Síntesis de evidencia: medicamentos

Noviembre 2017

Nusinersén en el tratamiento de la atrofia muscular espinal

Eficacia y Seguridad



evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clínica ayuda a la tom decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clínica ayu a toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clír ayuda a la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emerge práctica clínica ayuda a la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías Nusinersén en el tratamiento de la atrofia muscular espinal.

Eficacia y seguridad.

Alfaro Lara, Eva Rocío

Nusinersén en el tratamiento de la atrofia muscular espinal. Eficacia y seguridad. Eva Rocío Alfaro Lara, Héctor Acosta García. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2017.

23 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-17163-02-0

1. Atrofia muscular espinal / Farmacoterapia. 2. Oligonucleótidos antisentido 3. Síntesis de la evidencia I. Acosta García, Héctor II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España - Spain

ISBN: 978-84-17163-02-0

Cita sugerida: Alfaro Lara ER, Acosta García H. Nusinersén en el tratamiento de la atrofia muscular espinal. Eficacia y seguridad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2017.

Autoría

Eva Rocío Alfaro Lara. Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Héctor Acosta García. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Contribución de los autores:

ERAL ha llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación y la búsqueda bibliográfica.

ERAL y HAG han realizado la selección de estudios, la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, la extracción de datos y la síntesis e interpretación de los resultados. Finalmente ERAL ha establecido los puntos claves del informe.

Los autores han revisado y aprobado el informe final.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada	5
2. Descripción de la enfermedad	
3. Tratamiento de referencia de la patología	7
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	8
4.1. Metodología	8
4.2. Resultados de eficacia y seguridad	9
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia	. 17
5. Puntos clave	. 21
6. Referencias	. 22
7. Anexos	. 24

Los informes "síntesis de evidencia: medicamentos" proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéuticos de estos fármacos.

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada

En junio de 2017, nusinersén (Spinraza®) ha sido autorizado por la *European Medicines Agency* (EMA)¹ para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) 5q.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado².

Nombre genérico (nombre comercial). Código ATC.	Nusinersén (Spinraza®). N07 (pendiente de asignación).
Mecanismo de acción	Nusinersén es un oligonucleótido antisentido (OAS) que aumenta la proporción de inclusión del exón 7 en los transcritos del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del gen de supervivencia de la neurona motora 2 (SMN2) al unirse a un sitio ISS-N1 (silenciador del proceso de corte y empalme intrónico) localizado en el intrón 7 del precursor del ácido ribonucleico mensajero (pre-ARNm) del SMN2. Al unirse, el OAS desplaza los factores de corte y empalme, que normalmente suprimen el corte y empalme. El desplazamiento de estos factores produce la retención del exón 7 en el ARNm del SMN2 y, por consiguiente, cuando se produce el ARNm del SMN2, se puede traducir en su proteína SMN funcional de longitud completa.
Indicaciones aprobadas (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q. (European Medicines Agency, 21/6/2017) ¹
Posología recomendada	La dosis recomendada es de 12 mg (5 ml) por administración. Las administraciones consisten en 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63 y, a partir de entonces, una dosis de mantenimiento administrada cada 4 meses.
Vía de administración	Vía intratecal mediante punción lumbar.
Presentación	Solución inyectable de 12 mg/5 ml.
Titular de la autorización de comercialización	Biogen Idec Ltd.

2. Descripción de la enfermedad

La AME es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la afectación de las células del asta anterior de la médula espinal, con debilidad proximal y simétrica y atrofia progresiva de los grupos musculares. Es un trastorno autosómico recesivo causado por la alteración (ausencia o mutación) en el gen *Survival Motor Neuron* 1 (*SMN1*), localizado en la región cromosómica 5q13, resultando en déficit de la proteína SMN1. Existe un número muy bajo de AME no 5q. La proteína SMN1 parece jugar un papel en la síntesis de ARNm de las motoneuronas e inhibición de su apoptosis.

El locus AME está duplicado y en la parte más cercana al centrómero de este locus existe un gen homólogo conocido como *Survival Motor Neuron* 2 (*SMN*2). Mientras que el gen SMN1 está siempre alterado en los pacientes y es considerado el determinante de la enfermedad, el gen SMN2 está siempre presente en número de 1 a 5 copias en los afectados. Cuantas más copias de SMN2 haya, en general más benigno será el fenotipo, por lo que se considera al gen SMN2 como un modificador fenotípico³.

La AME se clasifica en diferentes tipos según la edad de aparición de los síntomas, la máxima función motora alcanzada y la edad del fallecimiento. Aunque se realiza esta diferenciación, la AME tiene un amplio espectro clínico y un paciente puede solapar características de los diferentes tipos, siendo la máxima capacidad motora alcanzada mejor predictor del curso natural de la enfermedad, que la edad de aparición. La AME se asocia a una insuficiencia respiratoria progresiva y restrictiva, especialmente en la AME tipo 0 y 1. En la siguiente tabla se describen las principales características de cada tipo^{4,5}.

Tabla 2. Clasificación clínica de la AME⁶

Tipo	Edad de aparición	Máxima función alcanzada	Expectativa de vida	Número de copias de SMN2 predichas
0 (muy grave)	Prenatal	Nunca se sienta	< 6 meses	-
1 (grave)	< 6 meses	Nunca se sienta	< 2 años	1 - 2 en el 80 % de pacientes
2 (intermedia)	6 - 18 meses	Se sienta pero nunca permanece de pie	10 - 40 años	3 en > 80 % de pacientes
3 (leve)	> 18 meses	Permanece de pie y anda (asistido)	Adulto	3 - 4 en el 96 % de pacientes
4 (adulta)	> 5 años	Permanece de pie y anda	Adulto	≥ 4

La AME es la causa monogénica más frecuente de mortalidad infantil, siendo la AME tipo 0 y la tipo 1 las más frecuentes y más graves. La incidencia de la enfermedad varía entre 4 y 10 por cada 100.000 nacimientos⁷. Según un estudio español, la incidencia en nuestro medio estaría en torno al 1/10 000 recién nacidos vivos y la AME tipo 1 representa el 70 % de los casos⁸. La supervivencia depende fundamentalmente de la función respiratoria y no necesariamente de la capacidad motora^{4,5}.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Para identificar el tratamiento de referencia de la AME, se realizó una búsqueda (5 de junio de 2017) de guías de práctica clínica publicadas en los últimos cinco años en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse* y *Guidelines International Network* (GIN), así como en los siguientes portales sobre enfermedades raras de ámbito nacional e internacional. Se utilizaron términos libres:

- GuiaSalud (http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica).
- Orphanet (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php)
- European Organization for Rare Diseases (www.eurordis.org/)
- National Organization for Rare Disorders (http://nordphysicianguides.org)
- NIH Office for Rare Diseases (http://rarediseases.info.nih.gov)
- Canadian Organization for Rare Diseases (http://www.raredisorders.ca)

Puesto que las guías localizadas abordan síntomas comunes de un conjunto de alteraciones neuromusculares, y no se ha identificado ninguna específica de AME, se ha realizado una búsqueda de documentos de consenso y revisiones sistemáticas en MEDLINE y *The Cochrane Library*, localizándose tres documentos relevantes sobre el tratamiento de la patología:

- Drug treatment for spinal muscular atrophy type I (revisión sistemática Cochrane, 2012)⁴: concluye que no hay fármacos para el tratamiento de la AME tipo 1 que hayan demostrado ser eficaces.
- Drug treatment for spinal muscular atrophy type II and III (revisión sistemática Cochrane, 2012)⁵: concluye que no hay fármacos para el tratamiento de la AME tipo 2 y 3 que hayan demostrado ser eficaces.
- European Neuromuscular Centre International Workshop. Revisiting the consensus on standards of care in SMA. February 20169: el principal manejo de los pacientes con AME se basa en cuidados de soporte. En este documento se abordan y establecen los principales cuidados, de carácter multidisciplinar, que requieren dichos pacientes: nutricionales, pulmonares, ortopédicos, físicos, de carácter agudo, así como medicación de soporte y cuidados paliativos.

Por tanto, actualmente no hay tratamiento curativo para la AME y la estrategia de cuidados tiene como objetivo disminuir el impacto de la discapacidad, evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida. Nusinersén es el primer fármaco autorizado para el tratamiento de la AME.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para la elaboración de este informe se siguieron las recomendaciones metodológicas descritas en la "Guía para la elaboración de informes de síntesis de evidencia: medicamentos" ¹⁰, basada en el documento "Health Technology Assessment (HTA) Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals" y en el resto de guías metodológicas de la European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA).

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de nusinersén, se realizó una búsqueda manual (fecha de búsqueda: 19 de junio de 2017; actualizada el 6 de noviembre de 2017) en el siguiente orden:

En primer lugar, se buscó en la página web de la agencia reguladora europea (EMA) el *European Public Assessment Report* (EPAR) sobre nusinersén.

Posteriormente, se realizó una búsqueda manual en los sitios web de las siguientes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Agencia Catalana de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWIG), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assemssment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NIPHNO), EUnetHTA y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se explotaron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

Adicionalmente, se exploró la base de datos *Planned and Ongoing Projects* (POP database) que permite a las agencias de ETS europeas compartir información en relación a los proyectos planeados, en desarrollo y publicados en los tres últimos meses por cada agencia (el acceso está actualmente restringido a las agencias que colaboran en la red europea EUnetHTA).

En último lugar, tras no localizar ningún informe, escrito en inglés o español, para su adopción, se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD)-HTA Database, International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan International Network), y MEDLINE (a través de Pubmed). Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres: nusinersen AND spinal muscular atrophy.

Finalmente, se buscó en el registro de estudios en desarrollo según la base de datos del *U.S. National Institutes of Health* (disponible en: http://clinicaltrial.gov/) estudios que pudiesen responder a las lagunas de conocimiento originadas.

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, y llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹².

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

Tabla 3. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D) (Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design).

Población	Niños y adultos con atrofia muscular espinal 5q.
Intervención	Nusinersén
Comparadores más apropiados	Mejor terapia de soporte
	 Eficacia (ver Comentarios): Mortalidad. Necesidad de ventilación permanente o de ventilación
Resultados de eficacia y	invasiva. • Función respiratoria. • Función motora.
seguridad	 Calidad de vida relacionada con la salud. Seguridad:
	Eventos adversos (EA) asociados al tratamiento.Interrupción del tratamiento debido a EA.
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.

Comentarios sobre las variables:

Puesto que la patología abarca diferentes tipos de presentación, que son distintas en evolución, gravedad y pronóstico, las variables adecuadas a emplear en los estudios varían según la población objeto del mismo. Así, en AME tipo 1 de curso más rápido y peor pronóstico, en la que los pacientes presentan sintomatología antes de los 6 meses y mueren en torno a los 2 años de edad, las variables óptimas de estudio serían mortalidad, de forma principal, y otras, como necesidad de ventilación permanente o función motora. En AME tipo 2 o 3 que evolucionan de forma más lenta y pueden vivir hasta la edad adolescente o adulta, las variables a estudiar serían la función motora, así como, mortalidad, función respiratoria o calidad de vida relacionada con la salud, ya que estos pacientes pueden alcanzar una edad suficiente como para estudiar calidad de vida¹³.

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

No se ha localizado ningún informe de evaluación para su adopción. CADTH ha iniciado su evaluación, pero aún no se dispone del informe final, previsto para finales de noviembre de 2017.

Se localizaron un total de 36 artículos (3 en *The Cochrane Library*, 2 en CRD y 31 en MEDLINE). Uno de ellos se trata de un informe elaborado por el *Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy* (IECS), sin embargo no se ha podido valorar su adaptación por no tener acceso al texto completo. Se identificó un informe realizado por *EuroScan International Network* sobre nusinersén para el tratamiento de la AME¹⁴ que identifica los ensayos en marcha que lo evalúan, aunque sin presentar ningún tipo de resultado, por lo que no se ha incluido en este informe. Del

resto, únicamente un ECA¹⁵ cumplió con los criterios de inclusión, consistente en uno de los ensayos pivotales de nusinersén y que se describe a continuación en este informe. La información contenida en el EPAR¹ ha sido empleada para complementar los datos de eficacia y seguridad del fármaco.

Los estudios pivotales que apoyan la autorización de nusinersén son dos ECA fase III. Por un lado, el ensayo clínico CS3B o ENDEAR¹⁵, centrado en pacientes con AME tipo 1, y por otro, el ensayo clínico CS4 o CHERISH (aún no publicado), sobre pacientes con AME 2 y 3. Las características del estudio ENDEAR se muestran en la tabla 3 y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 4) y seguridad (tabla 5). Las características del estudio CHERISH y sus resultados de eficacia se resumen en la tabla 6 y 7, respectivamente. Los resultados sobre seguridad de este último se describe tras la tabla de eficacia.

Ensayo clínico CS3B (ENDEAR) 1,15

Tabla 4. Principales características del estudio.

