

# 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?**

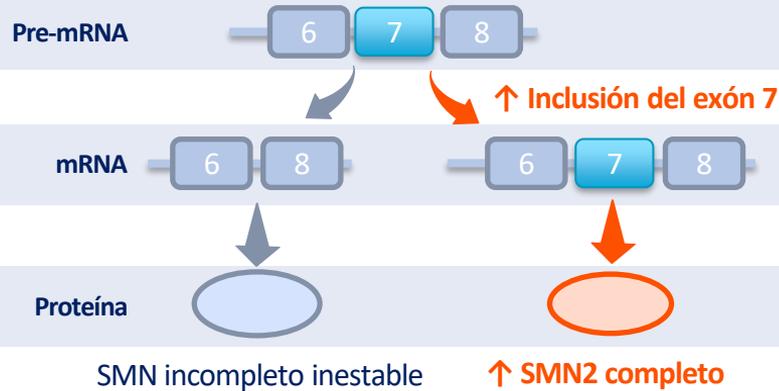
**¿Cómo se puede diagnosticar la AME a la mayor brevedad posible?**

**¿Cuándo descubriremos nuevos biomarcadores para la AME?**

# Tratamientos disponibles para la AME y sus mecanismos de acción

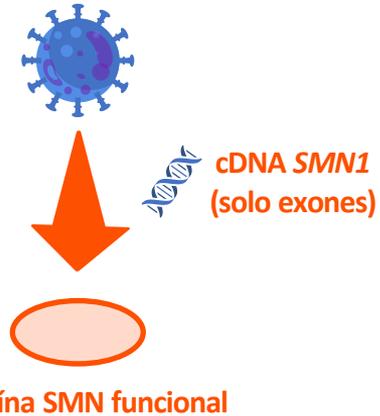
## Nusinersen y risdiplam

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

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

## Estudios en niños presintomáticos

### NURTURE<sup>3</sup>

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

### SPRINT<sup>6</sup>

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

### RAINBOWFISH (en fase de selección)<sup>9</sup>

- 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 asintomática<sup>1</sup>



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 presintomática<sup>2</sup>



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

## STRIVE-US: Onasemnogene abeparvovec iniciado en fase sintomática<sup>1</sup>



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 sintomática<sup>2</sup>



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 2015<sup>1</sup>



Estudios de AME publicados entre 2000–2014

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

## Análisis de 2018 de la base de datos de Cure SMA<sup>2</sup>



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)	<b>5,2</b>

## Estudio italiano de AME en 2020<sup>3</sup>



Italia



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

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

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.<sup>1</sup>



33 estados realizan un cribado para AME actualmente



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

## Proyecto piloto alemán<sup>2</sup>



**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 Bélgica<sup>3</sup>



**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 Australia<sup>4</sup>



**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

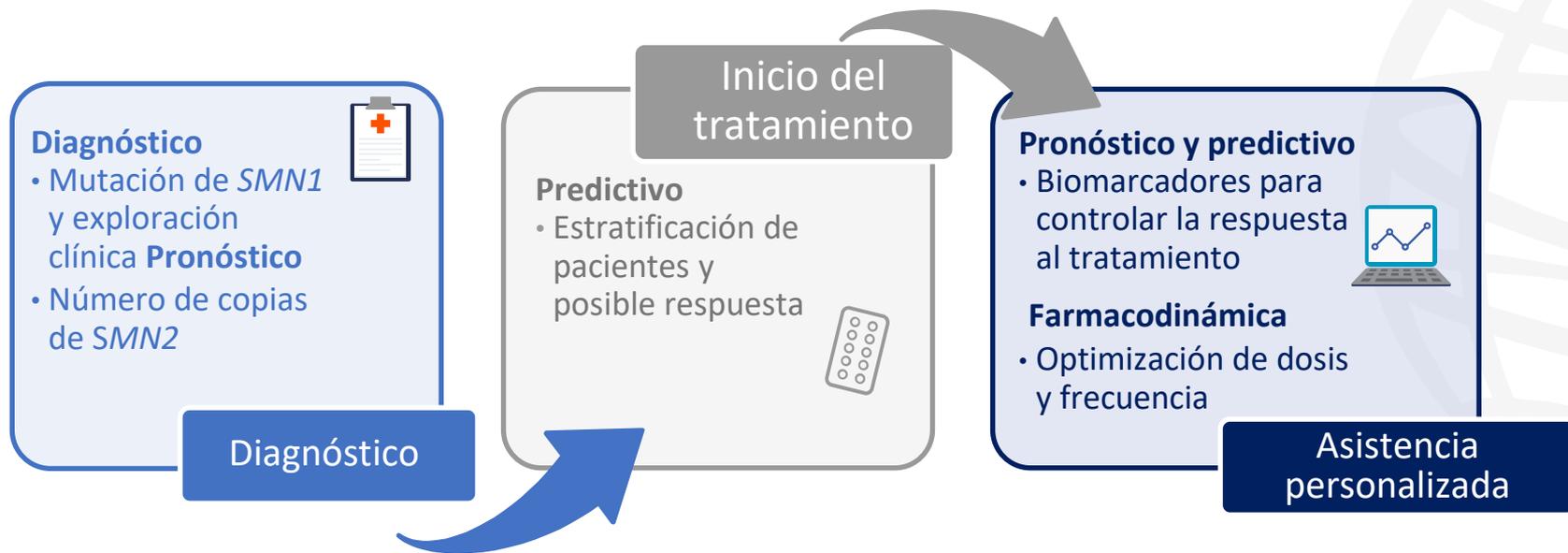
**El objetivo de la European Alliance for Newborn Screening in SMA (AME) es que todos los países europeos realicen el cribado neonatal en 2025<sup>5</sup>**

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

1. CureSMA. Disponible en: [www.curesma.org/newborn-screening-for-sma/](http://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/](http://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

