala HFMSE), se valorará instaurar de nuevo el tratamiento.
- En caso de deterioro importante de la función respiratoria, o empeoramiento, que requiera instauración de soporte ventilatorio sin que sea debido a una situación aguda.
- Si a criterio del clínico, se produce un empeoramiento del componente motor o del estado clínico del paciente que refleje una situación difícilmente reversible o la carencia de un beneficio relevante del tratamiento.
- Si el paciente presenta efectos adversos graves asociados a la administración del medicamento.
- Puede existir la necesidad de discutir la interrupción del tratamiento, si los padres o tutores consideran que la progresión de la discapacidad, o los efectos adversos del procedimiento de administración de nusinersen, o los efectos secundarios del fármaco, producen un deterioro de la calidad de vida del paciente.
- Si el médico considera que, según el estado clínico del paciente y por la técnica de administración del tratamiento, una nueva dosis puede suponer un riesgo importante que ponga en peligro su vida.

Consideraciones Generales.

1. Es necesario para conseguir la mayor efectividad terapéutica en el tratamiento de los pacientes que padecen esta grave enfermedad, que la administración de este medicamento y el seguimiento clínico, se realice en los centros que indiquen las Comunidades Autónomas, y que dispongan del equipo multidisciplinar necesario y especializado en el manejo de estos pacientes.
2. El registro de las variables clínicas en el inicio y seguimiento del paciente debe ser previo a la dispensación del medicamento.
3. El paciente, o los padres/tutores en caso necesario, previamente a la instauración del tratamiento, deben ser informados sobre la relación beneficio/riesgo de la técnica de administración y del fármaco, así como de las condiciones de seguimiento y



discontinuación del tratamiento que se recogen en este protocolo, así como manifestar su consentimiento.

Bibliografía:

- Finkel RS, Sejersen T, Mercuri E; ENMC SMA Workshop Study Group. 218th ENMC International Workshop: Revisiting the consensus on standards of care in SMA. *Neuromuscul Disord.* 2017;27:596-605.
- Informe de posicionamiento terapéutico de nusinersen (Spinraza). Aprobado Fase por GCPT, pendiente fase 2.
- Nusinersen. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf
- Urgent Clinical Commissioning Policy Statement: Nusinersen for genetically confirmed Spinal Muscular Atrophy (SMA) type 1 for eligible patients under the expanded Access programme (EAP). <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/08/clinical-comm-pol-nusinersen-170018P.pdf>
- Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018 Mar;28(3):208-215.
- 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.

Madrid 17 de abril 2018