



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Informe

Número:

Referencia: EX-2023-40310983- -APN-DD#MS Anexo III

ANEXO III

Pautas para la inclusión en el tratamiento con Onasemnogén Abeparvovec 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 onasemnogén abeparvovec realizadas por médicos especialistas en neurología infantil, 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 Registro Único de Tecnologías Tuteladas de AME (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, efectos o reacciones adversas, interurrencias clínicas, cumplimiento con la administración de los medicamentos previo y posterior a la infusión, 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 (régimen inmunomodulador previo y posterior a la infusión, internación e infusión), 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.

2.1Criterios de diagnóstico clínico.

Pacientes con estudio genético que confirme el diagnóstico y que presenten las características clínicas de acuerdo a los criterios establecidos por *Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. Neurol Clin. 2015;33(4):831-846*

Tipos de AME (modificado Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. Neurol Clin. 2015;33(4):831-846)

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,	No sedestación A veces sostén cefálico	< 2 años	2

		fasciculaciones	Progresión rápida		
--	--	-----------------	-------------------	--	--

2.2 Criterios para el diagnóstico genético.

Requerimientos del test genético para confirmación de mutaciones bialélicas en el gen de la motoneurona de la supervivencia 1 (SMN1):

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 (deleción 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 deleción en el otro. Dicha deleción 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): 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 y riesgo de recurrencia del 25% en cada 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

- Documentación genética de la delección homocigota del gen 5q SMN1, mutación homocigota o heterocigota compuesta.
- Ser capaz de cumplir todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluyendo evaluaciones motoras y visitas (definidos en la carta de adhesión y consentimiento informado). Tanto el paciente como su/s padre/s y/o tutor /es deben presentar condiciones psicosociales de apoyo adecuadas para afrontar las características del tratamiento integrado: domicilio documentado con servicios básicos (agua y luz), acceso a terapia kinésica diaria y pediatra de cabecera cercano al domicilio, entre otros.

3.2 Criterios Específicos

3.2.1 AME 1

- Edad gestacional ≥ 37 semanas.
- Atrofia Muscular Espinal (AME) Tipo I con diagnóstico genético.
- Presencia de hasta dos (2) copias del gen SMN2.
- Hasta 9 meses inclusive de edad al momento de la prescripción
- Sin soporte ventilatorio o ventilación no invasiva (VNI) hasta seis (6) horas/día en ausencia de un evento agudo reversible.
- Alimentación oral exclusiva.
- Dosaje de anticuerpos anti-AAV9 con un título menor de 1:50 utilizando un método debidamente validado.

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

4.1 Criterios Generales

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

- Diagnóstico de AME Tipo 0, II, III y IV
- Estar participando en un ensayo clínico en curso para AME.
- Haber recibido otro tratamiento para AME, sea nusinersen o cualquier otro medicamento específico para la enfermedad.
- Presentar anomalías clínicamente significativas en alguno de los siguientes exámenes complementarios: (hemograma que incluya hemoglobina y plaquetas) o química clínica (función hepática, función renal) o electrocardiograma (ECG).
- Presentar infecciones activas agudas o crónicas no controladas.

4.2 Criterios Específicos

4.2.1 AME I:

- Pacientes mayores de 9 meses de edad al momento de la prescripción.
- Pacientes con soporte ventilatorio, o con ventilación no invasiva mayor a 6 hs. por día.
- Alimentación por sonda nasogástrica (SNG) o parenteral.
- Dosaje de anticuerpos anti-AAV9 con un título mayor de 1:50 utilizando un método debidamente validado.
- Padres o tutores legales no dispuestos a cumplir con las pautas estándar de atención (vacunas, tratamiento con corticoides sistémicos, apoyo nutricional, tratamiento kinésico, etc.)
- Presencia de una infección activa no tratada o tratada de manera inadecuada que requiere terapia antiviral o antimicrobiana sistémica.
- Situaciones clínicas muy avanzadas (pacientes con mínima actividad funcional, daño neurológico severo, necesidad

de asistencia para todas las actividades de la vida diaria, traqueostomía, alimentación por SNG, etc.) que a juicio clínico no sean reversibles ni se espere que puedan ser estabilizadas con el tratamiento. Esto puede ser objetivado por medio de las escalas de HFME

5. PAUTAS DE SEGUIMIENTO

Dadas las condiciones particulares del tratamiento con terapia génica, los pacientes tendrán que ser evaluados al momento de la presentación de la prescripción y durante un plazo mínimo de 6 años posterior a la administración del tratamiento con Zolgensma.

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 con los parámetros definidos por la CONAME.

5.1 Respuesta positiva al tratamiento:

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

- Aumento ≥ 2 puntos en la categoría de hitos motores de la capacidad de patear.
- Logro de la puntuación máxima en esa categoría (tocar los dedos de los pies).
- Aumento de 1 punto en la categoría de hitos motores del control de la cabeza, rodar, sentarse, gatear, pararse o caminar.

Se considerará como respuesta adicional al tratamiento 1 o más de los siguientes criterios de la escala CHOP INTEND (*Children Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*):

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

En relación con los resultados sobre la función ventilatoria, se considerará como respuesta al tratamiento para pacientes < 9 meses, la disminución del requerimiento de soporte ventilatorio.

5.1.2 Falta de respuesta al tratamiento:

En relación a los hitos motores: Empeoramiento se define de la siguiente manera:

- Pérdida de algún hito motor previamente adquirido. La pérdida deberá confirmarse con evaluaciones en dos ocasiones diferentes, separadas por un tiempo no menor a tres (3) semanas entre ellas.

En relación a la mecánica respiratoria: Empeoramiento se considera cualquiera de las siguientes situaciones (fuera de un evento agudo):

- Requerimiento de ventilación invasiva.

- Requerimiento de ventilación no invasiva en un paciente que previamente no la requería
- Requerimiento de ventilación no invasiva por más de 6 horas diarias en un paciente que previamente requería ventilación no invasiva por menos de 6 horas.

Variables a alcanzar por edad:

12 meses:

- Mantenimiento del estado y mecánica respiratoria basal.
- Mantenimiento de los hitos motores previamente adquiridos.

18 meses:

- CHOP INTEND > 40.
- Mantenimiento del estado y mecánica respiratoria basal.
- Mantenimiento de los hitos motores previamente adquiridos.

24 meses:

- Mantenimiento del estado y mecánica respiratoria basal.
- Mantenimiento de los hitos motores previamente adquiridos.
- Sentarse de manera independiente por al menos 30 segundos o rolar

36-48 meses:

- Mantenimiento del estado y mecánica respiratoria basal.
- Mantenimiento de los hitos motores previamente adquiridos.
- Sentarse de manera independiente por 30 segundos o más y rolar.

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.

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.