

Adopción de los siguientes pasos para mejorar los resultados de los pacientes con AME:

- **Diagnóstico y tratamiento precoces**

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones.*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica.*
- *touchIME no avala los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de touchIME.*
- *touchIME no acepta responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones.*

Panel de expertos



Dra. Julie Parsons (Presidenta)

Catedrática de Pediatría Clínica y Neurología,
University of Colorado School of Medicine,
Aurora, CO (EE. UU.)



Prof. Eduardo Tizzano

Jefe de Pediatría y Director del Área de Genética Clínica y Molecular,
Hospital Vall d'Hebrón,
Barcelona (España)



Prof. Francesco Muntoni

Catedrático de Neurología Pediátrica y Asesor Honorífico en Neurología Pediátrica,
Instituto de Salud Infantil Great Ormond Street de la UCL,
Londres (Reino Unido)



Programa

¿Cuáles son las evidencias para iniciar un tratamiento temprano en pacientes con AME?

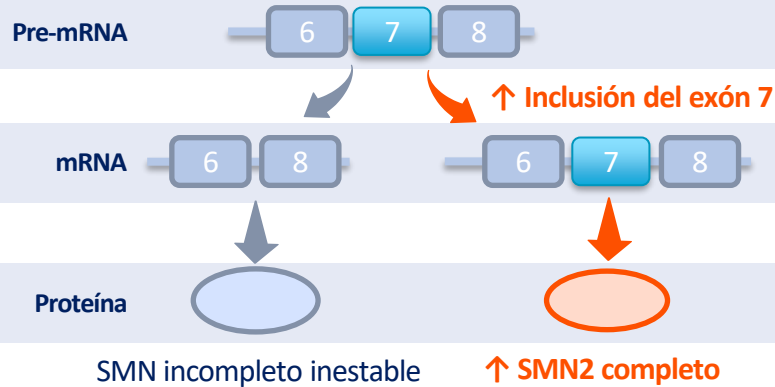
¿Cómo se puede diagnosticar la AME a la mayor brevedad posible?

¿Cuándo descubriremos nuevos biomarcadores para la AME?

Tratamientos disponibles para la AME y sus mecanismos de acción

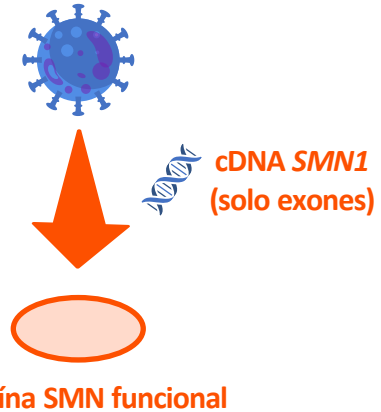
Nusinersen y risdiplam

Modificar el corte y empalme del pre-mRNA *SMN2* aumentando la proteína *SMN2* de longitud completa





Onasemnogene abeparvovec

Sustitución del gen *SMN1* mediante el vector de adenovirus AAV9-SMN



Tratamientos para la AME: Autorizaciones e indicaciones

Fármaco	Fecha de autorización e indicación	
	 FDA	 EMA
Nusinersen	2016 AME en pacientes pediátricos y adultos ¹	2017 Pacientes con AME 5q ²
Onasemnogene abeparvovec	2019 Pacientes <2 años con AME con mutaciones bialélicas en el gen <i>SMN1</i> ³	2020 Pacientes con AME 5q con una mutación bialélica en el gen <i>SMN1</i> y: <ul style="list-style-type: none"> • Un diagnóstico clínico de AME tipo 1 o • ≤3 copias del gen <i>SMN2</i>⁴
Risdiplam	2020 AME en pacientes de ≥2 meses ^{5,6}	2020 Solicitud de autorización de marketing aceptada ⁷

AME, atrofia muscular espinal; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. U.; SMN, supervivencia de las motoneuronas.

1. Nusinersen. Ficha técnica. Última revisión en junio de 2020; 2. Resumen de características del producto Nusinersen. Última actualización el 31 de enero de 2020;

3. Onasemnogene abeparvovec. Ficha técnica. Última revisión: mayo de 2019; 4. Onasemnogene abeparvovec. Resumen de características del producto. Última actualización el 6 de noviembre de 2020; 5. Comunicado de prensa de la FDA. Disponible en: www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy (último acceso el 25 de noviembre de 2020); 6. Ficha técnica de Risdiplam. Última revisión en agosto de 2020; 7. Anuncio de PTC. Disponible en: <https://ir.ptcbio.com/node/13116/pdf> (último acceso el 25 de noviembre de 2020).

Resumen de ensayos clínicos en AME

Ensayos esenciales para el registro

Fármaco	Ensayo	Diseño y pacientes del estudio
Nusinersen	ENDEAR ¹	<ul style="list-style-type: none">• Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo• De inicio infantil• AME tipo 1, N=121, edad ≤7 meses
	CHERISH ²	<ul style="list-style-type: none">• Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo• De inicio tardío• AME tipo 2/3, N=126, edad=2–9 años
Onasemnogene abeparvovec	START ⁴	<ul style="list-style-type: none">• Fase I, abierto, de búsqueda de dosis• AME tipo 1, N=15
	STRIVE ⁵	<ul style="list-style-type: none">• Fase III, abierto, con un solo grupo• AME tipo 1, N=22
Risdiplam	FIREFISH ⁷	<ul style="list-style-type: none">• Estudio fundamental de dos partes de fase II/III, abierto• AME tipo 1, N=62
	SUNFISH ⁸	<ul style="list-style-type: none">• Ensayo pivotal de fase II/III, de dos partes, doble ciego, controlado con placebo• AME tipo 2/3, N=231, edad=2–25 años

Estudios en niños presintomáticos

NURTURE³

- Fase II, abierto, con un solo grupo
- Lactantes con predisposición genética diagnosticada a desarrollar AME tipo 1/2
- N=25, edad ≤6 semanas

SPRINT⁶

- Fase III, abierto, con un solo grupo, multicéntrico
- AME tipo 1, N=30, edad ≤6 semanas

RAINBOWFISH (en fase de selección)⁹

- Abierto, con un solo grupo, multicéntrico
- AME tipo 1, edad ≤6 semanas

AME, atrofia muscular espinal.

1. Finkel RS, et al. *N Engl J Med*. 2017;377:1723–32; 2. Mercuri E, et al. *N Engl J Med*. 2018;378:625–35; 3. De Vivo DC, et al. *Neuromuscul Disord*. 2019;11:842–56;

4. Mendell JR, et al. *N Engl J Med*. 2017;377:1713–22; 5. NCT03306277; 6. NCT03505099; 7. NCT02913482; 8. NCT02908685; 9. NCT03779334.

Ensayos clínicos ordenados por sus identificadores en: ClinicalTrials.gov (último acceso el 25 de noviembre de 2020).

Resultados en niños con AME tratados con nusinersen en fase sintomática frente a los tratados en fase presintomática

ENDEAR: Tratamiento con nusinersen iniciado en fase asintomática¹



AME tipo 1
N=121
Edad ≤7 meses

Resultados

- El 51 % en el grupo de nusinersen frente al 0 % en el grupo de control **respondió bien en los hitos de desarrollo motor a los 9 meses**

En el grupo de nusinersen:

- El 22 % logró controlar la cabeza, el 10 % se daba la vuelta, el 8 % se podía sentar solo, el 1 % se podía poner en pie
- El 63% redujo el riesgo de mortalidad frente al grupo de control (HR, 0,37; 95 % IC, 0,18–0,77; P=0,004)

Al final del ensayo ENDEAR, 31 de los 80 (39 %) lactantes tratados con nusinersen con AME de inicio infantil murieron o requirieron ventilación permanente

NURTURE: Tratamiento con nusinersen iniciado en fase presintomática²



Lactantes con predisposición genética diagnosticada a desarrollar AME tipo 1 o 2
N=25, edad ≤ 6 semanas

Resultados

A los 2,9 años:

- El 100 % **no requirió ventilación permanente**
- El 100 % logró sentarse sin apoyo
- El 92 % logró caminar con ayuda
- El 88 % logró caminar solo

Resultados en niños con AME tratados con onasemnogene abeparvovec en fase sintomática frente a los tratados en fase presintomática

STR1VE-US: Onasemnogene abeparvovec iniciado en fase sintomática¹



AME tipo 1
N=22
Edad ≤6 meses



Estudio de
EE. UU.

Resultados (entre 19 pacientes que habían alcanzado, o habrían alcanzado, los 13,6 meses en la fecha límite para la inclusión de datos)

- **17 (89 %) pacientes** sobrevivían sin ventilación permanente frente al 25 % de supervivencia en la evolución natural sin tratamiento
- **5/6 (83 %) pacientes** ≥18 meses se sentaban solos durante ≥30 segundos
- La puntuación media inicial (rango) en CHOP-INTEND fue 32 (18–52) y aumentó en 6,9, 11,7 y 14,3 puntos en los meses 1, 3 y 5, respectivamente

SPR1NT: Tratamiento con onasemnogene abeparvovec iniciado en fase sintomática²



Edad ≤6 semanas

Dos copias de *SMN2*, n=14
Tres copias de *SMN2*, n=15

Resultados (datos provisionales a 31 de diciembre de 2019)

- Promedio de edad en la última visita de control: 11,2 meses (dos copias de *SMN2*) y 9,7 meses (tres copias de *SMN2*)
- **Todos los pacientes estaban vivos y ninguno requería ventilación en la última visita**

Entre los pacientes con dos copias de *SMN2*:

- 8/14 lactantes lograron sentarse solos en el intervalo de edad habitual
- 4/14 caminaron solos en el intervalo de edad normal
- Todos los pacientes lograron una puntuación CHOP-INTEND de ≥50 puntos

Entre los pacientes con tres copias de *SMN2*:

- 4/15 lograron ponerse de pie solos en el intervalo de referencia de la OMS; 3 de estos también lograron caminar solos

AME, atrofia muscular espinal; CHOP-INTEND, Prueba de trastornos neuromusculares en lactantes del Children's Hospital of Philadelphia; OMS, Organización Mundial de la Salud; SMN, supervivencia de motoneuronas.

1. Day JW, et al. Abstract 40. Presentado en: 2020 MDA Clinical & Scientific Conference (virtual); 2. Strauss KA, et al. *Neurology*. 2020;94(Supl. 15):2384.

Evidencias del retraso en el diagnóstico de la AME

Revisión bibliográfica exhaustiva en 2015¹



Estudios de AME publicados entre 2000–2014

	AME tipo		
	1	2	3
Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico (meses)	3,6	14,3	43,6
Media de edad en el momento del diagnóstico (meses)	6,3	20,7	50,3

Análisis de 2018 de la base de datos de Cure SMA²



Base de datos mundial de pacientes con AME, creada por por los propios pacientes



2010–2016



N=1966 pacientes
(n=1021 con AME tipo 1)

AME tipo 1	
Media de edad en el momento del diagnóstico (meses)	5,2

Estudio italiano de AME en 2020³



Italia



N=480 pacientes
(n=191 con AME tipo 1)

AME tipo 1	
Media de edad al inicio de los síntomas (meses)	2,75
Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico (meses)	1,94
Media de edad en el momento del diagnóstico (meses)	4,7

AME, atrofia muscular espinal.

1. Lin CW, et al. *Pediatr Neurol.* 2015;53:293–300; 2. Belter L, et al. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5:167–76; 3. Pera MC, et al. *PLoS One.* 2020;15:e0230677.

Cribado neonatal para la AME

NBS en los EE. UU.¹



33 estados realizan un cribado para AME actualmente



Al **68 %** de los recién nacidos se les realiza el cribado

Proyecto piloto alemán²



Alemania, Baviera y Renania del Norte-Westfalia



165 525 niños cribados
22 casos de AME identificados



Ene. 2018 – Feb. 2019



Tasa de incidencia de AME=1:7524

7/10 pacientes con dos o tres copias de *SMN2* recibieron tratamiento en fase presintomática y no mostraron debilidad muscular a la edad de entre 1 mes y 1 año

Estudio piloto de NBS en Bélgica³



Lanzamiento del nuevo programa de NBS en Bélgica



Para incluir a 17 000 recién nacidos/año

Se está ampliando la cobertura a todo el territorio del sur de Bélgica para cribar a **55 000 bebés/año**



Estudio piloto de tres años en un laboratorio de cribado neonatal belga



Método de NBS para detectar las eliminaciones homocigóticas del exón 7 en el gen *SMN1*

NBS en Australia⁴



Australia



- 103 903 lactantes cribados
- 10 casos de AME identificados
- 9/10 confirmados genéticamente
- 4/10 tenían signos clínicos de AME a las 4 semanas
- Mediana de tiempo para la implementación del plan de tratamiento = 26,5 días a partir del nacimiento



1 de agosto de 2018–31 de julio de 2019

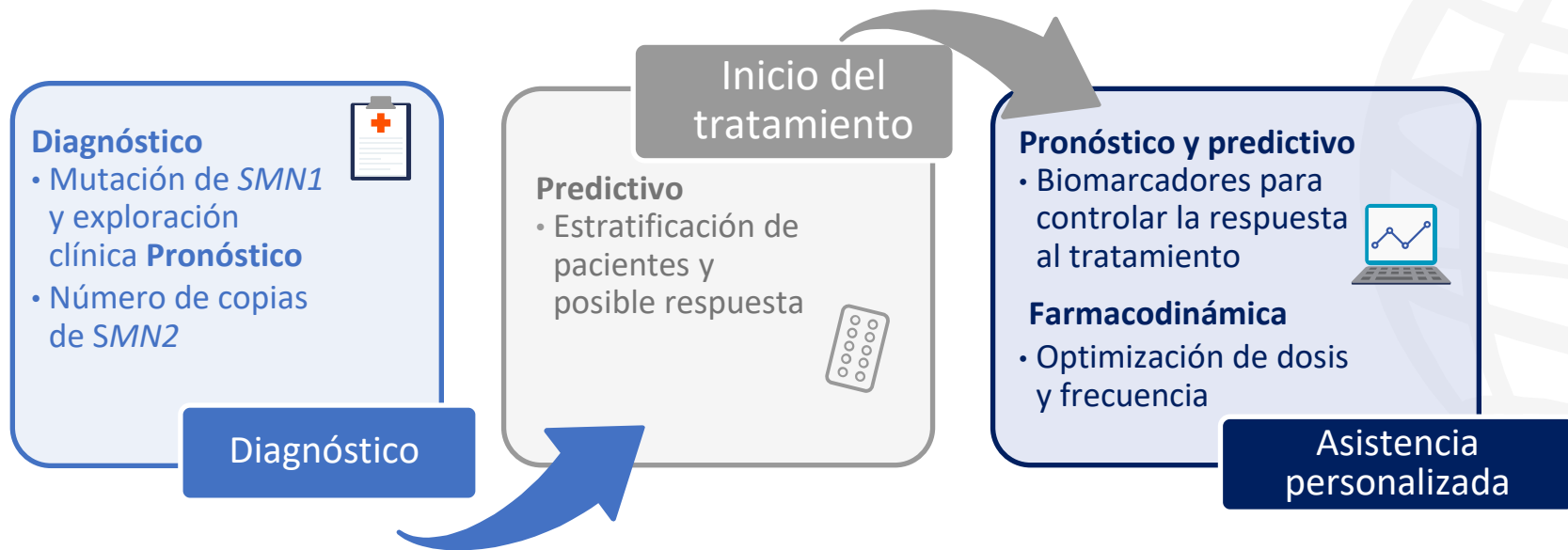
El objetivo de la European Alliance for Newborn Screening in SMA (AME) es que todos los países europeos realicen el cribado neonatal en 2025⁵

AME, atrofia muscular espinal; NBS, cribado neonatal; SMN, supervivencia de las motoneuronas.

1. CureSMA. Disponible en: www.curesma.org/newborn-screening-for-sma/ (último acceso el 25 de noviembre de 2020); 2. Vill K, et al. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6:503–15;

3. Boemer F, et al. *Neuromuscul Disord.* 2019;29:343–9; 3; 4. Kariyawasam D, et al. *Genet Med.* 2020;22:557–65; 5. SMA Europe. Disponible en: www.sma-europe.eu/opening-a-new-horizon-for-children-born-with-sma/ (último acceso el 25 de noviembre de 2020).

Posible papel de los biomarcadores en un enfoque personalizado para diagnosticar y tratar a pacientes con AME



Posibles biomarcadores en la AME