Estudio	CS3B (ENDEAR). Nusinersén en AME de inicio infantil
Diseño	Fase III, aleatorizado en proporción 2:1, multicéntrico, doble ciego, controlado con procedimiento simulado. La aleatorización se estratificó en función de la duración de la enfermedad (edad en el momento del <i>screening</i> - edad a la aparición de la controlado
Duración	de los síntomas): ≤ 12 semanas vs. > 12 semanas. La duración total del estudio ha sido aproximadamente de 14 meses (1 mes de screening, 10 meses de tratamiento y 3 meses de seguimiento). Aunque la duración del tratamiento ha sido de unos 10 meses, dada la prolongada vida media de nusinersén, se consideró que los
	pacientes estuvieron expuestos al mismo desde la primera administración hasta el último día del seguimiento (13 meses).
Hipótesis	Superioridad. En el análisis final, con una potencia del 78 % y un error alfa del 0,03 un tamaño de muestra de 111 pacientes permitirá obtener una tasa de respuesta de hitos motores del 38,5 % en el grupo de nusinersén vs. un 11,5 % de respondedores en grupo control. Además, con una aleatorización en proporción 2:1 y un seguimiento de 13 meses, la inclusión de estos 111 pacientes permitirá detectar, con una potencia del 80 %, una duplicación en la mediana de tiempo hasta la muerte o necesidad de ventilación permanente (test de dos colas, alfa 5 %) en el grupo de nusinersén vs. el grupo control.
Grupo tratamiento (n = 80)	Nusinersén administrado en dosis fija de 12 mg (salvo en menores de 2 años, variable según la edad del paciente el día de la administración) por vía intratecal. La pauta de administración consistió en 4 dosis de carga los días 1, 15, 29 y 64, seguidas de una dosis de mantenimiento cada 4 meses. A lo largo del ensayo hubo un total de seis administraciones: días 1, 15, 29, 64, 183 y 302.
Grupo control (n = 41)	Procedimiento simulado de administración intratecal, sin realizar la punción lumbar, con la misma periodicidad que la del fármaco experimental.
Variables evaluadas	Variable principal: - Porcentaje de respondedores en la valoración de la función motora (según sección 2 de la escala Hammersmith Infant Neurological Examination, HINE)*. - Tiempo hasta la muerte o ventilación permanente†. Variables secundarias: - Porcentaje de respondedores en la valoración de la función motora (según el test Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CHOP INTEND); - Porcentaje de Compound Muscle Action Potential (CMAP). - Supervivencia global.

	- Tiempo hasta necesidad de ventilación permanente Eventos adversos (EA).	
Descripción del análisis	Análisis por intención de tratar (todos los pacientes que habían	
	recibido al menos una dosis) de las variables time to event. Las	
	muertes y abandonos fueron considerados como no respondedores. Para el resto de variables, se definieron grupos de eficacia,	
	analizándose solo los pacientes con visita los días 183, 302 ó 394 y	
	una diferencia mínima de 190 días, 183 más 7 días ventana, entre la	
	primera dosis y la fecha de corte para el análisis final.	
	Se realizó un análisis intermedio planificado (fecha de corte 15 de junio de 2016) de los pacientes incluidos que, como mínimo,	
	hubiesen sido valorados el día 183. En este análisis, la variable	
	principal sobre hitos motores fue analizada mediante regresión	
	logística (test exacto de Fisher en el caso de que hubiese menos de cinco respondedores por grupo). En caso de obtenerse resultados	
	estadísticamente significativos, el resto de variables solo serían	
	presentadas de forma descriptiva, sin comparación estadística.	
Criterios de Inclusión	- Diagnóstico genético de AME 5q. - Lactantes de hasta 7 meses de edad.	
	- Edad gestacional entre 37 y 42 semanas.	
	- Edad de aparición de signos y síntomas ≤ 6 meses.	
	- 2 copias de SMN2.	
	- Peso corporal igual o superior al correspondiente con el tercer percentil.	
Criterios de Exclusión	- Hipoxemia (saturación de oxígeno < 96 %, despierto o dormido, sin	
	soporte ventilatorio).	
	- Signos o síntomas de AME presentes al nacimiento o en la primera semana tras el mismo.	
	- Infección activa no tratada o inadecuadamente tratada que requiera	
	tratamiento sistémico durante el screening.	
	- Presencia de una derivación implantada para drenaje del LCR o un catéter en SNC implantado.	
	- Alteraciones en los parámetros de laboratorio clínicos o	
	hematológicos clínicamente significativos.	
	- Tratamiento con otro fármaco, agente biológico o dispositivo experimental. Historia de terapia génica, oligonucleótidos o	
	trasplante celular.	
	- Padres o tutores legales del paciente incapaces de entender el	
	objetivo del estudio y sus consecuencias o no de acuerdo con el protocolo.	
	- Padres o tutores legales del paciente no dispuestos a seguir las	
	guías de cuidados estándares (incluyendo vacunas y profilaxis del	
	virus respiratorio sincitial), ni proveer apoyo nutricional o respiratorio	
	durante el estudio. - Historia de enfermedad cerebral o espinal que pueda interferir en	
	los procedimientos de punción lumbar.	
	- Cualquier condición clínica activa que a juicio del investigador	
Características basales	pudiera interferir o comprometer el curso y la valoración del estudio. Niñas (%): 54 vs. 59.	
(grupo Nusinersén <i>vs.</i> grupo	Mediana de edad gestacional (semanas): 39 vs. 40.	
control)	Mediana de peso al nacimiento (kg): 3,273 vs. 3,380.	
	Mediana de edad en el <i>screening</i> (días): 151,5 vs. 190. Región geográfica:	
	- Norteamérica (%): 48 vs. 54.	
	- Europa (%): 38 vs. 41.	
	- Asia-Pacífico (%): 15 vs. 5. Mediana de edad de aparición de signos y síntomas (semanas): 6,5	
	vs. 8.	
	Duración de la enfermedad (%):	
	- ≤ 12 semanas: 43 vs. 44.	
	- > 12 semanas: 58 vs. 56. Mediana de edad a la primera dosis (días): 164,5 vs. 205.	
	Pacientes que habían presentado:	
	- Hipotonía (%): 100 vs. 100.	
	 Retraso en el desarrollo motor (%): 89 vs. 95. Respiración paradójica (%): 89 vs. 66. 	
	- 1.63piiauiuii parauujiua (/0). 03 vs. 00.	

	- Neumonía o síntomas respiratorios (%): 35 vs. 22 Problemas de deglución o alimentación (%): 51 vs. 29. Ventilación asistida (%): 26 vs. 15. Media de duración de ventilación asistida (horas): 8 vs. 7. Puntuación basal CHOP INTEND (mediana): 27,50 vs. 28,50.	
Seguimiento del tratamiento	Las valoraciones fueron llevadas a cabo en el <i>screening</i> , el día 64 predosis, el día 183 predosis, el día 302 predosis y el día 394. A fecha 15 de junio de 2016, fecha de corte para el análisis intermedio, 121 pacientes habían recibido al menos una dosis de nusinersén (n = 80) o el procedimiento simulado (n = 41). De ellos, 22 (18 %) habían completado el estudio (19 % en el grupo de nusinersén y 17 % en el grupo control). La tasa de abandono fue 13/80 (16 %) en el grupo de nusinersén vs. 12/41 (29 %) del grupo control. De estos, todos salvo una retirada voluntaria en el grupo de nusinersén y otra del grupo control, fueron interrupciones debidas a EA fatales.	

*La sección 2 del *Hammersmith Infant Neurological Examination* contempla un total de 8 hitos motores: control de la cabeza, capacidad para sentarse, capacidad de agarre, capacidad para dar patadas (en posición supina), para rodar, gatear, sostenerse en pie y andar. Un respondedor se ha definido como aquel que consigue un aumento ≥ 2 puntos (o alcanza la puntuación máxima) en la capacidad para dar patadas, o un aumento ≥ 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar (se excluye el hito de capacidad de agarre) siempre que, de entre las 7 categorías de hitos motores, el paciente muestre mejora en más categorías que empeoramiento.

† Ventilación permanente: ≥ 16 horas de ventilación al día de forma continuada durante más de 21 días en ausencia de un evento agudo reversible, o traqueotomía.

‡ El test CHOP INTEND es un cuestionario validado de 16 ítems, diseñado específicamente para valorar la capacidad motora de lactantes con AME sintomático. Cada ítem es valorado con una puntuación entre 0 y 4, por lo que la puntuación máxima es 64. La consideración de respondedor implica un aumento de al menos 4 puntos respecto a la valoración basal.

Tabla 5. Resultados de eficacia del análisis final del ensayo ENDEAR.

Para el análisis final (16 de diciembre de 2016), 121 pacientes (80 en el grupo de nusinersén y 41 en el grupo control) habían sido aleatorizados y recibieron una dosis (población analizada por ITT para las variables *time to event*). Mientras que 110 pacientes, 73 y 37 respectivamente, conformaron los grupos de eficacia (aquellos que habían sido valorados, al menos, en la visita del día 183) sobre los que se analizaron el resto de variables.

Variables	Nusinersén	Placebo	HR o diferencia
Turiubico	(n = 80)	(n = 41)	р
Tiempo hasta la muerte o ventilación			HR = 0,53
permanente (mediana en semanas, IC	NA	22,6	(0,3156 -
95 %)	(36,3 - NA)	(13,6 - 31,3)	0,8902)
33 /8)			p = 0.0046
- Subgrupo con duración de la			HR = 0,240
enfermedad < mediana (mediana en	NA	25,4	(0,1002 -
semanas, IC 95 %)	(NA - NA)	(13,1 - 40,3)	0,5753)
Semanas, IC 33 /6)			p = 0,0003
- Subgrupo con duración de la	27,4	19,0	HR = 0.844
enfermedad > mediana (mediana en		(11,3 - 27,1)	(0,4270 - 1,6698)
semanas, IC 95 %)	(12,0 - NA)	(11,3 - 27,1)	p = 0.3953
Respondedores de hitos motores			50,58
(sección 2 HINE), n (%)	37/73 (51)	0 (0)	(31,81 - 66,48)
(nusinersén n = 73, placebo n = 37)			<i>p</i> < 0,0001
Respondedores según test CHOP			68,53
INTEND, n (%)	52/73 (71)	1/37 (3)	(51,27 - 81,99)
(nusinersén n = 73, placebo n = 37)			<i>p</i> < 0,0001
			HR = 0.378
Supervivencia global (mediana en	NA (NA, NA)	NA 	(0,1787 Ë
semanas, IC 95 %)		(23,1 ËNA)	0,7745)
			p = 0.0041
Tiempo hasta ventilación permanente	NA	NA	HR = 0,66

AETSA 2017

(mediana en semanas, IC 95 %)	(40,3 - NA)	(22,6 - NA)	(0,322 - 1,368) p = 0,1329
Pacientes que murieron o necesitaron ventilación permanente, n/N (%)	31/80 (39)	28/41 (68)	29
Respondedores CMAP, % (nusinersén n = 73, placebo n = 37)	36	5	30,21 (10,35 - 48,09) p = 0,0004
NA: No alcanzado			

Según las características basales, el 81 % de los pacientes no podía mantener la cabeza erguida, el 73 % no podía levantar las piernas en posición supina, el 95 % no podía rodar y el 97 % no podía sentarse. Ningún paciente era capaz de gatear, permanecer de pie o caminar. Tras el análisis final, en el grupo nusinersén (n = 73), 16 pacientes (22 %) lograron un control total de la cabeza, 6 (8 %) lograron sentarse independientemente y 1 (1 %) consiguió sentarse con apoyo, mientras que ningún paciente del grupo control (n = 37) logró ninguno de estos hitos.

Análisis de sensibilidad en la función motora:

Usando otra definición más estricta de respondedor sobre la misma sección 2 de la escala HINE, consistente en requerir al menos un aumento de 2 puntos en la puntuación total r, la tasa de respondedores fue 37 % vs. 0 %, en el grupo de nusinersén vs. grupo control, p < 0,0001. En otro análisis, considerando que el respondedor debía conseguir un aumento \geq 2 puntos (o alcanzar la puntuación máxima) en la capacidad para dar patadas, o un aumento \geq 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar y siempre que, la puntuación total aumentara en, al menos, un punto, la tasa de respondedores fue 43 % vs. 0 %, p < 0,0001.

Tabla 6. Resultados de seguridad del ensayo ENDEAR

	Nusinersén	Placebo
Evento	(n = 80)	(n = 41)
	n (%)	n (%)
Cualquier EA	77 (96)	40 (98)
Interrupciones por EA	13 (16)	16 (39)
EA severos*	45 (56)	33 (80)
EA graves†	61 (76)	39 (95)
EA graves con desenlace fatal	13 (16)	16 (39)
EA más frecuentes (≥ 20 % niños)		
- Pirexia	45 (56)	24 (59)
- Estreñimiento	28 (35)	9 (22)
 Infección del tracto respiratorio superior 	24 (30)	9 (22)
- Neumonía	23 (29)	7 (17)
 Distrés respiratorio 	21 (26)	12 (29)
 Insuficiencia respiratoria 	20 (25)	16 (39)
- Atelectasia	18 (22)	12 (29)
- Vómitos	14 (18)	8 (20)
 Insuficiencia respiratoria aguda 	11 (14)	10 (24)
 Reflujo gastroesofágico 	10 (12)	8 (20)
 Disminución de la saturación de oxígeno 	10 (12)	10 (24)
- Tos	9 (11)	8 (20)
- Disfagia	9 (11)	9 (22)
EA graves que ocurrieron en ≥ 10 % de los niños		
 Distrés respiratorio 	21 (26)	8 (20)
 Insuficiencia respiratoria 	20 (25)	16 (39)
- Neumonía	19 (24)	5 (12)
- Atelectasia	14 (18)	4 (10)
 Insuficiencia respiratoria aguda 	11 (14)	9 (22)
- Neumonía por aspiración	8 (10)	5 (12)

- Parada cardiorrespiratoria	5 (6)	5 (12)
- Parada respiratoria	5 (6)	4 (10)
 Infección vírica del tracto respiratorio superior 	3 (4)	6 (15)
- Retención de las secreciones bronquiales	1 (1)	5 (12)

^{*}Los EA severos se definieron como síntomas que causaron molestias graves, incapacitación o efecto sustancial en la vida diaria.

Se produjeron 29 muertes entre los pacientes con AME tipo I, ninguna relacionada con el tratamiento en estudio.

Evaluación de la calidad del estudio:

Según la valoración realizada con la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, el estudio ENDEAR presenta bajo riesgo de sesgo en todos sus dominios. Ver Anexo I.

Ensayo clínico CS4 (CHERISH) (no publicado) 1,16,17

Tabla 7. Principales características del estudio.

Fatasila	LOOA (OUEDIOU) N
Estudio	CS4 (CHERISH). Nusinersén en AME de inicio tardío.
Diseño	Fase III, aleatorizado en proporción 2:1, multicéntrico, doble ciego,
	controlado con procedimiento simulado.
	La aleatorización se estratificó en función de edad en el momento del
	screening: < 6 años vs. ≥ 6 años.
Duración	La duración total del estudio ha sido aproximadamente de 16 meses (1
	mes de <i>screening</i> , 9 meses de tratamiento y 6 meses de seguimiento).
Hipótesis	Superioridad.
Grupo tratamiento (n =	Nusinersén 12 mg administrado por vía intratecal. La pauta de
84)	administración consistió en 3 dosis de carga, seguidas de dosis de
	mantenimiento cada 6 meses.
Grupo control (n = 42)	Procedimiento simulado de administración intratecal, sin realizar la
Grupo Control (II = 42)	punción lumbar, con la misma periodicidad que la del fármaco
	experimental.
Variables evaluadas	Variable principal:
variables evaluadas	- Cambio respecto al valor basal en la escala <i>Hammersmith Functional</i>
	Motor Scale - Expanded (HFMSE) score a los 15 meses.
	Variables secundarias:
	- Porcentaje de pacientes que consiguen un incremento de al menos 3
	puntos respecto al valor basal en la puntuación en el HFMSE a los 15
	meses.
	- Porcentaje de pacientes que consiguen cualquier nuevo hito motor a los
	15 meses.
	- Número de hitos motores alcanzados por paciente a los 15 meses.
	- Cambio respecto al valor basal en el Módulo de Miembros Superiores a
	los 15 meses.
	- Porcentaje de pacientes que consiguen permanecer de pie solos a los 15
	meses.
	- Porcentaje de pacientes que consiguen andar con ayuda a los 15 meses.
Descripción del análisis	Análisis intermedio planificado (todos los pacientes que hayan realizado la
Descripcion dei analisis	evaluación del mes 6 y, al menos, 39 pacientes hayan realizado la
	evaluación del mes 15).
	Análisis por intención de tratar de todas las variables, salvo en la
	consecución de nuevos hitos motores (sólo valorados los pacientes que
	fueron evaluados en el mes 15). Los datos de HMFSE posbasales de los
	pacientes que no habían realizado la visita del mes 15 se imputaron
	Pacientes que no nabian realizado la visita del mes 15 se imputaton

[†] Los EA graves se definieron como cualquier evento médico adverso que resultó en muerte o riesgo de muerte, hospitalización o prolongación de la hospitalización, discapacidad persistente o sustancial, o incapacidad, o una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

	I				
	utilizando el método de imputación múltiple.				
Criterios de Inclusión	- Diagnóstico médico de AME.				
	- Comienzo de los signos y síntomas de AME a partir de los 6 meses de				
	edad.				
	- Ser capaz de sentarse de forma independiente, pero no de andar.				
	- Tener un HMFSE <i>score</i> ≥ 10 puntos y ≤ 54 en el <i>screening</i> .				
	- Expectativa de vida superior a 2 años.				
Criterios de Exclusión	- Insuficiencia respiratoria, definida por necesidad médica de ventilación				
	invasiva o no invasiva durante más de 6 horas en 24 h.				
	- Necesidad médica de sonda de alimentación gástrica.				
	- Contracturas o escoliosis graves.				
	- Haber sido hospitalizado en los dos meses previos al <i>screening</i> o tenerlo				
	programado durante el estudio, por cirugía, evento pulmonar o soporte				
	nutricional.				
	- Infección activa no tratada o inadecuadamente tratada que requiera				
	tratamiento sistémico durante el screening.				
	- Historia de enfermedad cerebral o espinal que pueda interferir en los				
	procedimientos de punción lumbar.				
	- Presencia de una derivación implantada para drenaje del LCR o un				
	catéter en SNC implantado.				
	- Historia de meningitis bacteriana.				
	- Cualquier procedimiento quirúrgico o daño que afecte en la capacidad				
	del paciente para la medida de alguna variable del estudio y del que aún				
	no se ha recuperado.				
	- Alteraciones en los parámetros de laboratorio clínicos o hematológicos				
	clínicamente significativos.				
	- Tratamiento con otro fármaco, agente biológico o dispositivo				
	experimental. Historia de terapia génica, oligonucleótidos o trasplante				
	celular.				
	- Cualquier condición médica que pudiese interferir con el desarrollo y				
	valoraciones del estudio.				
Características basales	Niñas (%): 55 vs. 50.				
(grupo nusinersén vs.	Mediana de edad en el screening (años): 4 vs. 3.				
grupo control)	Mediana de edad de aparición de síntomas (meses): 10 vs. 11.				
	Mediana de edad al diagnóstico (meses): 18 vs. 18.				
	Mediana de duración de la enfermedad (meses): 39,3 vs. 30,2.				
	Niños que han alcanzado el hito motor (%):				
	- Sentarse sin apoyo: 100 vs. 100.				
	- Andar con apoyo: 24 vs. 33.				
	- Permanecer de pie sin apoyo: 13 vs. 29.				
	- Caminar ≥ 15 pies solos: 0 vs. 0.				
	Niños en silla de ruedas (%): 76 vs. 69. Copias de SMN2 (%):				
	- 2: 7 vs. 10.				
	- 2: 7 vs. 10. - 3: 88 vs. 88.				
	- 3: 88 vs. 88. - 4: 2 vs. 2.				
	- 4. 2 vs. 2. - Desconocido: 2 vs. 0.				
	Puntuación basal HMFSE (media): 22,4 vs. 19,9. Puntuación basal OMS (media): 1,4 vs. 1,5.				
	Puntuación basal RULM (media): 1,4 vs. 1,5. Puntuación basal RULM (media): 19,5 vs. 18,4.				
Seguimiento del	El periodo de tratamiento fue de 170 a 470 días.				
	Li periodo de tratamiento lue de 170 a 470 días.				
tratamiento					

* La escala Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE) ha sido diseñada para evaluar la función motora en pacientes con AME. Surge tras añadir 13 ítems a la original Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS), para poder incluir la valoración de niños que pueden andar. Es aplicable en AME tipo 2 y tipo 3. Consta de un total de 33 ítems, valorados en 3 niveles: 0, que indica la menor capacidad para realizar la acción, 1 y 2 (la máxima capacidad). La puntuación máxima es 66 puntos.

A los 15 meses, ninguno de los 35 pacientes del grupo de nusinersén había perdido 1 o más hitos motores, comparado con el grupo control, en el que 4 de 19 pacientes (21 %) había perdido un hito motor. En el subgrupo de niños de más de 6 años, ningún paciente (0 de 3) en el grupo de nusinersén había perdido un hito motor comparado con el grupo de control (2 de 2). A los 15 meses, un paciente del grupo control consiguió permanecer de pie solo y un paciente en

el grupo de nusinersén consiguió andar con ayuda.

Tabla 8. Resultados de eficacia del análisis intermedio y del análisis final^{1,17}

Variables	Análisis intermedio			Análisis final		
variables	Nusinersén (n = 84)	Control (n = 42)	Diferencia	Nusinersén (n = 84)	Control (n = 42)	Diferencia
Cambio respecto al valor basal en la puntuación HFMSE a los 15 meses	4,0 (2,9 - 5,1)	-1,9 (-3,8 - 0)	5,9 p = 0,0000002	3,9	-1	4,9 (3,1 - 6,7) p = 0,0000001
Porcentaje de pacientes que consiguen un incremento de al menos 3 puntos respecto al valor basal en el HFMSE	57,3	20,5	36,8	56,8	26,3	OR= 5,59 (2,09 - 14,91) p = 0,0006
Cambio respecto al valor basal en el Módulo de Miembros Superiores a los 15 meses	3,7	0,3	3,4	4,2	0,5	3,7 (2,3 - 5,0) p = 0,0000001
Porcentaje de pacientes que consiguen un nuevo hito motor a los 15 meses*	17, 1	10,5	6,6	19,7	5,9	13,8 (-6,6 - 34,2) p = 0,0811
Porcentaje de pacientes que consiguen permanecer de pie solos a los 15 meses	1,5 (0,04 - 8,2)	2,9 (0,07 -15,3)	-1,4 (-21,8 - 19,3) p >0,9999	1,5 (0,04 - 8,2)	0 (0 - 10,3)	1,5 (-19,1 - 22,1) <i>p</i> > 0,9999
*Grupo de nusinersén n = 66; grupo control simulado n = 34						

Principales resultados de seguridad:

Hubo menor frecuencia de EA en el grupo de nusinersén respecto al control, tanto severos (5 % vs. 7 %), como EA graves (EAG) (14 % vs. 26 %). El investigador no consideró ningún EAG relacionado con el tratamiento del estudio. No hubo ninguna interrupción debida a EA.

Los EA más frecuentes (≥ 20 % de los pacientes) fueron (nusinersén vs. control):

- infección del tracto respiratorio superior (27 % vs. 38 %).
- nasofaringitis (20 % vs. 36 %).
- tos (24 % vs 21 %).
- pirexia (39 % vs. 36 %).
- vómitos (25 % vs. 10 %).
- dolor de espalda (25 % vs. 0 %).
- cefalea (27 % vs. 7 %).

La mayoría de los EA se consideraron relacionados con la AME, eventos comunes en la población general o eventos relacionados con el procedimiento de punción lumbar. Veinticinco (30 %) pacientes del grupo de nusinersén vs. 3 (7 %) del grupo control sufrieron un EA relacionado / posiblemente relacionado con el tratamiento en opinión del investigador. Catorce de estos 25 pacientes del grupo de nusinersén con EA relacionados/ posiblemente relacionados fueron asociados a la punción lumbar (dolor de cabeza, dolor de espalda, síndrome posterior a punción lumbar, vómitos o náuseas del procedimiento). Todos fueron leves o moderados. El EAG más frecuente fue la neumonía en ambos grupos (2 % nusinersén vs. 12 % control). No hubo ninguna muerte.

Evaluación de la calidad del estudio:

Dada la limitada información disponible acerca del estudio, no se ha podido valorar la calidad metodológica del mismo.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Como principal fortaleza cabe destacar el diseño de los ensayos pivotales (fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo mediante procedimiento de administración simulado), que permite evaluar la eficacia y seguridad del fármaco de forma válida, dada la ausencia de tratamiento actual.

En el caso del estudio ENDEAR, se han empleado dos variables principales: una combinada ("tiempo hasta la muerte o ventilación permanente") y otra de función muscular ("porcentaje de respondedores en la valoración de la función motora según sección 2 de la escala HINE"). Ambas se consideran adecuadas. Los criterios de selección de los pacientes también han sido apropiados para estimar el efecto del fármaco en la población con AME tipo 1.

Se ha descrito que la supervivencia de los pacientes con AME tipo 1 se prolonga mediante estrategias de cuidados más invasivos vs. aquellos más conservadores⁸, implicando soporte nutricional dependiente de una gastrostomía y ventilación no invasiva o soporte ventilatorio / traqueotomía. Por tanto, la posibilidad de ofrecer diferentes estrategias de cuidados en cada uno de los grupos podría suponer un sesgo de realización. Sin embargo, el diseño doble ciego minimiza la posibilidad de una atención diferencial entre los grupos. No obstante, hubiese sido deseable una mayor especificación, en la publicación o en el protocolo del ensayo, de los estándares de cuidados, sobre todo nutricionales y respiratorios, seguidos durante el mismo, tanto para homogenizar los cuidados recibidos en los diferentes centros, como para conocer la situación basal (en términos de proactividad de los cuidados de soporte) bajo las que nusinersén ha demostrado el beneficio.

El incremento de la supervivencia asociado a unos cuidados de soporte más agresivos se ve bien reflejado en algunas publicaciones, según se use la variable combinada (asociada a tiempo hasta necesidad de ventilación permanente) o no. Así por ejemplo, en un estudio retrospectivo, los pacientes con AME tipo 1 nacidos entre 1980-94 tuvieron una edad mediana al fallecimiento de 8,5 meses vs. > 100 meses para aquellos nacidos entre 1995-2006 (cuando los cuidados de soporte se instauraron), y para la variable combinada fue 7,5 vs. 24 meses respectivamente¹⁸. Hay que destacar que los resultados de la variable combinada son favorables a nusinersén, sin embargo, en el análisis de las variables por separado del ensayo ENDEAR, nusinersén ha demostrado beneficio en la supervivencia, pero no ha conseguido demostrar mejora de forma estadísticamente significativa en el tiempo hasta necesidad de ventilación permanente.

La otra variable principal definida en este ensayo, la función motora, ha sido valorada mediante 2 escalas. Como variable principal, mediante el porcentaje de respondedores según la sección 2 del HINE, evaluando el alcance de 7 hitos motores (sin incluir la capacidad de agarre) y, como variable secundaria, según el porcentaje de respondedores valorados por el test de función neuromuscular CHOP INTEND. La sección 2 del *Hammersmith Infant Neurological Examination* contempla un total de 8 hitos motores: control de la cabeza, capacidad para sentarse, capacidad de agarre, capacidad para dar patadas (en posición supina), para rodar, gatear, sostenerse en pie y andar. En el ensayo, se ha definido "respondedor" como aquel que consigue un aumento ≥ 2 puntos (o alcanza la puntuación máxima) en la capacidad para dar patadas, o un aumento ≥ 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, siempre que, de entre los 7 hitos, el paciente demuestre

mejora en más hitos que empeoramiento. Bajo dicha definición, la diferencia en el porcentaje de respondedores entre nusinersén y placebo fue del 51 %. Sin embargo, al restringir dicha definición de respondedor (necesitar al menos un aumento de 2 puntos en la puntuación total para ser calificado como respondedor) la diferencia en la tasa de respondedores baja al 37 % entre ambos grupos. Por tanto, a la hora de interpretar dichos resultados, es necesario tener en cuenta qué definición de respondedor se está empleando y valorar la relevancia de dicha definición. Resulta de interés, el hecho de que algunos de los pacientes tratados llegan a alcanzar hitos motores que no se consiguen con el curso natural de la enfermedad, principalmente en control de la cabeza y capacidad para sentarse, aunque en un número muy limitado de pacientes. Sin embargo, la proporción de no respondedores en el grupo experimental es considerable (variando entre el 49 y el 63 %, según la definición de respondedor) y hay que tenerlo en cuenta a la hora de considerar el posible efecto del fármaco.

Por otro lado, los resultados obtenidos con el test CHOP INTEND, específico para AME tipo 1 sintomático, evidencian el beneficio de nusinersén vs. placebo (diferencia en respondedores del 69 %). Para esta variable, se consideró paciente respondedor aquel que al menos aumenta en 4 puntos la puntuación total respecto a su situación basal, lo que puede considerarse relevante puesto que la tasa media de declive en la puntuación del CHOP INTEND en un paciente con AME tipo 1 es de 1,27 puntos / año (IC 95 % 0,21 — 2,33, p = 0,02) 18.

Aunque el tamaño muestral no es elevado, justificado por tratarse de una enfermedad rara, se ha conseguido equilibrar las características basales entre los grupos, excepto en cuanto a la sintomatología ya presentada por los pacientes (mayor porcentaje de pacientes con respiración paradójica, neumonía o síntomas respiratorios y problemas de deglución o alimentación en el grupo de nusinersén), así como en la edad de inicio de los síntomas, menor en grupo de nusinersén. Dichas diferencias podrían haber dificultado la demostración de beneficio de nusinersén vs. placebo, al tratarse de pacientes más graves.

Por otro lado, el ensayo CHERISH ha empleado como variable principal la función motora, según el cambio en la puntuación obtenida en la escala HMFSE respecto a la situación basal. La diferencia entre los grupos fue 4,9 (3,1 — 6,7), considerándose de relevancia clínica una variación de al menos 4 puntos¹. Sin embargo, en este caso no se ha estudiado supervivencia, ni función respiratoria.

Respecto a la aplicabilidad de los resultados de este ensayo, hay que tener en cuenta que la mayoría de los datos proceden de pacientes con 3 copias de SMN2 (88 %), teniendo sólo un 9 % de pacientes 2 copias de SMN2 y únicamente un 2 %, 4 copias de SMN2. No se incluyeron pacientes de más de 12 años de edad, por lo que no se dispone de datos de pacientes adolescentes ni adultos, ni de aquellos con patologías más evolucionadas en el tiempo. Además se excluyeron pacientes con sintomatología más avanzada (por ejemplo, aquellos con insuficiencia respiratoria, contracturas o escoliosis graves y aquellos que necesitaban alimentación gástrica artificial).

En global, se podría concluir que el fármaco enlentece la progresión de la enfermedad, habiendo demostrado su efecto principalmente sobre variables motoras. No obstante, quedan pendientes cuestiones relevantes como la incertidumbre de si el efecto es mantenido a lo largo del tiempo y la ausencia o no de efecto sobre la función respiratoria (medida como tiempo hasta la necesidad de ventilación permanente). En este sentido, se echa en falta el análisis de la perspectiva de los cuidadores (dada la imposibilidad de estudiar calidad de vida en los pacientes con AME de peor pronóstico), ya que se trata de una enfermedad cuya supervivencia depende, en parte de la estrategia de cuidados de soporte. Hasta el momento no se ha empleado la carga del cuidador como una variable en los estudios sobre AME, sin embargo, sí que se ha empleado un cuestionario tipo Likert para comparar la percepción de cuidadores y clínicos respecto a la calidad de vida de los pacientes con AME tipo 1¹⁹.

Por último, otra limitación en cuanto a la validez externa de los resultados es referente a

la posología del fármaco. En el estudio ENDEAR se emplea una posología diferente (dosis variable para los menores de 2 años entre 9,6 y 11,3 mg, según la edad del paciente el día de la administración, con el objetivo de conseguir la misma concentración final de fármaco en LCR) a la recomendada en ficha técnica (dosis fija de 12 mg / administración para todos los grupo de edad). En un estudio sobre los parámetros farmacocinéticos de nusinersén en LCR y plasma²⁰, los modelos de simulación indicaron que el esquema de dosificación variable según la edad mostraba un nivel de exposición a nusinersén (en términos de concentración máxima y área bajo la curva) más comparable entre los diferentes grupos de edad, que los conseguidos con el esquema de dosis fija. Esta diferencia puede generar incertidumbre sobre los efectos beneficiosos y perjudiciales de administrar nusinersén en dosis fijas de 12 mg a bebés de 0-24 meses, ya que no se ha empleado hasta el momento y además es el que parece generar parámetros farmacocinéticos más similares entre los diferentes grupos de edad. Por otro lado, en el estudio CHERISH también se empleó una posología diferente a la recomendada, consistente en 3 dosis de carga y dosis de mantenimiento cada 6 meses.

A continuación se resume la aplicabilidad de los resultados de nusinersén.

Tabla 9. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Bebés con AME tipo 1 y niños 2-12 años con AME tipo 2 y 3. No se ha evaluado en AME tipo 0 ni tipo 4, ni en AME 2-3 de larga evolución o con insuficiencia respiratoria, contracturas o escoliosis graves y aquellos que necesitaban alimentación gástrica artificial.
Intervención	La dosis empleada en el ensayo ENDEAR para niños menores de 2 años varía en función de la edad, sin embargo la dosis según ficha técnica es fija (12 mg por administración), tanto para recién nacidos como para adultos. La posología empleada en el ensayo CHERISH (3 dosis de carga y dosis de mantenimiento cada 6 meses) también fue diferente a la establecida en ficha técnica (4 dosis de carga y dosis de mantenimiento cada 4 meses).
Comparadores	Puesto que no hay ningún tratamiento activo para la AME, el comparador ha consistido en un procedimiento de administración simulado, considerándose adecuado.
Resultados	En AME tipo 1, el mal pronóstico ha permitido valorar el tiempo hasta la muerte o ventilación permanente como variable principal, además de la función motora. En AME tipo 2 y 3, se requeriría un seguimiento muy a largo plazo o incluir pacientes en una etapa más avanzada de la enfermedad, por lo que la variable principal ha sido únicamente la función motora, considerándose válida como indicador de la progresión de la enfermedad. Aunque se echan en falta datos de función respiratoria y calidad de vida.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

En la tabla a continuación se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza). Para ello, en primer lugar se refleja la pregunta de investigación planteada, según el modelo PICOD (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study D*esign), para la evaluación de eficacia y seguridad de nusinersén en la indicación evaluada. En segundo lugar, se refleja el número y el diseño de los estudios identificados que responden a dicha pregunta, según variable resultado ("estado actual de la evidencia disponible"). En último lugar, se describen los *gaps* de evidencia obtenidos al contrastar y analizar los resultados del informe frente a la pregunta de investigación inicialmente planteada. La ausencia de estudios o falta de evidencia en alguno de los elementos de la pregunta PICOD indican la existencia de lagunas de conocimiento.

Tabla 10. Gaps de evidencia.

Pregunta de investigación						
	Justificación para el uso del fármaco.					
-	Nusinersén es el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la AME y parece enlentecer el curso natural					
de la enfermedad. Hasta ahora, el tratamiento ha consistido en cuidados de soporte.						
Pacientes.		Intervención		Comparador/es		
Niños y adultos o	Niños y adultos con atrofia muscular		Nusinersén vía intratecal.		Mejor terapia de soporte	
espinal 5q.						
Diseños de los estudios						
	_				adicionales, revisiones	
1	ayos clínicos aleatoriz	zados (ECA) o ensay	os de interve	nción no ale	eatorizados (EINA), en	
su defecto.			1			
Variable	Variable	Variable	Variable		Variable	
Resultado - 1	Resultado - 2	Resultado - 3	Resultado		Resultado - 5	
Mortalidad	Necesidad de	Función motora	Eventos	adversos	Abandonos por	
	ventilación		graves rel		eventos adversos	
	permanente o de		con el trata	miento	relacionados con el	
	ventilación				tratamiento	
	invasiva					
Estado actual do	la evidencia disponi	blo				
Variable	Variable	Variable	Variable		Variable	
Resultado - 1	Resultado - 2	Resultado - 3	Resultado	- 1	Resultado - 5	
1 ECA	1 ECA	2 ECA	2 ECA	- -	2 ECA	
	1 20/1	2 20/1	2 20/1		2 20/1	
Lagunas de cono	cimiento. Gaps de e	videncia.				
Población	Intervención	Comparador	Resu	ltados	Diseño	
- AME tipo 0	- Nusinersén a	-	En AME 2	/ 3:	-	
- AME tipo 4.	dosis fija de 12 mg		- Mortalidad	d		
- AME 2 o 3 de	en pacientes de 0		- Calidad d	e vida		
larga evolución o	a 2 años.		- Función re	espiratoria		
con insuficiencia	 Administración 					
respiratoria, contracturas o	de 4 dosis de					
escoliosis graves	carga y dosis de					
y aquellos que	mantenimiento					
necesitaban	cada 4 meses en					
alimentación	pacientes con					
gástrica artificial.	AME tipo 2 y 3.					

Con el objetivo de valorar posibles *gaps* que vayan a ser resueltos por los estudios en marcha, se ha consultado la página web https://clinicaltrials.gov/. Actualmente no hay ningún ensayo clínico en marcha que responda a la pregunta de investigación planteada.

5. Puntos clave

En la AME tipo 1, nusinersén ha demostrado reducir el riesgo de muerte o ventilación permanente (HR = 0,53 IC 95 % 0,3156 — 0,8902) de forma estadísticamente significativa frente a placebo. Dicho beneficio ha sido mayor en aquellos pacientes con duración de la enfermedad inferior a 13,1 semanas (mediana). En el análisis de las variables por separado, los resultados han demostrado el beneficio de nusinersén en supervivencia global, pero no ha conseguido demostrar mejora estadísticamente significativa en el tiempo hasta la necesidad de ventilación permanente. En la valoración de hitos motores alcanzados, nusinersén obtiene un 51 % de respondedores frente a placebo (0 %), aunque la tasa de respondedores disminuye bajo otras definiciones de "respondedor" más exigentes.

En la AME tipo 2 y tipo 3, nusinersén ha demostrado un efecto positivo sobre la función motora (con un aumento de casi 5 puntos en la escala de valoración a los 15 meses), sin datos en supervivencia, ni función respiratoria.

No se dispone de resultados a largo plazo, tampoco se ha evaluado el fármaco en AME tipo 0 ni 4, ni en pacientes con AME 2 o 3 con una evolución de la enfermedad avanzada y la evidencia en pacientes con 4 copias de *SMN2* es muy limitada. No se ha evaluado la calidad de vida de los pacientes.

El perfil de seguridad de nusinersén parece favorable y la mayoría de eventos adversos ocurridos estuvieron relacionados con la propia enfermedad (infecciones respiratorias y enfermedades respiratorias) o con el procedimiento de punción lumbar (cefalea, síndrome postpunción lumbar, vómitos).

6. Referencias

- European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Spinraza® [Internet]. Procedure number: EMEA/H/C/004312/0000 Londres: EMA; april 2017 [consultado 11.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf
- AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Spinraza® (nusinersén). [Internet] Madrid: AEMPS; [consultado 11.07.2017] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es ES/document library/EPAR Product Information/human/004312/WC500229704.pdf
- 3. E Tizzano Ferrari. Atrofia muscular espinal infantil. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2010;1:125-30.
- 4. Wadman RI, Bosboom WM, van der Pol WL, van den Berg LH, Wokke JH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18(4):CD006281.
- 5. Wadman RI, Bosboom WM, van der Pol WL, van den Berg LH, Wokke JH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18(4):CD006282.
- 6. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. Lancet Neurol. 2012;11:443-52.
- Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/
- 8. Madrid Rodríguez A, Martínez Martínez PL, Ramos Fernández JM, Urda Cardona A, Martínez Antón J. Infantile spinal atrophy: our experience in the last 25 years. An Pediatr. 2015 :82:159-65.
- Finkel RS, Sejersen T, Mercuri E; ENMC SMA Workshop Study Group. 218th ENMC International Workshop: Revisiting the consensus on standards of care in SMA. Neuromuscul Disord. 2017;27:596-605.
- 10. Ubago Pérez R, Castillo Muñoz MA, Galván Banqueri M, Vega Coca MD, García Estepa R, Alfaro Lara ER, et al. Guía para la elaboración de Informes de Síntesis de Evidencia: medicamentos. Documento Metodológico. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2016.
- European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments. Final version 4.2. [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Noviembre 2015. [consultado 14/11/2017]. URL

http://meka.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2.pdf

- 12. Centro Cochrane Iberoamericano (trad). Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [actualizado 03.2011, consultado 20.09.17]. URL: http://www.cochrane.es/?q=es/node/269.
- 13. Montes J, Gordon AM, Pandya S, De Vivo DC, Kaufmann P. Clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2009; 24:968-78.
- NIHR Innovation Observatory. Nusinersen for paediatric-onset spinal muscular atrophy –
 first line. [Internet]. Newcastle: NIHR; 2016. [consultado 27.06.2017] URL:
 http://www.io.nihr.ac.uk/topics/nusinersén-for-paediatric-onset-spinal-muscular-atrophy-first-line/
- 15. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersén versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017;377(18):1723-32.
- Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersén (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) (CHERISH). En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[consultado 27.09.2017]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537?cond=nusinersén&draw=1&rank=5. NLM Identifier: NCT02292537.
- 17. Mercuri E, Finkel R, Kirschner J, Chiriboga CA, Kuntz N, Darras P et al. Efficacy and Safety of Nusinersén in Children With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Results of the Phase 3 CHERISH Study on behalf of the CHERISH Study Group. En: 69th Annual Meeting American Academy of Neurology. Boston: American Academy of Neurology; 2017.
- 18. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology 2007;69:1931–6.
- 19. Finkel, R, McDermott, M, Kaufmann, P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, *et al.* Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014; 83: 810-7.
- Luu KT, Norris DA, Gunawan R, Henry S, Geary R, Wang Y. Population Pharmacokinetics of Nusinersén in the Cerebral Spinal Fluid and Plasma of Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Following Intrathecal Administrations. J Clin Pharmacol. 2017;57:1031-41.

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹²

Dominios	ECA ENDEAR ¹⁵		
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo de sesgo		
Ocultamiento adecuado de la asignación	Bajo riesgo de sesgo		
Cegamiento de los pacientes y del personal	Bajo riesgo de sesgo		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo de sesgo		
Datos de resultado incompletos	Bajo riesgo de sesgo		
Notificación selectiva de los resultados	Bajo riesgo de sesgo		
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo de sesgo		

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹².