

# CONETEC

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE SALUD

**INFORME DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 01**

## **NUSINERSEN EN ATROFIA MUSCULAR ESPINAL**

**Fecha de realización:** Noviembre de 2018

**Fecha de publicación:** Noviembre de 2019

Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación



Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias fue elaborado por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), de acuerdo a los procedimientos establecidos en el documento “Manual de Estructura y Funcionamiento” y siguiendo los lineamientos establecidos en el “Manual metodológico para el desarrollo de reportes evaluación de tecnologías sanitarias”.

Para citar este informe: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud - CONETEC. Nusinersen en atrofia muscular espinal. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°01, Buenos Aires, República Argentina. Noviembre 2019. Disponible en [www.argentina.gob.ar/salud/conetec](http://www.argentina.gob.ar/salud/conetec).

Los profesionales que intervinieron en la elaboración de este informe declararon no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento y firmaron la Declaración Jurada de Conflicto de Interés de las Comisiones Nacionales convocadas por la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación.

**Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)**

**Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación**

**Ministerio de Salud y Desarrollo Social.**

**[www.argentina.gob.ar/salud/conetec](http://www.argentina.gob.ar/salud/conetec)**

## RESUMEN EJECUTIVO

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular hereditaria caracterizada por la afectación de las células del asta anterior de la médula espinal (neuronas motoras), que cursa con debilidad proximal simétrica y atrofia progresiva de los grupos musculares. Es una patología poco frecuente, altamente discapacitante y con elevada mortalidad en sus formas más graves. Tiene una incidencia aproximada de 1 cada 6.000/10.000 nacidos vivos, y constituye la principal causa de mortalidad infantil por una enfermedad genética.

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para la AME; sólo se dispone de tratamiento sintomático para retrasar la progresión de la enfermedad y sus efectos discapacitantes, y tratamiento de sostén nutricional, ventilatorio y neuromuscular para mitigar sus complicaciones.

Existe evidencia de que el nusinersen para AME tipo I disminuye la mortalidad y el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica, así como también mejora la función motora permitiendo el desarrollo y la adquisición de ciertas habilidades (por ejemplo sentarse, permanecer de pie o caminar) hasta por lo menos los 13 meses de observación.

Por otro lado, si bien existe evidencia sobre el uso de nusinersen en pacientes con AME tipo II que muestra una mejora en la función motora a los 15 meses de tratamiento, no se encontró evidencia sobre efectos en la mortalidad, el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica o la calidad de vida.

No se encontró evidencia sobre el uso de nusinersen en pacientes con AME de inicio luego de los 20 meses de edad (la mayoría de los pacientes con diagnóstico de AME tipo III y todos los tipo IV).

La incidencia global de Efectos Adversos (EAs) resultó similar en los grupos nusinersen y control, al igual que los EAs moderados o graves. Sin embargo, una comunicación de julio de 2018 del productor de la tecnología revela que se han notificado casos de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis ni a hemorragia en pacientes tratados con nusinersen. Varios de estos pacientes fueron tratados mediante la colocación de una Válvula de Derivación Ventriculoperitoneal (VDVP). La eficacia o riesgos de nusinersen tras la implantación de una VDVP se desconocen. No hay información fehaciente más allá del seguimiento publicado y a largo plazo.

Las recomendaciones de las evaluaciones de la tecnología y políticas de cobertura en distintas partes del mundo son variadas y heterogéneas. En algunos países, como Irlanda, no se recomienda su utilización debido a su alto costo e incertidumbre en relación al beneficio clínico a largo plazo; en otros, como Escocia o Canadá, se recomienda su uso pero con restricciones específicas de indicación y suspensión y a condición de una sustancial rebaja del precio remitido, que se mantiene de manera confidencial.

Se considera que existe evidencia suficiente de la efectividad de nusinersen en el tratamiento de AME tipo I, con un seguimiento de 13 meses; y de AME tipo II, con un seguimiento de 15 meses, para aquellos pacientes que cumplen con los criterios de inclusión especificados en

las Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) y los estudios primarios incluidos, y realizando el seguimiento clínico y el monitoreo estricto de los factores de continuidad o suspensión del tratamiento, también según estos criterios.

Debido al altísimo precio de la tecnología, sólo sería factible considerar la incorporación del tratamiento a la cobertura del sistema de salud en caso de lograr una rebaja muy sustancial del mismo que permita garantizar la sustentabilidad del sistema.

## CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La Atrofia Muscular Espinal se trata de una patología poco frecuente, altamente discapacitante y con elevada mortalidad en sus formas más graves. En un 45% de los casos, los pacientes presentan síntomas antes de los primeros 6 meses de vida. Tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias y constituye la principal causa de mortalidad infantil por una enfermedad genética. Hasta el desarrollo de la tecnología analizada, no existía un tratamiento específico sino sólo tratamiento de sostén.<sup>1</sup> La nueva tecnología evaluada presenta resultados promisorios con impacto en la morbimortalidad en algunos de los tipos de la enfermedad, pero a un costo que podría amenazar la sustentabilidad del sistema de salud.

## INTRODUCCIÓN

La AME es una enfermedad neuromuscular hereditaria caracterizada por la afectación de las células del asta anterior de la médula espinal (neuronas motoras), que cursa con debilidad proximal simétrica y atrofia progresiva de los grupos musculares.<sup>2,3</sup>

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 5q1, que sintetiza la proteína SMN.<sup>4</sup>

El locus AME está duplicado y en la parte más centromérica de este locus existe un gen homólogo conocido como Survival Motor Neuron 2 (SMN2) a partir de cuya transcripción también puede ser sintetizada la proteína SMN. El gen SMN1 produce una proteína completa y funcional mientras que sólo un 50% del transcrito del gen SMN2 es completo. Mientras 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 estén presentes, en general será más benigno el fenotipo, por lo que se considera al gen SMN2 como un modificador fenotípico.<sup>5</sup> Esta disminución de cantidad de proteína SMN en las neuronas motoras las hace más sensibles y proclives a su degeneración y muerte.<sup>2</sup>

La AME se clasifica en cuatro grupos sobre la base de la gravedad de los síntomas, la edad de

aparición, el número de copias del gen SMN2 y su evolución:

### Clasificación de la Atrofia Muscular Espinal

Tipo	Edad de Aparición de los síntomas	Función motora alcanzada	Sobrevida	Nº de copias del gen SMN2*
0	<b>Prenatal</b>	<b>Insuficiencia respiratoria</b>	<b>&lt; 1 mes</b>	<b>1</b>
I	<b>0 a 6 meses</b>	<b>No llegan a permanecer sentados</b>	<b>&lt; 2 años</b>	<b>2</b>
II	<b>&lt; 18 meses</b>	<b>No llegan a permanecer de pie</b>	<b>&gt; 2 años</b>	<b>3</b>
III	<b>A</b>	<b>18 meses a 3 años</b>	<b>Capacidad de deambular</b>	<b>Adulto</b>
	<b>B</b>	<b>&gt; 3 años</b>	<b>Capacidad de deambular</b>	<b>Adulto</b>
IV	<b>&gt; 21 años</b>	<b>Capacidad de deambular</b>	<b>Adulto</b>	<b>4 o más</b>

\*el número de copias del gen SMN2 refleja la mayoría de los casos observados en cada tipo de AME aunque la correlación no es absoluta.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo para la AME y sólo se dispone de tratamiento sintomático, fisiokinesioterápico para retrasar la progresión de la enfermedad y sus efectos discapacitantes, y el tratamiento de sostén de sus complicaciones, especialmente ventilatorias.<sup>1</sup>

La AME tipo I es la forma más frecuente y severa, y representa el 45% de los casos; se asocia con el inicio después del nacimiento, pero antes de los 6 meses de edad. Los pacientes pueden parecer completamente normales antes de desarrollar debilidad en las extremidades, dificultad respiratoria, llanto débil y dificultades de deglución o succión y nunca logran sentarse de manera independiente. La implementación intensiva de medidas de soporte, incluida el soporte respiratorio puede mejorar notablemente la supervivencia, no obstante, en la mayoría de los casos, la sobrevida no alcanza los dos años.<sup>1</sup>

La AME tipo 0 es un fenotipo clínico muy poco frecuente y grave, que incluye hipotonía, dificultad respiratoria mala alimentación y llanto débil. El inicio suele ser intrauterino, con insuficiencia respiratoria al nacer, con una expectativa de vida de pocas semanas.<sup>1</sup>

La AME tipo II representa alrededor del 20% de los casos y suele aparecer entre los 6 y los 18 meses. La capacidad de sentarse generalmente se logra a los 9 meses. Por definición, los pacientes con AME tipo II no consiguen permanecer de pie o caminar de forma independiente. En su mayoría, tienen una sobrevida superior a los 25 años y, en muchos casos, viven muchos años más debido un intenso tratamiento de soporte.<sup>1</sup>

Alrededor de 30% de los pacientes tienen AME tipo III, que se inicia entre los 18 meses y la edad adulta y logran mantenerse de pie y caminar sin apoyo, aunque pueden perder estas habilidades con el progreso de la enfermedad. Generalmente presentan síntomas de caídas, dificultad para subir escaleras y otros signos de debilidad proximal, y su expectativa de vida es normal.<sup>1</sup>

Los pacientes con AME tipo IV representan menos del 5%, son ambulatorios y tienen la forma más leve de EMA. Su presentación es muy similar al tipo III y se distinguen únicamente en el inicio tardío durante la edad adulta, alrededor de los 30 años o más.<sup>1</sup>

## INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La AME presenta una incidencia mundial descrita entre 1/6.000 y 1/10.000 nacimientos y una tasa de portadores entre 1/35 y 1/50.<sup>4</sup>

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Nusinersen (ISIS-SMNRx o ISIS 396443, SPINRAZANR) es un oligonucleótido antisentido, diseñado para alterar el empalme de ARN mensajero del gen SMN2 y aumentar la síntesis de proteína SMN funcional compensando así la ausencia de proteína SMN protectora, causada por el defecto en el gen SMN1, y la consecuente atrofia muscular. Se encuentra aprobado por FDA (Food and Drug Administration) y EMA (European Medicines Agency) para el tratamiento de AME<sup>6</sup>.

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó en marzo de 2019 el nusinersen en el Registro de Especialidades Medicinales para el tratamiento de AME tipo I, II y IIIA; previo diagnóstico de la enfermedad mediante un estudio genético previo.<sup>7</sup>

El tratamiento se administra mediante punción lumbar (PL) e inyección intratecal en el líquido cefalorraquídeo (LCR), desde donde se distribuye a la médula espinal y el cerebro. Su vida media en líquido cefalorraquídeo es de 4 a 6 meses. Se inicia con una secuencia de tres aplicaciones administradas cada 15 días y una cuarta 30 días después de la tercera dosis (0, 15, 30, 60 días) en los casos de AME tipo I, de acuerdo al estudio clínico pivotal. Estas cuatro aplicaciones constituyen la fase de carga. Posteriormente, se continúa con una fase de mantenimiento con una dosis cada cuatro meses (la primera a los 180 días). La dosis recomendada es de 12 mg (5ml) por aplicación.<sup>5</sup> En los casos de AME tipo II, la agenda de aplicación de acuerdo al estudio pivotal es la siguiente: días 1, 29, 85 y luego cada 6 meses.<sup>8</sup>

Es una solución estéril, clara e incolora suministrada como una solución de 12 mg/5 ml (2.4 mg/ml) en un vial de vidrio de dosis única sin conservantes. Debe almacenarse en un refrigerador, entre 2°C y 8°C, en su caja original para protegerlo de la luz, sin congelar, hasta el momento del uso. Si no se dispone de refrigeración, puede ser almacenado en su caja original, protegido de la luz a o por debajo de 30°C por hasta 14 días. Antes de la administración, los viales no abiertos pueden retirarse del refrigerador y retornarse al mismo, de ser necesario. Si se lo retira de la caja original, el tiempo total combinado fuera de refrigeración no debe exceder 30 horas a una temperatura que no exceda los 25°C.<sup>8</sup>

## OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y políticas de cobertura de nusinersen para el tratamiento de la atrofia muscular espinal y el impacto presupuestario de su potencial inclusión en la cobertura del sistema de salud.

### PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Nusinersen es más efectivo que placebo para el tratamiento de la AME?
- ¿Nusinersen es más seguro que placebo para el tratamiento de la AME?

### PREGUNTAS DE COBERTURA:

- ¿El sistema de salud de la Argentina debería incorporar a nusinersen como prestación cubierta?
- ¿Para qué poblaciones y bajo qué condiciones debería cubrirse nusinersen?

## MÉTODOS

### BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras claves: nusinersen (all) OR spinraza (all).

Se exploraron las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane Library, Biblioteca Virtual en Salud, Biblioteca Central de Medicina (RIMA), Epistemonikos, Tripdatabase, Lilacs, NICE, National Guidelines Clearinghouse, Scielo, Clinical Trials, Orphanet. También se realizó búsqueda manual.

Se encontraron 5 estudios<sup>8-12</sup>, todos ellos financiados por el productor de la tecnología, de los cuales se seleccionaron 2 estudios de fase 3.<sup>8,9</sup> Se consideraron además documentos de aprobación de FDA<sup>13</sup>, EMA<sup>14</sup> y NHS<sup>15</sup>. Se revisó información aportada por el fabricante, que solicitó un registro especial.<sup>13-17</sup>

Adicionalmente se buscó en sitios específicos de agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y financiadores de servicios de salud internacionales, utilizando los términos “Nusinersen” “Spinraza” “clinical practice guideline” “guía de práctica clínica” y “coverage policy”.<sup>18,19</sup>



## PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

<b>Población</b>	<b>Pacientes con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal ( AME)</b>
<b>Intervención y comparadores</b>	<b>Nusinersen vs Placebo</b>
<b>Puntos finales relevantes</b>	<b>Sobrevida global, supervivencia libre de requerimiento de ventilación asistida permanente (VNI por mas de 16 hs diarias o traqueostomía), mejoría de habilidades motoras</b>
<b>Diseño de estudios</b>	<b>Revisiones sistemáticas, Metaanálisis, Ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego, Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Políticas de Cobertura, Guías de Práctica Clínica,</b>

Las escalas funcionales y sus grados de significación clínica fueron aceptadas como estándares internacionales por consenso de expertos en esta patología.

### CALIDAD DE LA EVIDENCIA.

Con respecto a la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se realiza a través de GRADE.<sup>20</sup> Ver Anexo 1

## RESULTADOS

### EVIDENCIA CLÍNICA

**Estudio ENDEAR<sup>9</sup>** (AME tipo I): Ensayo clínico aleatorizado, publicado en 2017, en el que se incluyeron 80 pacientes en el grupo nusinersen y 40 en el grupo placebo. Los participantes debían ser menores de 7 meses de edad al inicio del estudio y poseer al menos dos copias del gen SMN2. El estudio fue detenido a los 13 meses de seguimiento, luego de mostrar beneficios motores significativo. <sup>9</sup>

Tiempo al evento: Los pacientes en el grupo nusinersen presentaron mayor supervivencia: HR 0,37 (IC 95% 0,18 a 0,77) p=0,004. En el desenlace compuesto de mortalidad y requerimiento de ventilación permanente, nusinersen también mostró una mejoría contra el grupo placebo: HR 0,53 (IC 95% 0,32 a 0,89) p=0,005.<sup>9</sup>

Score HINE (del inglés *Hammersmith Infant Neurological Examination*): El 51% de los participantes en el grupo nusinersen presentaron respuesta motora según score HINE, versus ningún paciente en el grupo placebo. P<0,001. CHOP-INTEND (del inglés *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*): En el grupo nusinersen, 71% de los participantes presentaron una mejoría respecto del score basal, versus 3% en el grupo control. P<0,001. Del mismo modo, un 65% en el grupo nusinersen mostró un aumento  $\geq$  4 puntos, y un 61% presentó un aumento  $\geq$  6 puntos; versus un 52% del grupo control que presentó empeoramiento respecto del score basal, 44%  $\leq$  4 puntos.<sup>9</sup>

- Eventos respiratorios: El grupo nusinersen presentó 2,83 vs. 3,06 eventos respiratorios/

año en grupo placebo.<sup>9</sup>

- Horas de apoyo ventilatorio: la mediana del porcentaje de tiempo con apoyo ventilatorio en el grupo con nusinersen fue de 27,1% vs. 43% en el grupo control.<sup>9</sup>
- Duración de internaciones: La mediana de tiempo de permanencia en el hospital durante el estudio (período de observación, 13 meses) fue 8,86% en grupo nusinersen vs. 13,87% en grupo control.<sup>9</sup> Los parámetros de crecimiento: fueron similares en ambos grupos

Estudio	Características del estudio (diseño, población (n))	Intervención y comparador	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados	Calidad metodológica y de reporte	Consideraciones/ Comentarios
AME I ENDEAR <sup>9</sup>	<b>Aleatorizado controlado doble ciego. 121 pacientes</b>	<b>Nusinersen vs Placebo</b>	<b>Muerte o ventilación asistida permanente (VNI por más de 16 hs diarias o traqueostomía)</b>	<b>HR: 0.53 (0.32-0.89)</b>	<b>++++ ALTA</b>	<b>Nusinersen disminuye la muerte o ventilación asistida permanente en pacientes con AME tipo I</b>
			<b>Muerte</b>	<b>HR: 0.37 (0.18-0.77)</b>	<b>++++ ALTA</b>	<b>Nusinersen disminuye la muerte en pacientes con AME tipo I</b>
			<b>Respondedores a hitos motores evaluados con score HINE</b>	<b>RR: 19.76 (2.82-188.55)</b>	<b>++++ ALTA</b>	<b>Nusinersen incrementa la proporción de respondedores a hitos motores según score HINE</b>

Estudio **CHERISH**<sup>8</sup> (AME tipo II y III): Ensayo clínico aleatorizado, publicado en 2018, en el que 126 pacientes con AME de inicio tardío (hasta 20 meses) fueron aleatorizados a recibir nusinersen (N=84) o placebo (n=42). No se evaluaron los desenlaces “sobrevida global” ni “sobrevida libre de requerimiento de ventilación asistida permanente”. El estudio fue interrumpido al mostrar beneficio significativo con nusinersen en el desenlace primario. Los resultados a los 15 meses de seguimiento fueron los siguientes:

Score HFMSE (HFMSE), del inglés *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*: El grupo nusinersen mostró una mejoría de 4 puntos respecto del score basal (IC95% 2,9 a 5,1), versus el grupo placebo, que mostró una diferencia de -1,9 puntos respecto del score basal (IC95% -3,8 a 0) P<0,001.<sup>8</sup>

Score HFMSE: El grupo nusinersen mostró una proporción de participantes con aumento  $\geq 3$  puntos (aumento considerado clínicamente significativo) de 57% versus 26% en grupo control. Diferencia 30,5 (IC95% 12,7 a 48,3).<sup>8</sup>

Escala OMS hitos motores: En el grupo nusinersen, se observó un 20% de desarrollo de nuevos hitos motores a los 15 meses versus 6% en grupo placebo, mostrando una diferencia de 14%, que no fue estadísticamente significativa (p=0,08).<sup>8</sup>

Estudio	Características del estudio (diseño, población (n))	Intervención y comparador	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados	Calidad metodológica y de reporte	Consideraciones/Comentarios
AME II y III CHERISH <sup>8</sup>	<b>Aleatorizado controlado doble ciego. 126 pacientes</b>	<b>Nusinersen vs Placebo</b>	<b>Respuesta motora (aumento de 3 puntos o mayor) evaluado con: Score HMFSE</b>	RR 2,18 <b>(1,27-3,75)</b>	<b>++++ ALTA</b>	<b>Nusinersen aumenta la respuesta motora (aumento de 3 puntos o mayor) según score HMFSE en pacientes con AME tipo II y III</b>
			<b>Adquisición de hitos motores evaluado con: Score OMS</b>	RR 3,35 <b>(0,80 a 13,99)</b>	<b>+++ MODERADA</b>	<b>Nusinersen podría aumentar la adquisición de hitos motores según OMS en pacientes con AME tipo II y III.</b>
			<b>Módulo de la extremidad superior seguimiento: 15 meses</b>	<b>La prueba revisada del módulo de la extremidad superior presentó mejoría en los pacientes tratados con nusinersen a los 15 meses comparado con valor basal (cambio de media de mínimos cuadrados de 4,2) respecto del grupo control (cambio de media de mínimos cuadrados 0,5), con una diferencia de mínimos cuadrados de 3,7 (IC95% 2,3-5,0)</b>	<b>++++ ALTA</b>	<b>Nusinersen aumenta la respuesta motora según módulo de la extremidad superior en pacientes con AME tipo II y III.</b>

## CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Se utilizó la metodología GRADE y la calidad de la evidencia se clasificó de la siguiente forma:

Para AME TIPO I la calidad de la evidencia se consideró:

- Alta, para los puntos finales muerte y AVM combinados y para muerte
- Moderada, para los puntos finales motores medidos mediante escalas

Para AME TIPO II la calidad de la evidencia se consideró

- Moderada, para los puntos finales motores medidos con escalas.

Para los otros tipos de AME NO hay evidencia disponible que permita evaluar el beneficio del uso de nusinersen.

Ver tabla en Anexo 1

## EVIDENCIA ECONÓMICA

La Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías Médicas (CADTH, del inglés Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) publicó, en 2018, una ETS donde realizó un análisis de costo-utilidad basado en modelo de Markov de transición de estados, desde la perspectiva del sistema de salud, aplicando una tasa de descuento del 1.5% anual. La ETS estima que el costo de un año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado con nusinersen es de CAD 9,2 millones (dólares canadienses) para AME tipo I (con un horizonte temporal de 25 años) y CAD 24,4 millones para AME tipo II (con un horizonte temporal de 50 años), lo cual se encuentra muy por encima del umbral de voluntad de pago habitualmente considerado en ese país (CAD 20.000-100.000). Aún si se aplicara una reducción del 95% del precio, nusinersen no sería considerado costo-efectivo, con un costo por AVAC ganado superior a CAD 400.000.<sup>21</sup>

El Centro Nacional de Farmacoeconomía de Irlanda (NCPE, del inglés *National Centre for Pharmacoeconomics*) publicó en 2017 una evaluación económica con impacto presupuestario, con un horizonte temporal de la esperanza de vida promedio poblacional y desde la perspectiva del sistema de salud, en el que encontraron que nusinersen no es costo-efectiva al precio de venta actual. Para AME tipo I, el costo incremental por AVAC ganado fue € 501.069/AVAC y el impacto presupuestario € 19,57 millones; para que sea considerado costo-efectivo se requeriría una reducción de 10 veces el precio actual de nusinersen. Para AME tipo II, el costo por AVAC ganado fue € 2.107.108 y el impacto presupuestario fue € 18,61 millones, y se requeriría una reducción de 20 veces el precio de nusinersen para considerarlo costo-efectivo.<sup>22</sup> Utilizando el modelo del centro nacional de farmacoeconomía de Escocia<sup>23</sup>, la Secretaría de Gobierno de Salud realizó un análisis de costo efectividad que mostró que utilizando un un precio de referencia de U\$S 90.000 nusinersen no sería costo-efectivo para Argentina.

## ESTIMACIÓN DE COSTOS

El precio de comercialización en Argentina es de 82.600US\$. Al momento de la realización de este informe la población argentina de pacientes con AME era de 259 pacientes registrados.

## RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, publicó en 2018 una ETS en la que concluye que existe evidencia de alta calidad de que nusinersen disminuye la mortalidad y el requerimiento de Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM) en AME tipo I, y mejora la función motora a los 15 meses de tratamiento en AME tipo II aunque sin evidencia sobre mortalidad, requerimiento de ARM o calidad de vida para este tipo. No encontraron evidencia sobre nusinersen en AME tipos III y IV.<sup>18</sup>

La Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías Médicas (CADTH, del inglés *Can-*

dián Agency for Drugs and Technologies in Health) publicó, en 2018, una ETS en la que recomienda el reembolso de nusinersen en pacientes con AME tipo I bajo el cumplimiento de los siguientes criterios de indicación, seguimiento y suspensión del tratamiento:<sup>21</sup>

- Documentación de genética de 5q SMA (deleción homocigota, o mutación homocigota o heterocigota compuesta).
- Documentación genética de al menos dos copias del gen SMN2.
- Menos de 26 semanas de duración de la enfermedad, signos y síntomas clínicos compatibles con SMA con inicio después de la primera semana del nacimiento y antes de los 7 meses de edad.
- El paciente no requiere ventilación asistida permanente al momento del inicio del tratamiento.<sup>21</sup>

El tratamiento debe ser discontinuado si luego de la cuarta dosis, o en dosis subsiguientes:

- No se logra comprobar el mantenimiento de los hitos motores (según escala HINE)
- No se logra comprobar mejoría de los hitos motores (según escala HINE)
- Se requiere ventilación asistida permanente.<sup>21</sup>

CADTH sólo consideró el uso de nusinersen para pacientes con AME tipo I, alegando una falta de evidencia para otros tipos de AME. La búsqueda realizada para la ETS estuvo restringida al esquema de tratamiento aprobado en Canadá, excluyendo de este modo al estudio CHERISH que no se ajusta a este esquema.<sup>21</sup>

El Comité de Evaluación de Drogas (CED, su sigla en inglés, *Committee to Evaluate Drugs*) del Ministerio de Salud y Cuidados de Largo Plazo del gobierno de Ontario, Canadá, recientemente ha aprobado la cobertura de nusinersen para AME tipo I, con similares restricciones a las recomendadas por CADTH. En el mismo sentido, el CED no brinda cobertura para otros tipos de AME.<sup>24</sup>

El Centro Nacional de Farmacoeconomía de Irlanda (NCPE, del inglés *National Centre for Pharmacoeconomics*), encontró, en una evaluación económica con impacto presupuestario publicada en 2017, que nusinersen no es costo-efectiva al precio de venta remitido y no recomienda su reembolso para ningún tipo de AME.<sup>22</sup>

El Instituto para la Calidad y Eficiencia en el Cuidado de la Salud (IQWiG, del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) y el Comité Federal Conjunto (G-BA, del alemán *Der Gemeinsame Bundesausschuss*) de Alemania determinaron, en 2017, que nusinersen brinda un beneficio neto mayor para AME tipo I y considerable para AME tipo II y un beneficio incierto para los otros tipos de AME debido a evidencia insuficiente. De acuerdo a la legislación alemana, el G-BA brinda cobertura a nusinersen por estar clasificada como droga huérfana.<sup>25</sup>

El Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos de Australia (PBAC, del inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) determinó que aún existe considerable incertidumbre sobre la magnitud y duración del efecto a largo plazo del tratamiento y aclaró que, a pesar de la

sensible reducción de precio, debían continuar las negociaciones con el fabricante, hasta alcanzar un precio costo-efectivo. Recomendó también la incorporación de nusinersen en un programa especial de medicamentos, para pacientes con AME tipo I, II o IIIa,  $\leq 18$  años y con inicio de la enfermedad antes de los 3 años de edad.<sup>26</sup>

Las principales aseguradoras de los Estados Unidos (Aetna, Anthem, Medicare, Medicaid, y United Health Services) cubren el tratamiento de AME con nusinersen con criterios similares a los de los ensayos clínicos aquí considerados, con pocas diferencias en la indicación (edad de inicio de síntomas, edad al inicio del tratamiento, número de copias de SMN2 o necesidad de asistencia ventilatoria invasiva permanente) y en la continuación del tratamiento.<sup>27-30</sup>

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) de Reino Unido se encuentra en proceso de evaluación de la eficacia, seguridad y costo-efectividad de nusinersen para AME<sup>31</sup>. En agosto de 2018, el Comité de Evaluación del NICE publicó un informe preliminar para consulta con los interesados, en el que concluye que la tecnología no es recomendada para el tratamiento de ningún tipo de AME.<sup>32</sup>

El Scottish Medicine Consortium (SMC) aconseja el tratamiento con nusinersen a los pacientes con AME tipo I supeditado a la continuidad del Programa de Acceso Expandido para la droga o a un precio de lista que sea equivalente o menor.<sup>23</sup>

### **CONTRIBUCIÓN DE LOS REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES**

A la fecha de publicación de este informe, las reuniones con los grupos de pacientes no habían sido realizadas. Una nueva versión de este informe será publicada cuándo dichas reuniones se hayan llevado a cabo y los resultados de las mismas se volcarán en esta sección.

### **CONTRIBUCIÓN DE LOS PRODUCTORES**

El día 5 de octubre de 2018, representantes del laboratorio Biogen Argentina S.R.L., productores de Sprinraza, única marca registrada en el país de nusinersen, presentaron ante la Mesa Decisora y la Mesa Técnica de la CONETEC información relacionada con la eficacia, seguridad y eficiencia de nusinersen en atrofia muscular espinal.

MARCO DE VALOR

	Calidad de la evidencia	Magnitud del beneficio	Impacto económico	Impacto en la equidad	Impacto en la salud pública
AME tipo I	<b>Alta</b> <b>Moderada</b> <b>Baja</b> <b>Muy Baja</b>	<i>Mayor</i> <b>Considerable</b> <b>Menor</b>	<b>Favorable</b> <b>Incierto</b> <i>No favorable</i>	<b>Positivo</b> <b>Sin impacto</b> <i>Negativo</i>	<b>Positivo</b> <b>Sin impacto</b> <i>Negativo</i>
AME tipo II	<b>Alta</b> <b>Moderada</b> <b>Baja</b> <b>Muy Baja</b>	<i>Mayor</i> <b>Considerable</b> <b>Menor</b>	<b>Favorable</b> <b>Incierto</b> <i>No favorable</i>	<b>Positivo</b> <b>Sin impacto</b> <i>Negativo</i>	<b>Positivo</b> <b>Sin impacto</b> <i>Negativo</i>

Para los otros tipos de AME no hay evidencia disponible que permita evaluar el beneficio del uso de nusinersen.

**CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA**

Para evaluar la calidad de la evidencia se utilizó la metodología GRADE.

La calidad de la evidencia encontrada para AME Tipo I se consideró “alta” para los puntos finales muerte y Asistencia Ventilatoria Mecánica (AVM) combinados y para muerte; y “moderada” para los puntos finales motores medidos con escalas.

Respecto de AME Tipo II, la calidad de la evidencia se consideró “moderada” para los puntos finales motores medidos con escalas.

**MAGNITUD DEL BENEFICIO**

Para AME TIPO I el beneficio mostrado por los ensayos clínicos se consideró:

- Mayor para los puntos finales muerte y AVM combinados y para muerte

Para AME TIPO II el beneficio mostrado por los ensayos clínicos se consideró:

- Mayor, dado que la mejora en las escalas motoras se consideró clínicamente significativa.

**IMPACTO ECONÓMICO**

El impacto económico de la incorporación de nusinersen en el escenario actual es NO favorable. Un análisis de costo-efectividad realizado por la Secretaría de Gobierno de Salud, utilizando el modelo del centro nacional de farmacoeconomía de Escocia<sup>23</sup>, mostró NO ser costo-efectivo a un precio de referencia de U\$S 90.000.

**IMPACTO EN LA EQUIDAD**

Considerando la fragmentación y segmentación del sistema de salud de nuestro país y la inequidad en los resultados sanitarios en las diferentes jurisdicciones, aún cuándo nusinersen fuera incorporado a la cobertura obligatoria por el sistema de salud, existirán grupos que no accederían al diagnóstico y tratamiento de manera oportuna. Aún teniendo acceso a nusi-

nersen, la efectividad de este podría verse afectada por factores geográficos, sociales y/o de disponibilidad de profesionales adecuados para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Por todo ello, se considera que la incorporación de nusinersen en el escenario actual tendrá un impacto negativo sobre la equidad.

¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

## IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

El impacto de la incorporación de la cobertura obligatoria de nusinersen sobre la salud pública se considera NEGATIVO, dado que el altísimo costo de oportunidad que implicaría la utilización de los recursos requeridos para la cobertura a los valores actuales, pondría en riesgo la continuidad de las políticas de salud pública y de acceso y cobertura a la salud de los beneficiarios, no teniendo un impacto sustantivo en los indicadores de salud.

¿La tecnología evaluada ayudaría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí Probablemente Sí Probablemente No **No**

¿La tecnología evaluada impediría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

**Sí** Probablemente Sí Probablemente No No

¿La tecnología evaluada está alineada con las políticas sustantivas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿La tecnología evaluada impediría al los efectores de salud dar continuidad a las políticas sustantivas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

Con la información disponible hasta el momento, el impacto sobre la salud pública se estima como:

Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo **Negativo**



## CONCLUSIONES

- Existe evidencia proveniente de un único ensayo clínico aleatorizado con seguimiento a 13 meses que muestra que nusinersen para pacientes con Atrofia Muscular Espinal tipo I disminuye la mortalidad y el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica, así como también mejora la función motora permitiendo el desarrollo y la adquisición de ciertas habilidades (sentarse, permanecer de pie, caminar).
- Existe evidencia proveniente de un único ensayo clínico sobre la utilización de nusinersen en pacientes con Atrofia Muscular Espinal tipo II, que muestra una mejora en la función motora a los 15 meses de tratamiento en el subgrupo de pacientes con edad de comienzo menor a los 20 meses, aunque no se encontró evidencia sobre efectos en la mortalidad, el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica o la calidad de vida.
- No se encontró evidencia sobre el uso de nusinersen en pacientes con Atrofia Muscular Espinal de inicio luego de los 20 meses de edad (la mayoría de los AME tipo III y todos los tipo IV).

## RECOMENDACIONES

Al evaluar la evidencia disponible sobre nusinersen y el posible impacto de su incorporación de acuerdo al marco de valor establecido, para la CONETEC, se concluye que: si bien su beneficio clínico sobre los pacientes con AME tipo I y II sería mayor y esto está respaldado por evidencia científica de buena calidad; la incorporación de la tecnología tendría impacto negativo sobre la salud pública, la equidad y en el aspecto económico.

Teniendo en cuenta el informe técnico, la información disponible hasta el momento y el contexto actual la mesa técnica NO recomienda la incorporación de esta tecnología a la cobertura obligatoria del país.

Solo en caso de una reducción considerablemente significativa en el precio de la tecnología que permita garantizar la sustentabilidad del resto de prestaciones esenciales como promoción de salud, prevención, tratamiento y rehabilitación para todos los beneficiarios del sistema de salud argentino; podría considerarse la cobertura para pacientes con AME tipo I y tipo II que presenten características similares a los pacientes incluidos en los ensayos clínicos.

En caso de decidirse su incorporación, deberían definirse guías de diagnóstico y tratamiento basadas en evidencia en las que se establezcan criterios claros de inclusión, seguimiento y finalización del tratamiento. También deberán definirse las características con las que deberán cumplir los establecimientos de salud y la formación requerida a los profesionales que realicen el diagnóstico, prescripción, administración y seguimiento. Dado que no existe evidencia sobre los efectos a largo plazo, se debería incluir a esta tecnología dentro del Sistema de Tutelaje de Tecnologías Sanitarias Emergentes de la Superintendencia de Servicios de Salud con el objetivo de poder realizar un seguimiento y análisis de su eficacia y seguridad.

## REFERENCIAS

1. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle and Nerve*. 2015;51(2):157-167. doi:10.1002/mus.24497
2. Ferrari ET. Atrofia muscular espinal infantil. *Protoc Diag Ter Pediatr*. 2010;1:125-130.
3. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9630):2120-2133. doi:10.1016/S0140-6736(08)60921-6
4. Castiglioni C, Levicán J, Rodillo E, et al. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. *Rev Med Chil*. 2011;139(2):197-204.
5. Perandones C. *Nusinersen (SPINRAZA) como estrategia terapéutica en atrofia muscular espinal*. Buenos Aires; 2017. Documento de uso interno.
6. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2016;86(10):890-897. doi:10.1212/WNL.0000000000002445
7. *Disposición 2019-2062-APN-ANMAT#MSYDS - Inscripción en Registro de Especialidades Medicinales*. Buenos Aires; 2019. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/di-2019-12617935-apn-anmatmsyds.pdf>. Accedido abril 4, 2019.
8. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-635. doi:10.1056/NEJMoa1710504
9. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-1732. doi:10.1056/NEJMoa1702752
10. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016;388(10063):3017-3026. doi:10.1016/S0140-6736(16)31408-8
11. Prior TW, Nagan N. Spinal Muscular Atrophy: Overview of Molecular Diagnostic Approaches. En: *Current Protocols in Human Genetics*. Vol 88. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2016:9.27.1-9.27.13. doi:10.1002/0471142905.hg0927s88
12. Bertini E, Hwu W-L, Reyna SP, et al. Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21:e14. doi:10.1016/j.ejpn.2017.04.1218
13. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use*. Washington, DC, USA; 2016. [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch). Accedido abril 4, 2019.
14. *Assessment Report Spinraza*. Vol 44. London, UK; 2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004312/WC500229706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf). Accedido abril 4, 2019.

15. *Urgent Clinical Commissioning Policy Statement: Nusinersen for genetically confirmed Spinal Muscular Atrophy (SMA) type 1 for eligible patients under the Expanded Access Programme (EAP)*. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/12/Nusinersen-for-genetically-confirmed-spinal-muscular-atrophy-Type-1-for-eligible-patients-under-the-expanded-a.pdf>. Accedido abril 4, 2019.
16. *Proyecto de prospecto SPINRAZA. Documento de uso interno*. Buenos Aires; 2018.
17. *Formulario de presentación preliminar. Biogen Argentina SRL. Disposición 4622/12*. Buenos Aires
18. Klappenbach R, González L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A CA. *Nusinersen en atrofia muscular espinal. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida No 647*. Buenos Aires; 2018. doi:ISSN 1668-2793
19. Dermidjian Graciela. *Informe de Evaluación de Tecnología Sanitarias- Hospital Garrahan, septiembre 2017*.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
21. *CADTH Drug Reimbursement Recommendation. Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada Inc.) Indication: Treatment of 5q Spinal Muscular Atrophy*; 2017. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525\\_Spinraza\\_complete\\_Dec\\_22\\_17.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf). Accedido abril 4, 2019.
22. *Cost-effectiveness of Nusinersen (Spinraza) for the treatment of 5q spinal muscular atrophy (SMA)*. Dublin; 2017. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/08/Summary-Nusinersen.pdf>. Accedido abril 4, 2019.
23. *Nusinersen 12mg solution for injection (Spinraza®)*. Glasgow; 2018. <https://www.scottish-medicines.org.uk/media/3415/nusinersen-spinraza-final-april-2018-for-website.pdf>. Accedido abril 4, 2019.
24. *Exceptional Access Program(EAP). EAP Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs*. Toronto; 2019. [http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/docs/frequently-requested\\_drugs.pdf](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/docs/frequently-requested_drugs.pdf). Accedido abril 4, 2019.
25. [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) - [G17-05] Nusinersen (spinal muscular atrophy) - Assessment according to §35a (para. 1., sentence 10) Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g17-05-nusinersen-spinal-muscular-atrophy-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-10-social-code-book-v.7922.html>. Published 2018. Accedido abril 4, 2019.
26. *Public Summary Document. NUSINERSEN, 12mg/5mL injection, Spinraza®, Biogen Australia Pty Ltd.*; 2017. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/nusinersen-psd-november-2017.pdf>. Accedido abril 4, 2019.

27. *Nusinersen (Spinraza) - Medical Clinical Policy Bulletins* | Aetna. [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/900\\_999/0915.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/900_999/0915.html). Accedido abril 17, 2019.
28. *DRUG.00104 Nusinersen (SPINRAZA®)*. United States; 2018. [https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp\\_pw\\_c194560.htm](https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_c194560.htm). Accedido abril 17, 2019.
29. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Formulary Guidance: Nusinersen. [https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting\\_FormularyGuidance.html](https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html). Published 2019. Accedido abril 17, 2019.
30. *Spinraza TM (nusinersen)*; 2017. <http://www.curesma.org/documents/united-spinraza-policy.pdf>. Accedido abril 24, 2019.
31. Project information | Nusinersen for treating spinal muscular atrophy ID1069 | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10281>. Published 2018. Accedido abril 24, 2019.
32. *Appraisal consultation document-Nusinersen for treating spinal muscular atrophy Nusinersen for treating spinal muscular atrophy*. London; 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10281/documents/appraisal-consultation-document>. Accedido abril 24, 2019.

ANEXO 1

**Resumen de los resultados :**

**Nusinersen comparado con Placebo para AME tipo 1**

**Paciente o población :** AME tipo 1

**Configuración:**

**Intervención :** Nusinersen

**Comparación:** Placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios )	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Placebo	Riesgo con Nusinersen				
Muerte o ventilación asistida permanente evaluado con : Ventilación asistida permanente= mayor de 16 horas diarias durante más de 21 días o traqueostomía seguimiento: 13 meses	683 por 1.000	<b>456 por 1.000</b> (308 a 640)	<b>HR 0.53</b> (0.32 a 0.89)	121 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nusinersen disminuye la muerte o ventilación asistida permanente en pacientes con AME tipo 1.
Muerte seguimiento: 13 meses	390 por 1.000	<b>167 por 1.000</b> (85 a 317)	<b>HR 0.37</b> (0.18 a 0.77)	121 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nusinersen disminuye el riesgo de muerte en pacientes con AME tipo 1.
Respondedores a hitos motores evaluado con : Score HINE seguimiento: 13 meses	27 por 1.000	<b>534 por 1.000</b> (76 a 1.000)	<b>RR 19.76</b> (2.82 a 138.55)	110 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nusinersen incrementa la proporción de respondedores a hitos motores según score HINE en pacientes con AME tipo 1.

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgos

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

**Nusinersen comparado con Placebo para AME tipo 2 y 3**

Paciente o población : AME tipo 2 y 3

Configuración:

Intervención : Nusinersen

Comparación: Placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Placebo	Riesgo con Nusinersen				
HFMSSE Escala de: 0 a 66 seguimiento: 15 meses	-	<b>SMD 4.9 SD más alto.</b> (3.1 más alto. a 6.7 más alto.)	-	126 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nusinersen aumenta la respuesta motora según score HFMSSE .
Respuesta motora (aumento de 3 puntos o mayor) 262 por evaluado con: Score HMFSE seguimiento: 15 meses		<b>571 por 1.000</b> (333 a 982)	<b>RR 2.18</b> (1.27 a 3.75)	126 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nusinersen aumenta la respuesta motora (aumento de 3 puntos o mayor) según score HFMSSE en pacientes con AME tipo 2 y 3.
Adquisición de hitos motores evaluado con: Score OMS seguimiento: 15 meses	59 por 1.000	<b>197 por 1.000</b> (47 a 823)	<b>RR 3.35</b> (0.80 a 13.99)	100 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADO	Nusinersen podría aumentar la adquisición de hitos motores según OMS en pacientes con AME tipo 2 y 3.
Módulo de la extremidad superior seguimiento: 15 meses	La prueba revisada del módulo de la extremidad superior presentó mejoría en los pacientes tratados con nusinersen a los 15 meses comparado con valor basal (cambio de media de mínimos cuadrados de 4.2) respecto del grupo control (cambio de media de mínimos cuadrados 0.5), con una diferencia de mínimos cuadrados de 3.7 (IC95% 2.3-5.0)			(1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nusinersen aumenta la respuesta motora según módulo de la extremidad superior en pacientes con AME tipo 2 y 3.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; SMD: Diferencia media estandarizada; RR: Razón de riesgo

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect



