

42° Congreso Argentino de Pediatría

AME: Diagnóstico Temprano Para un Futuro Mejor

Dr. Javier, Muntadas
Neurólogo infantil

Jefe de la Sección de patologías Neuromusculares del Hospital Italiano de la Ciudad de Buenos Aires (HIBA)



Conflictos de Interés



He colaborado con las empresas Astellas Pharma, Biogen, Gador, Novartis, PTC, Roche, Sanofi, Sarepta.



Se obtuvo permiso de los padres para el uso de fotografías y videos para actividades de Educación Médica.



Por favor no tomar fotos ni videos durante esta actividad.



Las opiniones expresadas en la presentación **no son necesariamente las del Laboratorio Novartis.**



Toda la información, documentación y publicaciones aquí incluidas cuentan con referencias suficientes, en caso de que por omisión involuntaria no estén escritas, las puedo poner a su disposición.

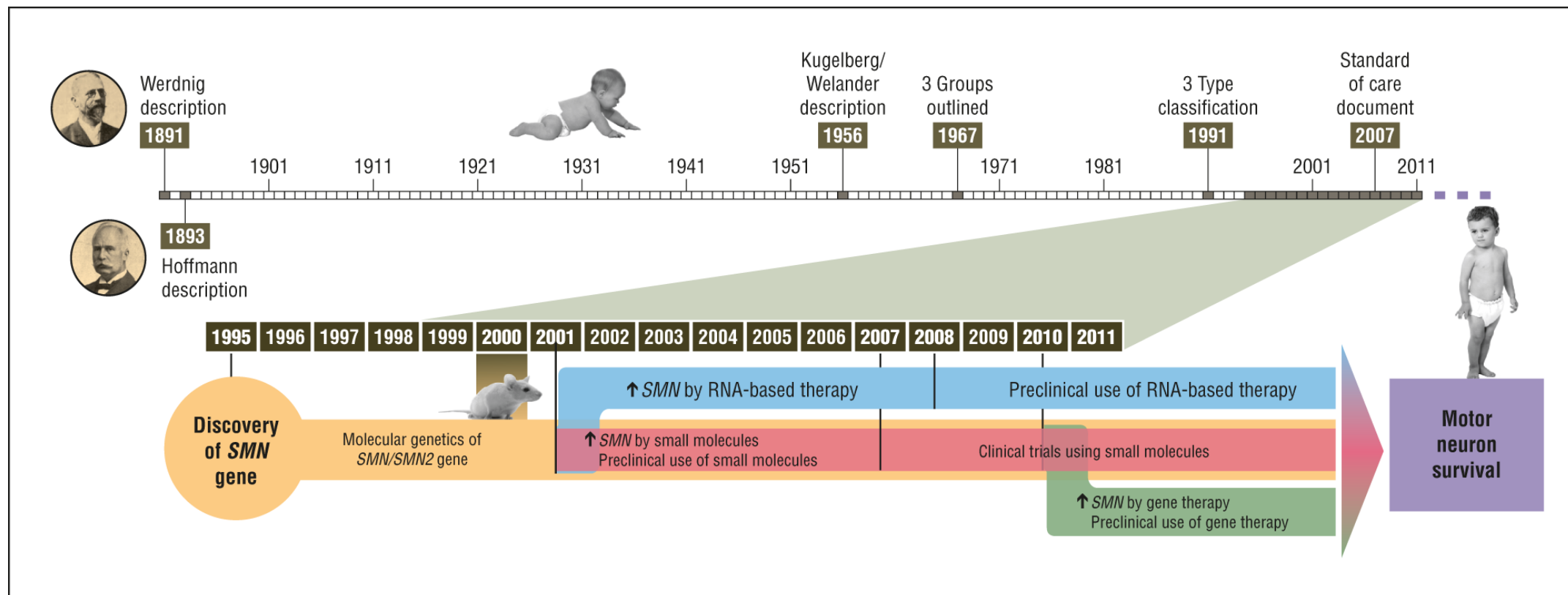


URGENCIA SILENCIOSA EN EL CONSULTORIO: EL LACTANTE HIPOTÓNICO



Sociedad Argentina
de Pediatría

42° Congreso Argentino
de Pediatría



Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. Arch Neurol. 2011 Aug;68(8):979-84. doi: 10.1001/archneurol.2011.74. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21482919



Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC Buenos Aires - Argentina
Tel. +54 (11) 4703-7000 / 0800-777-1111

Contenido para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.

Para acceder a la
información del
producto escanee el
código QR o solicítelo
al 0 800 777 1111



zolgensma®
(onasemnogén
abeparvovéc)



El Tiempo son Motoneuronas.....

Molecular Neurobiology (2018) 55:6307–6318
<https://doi.org/10.1007/s12035-017-0831-9>



CrossMark

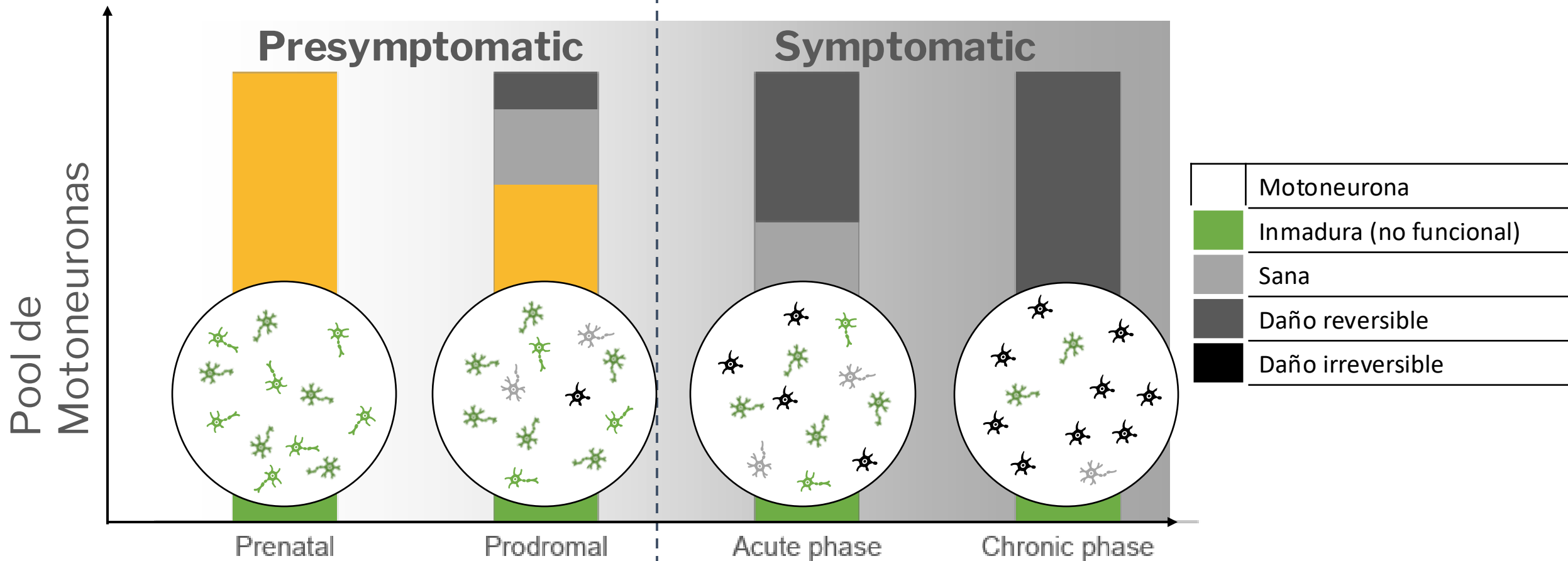
Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy

Alessandra Govoni¹  • Delia Gagliardi¹ • Giacomo P. Comi¹ • Stefania Corti¹

Received: 26 June 2017 / Accepted: 8 December 2017 / Published online: 2 January 2018
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2017



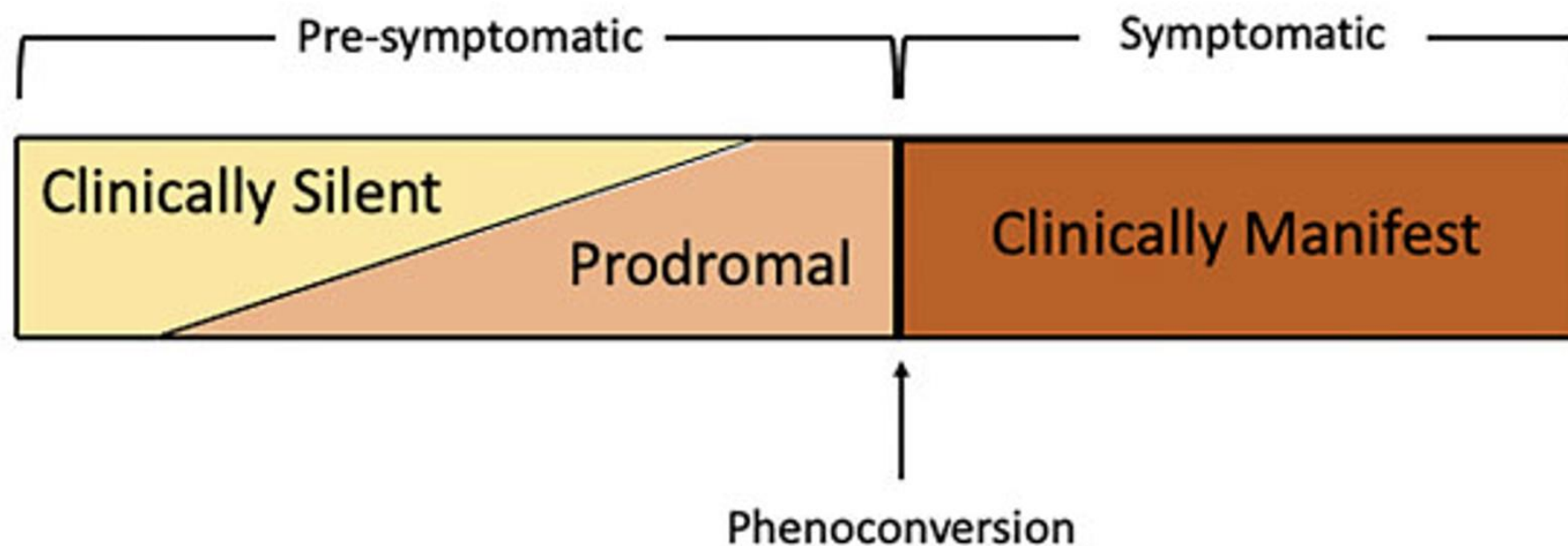
El pool de motoneuronas cambian con la evolución de la enfermedad



- Finkel RS, Benatar M. Brain. 2022 Apr 16.



Presintomáticos..... un cambio REAL



Richard S Finkel, Michael Benatar, Pre-symptomatic spinal muscular atrophy: a proposed nosology, *Brain*, Volume 145, Issue 7, July 2022, Pages 2247–2249, <https://doi.org/10.1093/brain>



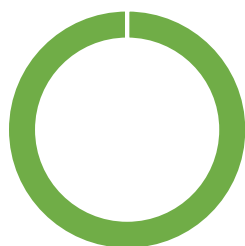
Estudios en Pacientes Presintomáticos

Limitaciones de los estudios	- Cohortes pequeñas (< 30 participantes) - Sin procedimiento simulado o placebo			
		NURTURE ¹	SPR1NT ²	RAINBOWFISH ³
Diferencias en los estudios	Criterios de Inclusión	CMAP $\geq$ 1mV 2 or 3 copias de <i>SMN2</i>	CMAP $\geq$ 2mV 2 or 3 copias de <i>SMN2</i>	1 día a 6 semanas Sin criterios neurofisiológicos
	Objetivo Primario	Tiempo a muerte o intervencion respiratoria	Sentarse de forma independiente durante $\geq$ 30 segundos hasta los 18 meses	Cantidad de pacientes con 2 copias de <i>SMN2</i> y CMAP $\geq$ 1.5 mV que se sientan sin soporte por $\geq$ 5 seg a los 12 meses
	Definición de logro de sentado	Sentado sin soporte $\geq$ 10 seg	Sentado sin soporte $\geq$ 30 seg	Sentado sin soporte $\geq$ 5 seg

CMAP, compound muscle action potential; SMN, survival of motor neuron.1. NCT02386553. 2. NCT03505099. 3. NCT03779334. Clinictrials.gov. Accessed May 2022.



Conclusiones de SPR1NT^{1,2}



El **100%** de los pacientes
estuvieron
vivos y libres de ventilación
permanente



El tratamiento presintomático
permitió el logro de hitos
motores apropiados para la
edad



Los pacientes no
requirieron soporte
respiratorio mecánico
de ningún tipo



Los pacientes no
requirieron soporte
mecánico de
alimentación de
ningún tipo

Los hallazgos de SPR1NT y la disponibilidad de tratamientos como el Onasemnogen Abeparvovec subrayan la urgencia de identificar a los niños en riesgo de AME mediante la pesquisa neonatal, seguido de una intervención oportuna^{1,2}

AE, adverse event; SMA, spinal muscular atrophy. 1. Strauss KA, et al. *Nat Med.* 2022; 28(7):1381–1389. 2. Strauss KA, et al. *Nat Med.* 2022; 28(7):1390–1397.

