

FICHA TÉCNICA

Título

NUSINERSEN

Patología

ATROFIA MEDULAR ESPINAL INFANTIL TIPO 1 (CIE 10: G12.0)

Tecnología

Nusinersen (previamente ISIS-SMNRx or ISIS 396443) SPINRAZA (NR)

Fecha de liberación

06/12/2016

Código interno: MDA002-20161206_PETS_ANMAT

Motivo de Consulta

Autorización para uso compasivo de Nusinersen.

Contexto clínico

Paciente de 7 meses de edad hospitalizado con diagnóstico de Atrofia Medular Espinal (AME) tipo 1.

Antecedentes: nacimiento por cesárea y posterior internación en neonatología por 4 días. Se constata hipotonía muscular a los tres meses de vida y se realiza test genético con diagnóstico de AME tipo 1.

Introducción

La atrofia muscular espinal es una enfermedad neuromuscular hereditaria caracterizada por la afectación de las células del asta anterior de la médula espinal (neuronas motoras), que cursa con debilidad proximal simétrica y atrofia progresiva de los grupos musculares. Presenta una incidencia mundial descrita entre 1/6.000 y 1/10.000 nacimientos y una tasa de portadores entre 1/35 y 1/50. Es un trastorno autosómico recesivo causado por la alteración (ausencia o mutación) en el gen Survival Motor Neuron 1 (SMN1), localizado en la región cromosómica 5q13. El locus AME está duplicado y en la parte más centromérica de este locus existe un gen homólogo conocido como Survival Motor Neuron 2 (SMN2). Mientras el gen SMN1 está siempre alterado en los pacientes y es considerado el determinante de la enfermedad, el gen SMN2 está siempre presente en número de 1 a 5 copias en los afectados. Cuantas más copias de SMN2

haya, en general será más benigno el fenotipo, por lo que se considera al gen SMN2 como un modificador fenotípico.

El gen SMN1 produce aproximadamente el 100% de un transcrito y consecuentemente su proteína, que son completos y funcionantes. Mientras que el gen SMN2 genera un 50% de transcritos que son completos y funcionantes, mientras el 50% restante no lo son. Esta disminución de la cantidad de proteína SMN en las neuronas motoras las hace más sensibles y proclives a su degeneración y muerte.

La AME se clasifica en cuatro grupos sobre la base de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución.

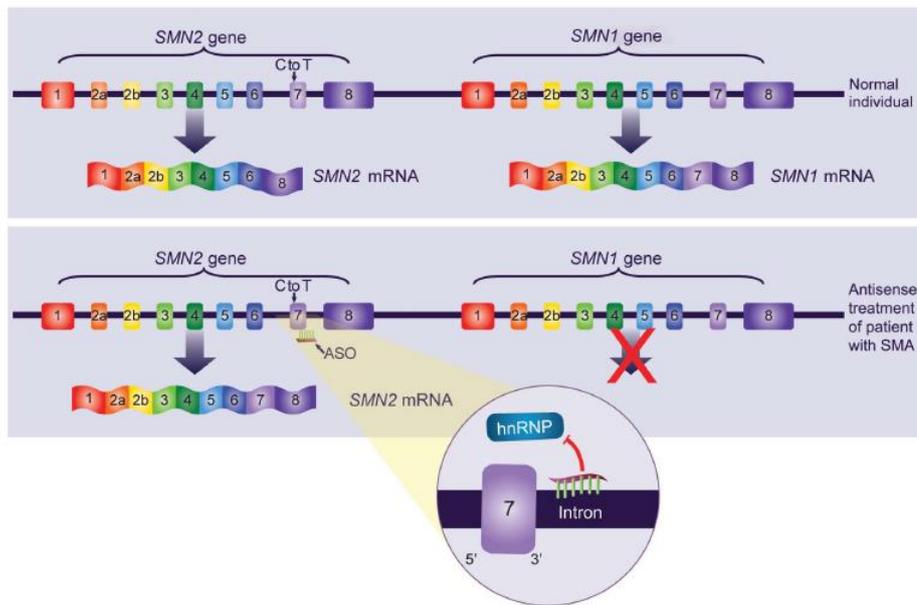
Tabla 1. Clasificación de los subtipos clínicos de atrofia muscular espinal según edad de inicio de síntomas y gravedad de evolución

Tipo	Inicio	Maxima habilidad	Fallecimiento
Tipo I Enfermedad de Werdnig-Hoffmann	< 6 meses	No logra sentarse	< 2 años
Tipo II Intermedio	7-18 meses	No logra caminar	> 2 años
Tipo III Enfermedad de Kugelberg-Welander	> 18 meses	Marcha autónoma	Adulto
Tipo IV	2ª - 3ª década	Marcha autónoma Vida adulta	Adulto

Tecnología

Nusinersen (ISIS-SMNRx o ISIS 396443) es un oligonucleótido antisentido actualmente en etapa de investigación clínica para la AME. Es un probable agente modificador de la enfermedad que está diseñado para alterar el empalme de ARN mensajero del gen SMN2 y aumentar la cantidad de proteína SMN funcional producida, compensando así el defecto genético en el gen SMN1, la ausencia de proteína SMN protectora y la consecuente atrofia muscular.

Figure 1 Mechanism of action of nusinersen



Nusinersen is a 2'-O-(2-methoxyethyl) modified ASO drug designed to target an hnRNP-A1/A2-dependent splicing silencer, ISS-N1, in intron 7 of the SMN2 pre-mRNA. Nusinersen displaces hnRNP proteins from the ISS-N1 site on the SMN2 pre-mRNA, facilitating accurate splicing of SMN2 transcripts (e.g., increasing the synthesis of transcripts containing exon 7) and resulting in increased production of full-length SMN protein. ASO = antisense oligonucleotide; hnRNP = heterogeneous nuclear ribonucleoprotein; ISS = intronic splicing silencer; mRNA = messenger RNA; SMA = spinal muscular atrophy; SMN = survival of motor neuron.

Se administra mediante punción lumbar e inyección intratecal en el líquido cefalorraquídeo, desde donde se distribuye a la médula espinal y el cerebro. Su vida media en líquido cefalorraquídeo es de 4 a 6 meses.

Objetivo o pregunta

Evaluar la eficacia y seguridad de Nusinersen en AME tipo 1.

Búsqueda bibliográfica

Palabras clave:

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras clave: nusinersen (sin límites)

Se exploraron las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane Library, Biblioteca Virtual en Salud, Biblioteca Central de Medicina (RIMA), Epistemonikos, Trip database, Lilacs, NICE, National Guidelines Clearinghouse, Scielo, Clinical Trials, Orphanet, y se realizó búsqueda manual.

Se encontraron 2 estudios publicados y resultados de análisis preliminares de investigaciones en curso publicadas por el sponsor.

Descripción y análisis de los estudios disponibles:

Los **estudios publicados** corresponden a un estudio Fase 1 que se realizó en 28 pacientes con diagnóstico de AME de 2 a 14 años de edad (15 AME tipo 2; 13 AME tipo 3).

En dichos participantes se administró Nusinersen vía intratecal en diferentes dosis (1, 3, 6 y 9 mg). El punto final clínico se evaluó con el score

Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE). Se realizó una medición basal, día 29, día 85 y a los 9 y 14 meses. HFMSE está constituida por 33 items con puntuación de 0 a 2 cada uno. La escala va de 0 a 66. A mayor puntuación, mejor performance muscular y movilidad.

También se estudió la farmacocinética de Nusinersen con dosajes en plasma.

Seis participantes fueron incluidos en los grupos de 1,3 y 6 mg; mientras que el grupo de 9 mg, incluyó 10 pacientes. Todos los participantes completaron el estudio y 24/28 ingresaron en el estudio de continuación, tipo "acceso expandido", denominado SHINE.

Resultados clínicos: Los grupos de 1,3 y 6 mg no presentaron cambios clínicos significativos al día 29, 85 ni a los 9-14 meses post tratamiento. El grupo de 9 mg demostró mejoría en HFMSE al día 85 (incremento medio 3.1 puntos o 17.6% de aumento; $p= 0.016$), 7/10 participantes (70%) presentaron un aumento de 3 a 7 puntos. Ningún participante de la rama de 9 mg empeoró (descendió) su score.

No se registraron eventos adversos (EA) severos. El 89% de los participantes reportaron EA, aunque la mayoría fueron leves; sólo 5 participantes presentaron EA moderados. Los más frecuentes fueron cefalea, cefalea post punción lumbar y dolor de espalda. Dos EA potencialmente relacionados con la droga en estudio, fueron una parestesia leve y un reporte de palpitaciones; ambos se resolvieron sin secuelas.

Los resultados de **investigaciones en curso** corresponden a dos estudios Fase 2: EMBRACE y NURTURE; y dos estudios Fase 3: CHERISH y ENDEAR. EMBRACE incluyó pacientes que por criterios de inclusión no pudieron ser incluidos en ENDEAR o CHERISH.

NURTURE es un estudio en curso con pacientes pre-sintomáticos con diagnóstico genético de AME, menores a 6 semanas de edad al ingreso. Un análisis intermedio demostró que los niños tratados por lo menos un año, lograron un desarrollo motor más compatible con el desarrollo normal esperado para la edad, en comparación con la historia natural de pacientes con AME tipo 1 no tratados.

CHERISH incluyó 126 pacientes con AME tipo 2, de 2 a 12 años de edad. El análisis intermedio del CHERISH demostró una diferencia en HFMSE entre la rama tratamiento (N=84) y placebo (N=42) de 5.9 puntos ($p < 0.001$) a los 15 meses. Dados los buenos resultados del análisis intermedio el estudio se interrumpió y los pacientes fueron invitados a participar en el estudio SHINE.

ENDEAR incluyó 122 pacientes con AME tipo 1.

SHINE constituye el estudio de seguimiento para los participantes de los estudios de investigación de Nusinersen.

Comentarios finales

Nusinersen constituye una tecnología sanitaria emergente y experimental para el tratamiento de la AME. La evidencia científica disponible informa eficacia para el tratamiento medido según la escala de HFMSE.

El estudio fase 1 publicado incluyó pacientes con AME tipo 2 y 3 pero no tipo 1. Los investigadores consideran que el aumento de 3 a 7 puntos en la escala en el 70% de los pacientes, es clínicamente relevante.

El estudio NURTURE obtuvo resultados satisfactorios en pacientes AME tipo 1 en un análisis de datos intermedio, donde demostró un desarrollo motor más compatible con un niño sano.

La dosis efectiva de tratamiento hasta ahora es de 9mg intratecal y con un efecto clínico y presencia en el LCR hasta 9 a 14 meses, post aplicación.

No se describen eventos adversos de importancia.

La información disponible proviene del laboratorio elaborador BIOGEN y IONIS.

Recomendaciones

El Nusinersen (SPINRAZA^{NR}) constituye un tratamiento experimental, destinado al uso compasivo, exclusivamente a los pocos pacientes con AME tipo 1, 2 ó 3. Debe controlarse su efectividad durante el tratamiento y la aparición de efectos adversos inmediatos y de largo plazo, antes de decidir una nueva aplicación.

No se encontró ningún agente terapéutico aprobado en las agencias más importantes, para el tratamiento de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Tizzano F. Atrofia muscular espinal infantil. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:125-30
2. Castiglioni C, Levican J, Rodillo E, Garmendia MA, Díaz A, Pizarro L, et al. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. *Revista médica de Chile* 2011; 139(2), 197-204.
3. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2016 Mar 8; 86(10):890-7
4. Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, et al. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol.* 2016 Jun;31(7):899-906.
5. Biogen and Ionis Pharmaceuticals Announce SPINRAZA (nusinersen) Meets Primary Endpoint at Interim Analysis of Phase 3 CHERISH Study in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. Disponible en: Media.biogen.com. <http://media.biogen.com/press-release/corporate/biogen-and-ionis-pharmaceuticals-announce-spinraza-nusinersen-meets-primary->
6. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA Type II and III. Disponible en: Columbiasma.org. <http://columbiasma.org/docs/cme-2010/Hammersmith%20Functional%20Motor%20Scale%20Expanded%20for%20SMA%20Type%20II%20and%20III%20-%20Score%20Sheet.pdf>

