

## SPINRAZA® PARA LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL



En diciembre de 2016, la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana [ha autorizado el primer fármaco](#) para tratar a niños con «atrofia muscular espinal», una genopatía autosómica recesiva. La enfermedad solo se manifiesta cuando se heredan los dos alelos mutados (condición de homocigóticos). Casi indefectiblemente cuando un niño está afectado de «atrofia muscular espinal», los dos padres son portadores. Apenas un 2% de todos los casos se deben a mutaciones «de novo». Se estima que 1 persona de cada 40 son portadoras del gen mutado.

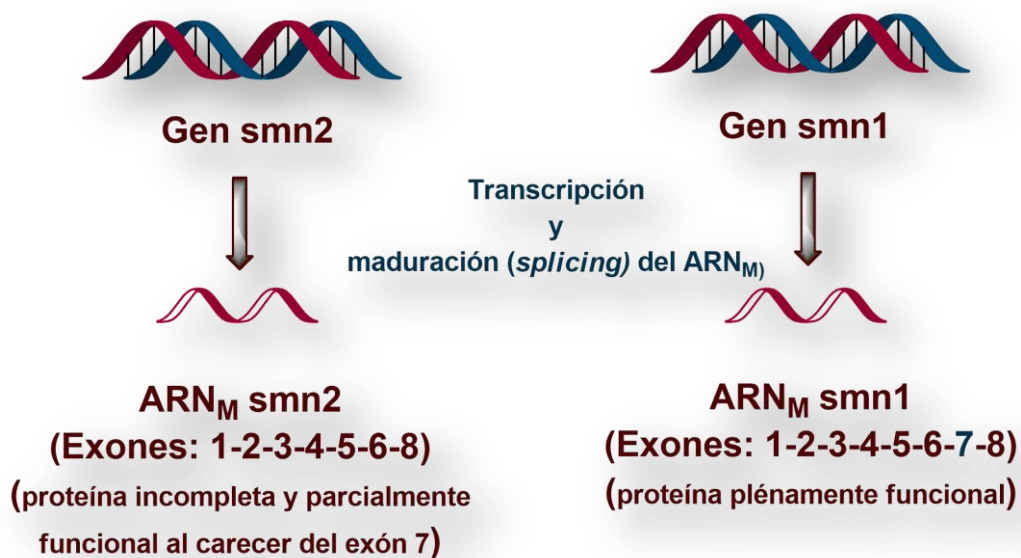


Imagen 1 (superior): se representan los genes que codifican las versiones, completa e incompleta, de la proteína *SMN* (*Survival Motor Neuron*), designadas como SMN1 (versión funcional de la proteína); y SMN2 (versión incompleta, inestable y parcialmente funcional). La diferencia entre ellas es la presencia o ausencia del exón 7 en el ARN mensajero maduro, una vez eliminados los *intrones* durante el proceso de *splicing*.

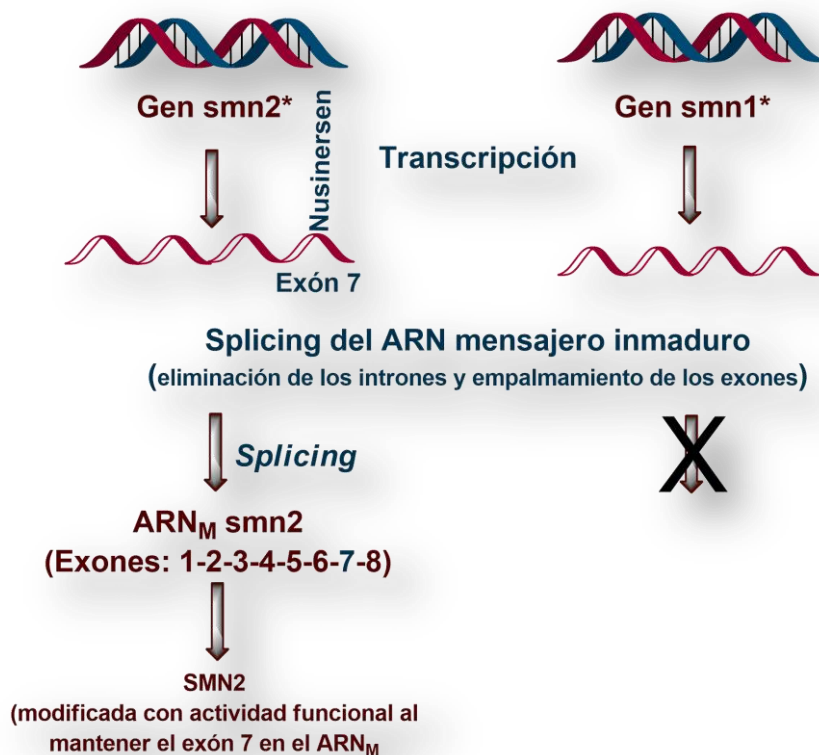


Imagen 2: mutación del gen (indicado en la figura mediante un asterisco). El «oligonucleótido anti-sentido» *Nusinersén* se une al exón 7 del ARN mensajero inmaduro (con *intrones* y exones) antes de su procesamiento (*splicing*). El exón 7 se conserva en el ARN mensajero que constituye el molde para para su traducción en la proteína SMN2. Se sintetiza así una cantidad de proteína suficiente para suplir, bien es verdad que parcialmente, la inhabilitación del gen mutado de la proteína SMN1.

El gen responsable de la «atrofia muscular espinal» se localizó en la región cromosómica 5q (brazo largo del cromosoma 5) en el año 1992; y tres años después, en 1995, el equipo de investigación dirigido por *Judith Melki* identificó la proteína codificada por dicho gen. La proteína fue designada como SMN, acrónimo en inglés de *Survival Motor Neuron* que, como se infiere de su denominación, es fundamental para

el correcto funcionamiento de las neuronas motoras y los músculos esqueléticos que inervan. Cada uno de los alelos del gen contiene la información para la síntesis de, al menos dos versiones de SMN: SMN1 y SMN2. Mientras SMN1 es una proteína plenamente funcional, el ARN mensajero de SMN2 (carente del exón 7) se traduce en una versión incompleta de la proteína. La función principal del «ARNm-SMN2» parece consistir en «modular» la expresión del gen que codifica SMN1.

La diferencia entre SMN1 y SMN2 radica en el exón 7, específicamente en el primer nucleótido, citosina en el gen que codifica SMN1; y timina en el gen que codifica SMN2. Tras el proceso de maduración (*splicing*), el ARNm del SMN1 contiene el exón 7, mientras el ARNm del SMN2 carece de dicho exón.

El gen que codifica la síntesis de SMN2, del que pueden existir varias copias, actúa como «modulador» de la expresión del gen para SMN1; y cuando éste (SMN1) ha sufrido una mutación, el número de copias que se fabrican de SMN2 determina la gravedad de la sintomatología de la «atrofia muscular espinal» (cuanto mayor número de copias del gen SMN2, menor gravedad). La proteína SMN2, aun cuando es solo parcialmente funcional, puede contribuir a suplir parcialmente la falta de la proteína completa, SMN1. El gen para SMN2 se puede considerar un «gen de respaldo» en caso de deficiente síntesis de la proteína funcional codificada por el gen para SMN1.

Con la descripción de «atrofia muscular espinal» se engloban un conjunto de distintas genopatías musculares que, en conjunto representan la segunda causa de enfermedad neuromuscular solo por detrás de la [«distrofia muscular de Duchenne»](#). La prevalencia de la «atrofia muscular espinal» es de 4 casos por cada 100.000 nacimientos. La «atrofia muscular espinal» se clasifica en cinco tipos.

La «atrofia muscular espinal tipo 1», también denominada «enfermedad de Werdnig-Hoffmann», debuta alrededor de los 6 meses de edad, con hipotonía, *fasciculaciones*,

temblores, dificultad de deglutir y respirar. Los niños afectados no llegan a gatear, sentarse o permanecer erguidos. Tristemente suelen fallecer antes de su segundo aniversario.

La «atrofia muscular espinal tipo 2» (forma intermedia) debuta entre los 6 y los 18 meses de edad. Los niños pueden sentarse por sí mismos, pero no mantenerse en pie sin ayuda. Las infecciones respiratorias son frecuentes, y su expectativa vital no suele ir más allá de la adolescencia.

La «atrofia muscular espinal tipo 3», o «enfermedad de Kugelberg-Welander» debuta entre los 2 y los 17 años. Se manifiesta con una marcha anormal, dificultad para correr, levantarse de una silla, y temblor fino de los dedos. Además padecen escoliosis (al igual que los niños con el «tipo 1») y contracturas debidas a acortamiento de músculos o tendones peri-articulares. La frecuencia de infecciones respiratorias es alta, superior al promedio de sus grupos de edad y sexo. Aun cuando su morbilidad es elevada, su mortalidad general es similar al conjunto de la población.

La «atrofia espinal congénita con artrogriposis» es una forma muy infrecuente. Las manifestaciones clínicas incluyen contracturas graves, escoliosis, deformidad del tórax, mandíbulas muy poco desarrolladas, *ptosis parpebral*; así como frecuentes infecciones respiratorias.

La «atrofia muscular espino-bulbar progresiva», o «enfermedad de Kennedy», puede aparecer desde los 15 años aproximadamente hasta la sexta década de la vida. Debuta con una progresiva debilidad de los músculos de la cara, mandíbula y lengua, con su trasunto en problemas de masticación, deglución y dicción. La progresión de la atrofia da lugar a *fasciculaciones*. Se producen alteraciones sensoriales en manos y pies desencadenadas por neuropatía sensorial (degeneración nerviosa sensorial).

*Nusinersén (Spinraza®)* es un «oligonucleótido anti-sentido» que se asocia con el cromosoma 5q que contiene la información para la síntesis de la proteína SMN (acrónimo de *Survival Motor Neuron*).

El fármaco, denominado *Spinraza®*, tendrá un coste económico que lo situará entre los más caros de todos los medicamentos comercializados. El laboratorio comercializador, *Biogen*, que adquirió los derechos de *Ionis Pharmaceuticals*, declaró que el precio tarifado será de \$125,000 (ciento veinticinco mil dólares). Esto significa que el primer año de tratamiento (5 o 6 dosis) costará entre \$625,000 y \$750,000; y los años siguientes \$375,000 para cubrir tres dosis anuales. Los pacientes con «atrofia muscular espinal» precisarán tratamiento con *Spinraza®* durante el resto de su vida.

El elevado, a veces disparatado coste de algunos medicamentos, es un [asunto de creciente preocupación en Estados Unidos](#) (donde existe libertad de precios). El nuevo Presidente, *Donald J. Trump*, se ha postulado contrario a la total libertad de precios de los fármacos. Unas declaraciones del entonces candidato, hoy Presidente electo, a la revista de divulgación *Time* hizo caer el valor de las acciones de las compañías biotecnológicas un 3%. Las grandes multinacionales farmacéuticas se debaten entre planificar estrategias para limitar el precio de los nuevos fármacos, y la creación de «grupos de presión» (*lobbies*) para influir en la toma de decisiones de la nueva Administración Republicana.

El coste del tratamiento puede llevar a las Compañías Aseguradoras a excluir a grupos de pacientes, entre ellos los lactantes, justamente los que podrían obtener mayor beneficio con el nuevo fármaco.

El precio de *Spinraza®* es comparable al otros medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras. Un portavoz de la empresa comercializadora, *Biogen*, ha declarado que el precio del fármaco se ha decidido teniendo en cuenta varios factores, incluyendo

el coste para los sistemas de salud, el valor clínico para los pacientes y la aceptación *a priori* por parte de las Compañías Aseguradoras. *Biogen* prevé medidas para que ningún paciente se quede sin tratamiento por problemas financieros. Al igual que sucede con otros tratamientos muy costosos, el laboratorio ha creado un programa para ayudar a las familias al objeto de que puedan lograr la aprobación de los tratamientos por sus compañías aseguradoras.

*Kenneth Hobby*, presidente de [Cure SMA](#), un grupo que apoyó con \$500,000 las primeras fases de la investigación pre-clínica que condujo a *Spinraza*®, ha declarado que lo más importante no es el precio de comercialización del nuevo fármaco sino su correcta prescripción.

El número de niños que nacen en Estados Unidos con atrofia espinal ronda los 400 cada año, existiendo en la actualidad alrededor de diez mil con esta enfermedad, en sus distintas variantes. La página *web* española de la «Fundación de Atrofia Muscular Espinal» ([www.funame.net](http://www.funame.net)) es de gran ayuda a familiares y profesionales.

Como se ha escrito en los primeros párrafos de este texto, la base bioquímica de esta enfermedad es la ausencia o deficiencia de una proteína de las neuronas motoras. La deficiente inervación de los músculos conduce a su atrofia. *Spinraza*® opera con la tecnología del «ARN anti-sentido». Consigue que se realice una especie de *backup* genético, sintetizándose la proteína correcta a partir de un gen que normalmente codifica una proteína incompleta, a la vez que bloquea la traducción del ARN transcrito a partir del gen mutado.

*Spinraza*® (*Nusinersén*) es el segundo medicamento desarrollado con la biotecnología del «ARN anti-sentido» que ha sido autorizado por la [Food and Drug Administration](#) (FDA) norteamericana. El primer «oligonucleótido anti-sentido» aprobado fue

*Vitravene*® ([Fomivirsén](#)) para el tratamiento de la retinitis por [citomegalovirus en pacientes con SIDA](#), administrado vía *intravítrea*.

La *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana exigió al fabricante la realización de un estudio clínico que involucró a 82 pacientes; de éstos, 40 fueron tratados con *Nusinersén* (*Spiranza*®), y los 42 restantes con placebo (solución salina fisiológica). Todos los participantes recibían inyecciones *intra-raquídeas*, situando el medicamento o el placebo en el líquido céfalo-raquídeo. Pronto los niños tratados con *Nusinersén* (*Spinraza*®) adquirieron habilidades (gatear, sentarse, mantenerse erguidos) que habían perdido tras haberlas adquirido antes de que debutase la enfermedad. Estas mejoras no se observaron en ninguno de los niños del grupo placebo.

Se realizaron estudios adicionales (abiertos y no-controlados) en pacientes sintomáticos de un amplio rango de edades, de 30 días a 15 años en el momento de la primera dosis; así como en pacientes pre-sintomáticos con edades comprendidas entre los 8 y los 42 días de vida en el momento de la primera dosis. En estos estudios no existía grupo control, siendo por lo tanto muy difícil llevar a cabo una evaluación objetiva de los resultados. No obstante, los hallazgos fueron concordantes con los observados en el estudio clínico controlado.

Los efectos adversos más comunes notificados durante los ensayos clínicos fueron infección del tracto respiratorio, atelectasia y estreñimiento. Es necesario llevar a cabo recuentos de plaquetas (riesgo de trombocitopenia) y determinaciones de función renal (riesgo de *glomerulonefritis*). Durante los estudios en animales experimentales se ha observado algún caso de *neurotoxicidad*.

*Spinraza*® ha recibido la consideración de medicamento huérfano ([Orphan Drug Designation](#)), y se ha autorizado siguiendo dos vías aprobación acelerada, [Fast Track Designation](#), y [Priority Review](#).

*Spinraza*® ha sido incluido en el [Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher](#), un programa de incentiación para la investigación de nuevos fármacos dirigidos a enfermedades pediátricas muy infrecuentes. De hecho, *Spinraza*® es el octavo medicamento de este programa.

Zaragoza, a 11 de enero de 2017

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza