



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Anexo

Número:

Referencia: Anexo II.

ANEXO II

Pautas para la inclusión en el tratamiento con nusinersen a pacientes con Atrofia Muscular Espinal.

1. CONDICIONES PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO

Para la incorporación a los programas de cobertura a criterio de este Ministerio de Salud de la Nación, sólo serán consideradas las prescripciones de nusinersen realizadas por médicos especialistas en neurología, certificados en dicha especialidad, y con desarrollo de su actividad profesional preferentemente en centros de referencia en el tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal.

Dado que los mejores resultados sobre la patología se obtienen dentro del marco de cuidados continuos, integrados y coordinados de rehabilitación, se estima necesario que el lugar de tratamiento sea reconocido como centro de referencia y posea todos los recursos y características organizacionales necesarias para ofrecer adecuado tratamiento de soporte del paciente en este contexto. La Comisión Nacional de Atrofia Muscular Espinal (CONAME) y el Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas podrán contribuir en la elaboración de los criterios para la acreditación de especialistas y centros de referencia para tratamiento.

Todas las prescripciones deberán ser ingresadas en el RUTT-AME, que será puesto a disposición de los profesionales y centros seleccionados para administrar y seguir los tratamientos, con características particulares de acceso y utilización de la información, bajo supervisión y autorización por parte de la CONAME.

En función de las condiciones de incertidumbre y necesidad de generar conocimiento permanente de resultados y desenlaces relativos a este tratamiento en el proceso de la enfermedad, será imprescindible contar con toda la información solicitada sobre la evolución del estado de salud del paciente, cumplimiento con la administración del medicamento, hospitalizaciones y otras posibles complicaciones.

Las prescripciones en todos los casos deberán acompañarse de una carta de adhesión del paciente y/o de sus progenitores y/o tutores, al proceso integrado de atención propuesto por el registro, que incluirá el consentimiento informado para efectuar el tratamiento, la realización de los procedimientos de administración (punción lumbar e inyección intratecal del fármaco), la obligación de presentar documentación médica y administrativa que se requiera y la asistencia a controles, consultas y escalas de valoración de respuesta.

2. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

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 la *Guía de Atención Pediátrica (GAP) 2019: Manejo de la Atrofia Muscular Espinal*.

Tipos de AME (GAP 2019 modificado)

TIPO	Edad de Inicio de los síntomas	Síntomas	Logro máximo alcanzado	Edad del fallecimiento	Copias SNM2
Tipo I	0- 6 meses	Hipotonía, debilidad generalizada > proximal > MMII, fasciculaciones	No sedestación A veces sostén cefálico rápida	Progresión < 2 años	1 a 2
Tipo II	7 - 18 meses	Hipotonía, debilidad generalizada > proximal, > MMII, temblor distal	Sedestación independiente deambulan independientes	> 2 años	2 a 3
Tipo III	> 18 meses	Debilidad >proximal > MMII, caídas	Deambulación independiente con dificultad	Adulto	3 a 5
III A	< 3 años				
III B	> 3 años				
Tipo IV	> 20 años	Debilidad proximal MMII, fatiga	Deambulación durante la vida adulta	Adulto	4 a 6

2.2 Criterios para el diagnóstico genético.

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 del gen *SMN1* localizado en 5q12.2-q13.3, se debe establecer mediante la realización de las pruebas genéticas que determinan el status del gen *SMN1* en los individuos afectados.

El análisis del ADN por amplificación selectiva (PCR) de los exones 7 y 8 del gen *SMN1* mostrará la ausencia (delección homocigota) de dicho gen y la presencia del gen *SMN2*.

Dicho resultado confirma el diagnóstico de AME por afectación del gen *SMN1* en un 95% de los casos.

Los casos restantes pueden deberse a mutaciones puntuales en uno de los alelos y una delección en el otro. Dicha delección se ha observado en una amplia gama de fenotipos, desde la grave afectación congénita hasta individuos prácticamente asintomáticos.

De no encontrarse anomalías en el gen *SMN1*, toda evaluación ulterior debe seguir criterios establecidos por la Guía de Atención Pediátrica (GAP) 2019: Manejo de la Atrofia Muscular Espinal.

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

Para ser validados, los informes emitidos por los laboratorios 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.

Dado que la AME es una entidad de origen genético, con herencia autosómica recesiva, con un riesgo de recurrencia del 25% en cada próxima gestación, en el caso de encontrarse un test positivo, el informe debe incluir la recomendación de asesoramiento genético.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

3.1 CRITERIOS GENERALES

Como criterio general todo paciente incluido para el tratamiento integral debe ser capaz de cumplimentar todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluyendo evaluaciones motoras y visitas (definidos en la carta de adhesión y consentimiento informado). Del mismo modo, tanto el paciente como su/s padre/sy/o tutor /es deben presentar condiciones psicosociales de apoyo adecuadas para afrontar las características del tratamiento integrado.

3.2 CRITERIOS ESPECÍFICOS

AME I

- Edad gestacional \geq 35 semanas.
- Peso corporal igual o superior al 3er percentil para la edad utilizando las pautas apropiadas específicas del país

AME II

- Edad hasta 12 años
- Tener un puntaje \geq 10 en el examen con la escala HFSME

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

4.1 CRITERIOS GENERALES

No serán elegibles para la presente modalidad de cobertura al tratamiento con nusinersen los pacientes que presenten cualquiera de los siguientes criterios:

- Diagnóstico de AME Tipo 0
- Diagnóstico de AME Tipo III

- Diagnóstico de AME Tipo IV.

- 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/o imposibilidad de realizar la administración a nivel cervical o por vía transforaminal asistida mediante diagnóstico por imágenes.

- Participación en un ensayo clínico en curso 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.

- Anomalías clínicamente significativas en los parámetros de hematología (plaquetopenia o coagulograma) o química clínica (función renal, proteinuria) o electrocardiograma (ECG).

4.2 CRITERIOS ESPECÍFICOS

- AME I:

- Mayores de 6 meses de edad con necesidad de soporte ventilatorio ≥ 16 hs. por día (durante más de 21 días consecutivos, fuera de interurrencias respiratorias reversibles).
- Los padres o tutores legales del participante no están dispuestos a cumplir con las pautas estándar de atención (incluidas las vacunas y la profilaxis del virus sincicial respiratorio, si están disponibles) o brindar apoyo nutricional y respiratorio durante todo el seguimiento.

- AME II

- Necesidad de ventilación invasiva o no invasiva ≥ 16 hs por día (durante más de 21 días consecutivos, fuera de interurrencias respiratorias reversibles).
- Necesidad médica de una sonda de alimentación gástrica, donde la mayoría de los alimentos se administran por esta ruta.
- Escoliosis severa evidente en el examen de rayos X (ángulo de Cobb $\geq 40^\circ$) y/o fusión vertebral que impida procedimientos de punción intratecal.
- Presencia de una infección activa no tratada o tratada de manera inadecuada que requiere terapia antiviral o antimicrobiana sistémica en cualquier momento durante el tratamiento.
- Antecedentes de enfermedad cerebral o de la médula espinal, incluidos tumores o anomalías por resonancia magnética (RMN) o tomografía computarizada (TC) que interferirían con los procedimientos de punción lumbar o la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Presencia de una derivación implantada para el drenaje del LCR o un catéter implantado del sistema nervioso central (SNC).
- Antecedentes de meningitis bacteriana con secuelas de SNC.
- Condición médica continua que según el médico tratante del centro de referencia puedan interferir con la conducta y las evaluaciones del tratamiento. Algunos ejemplos son la discapacidad clínica (ej. emaciación o caquexia, anemia grave, enfermedad oncológica, etc.) que interferiría con la evaluación de la seguridad o comprometería la capacidad del sujeto para someterse a los procedimientos del tratamiento.

5. PAUTAS DE SEGUIMIENTO

Dadas las condiciones particulares de respuesta al tratamiento, al momento de presentarse la prescripción en cada caso particular

deberá adjuntarse el plan de monitoreo de efectividad antes de iniciar el tratamiento y de manera secuencial durante el mismo.

Las valoraciones de escalas motoras deberán ser realizadas e informadas en forma completa y detallada en sus componentes. Los profesionales a cargo de estas evaluaciones deberán acreditar su capacitación en dichas técnicas de acuerdo a los parámetros definidos por la CONAME.

AME I

Se considerará como respuesta al tratamiento 1 o más de los siguientes criterios de escala HINE:

- aumento ≥ 2 puntos en la categoría de hitos motores de la capacidad de patear.
- o el logro de la puntuación máxima en esa categoría (tocar los dedos de los pies).
- o un aumento de 1 punto en la categoría de hitos motores del control de la cabeza, rodar, sentarse, gatear, pararse o caminar.
- y entre las categorías de hito motor (con la exclusión de la comprensión voluntaria) hay más categorías en las que hay mejoría.
- o estabilización de la situación con respecto al momento del inicio del tratamiento.

Se define empeoramiento de la siguiente manera: para la categoría de habilidad para patear, ≥ 2 puntos de disminución o disminución al puntaje más bajo posible (=no patear). Para las otras categorías, el empeoramiento se define como ≥ 1 punto de disminución.

Se considerará como respuesta adicional al tratamiento 1 o más de los siguientes criterios según escala CHOP INTEND:

- mejora ≥ 4 puntos o estabilización de la situación con respecto al momento del inicio del tratamiento.

En relación a los resultados sobre la función ventilatoria, se considerará como respuesta al tratamiento para pacientes < 6 meses la disminución del requerimiento de soporte ventilatorio (de > 16 hs a < 16 hs)

AME II

Se considerará como respuesta al tratamiento una mejoría o estabilización en la medición mediante la Escala Hammersmith Funcional Motora Expandida (HFMSE).

Se considerará como respuesta adicional al tratamiento (opcionales) a la mejoría o estabilización en 1 o más de las siguientes evaluaciones:

- Escala de Hitos Motores de la OMS (WHO MM).
- P/ PACIENTES NO DEAMBULADORES: escala RULM(en mayores de 30 meses).
- P/ PACIENTES DEAMBULADORES: test de caminata de los 6 minutos (6MWT).

Evaluación de calidad de vida percibida:

Deberá generarse una descripción y evolución de la calidad de vida según herramientas validadas. Se sugiere la encuesta PedQL, con medición basal y mediciones secuenciales cada 6 meses.

6. CRITERIOS PARA INDICAR LA SUSPENSIÓN DE COBERTURA DE NUSINERSEN

6.1 CRITERIOS GENERALES

- Trastornos de sangrado no tratados o cualquier otra condición existente que impida una administración intratecal.

- 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.
- El desarrollo de circunstancias imprevistas adicionales o empeoramiento del estado clínico, puede requerir una discusión con los padres para interrumpir el tratamiento con nusinersen.
- Incumplimiento por parte del equipo tratante en el envío de la información clínica requerida para monitorear la evolución del paciente a través del Registro Único de Cobertura AME.

6.2 CRITERIOS ESPECÍFICOS

- Pacientes que presenten 'falta de respuesta' o 'fracaso terapéutico' como resultado del tratamiento con nusinersen, de acuerdo a las siguientes definiciones:

AME I:

- pacientes que progresen a requerimiento de ventilación no invasiva (VNI) \geq 16hs.
- si no hay estabilización en las mediciones o mejora examen neurológico infantil de Hammersmith (HINE) o CHOP INTEND) o mejoría de requerimiento de VNI.
- el tratamiento deberá evaluarse inicialmente luego de la 5ª dosis (6 meses de tratamiento) y luego con reevaluaciones cada 6 meses.

AME II:

- pacientes retrocedan en las mediciones de las escalas HFMSE y/o RULM y/o test 6 minutos (según el caso específico).
- el tratamiento deberá evaluarse inicialmente luego de la 5ª dosis (6 meses de tratamiento) y luego con reevaluaciones cada 6 meses.

Una vez comprobados de manera adecuada los criterios para determinar la no continuidad del tratamiento, el mismo no será reiniciado bajo las presentes pautas de cobertura.

NOTA: las definiciones de las presentes pautas de cobertura serán revisadas y ajustadas de manera periódica de acuerdo al surgimiento de nueva evidencia clínica proveniente de estudios científicos o sobre registros locales validados de seguimiento de pacientes.