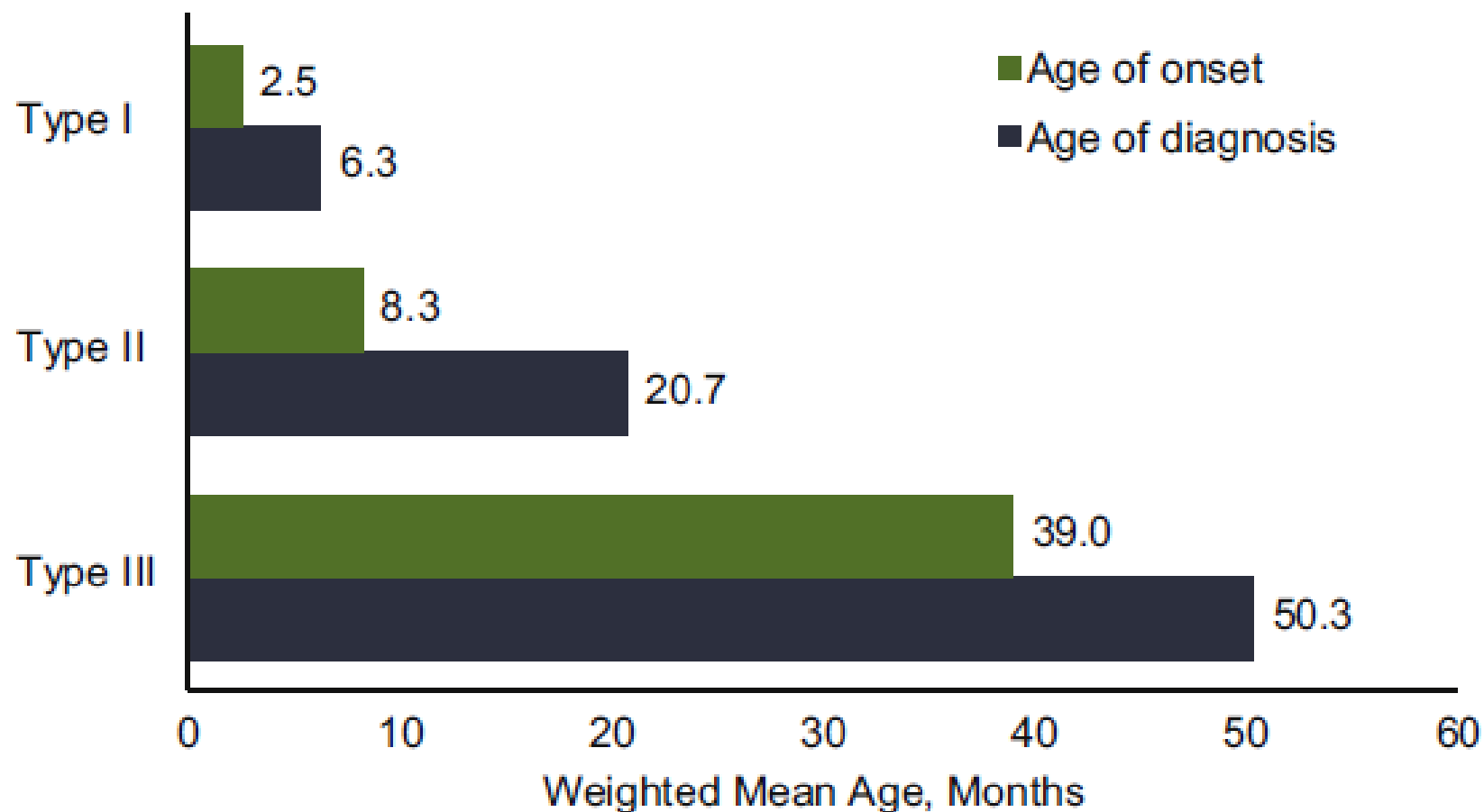


URGENCIA SILENCIOSA EN EL CONSULTORIO: EL LACTANTE HIPOTÓNICO



Sociedad Argentina
de Pediatría

42° Congreso Argentino
de Pediatría



Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. Author: Chia-Wei Lin, Stephanie J. Kalb, Wei-Shi Yeh.
Publication: Pediatric Neurology. Publisher: Elsevier. October 2015



Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC Buenos Aires - Argentina
Tel. +54 (11) 4703-7000 / 0800-777-1111

Contenido para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.

Para acceder a la
información del
producto escanee el
código QR o solicítelo
al 0 800 777 1111



zolgensma
(onasemnogén
abeparvovéc)



Original article

Arch Argent Pediatr 2023;121(2):e202102542

The difficult path to diagnosis of the patient with spinal muscular atrophy

Carla F. Bolaño Díaz^a, Mariel Morosini^b, Fernando Chloca^a, Lilia Mesa^a, Agustín Jáuregui^b,
Laura Pirra^a, Gabriel Vazquez^a, Daniel Flores^a, Alberto Dubrovsky^a

ABSTRACT

Introduction. News treatments, make early diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA) critical. The objective of this study is to analyze the different factors that influence delay in diagnosis.

Population and methods. Patients with a molecular diagnosis of types I, II, and III SMA were included. Several parameters were studied, such as age at onset of first sign, what sign it was, and the time from recognition of first sign to confirmed diagnosis. Neurologists specialized in SMA conducted interviews, supported by the review of medical records when deemed necessary.

Results. A total of 112 patients were interviewed. SMA I n = 40, SMA II n = 48, SMA III n = 24. The median age in months at the time of reporting the first sign was SMA I: 1.5 (R: 0–7), SMA II: 9 (R: 2–20), SMA III: 18 (R: 8–180). In all subtypes, first signs were identified by parents from 75% to 85% of the times. The median time from first sign to first medical consultation was less than a month in all 3 types. The median time in months, from first sign to confirmed molecular diagnosis in SMA I was: 2 (R: 0–11), in SMA II: 10 (R: 3–46), in SMA III: 31.5 (R: 4–288).

Conclusions. There is a significant delay in SMA diagnosis mainly related to the absence of clinical suspicion. The delay is shorter in SMA I and longer in SMA III. Other factors include deficiencies in the health care system.

Key words: spinal muscular atrophy; muscular hypotonia; neuromuscular diseases; late diagnosis; congenital genetic diseases.

- Mayor retraso de primera consulta a diagnóstico, que de primeras preocupaciones a primera consulta
- Falta de sospecha clínica de profesionales intervinientes
- Progresivo retraso diagnóstico de tipo I a tipo III
- Factores culturales: percepción de que todos los desórdenes motores son de origen ortopédico
- Recalcar importancia de trabajar hacia pesquisa neonatal



URGENCIA SILENCIOSA EN EL CONSULTORIO: EL LACTANTE HIPOTÓNICO



Sociedad Argentina
de Pediatría

42° Congreso Argentino
de Pediatría

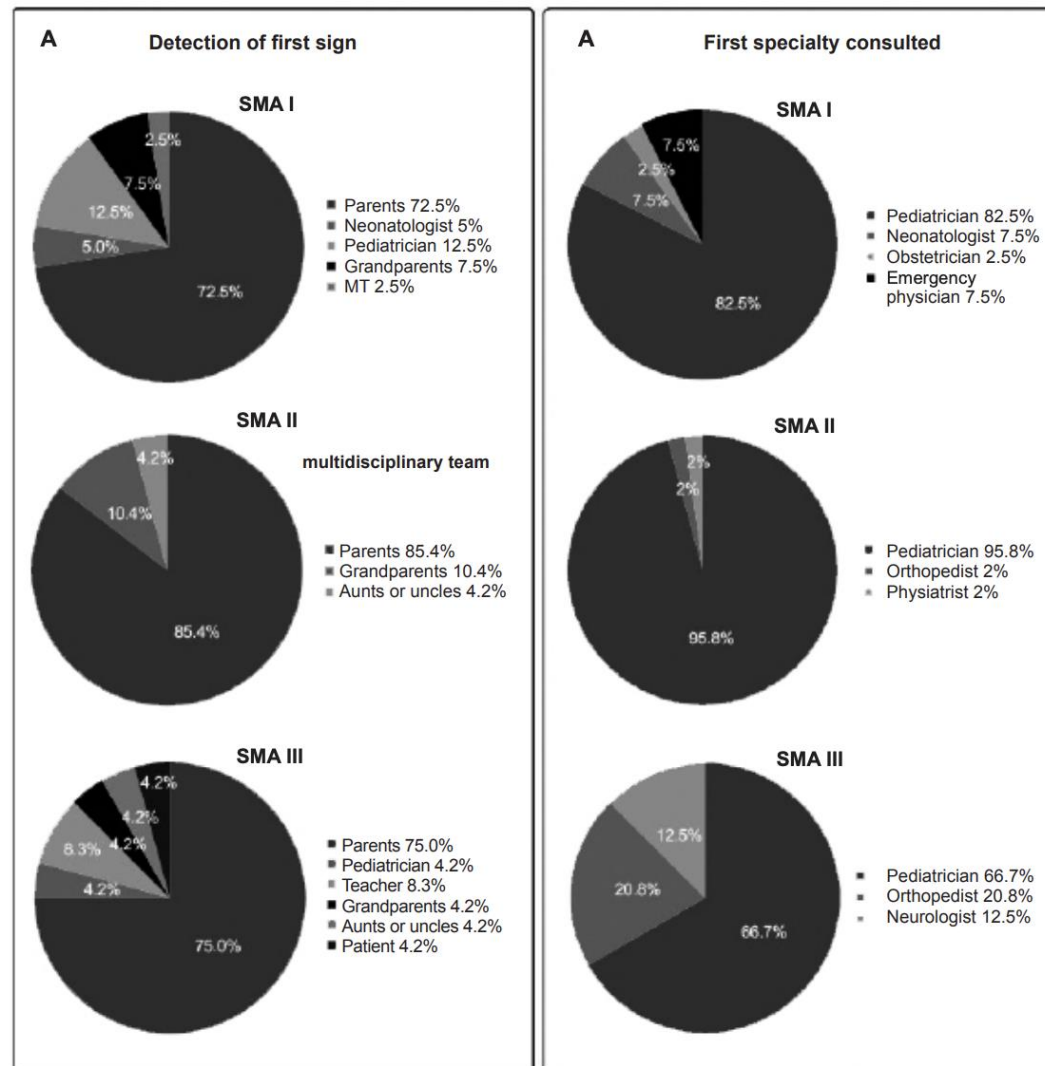


Bolaño Díaz CF, Morosini M, Chloca F, Mesa L, Jáuregui A, Pirra L, Vazquez G, Flores D, Dubrovsky A. The difficult path to diagnosis of the patient with spinal muscular atrophy. Arch Argent Pediatr. 2023 Apr 1;121(2):e202102542. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2021-02542.eng. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36287576.



Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC Buenos Aires - Argentina
Tel. +54 (11) 4703-7000 / 0800-777-1111

Contenido para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.



Para acceder a la
información del
producto escanee el
código QR o solicítelo
al 0 800 777 1111

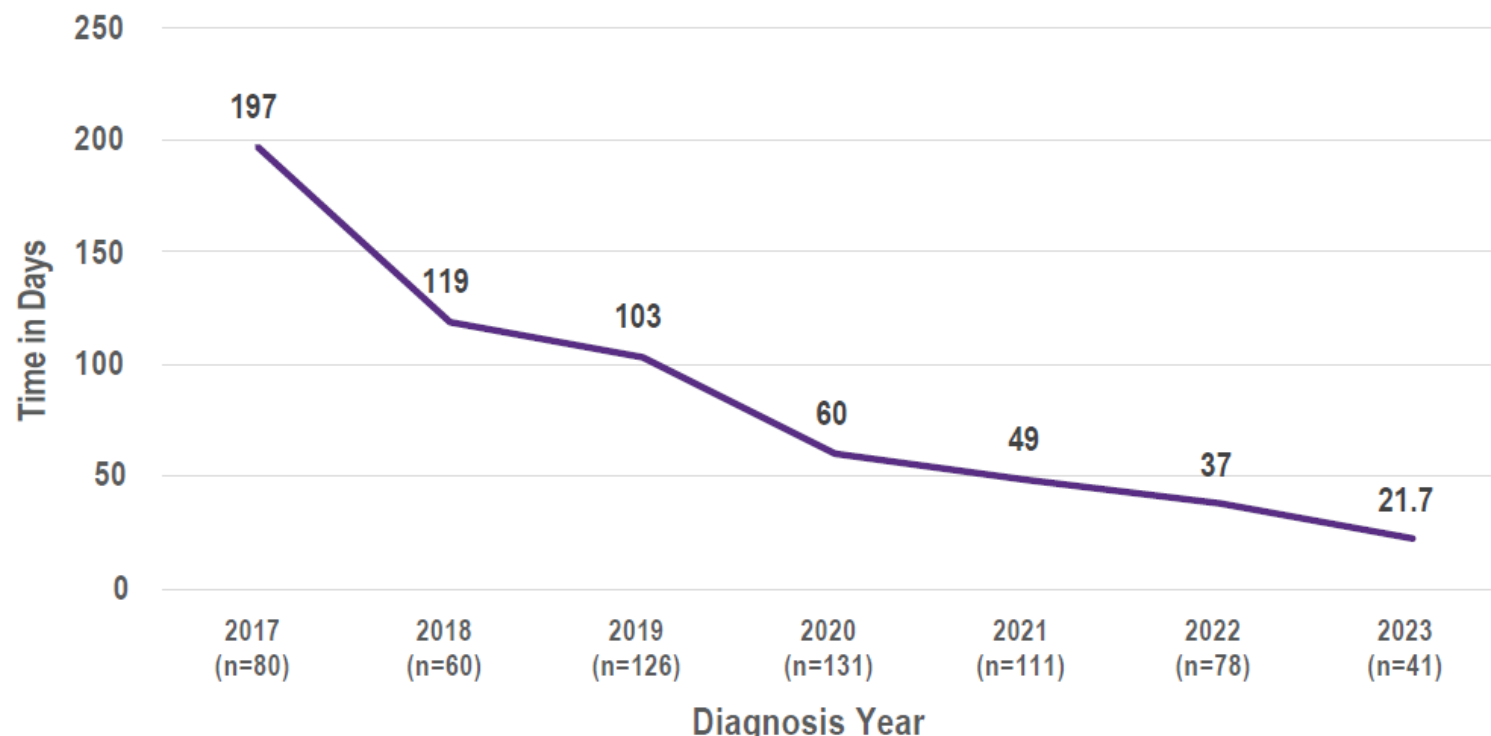


zolgensma®
(onasemnogén
abeparvovéc)



Reporte 2023 CureSMA

Average Time between Diagnosis and First SMA Treatment¹⁻³



https://www.curesma.org/wp-content/uploads/2024/06/9042024_State-of-SMA_vWeb.pdf

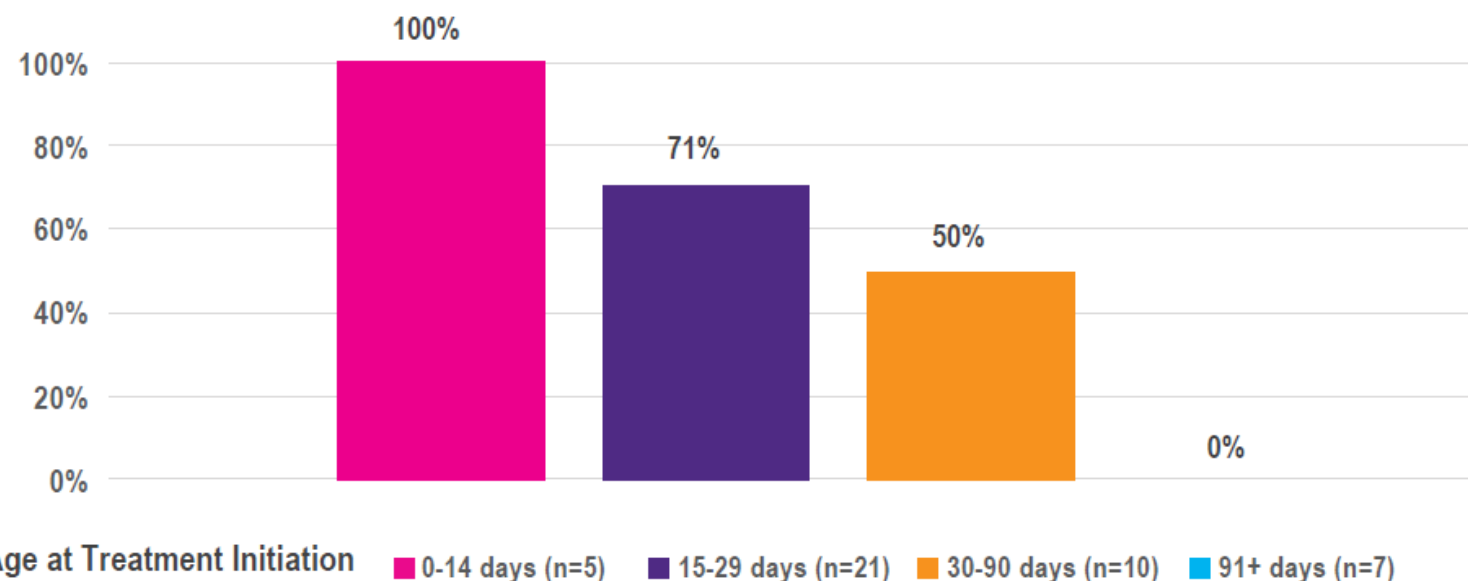




Reporte 2023 CureSMA

2 COPIES OF SMN2

Reported Achievement of Walking Alone at 2 Years¹⁻²



https://www.curesma.org/wp-content/uploads/2024/06/9042024_State-of-SMA



Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC Buenos Aires - Argentina
Tel. +54 (11) 4703-7000 / 0800-777-1111

Contenido para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.

Para acceder a la
información del
producto escanee el
código QR o solicítelo
al 0 800 777 1111



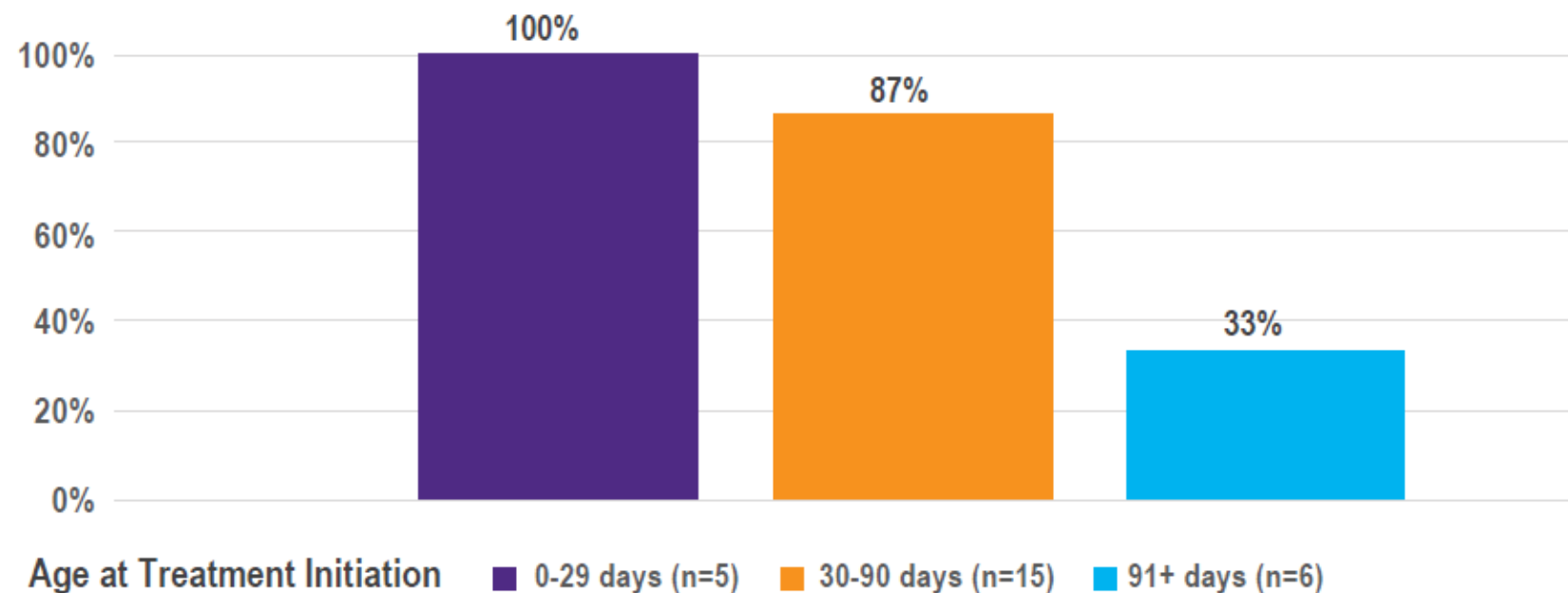
zolgensma
(onasemnogén
abeparvovéc)



Reporte 2023 CureSMA

3 COPIES OF *SMN2*

Reported Achievement of Walking Alone at 2 Years¹⁻³



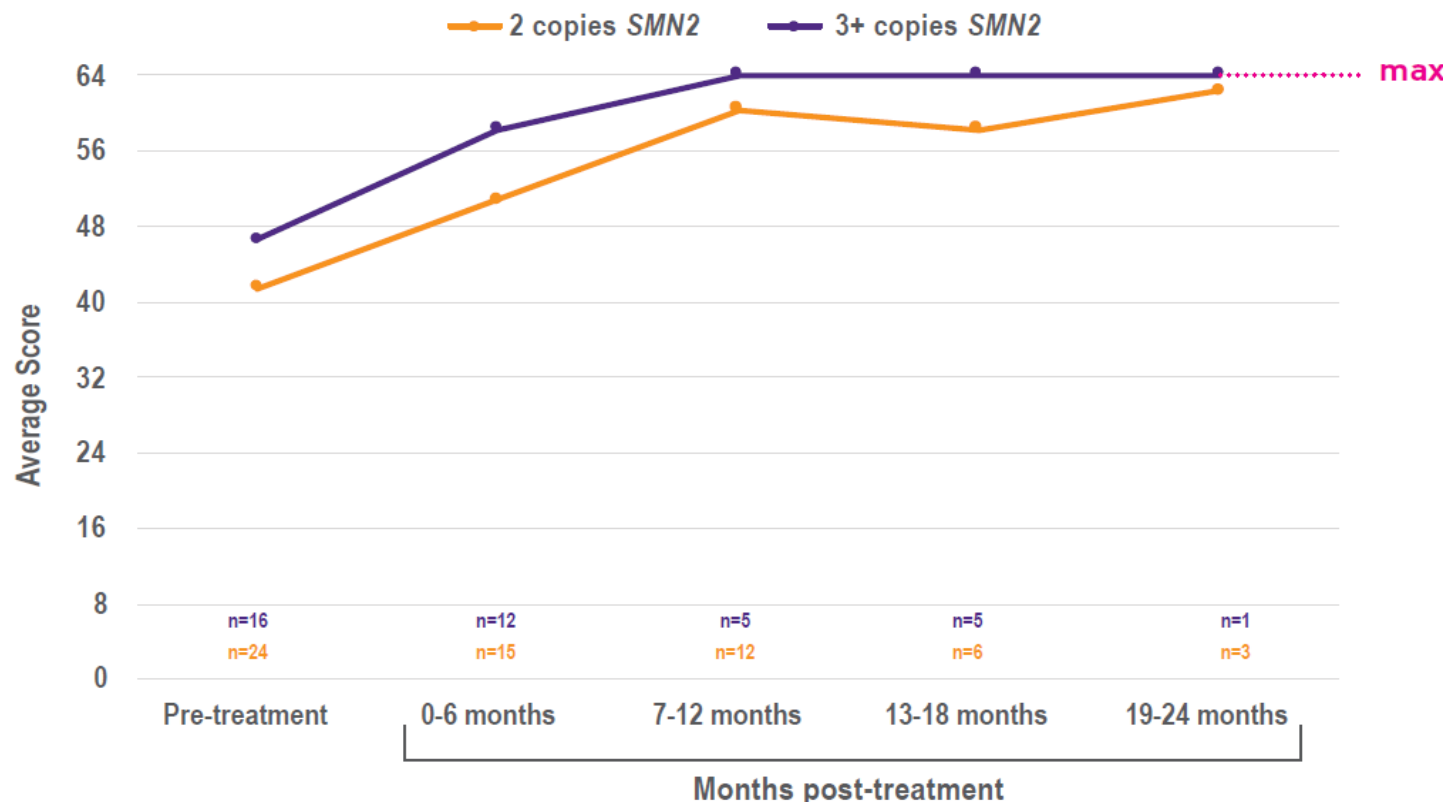
https://www.curesma.org/wp-content/uploads/2024/06/9042024_State-of-SMA_vWeb.pdf





Reporte 2023 CureSMA

CHOP-INTEND Scores: Individuals Treated Between 0-30 Days¹⁻³



¿Hay una ventana terapéutica?

- Primeros 3 meses mayor impacto en el fenotipo clínico
- Entre el 3 y 6 mes resultados sub-óptimos
- Lo ideal.....
- **Ventana: Antes del mes,**
- **mejor en la primera semana de vida**

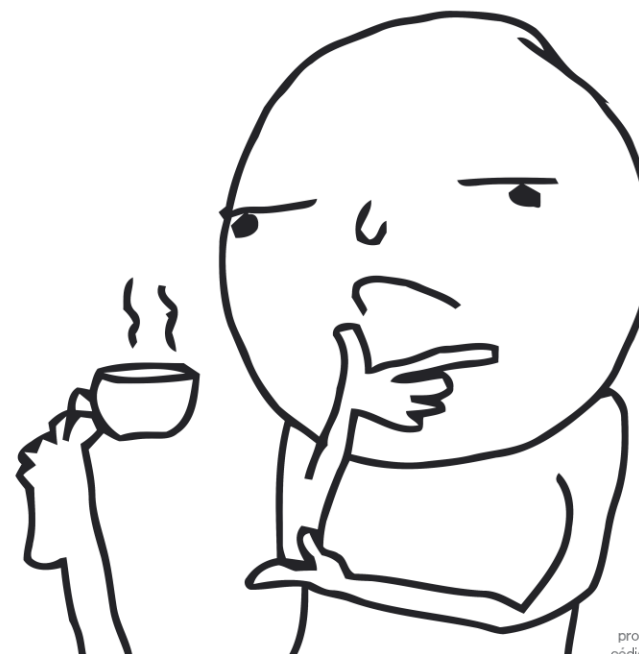


Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S. Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. Mol Neurobiol. 2018 Aug;55(8):6307-6318. doi: 10.1007/s12035-017-0831-9. Epub 2018 Jan 2.



Franco

- Hermano AME 1 2 copias
- Asesoramiento genético OK
- Los papás deciden nuevo embarazo
- Deleción Homocigota SMN1
- 2 copias
- Tratamiento presintomático



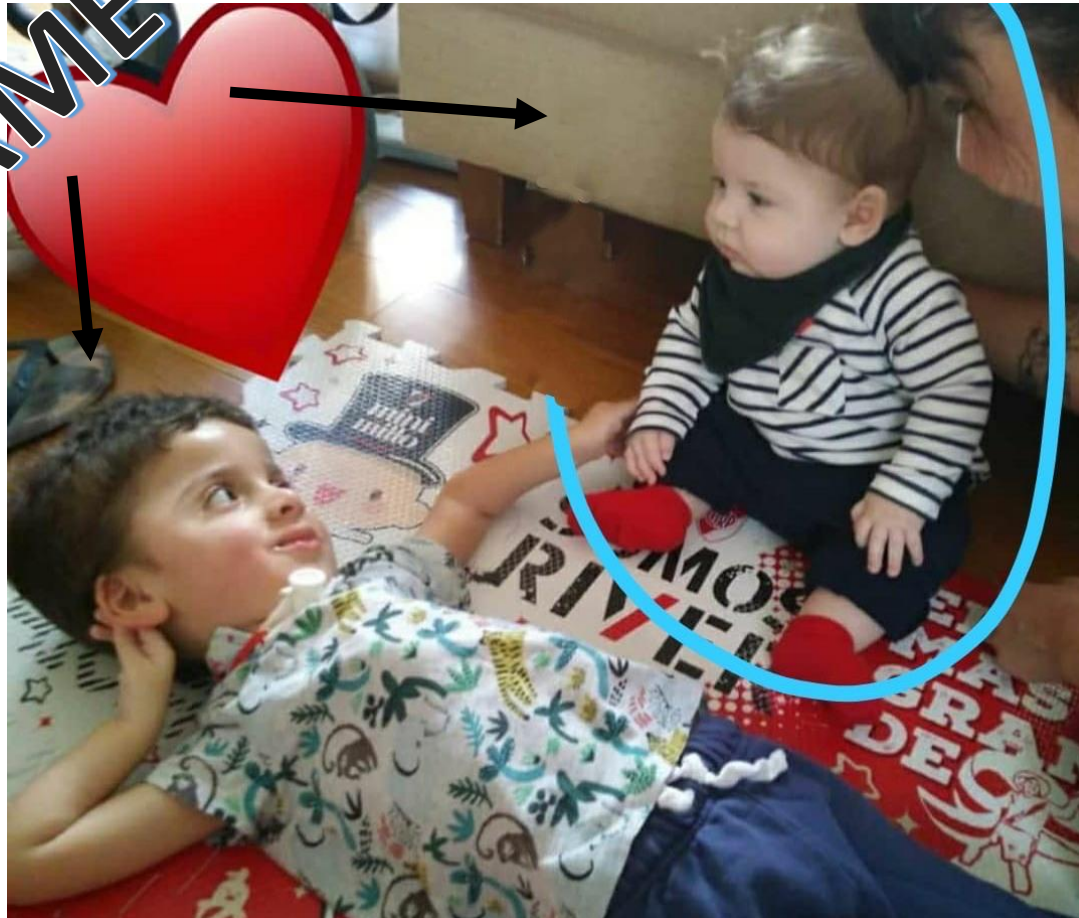
URGENCIA SILENCIOSA EN EL CONSULTORIO: EL LACTANTE HIPOTÓNICO



Sociedad Argentina
de Pediatría

42° Congreso Argentino
de Pediatría

AME 1



Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC Buenos Aires - Argentina
Tel. +54 (11) 4703-7000 / 0800-777-1111

Contenido para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.

Cuento con la autorización de los padres para utilizar las fotos

Para acceder a la
información del
producto escanee el
código QR o solicítelo
al 0 800 777 1111



zolgensma
(onasemnogén
abeparvovéc)

URGENCIA SILENCIOSA EN EL CONSULTORIO: EL LACTANTE HIPOTÓNICO



Sociedad Argentina
de Pediatría

42° Congreso Argentino
de Pediatría



Cuento con la autorización de los padres para utilizar las fotos y videos



Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC Buenos Aires - Argentina
Tel. +54 (11) 4703-7000 / 0800-777-1111

Contenido para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.

Para acceder a la
información del
producto escanee el
código QR o solicítelo
al 0 800 777 1111

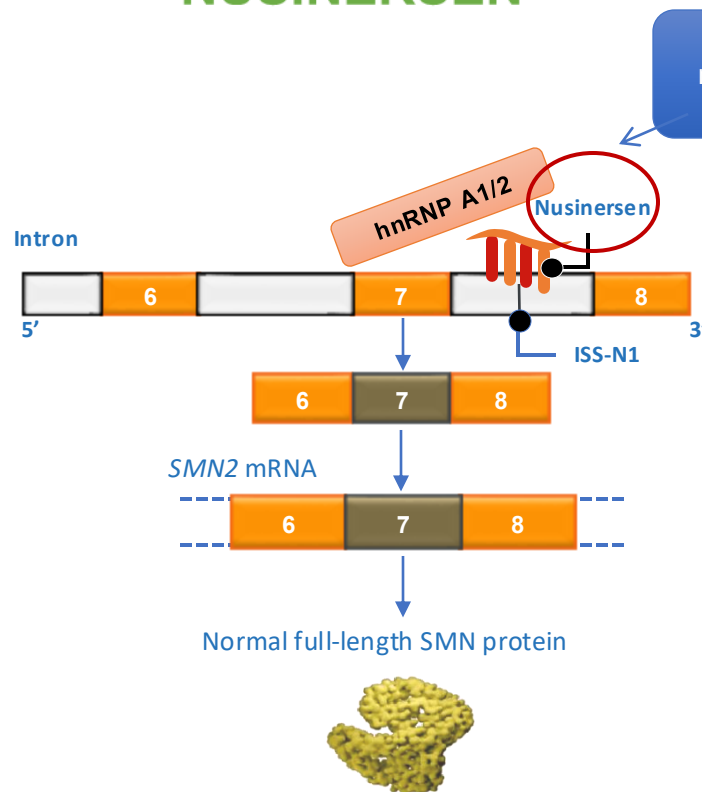


zolgensma
(onasemnogén
abeparvovéc)

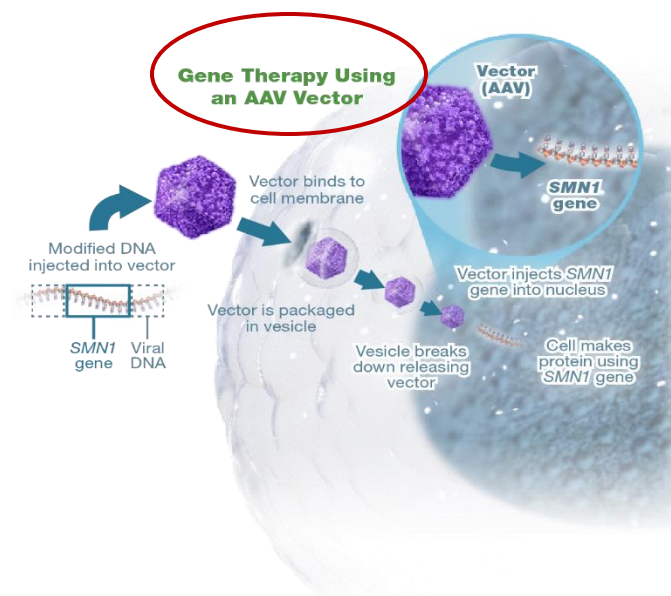
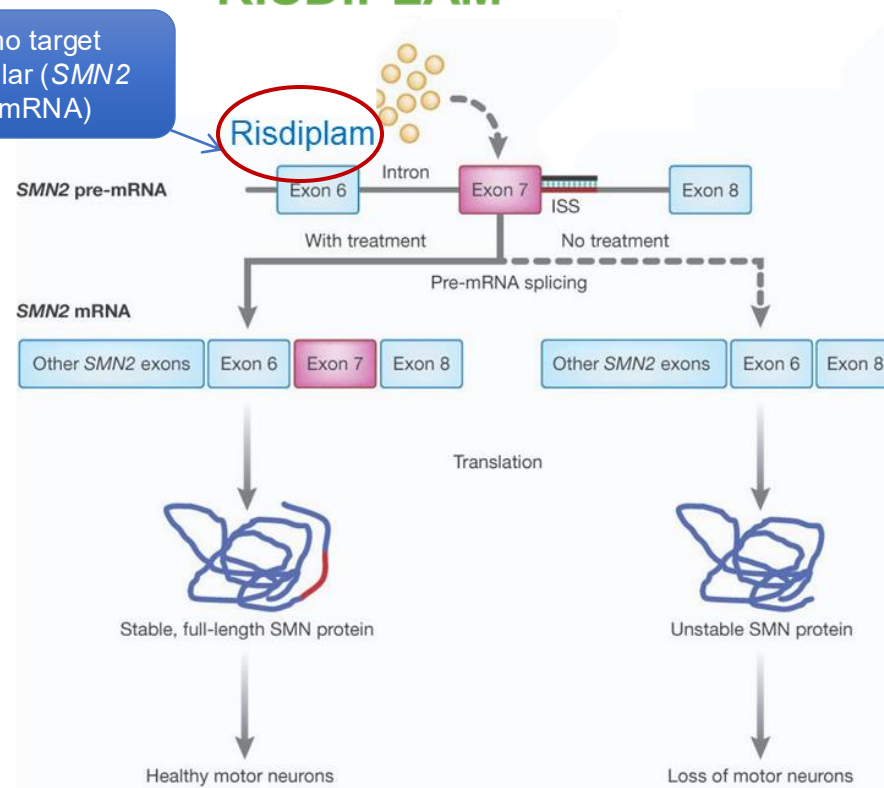
Tratamientos modificadores de la enfermedad para AME

ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC

NUSINERSEN



RISDIPLAM



5. Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77:473-479. 7. Passini MA, Bu J, Richards AM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. *Sci Transl Med*. 2011;3(72):72ra18. 8. AveXis, Zolgensma® Package Insert. May 2019. 13. Lou, KJ. Selectively Splicing SMN2. *Science-Business eXchange*. 2014;7(34):1945-3477. DOI: 10.1038/scibx.2014.1001



Componentes de la terapia génica

Tres componentes clave:

- **Vector**, o vehículo que se inyecta al paciente y mediante el cual un transgén se entrega a las células blanco
- **Transgén**, que es la secuencia del ADN complementario (ADNc) que codifica el gen de reemplazo
- **Promotor**, que es una secuencia de ADN que actúa como interruptor de “encendido” y modula la expresión del transgén

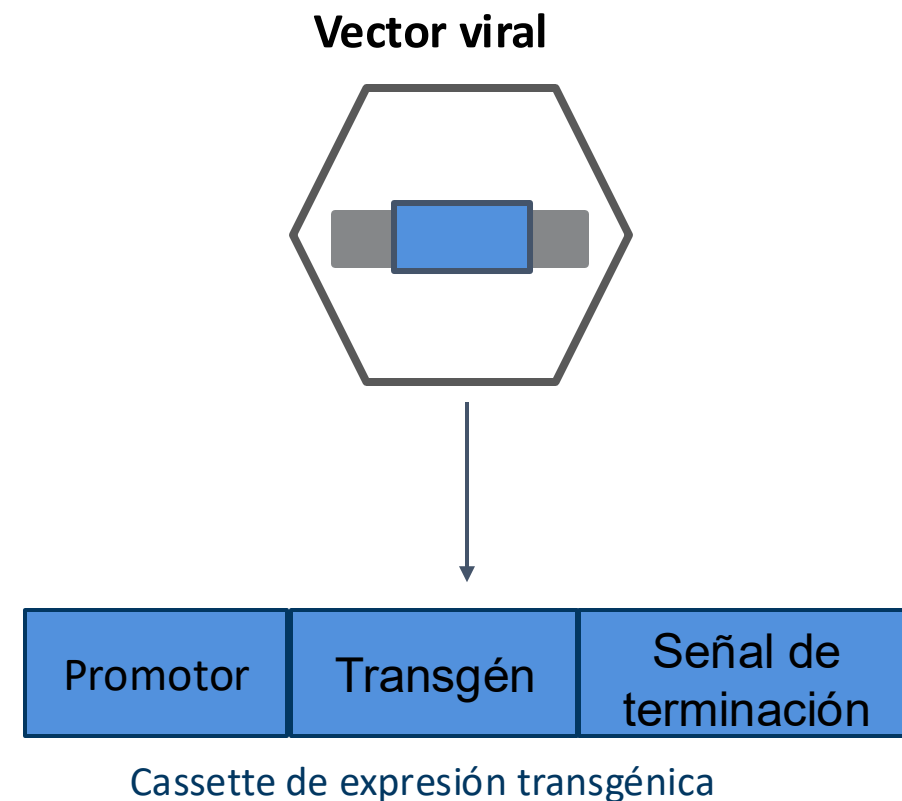


Figura adaptada de Wang D, Gao G. 2014¹. 1. Wang D, Gao G. *Discov Med* 2014;18:67–77;.



Entrega del gen AAV

- Los vectores AAV entregan genes sin integrarlos al genoma²
- El virus es captado por la célula mediante los endosomas
- El endosoma se degrada
- El ADN terapéutico entra al núcleo celular como una molécula de doble cadena lista para la transcripción
- El ADN terapéutico forma un episoma circular
- Con la activación del promotor, sucede la transcripción
- El transcrito resultante abandona el núcleo y viaja al ribosoma para la traducción (síntesis de proteínas)

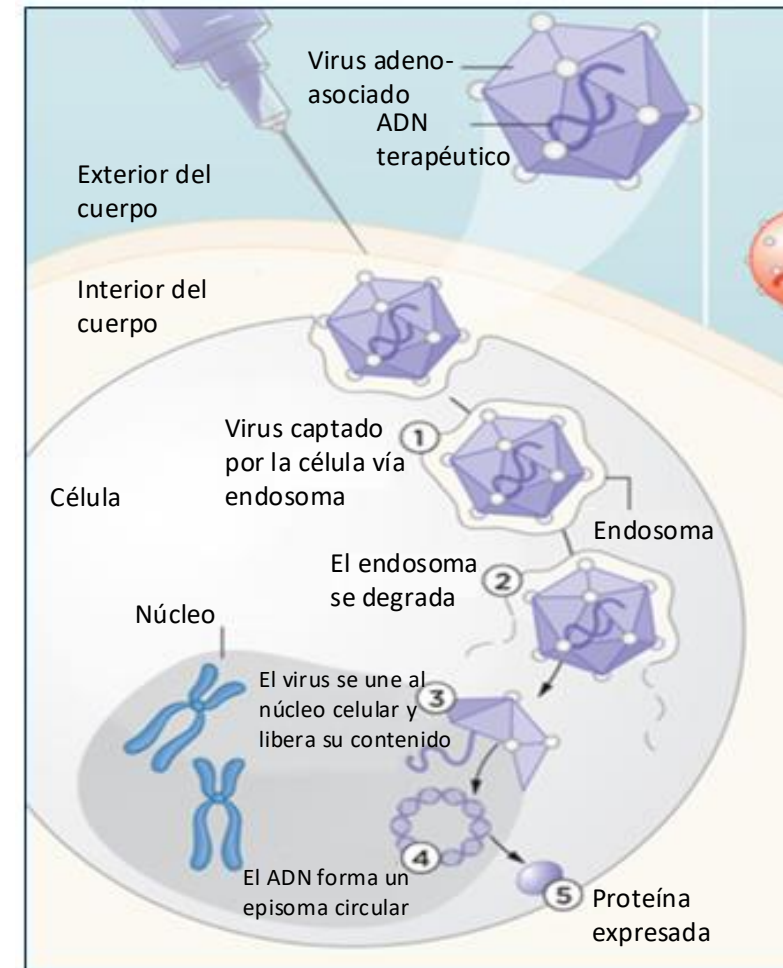


Figura reproducida de Lucy Reading-Ikkanda for The Scientist Magazine, June 2012. AAV, virus adenoasociado 1- Lucy Reading-Ikkanda for The Scientist Magazine, junio de 2012; Naso MF, et al. *BioDrugs* 2017;31:317–334.



Onasemnogen abeparvovec reemplaza el gen *SMN1*

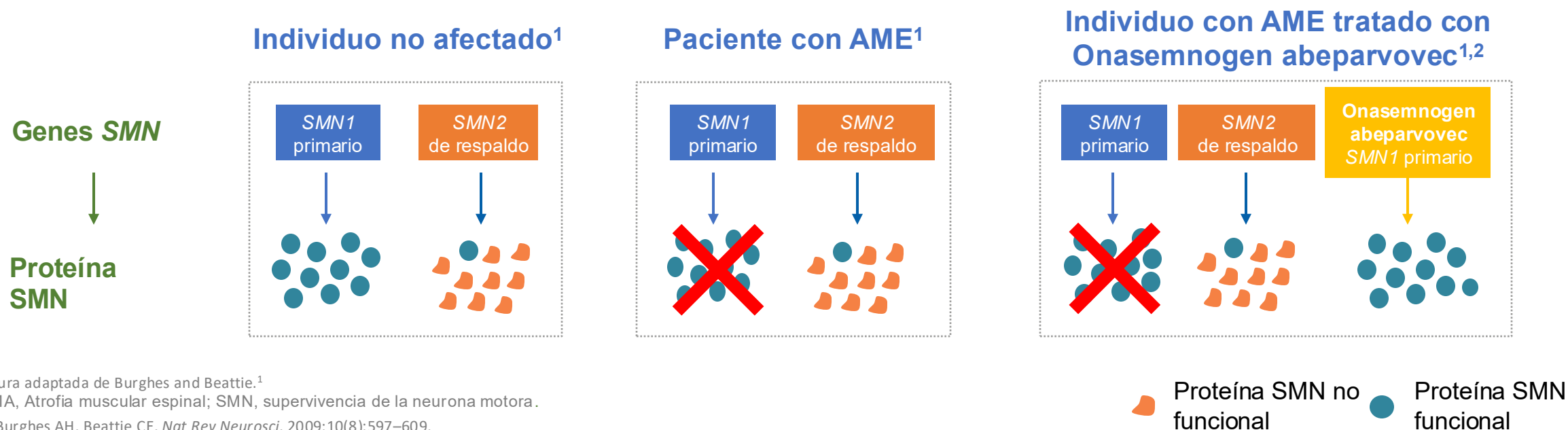


Figura adaptada de Burghes and Beattie.¹
SMA, Atrofia muscular espinal; SMN, supervivencia de la neurona motora.

1. Burghes AH, Beattie CE. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(8):597–609.

2. Chong LC, et al. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8962.



¿Cómo estamos?

⊕ 5000 niños tratados¹.



Aumento significativo de **supervivencia sin complicaciones** en comparación con la historia natural¹.



Adquisición de nuevos hitos de **función motora**¹.



Presintomáticos: todos los pacientes lograron hitos motores acorde a la edad, incluida la marcha. Sin soporte ventilatorio ni nutricional².



Preservación de la función respiratoria y bulbar en presintomáticos y sintomáticos >1 año después de la terapia génica²⁻⁴.



Eficacia sostenida y duradera hasta **10 años** (en la cohorte de dosis terapéutica)⁵.



La seguridad sigue siendo consistente con el prospecto, manejable y favorable hasta 10 años después de la dosis⁵.





¿Hay una Urgencia Diagnóstica?





ELSEVIER

Seminars in
**PEDIATRIC
NEUROLOGY**



Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency

Russell J. Butterfield, MD, PhD

Spinal muscular atrophy (SMA) is a progressive neuromuscular disorder characterized by loss of motor neurons leading to muscle weakness and atrophy. The United States' Food and Drug Administration's (FDA) approval of nusinersen, onasemnogene abeparvovec, and risdiplam for SMA has challenged existing treatment paradigms with multiple treatment options, a new natural history of the disease, and an emerging understanding of the importance of early and pre-symptomatic treatment. The profound impact of early, pre-symptomatic treatment has led to the creation of a neurogenetics urgency for newly identified patients with SMA, a novel problem for neurologists more accustomed to a more methodical approach to diagnosis and care. Implementation of newborn screening programs has helped facilitate early diagnosis and treatment, but challenges remain in overcoming administrative and procedural hurdles that can lead to treatment delays. Herein I discuss 2 cases that highlight the importance of early treatment, as well as gaps in our understanding of the progression of SMA in pre-symptomatic infants.

Semin Pediatr Neurol 38:100899 © 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.



URGENCIA SILENCIOSA EN EL CONSULTORIO: EL LACTANTE HIPOTÓNICO



Sociedad Argentina
de Pediatría

42° Congreso Argentino
de Pediatría



Equipo Interdisciplinario

Dra. Magalí Squitin (Pediatría)

Dra. Carla Pereyra (Neumonología)

Lic. Florencia Ibarra (Terap. Ocupacional)

Lic. Javiera Ortega (Psicología)

Lic. Natalia Ponomareff (Kinesiología)

Lic. Maximiliano Sánchez (Kinesiología
Resp)

Dr. Matías Cestari (Neurología)

Dr. Javier Muntadas (Neurología)

“La fuerza del equipo reside en cada miembro. La fuerza de cada miembro es el equipo.”

Phil Jackson



Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC Buenos Aires - Argentina
Tel. +54 (11) 4703-7000 / 0800-777-1111

Contenido para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.

Para acceder a la
información del
producto escanee el
código QR o solicítelo
al 0 800 777 1111



zolgensma®
(onasemnogén
abeparvovéc)

URGENCIA SILENCIOSA EN EL CONSULTORIO: EL LACTANTE HIPOTÓNICO



Sociedad Argentina
de Pediatría

42° Congreso Argentino
de Pediatría



Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC Buenos Aires - Argentina
Tel. +54 (11) 4703-7000 / 0800-777-1111

Contenido para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.

Para acceder a la
información del
producto escanee el
código QR o solicítelo
al 0 800 777 1111



zolgensma
(onasemnogén
abeparvovéc)

42° Congreso Argentino de Pediatría

*¡muchas
gracias!*