

CARTA DIRIGIDA AL MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO y BIENESTAR SOCIAL, REMITIDA POR GRUPO EXPERTOS EN ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES, DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA -SENEP).

Por la presente, los abajo firmantes, como expertos clínicos en la atrofia muscular espinal, queremos exponer nuestra preocupación y descontento con el papel al que se ha relegado a los clínicos en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con atrofia muscular espinal (AME):

1. Cuestiones de forma

- a. Protocolo fármaco-clínico e informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de nusinersen:
 - No ha sido actualizados desde 2017 pese a la abrumadora cantidad de evidencia científica acumulada desde entonces, y las reiteradas peticiones de pacientes y médicos involucrados en el seguimiento de pacientes con AME.
 - Los neuropediatras, neurólogos y rehabilitadores expertos en AME publicaron un documento de consenso de las recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de los pacientes con AME en España (<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.07.008>). Nos habría parecido positivo que dicho consenso se hubiera concretado en una actualización del protocolo.
 - Su interpretación e implementación es desigual en cada comunidad autónoma, con escasa participación de los clínicos en algunas de las tomas de decisiones, generando un acceso desigual a los tratamientos según el lugar de residencia.
- b. Informe de posicionamiento terapéutico de risdiplam:
 - Según consta en el documento, el grupo de expertos que ha colaborado en la elaboración del IPT ha sido: la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, María Josep Cabañas Poy del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Vall d'Hebrón y los Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Raras (no oncológicas) y Terapias Avanzadas.
 - Consideramos inadecuado el grado de participación que ha tenido el grupo de expertos clínicos en la ejecución del documento, ya que únicamente han tenido acceso (en un periodo de sólo 2 semanas) a ofrecer comentarios y recomendaciones al borrador del documento, pero no a la elaboración del documento final. Es importante destacar que el documento final contiene conceptos que no son respaldados por el grupo de expertos clínicos, y que no estaban incluidos en la versión

que ellos habían revisado. En la práctica supone una limitación grave al papel de dichos expertos en la elaboración del documento final, ya que no se les ha dado la oportunidad de rebatir con argumentos determinadas afirmaciones del texto final.

- La evidencia científica de la eficacia y seguridad de un fármaco no se modifica en función de su precio y, por lo tanto, hay que asegurarse de que las conclusiones sobre el balance beneficio/riesgo de un fármaco son independientes de su impacto presupuestario (que además es desconocido en el momento de la redacción del IPT). Esto, sin perjuicio de que el impacto presupuestario deba ser analizado y considerado cuidadosamente.

2. **Cuestiones de fondo:** La escasa participación de los clínicos en el proceso de toma de decisiones resulta en una inadecuada interpretación de las evidencias más recientes y, en consecuencia, en una inadecuada valoración de las prioridades y necesidades no cubiertas de los pacientes con AME. Por poner sólo algunos de los ejemplos más relevantes:

- a. Se deberían aumentar los esfuerzos en medidas que claramente han demostrado beneficio clínico, como el diagnóstico precoz de la enfermedad, mediante la implantación de cribado neonatal universal para AME, tanto por el mayor beneficio que obtienen los pacientes, como por favorecer un uso más eficiente de los tratamientos.
- b. Protocolo nusinersen: Un reciente consenso Delphi realizado entre neuropediatras, neurólogos y rehabilitadores en España (<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.07.008>), puso de manifiesto las limitaciones del protocolo actual y se realizaron propuestas de mejora. Las principales son:
 - Se exige en protocolo la medición de los resultados del tratamiento con escalas que no son válidas para una proporción considerable de los pacientes (pej. HFMSE para adultos non-sitter), y no se tienen en consideración otras escalas que sí serían adecuadas para estos pacientes (en el caso de adultos non-sitter, la EK2). De esta manera se limita la posibilidad de interpretar adecuadamente los resultados de los tratamientos.
 - No se hace mención alguna a la importancia del juicio clínico del médico tratante respecto a decisiones tan importantes como el inicio o discontinuación de tratamientos, impidiendo a éste desarrollar su trabajo con la autonomía que exige nuestra

profesión. El juicio clínico puede incluso cuantificarse de forma sencilla con escalas como la escala *clinical impression of change*.

- No se hace mención alguna a la importancia de tomar decisiones individualizadas, como sería deseable en un modelo de medicina centrada en el paciente.
- No se incorpora la perspectiva del paciente pese a que, de nuevo, existen herramientas como la *patients global impression of change*, que permiten cuantificar de forma sencilla la perspectiva del paciente.

c. En el IPT de risdiplam queremos destacar tres aspectos:

- Se señala “*En el caso de los pacientes con AME tipo 2 y tipo 3 no ambulantes, no se ha constatado un efecto beneficioso con relevancia clínica frente a placebo*”. Hay muchos argumentos que permiten rebatir esta conclusión (ver Anexo), pero el principal es que no se puede inferir la relevancia clínica de risdiplam en base al estudio SUNFISH, puesto que el estudio no tenía entre sus objetivos medir la relevancia clínica de las mejorías producidas por el tratamiento. A día de hoy la única forma posible de determinar si una mejoría es clínicamente relevante en un paciente concreto es, de nuevo, el juicio del clínico experto que trata al paciente, considera sus particularidades y los cambios que el paciente percibe, así como los resultados de las escalas de evaluación.
- No se le ha dado el peso necesario a la falta de alternativa terapéutica. Hay un grupo muy numeroso (posiblemente más del 50%) de pacientes en España con AME de inicio tardío que actualmente no están recibiendo ningún tratamiento modificador del curso, particularmente los pacientes con difícil acceso a punción lumbar. Risdiplam ha demostrado mejorías frente al placebo en pacientes con un perfil clínico similar al que actualmente se encuentra sin tratar en España, porque no tienen alternativa terapéutica válida.
- Pensamos que la actualización de este IPT (y de otros) debe estar supeditada a la publicación de nuevos datos procedentes de estudios bien diseñados y publicados en revistas con revisión por pares -especialmente de los ensayos pivotales o de otros ensayos clínicos, pero también de cohortes terapéuticas con tamaño muestral suficiente para extraer conclusiones respecto a la seguridad y eficacia en poblaciones no representadas en los ensayos clínicos.

Por todo ello solicitamos que se tomen en consideración los puntos anteriormente mencionados y que en sucesivas oportunidades se considere:

1. La participación de clínicos expertos en las decisiones terapéuticas del Ministerio (elaboración y redacción del IPT, elaboración de protocolos terapéuticos, etc...), con voz y voto ponderado respecto a los farmacéuticos y los expertos en el impacto presupuestario.
2. Que en los documentos resultantes que se publiquen, se explicita la opinión de los expertos clínicos en la enfermedad, y/o los votos particulares cuando exista falta de consenso sobre algún punto.
3. El reconocimiento explícito de que el juicio clínico del médico tratante es importante para la correcta aplicación de protocolos fármaco-clínicos, y que se creen mecanismos para resolver los casos en los que exista discrepancia entre el juicio clínico y los protocolos.

Fecha: 16 de mayo de 2022

Firmado:



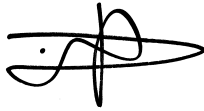
Samuel Ignacio Pascual Pascual



Francina Munell



Andrés Nacimiento



Jesús Eiris



Inmaculada Pitarch



Marcos Madruga Garrido



David Gómez Andrés

ANEXO

En los últimos 5 años, el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) ha avanzado significativamente gracias a la reciente aprobación de tres tratamientos modificadores de la enfermedad. El último tratamiento aprobado es risdiplam, una nanomolécula que aumenta la producción de proteína SMN modificando la transcripción del gen *SMN2* y que se administra por vía oral¹. En marzo 2021 la Agencia Europea del Medicamento (AEM) aprobó risdiplam para pacientes con AME tipo 1, 2 y 3, basándose en los resultados del ensayo abierto FIREFISH en AME tipo 1² y el ensayo pivotal SUNFISH en AME tipo 2³. Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó un informe de posicionamiento terapéutico sobre risdiplam⁴. Dicho documento, en cuya redacción no ha participado ningún clínico que atienda a pacientes con AME, señala que “en el caso de los pacientes con AME tipo 2 y tipo 3 no

ambulantes, no se ha constatado un efecto beneficioso con relevancia clínica frente a placebo”.

Esta sorprendente declaración, que contrasta con la aprobación por la AEM basada en un balance beneficio/riesgo favorable, parece tener su origen en una mala interpretación de lo que es un beneficio clínicamente relevante y cómo se mide. El tamaño muestral del estudio SUNFISH fue calculado para obtener un 80% de potencia con un nivel de significación bilateral del 5% para detectar una diferencia de tratamiento de 3 puntos en la escala *motor function measure 32* (MFM32), mientras que la mejoría obtenida tras un año de tratamiento con risdiplam frente a placebo fue más modesta, aunque estadísticamente significativa, de 1,55 puntos (IC 95% 0,30 – 2,81; p=0,0156)³. De esta manera, el estudio demostraba su objetivo primario, esto es, una mejoría estadísticamente significativa en la escala MFM32 en pacientes tratados con risdiplam. Consideramos que los autores del IPT se equivocan al confundir el método elegido en SUNFISH para calcular el tamaño muestral, con la relevancia clínica del beneficio que puede aportar risdiplam a los pacientes, puesto que determinar la relevancia clínica del cambio obtenido no era uno de los objetivos del estudio SUNFISH. En este sentido se deben considerar además varios aspectos:

- a. El objetivo de mejoría de 3 puntos se fijó en un momento en el que existía escasa información sobre la historia natural de la enfermedad en el tipo 2 y 3 (particularmente en el paciente adulto) y muy poca experiencia con la escala MFM32, que se había validado poco antes⁵. Así, en la misma publicación del SUNFISH los autores señalan que *“this change [3 points] represents gaining a new function or improvement in several functions at the item level and thus could be considered a marked improvement”* y reconocen que: *“selecting a single meaningful change threshold is challenging, and clinicians increasingly acknowledge that what constitutes a meaningful change is patient dependent”*.
- b. En esta línea: que se defina que una mejoría de 3 puntos es clínicamente relevante no significa, ni mucho menos, que mejorías inferiores no puedan ser clínicamente relevante. Para ello debería definirse la *minimal clinically important difference* (MCID)⁶ de MFM32, valor que hasta ahora se desconoce⁵.
- c. En enfermedades tan heterogéneas como la AME, la MCID debería estratificarse como mínimo por edad y por funcionalidad⁶. Por ejemplo, es posible que una diferencia de 1 punto en MFM32 sea clínicamente muy relevante en un paciente que no puede mantenerse sentado (*non-sitter*), y menos relevante en un paciente ambulante (*walker*), pero esto es algo que a día de hoy se desconoce.
- d. Aún asumiendo el falso paradigma de que 3 puntos fuera la MCID de MFM, el estudio SUNFISH demuestra que más pacientes tratados

mejoraron ≥ 3 puntos frente a los no tratados³, por lo que igualmente demostraría un beneficio clínicamente significativo frente al placebo.

- e. Hoy sabemos, en base a los resultados de nusinersen, que un año de tratamiento es insuficiente para detectar la mejoría máxima que obtienen los pacientes con AME tipo 2 y 3 tratados⁷. Así mismo, el deterioro en AME tipo 2 y 3 no tratados no se observa en periodos inferiores a los dos años⁸. Por ello, cualquier ensayo clínico con una duración inferior a los dos años proporciona una imagen incompleta del beneficio real que pueden obtener los pacientes con dicho tratamiento.
- f. La AME no sólo afecta a la función motora (que es lo que mide MFM32), si no que, en los fenotipos más graves (en parte incluidos en el estudio SUNFISH), afecta a la función bulbar y respiratoria. Por ello, es perfectamente factible que un paciente que no mejora en la función motora (porque ésta es mínima y no recuperable), sí lo haga en la función bulbar o respiratoria.
- g. En líneas generales, en una enfermedad neurodegenerativa como la AME, cualquier mejoría en un paciente (o la estabilización a largo plazo) debería considerarse clínicamente relevante⁹.

En definitiva, la AME es una enfermedad rara, compleja y muy heterogénea, en la que disponemos de limitados datos de historia natural y de la validación psicométrica de las escalas, especialmente en adultos. Por ello, es difícil interpretar qué cambio puede considerarse clínicamente relevante. Actualmente, la mejor forma de determinar si una mejoría es clínicamente relevante en un paciente concreto con AME es el juicio del clínico experto que trata al paciente, considera sus particularidades y los cambios que el paciente percibe, así como los resultados de las valoraciones que se realizan durante su seguimiento. En definitiva, y como hemos señalado en otras ocasiones^{9,10}, avanzar hacia una medicina centrada en el paciente que permita, dentro de un marco de seguimiento preestablecido (protocolo), individualizar los objetivos terapéuticos y la valoración de los riesgos de forma consensuada con el paciente.

Concluir del estudio SUNFISH que “*no se ha constatado un efecto beneficioso con relevancia clínica frente a placebo*” es un error conceptual que podría privar injustificadamente a muchos pacientes con AME de la única opción terapéutica disponible para ellos. Por los motivos arriba mencionados, actualmente en la AME la relevancia clínica de una mejoría sólo puede determinarse caso a caso en la práctica clínica. Además, una participación más activa de clínicos expertos en AME en la elaboración de los IPTs y protocolos ayudaría, en nuestra opinión, a mejorar el uso de nuevos tratamientos: maximizando sus beneficios y minimizando sus riesgos.

Referencias

1. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs*. 2020;80(17):1853–8, doi: 10.1007/s40265-020-01410-z.
2. Baranello G., Servais L., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Rose K., Vlodayets D., et al. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *AAN Annual Meeting*. 2020. p. 1172.
3. Mercuri E., Deconinck N., Mazzone ES., Nascimento A., Oskoui M., Saito K., et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *vol. 21*. vol. 21. 2022.
4. Ministerio De Sanidad Español. Informe de Posicionamiento Terapéutico de risdiplam (Evrysdi®) en atrofia muscular espinal. 2022.
5. Finkel R., Bertini E., Muntoni F., Mercuri E. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2015;25(7):593–602, doi: 10.1016/j.nmd.2015.04.009.
6. Vázquez-Costa JF., Hervás D. Minimal detectable change and minimal clinically important difference in spinal muscular atrophy patients. *European Journal of Neurology*. 2021;(February):1–2, doi: 10.1111/ene.14780.
7. Pane M., Coratti G., Pera MC., Sansone VA., Messina S., d'Amico A., et al. Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(3):404–9, doi: 10.1002/ACN3.51514.
8. Annoussamy M., Seferian AM., Daron A., Péréon Y., Cances C., Vuillerot C., et al. Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(2):359–73, doi: 10.1002/acn3.51281.
9. Pitarch Castellano I., Cabrera-Serrano M., Espinosa García S., Fernández-Ramos JA., García Campos Ó., Cattinari MG., et al. Consenso Delphi de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con atrofia muscular espinal en España (consenso RET-AME). *Neurología*. 2021;1(1):1–6, doi: 10.1016/j.nrl.2021.07.008.
10. Gómez-Andrés D., Martínez-Moreno M., Vázquez-Costa JF. Tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal 5q: hacia un nuevo protocolo. *Neurología*. 2020, doi: 10.1016/j.nrl.2020.10.003.