



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 025-DETS-IETSI-2023  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE RISDIPLAM EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL TIPO 2 O TIPO 3**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías  
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFyOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN - IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

*Junio, 2023*

## EQUIPO REDACTOR

1. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Rubén Arturo Aguirre Ipenza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Grisel Jesus Chilquillo - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI -EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

## CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Dra. Katherine Joyce Ramos Díaz, médica especialista en neurología pediátrica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad de risdiplam en pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal tipo 2 o tipo 3. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 025-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú, 2023.

## RESUMEN EJECUTIVO

### I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de risdiplam en pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y tipo 3. Así, Elizabeth Ruth Espíritu Rojas y Katherine Joyce Ramos, médicos especialistas en neurología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, enviaron a través del comité farmacoterapéutico del HNERM al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico risdiplam no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en neurología pediátrica, Dra. Katherine Joyce Ramos, además de los representantes del equipo técnico del IETSI; estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

<b>Población</b>	Pacientes pediátricos con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal (AME)* tipo 2 o tipo 3.
<b>Intervención</b>	Risdiplam**
<b>Comparador</b>	Terapia de soporte +
<b>Desenlace</b>	Sobrevida global Función motora ++ Calidad de vida Eventos adversos

\*Diagnóstico genético definitivo por mutación en el cromosoma 5q causante de la deficiencia de la proteína SMN.

\*\*


Edad y peso corporal	Dosis diaria recomendada
2 meses a < 2 años	0,20 mg/kg
≥ 2 años (<20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 años (≥20 kg)	5 mg

+ Terapia de soporte puede incluir: terapia física, aparatos para movilidad asistida y manejo de los efectos secundarios de la debilidad muscular incluyendo cuidados respiratorios, nutricionales; dependiendo del criterio del especialista y la disposición de medicamentos en EsSalud.


++Evaluación de la capacidad motora fina y gruesa en pacientes con trastornos neuromusculares, con la escala MFM32 - Medida de la Función Motora de 32 ítems o la escala HFMS - Escala Motora Funcional de Hammersmith.

## II. ASPECTOS GENERALES


La atrofia muscular espinal (AME) es un conjunto de enfermedades neuromusculares raras con una base genética caracterizada por la degeneración de las células de la asta anterior de la médula espinal y de los núcleos motores en el tronco encefálico inferior, que lleva a una debilidad muscular proximal simétrica difusa y atrofia progresiva. La condición genética del AME se asocia al cromosoma 5 brazo q, y se hereda de forma autosómica recesiva. Los diferentes tipos del AME son causados por deleciones o mutaciones puntuales en el gen SMN1, lo que ocasiona un déficit de la proteína SMN, generando alteración en la síntesis de ARNm en tejido cerebral, motoneuronas y en la médula espinal, estos cambios se relacionan directamente con la fisiopatología del AME. Sin embargo, debido a que los genes SMN1 y SMN2 presentan homología en un 99 % en la secuencia de sus nucleótidos, la proteína SMN se compensa parcialmente mediante la síntesis de la SMN2 (mayo, ©2023 UpToDate) (Ferrari et al. 2010). Así, el inicio y la gravedad de la enfermedad se correlacionan principalmente con el número de copias del gen SMN2, lo cual también permite la clasificación clínica de la AME en fenotipos del 0 al 4 (Russman B, 2007; Munsat T, 1992).



Los tipos de AME 0 y 1 inician a temprana edad y son frecuentes y graves. Los tipos de AME 2 y 3 son de inicio más tardío y de un curso menos severo, mientras que el tipo de AME 4 es la forma menos grave y afecta a adultos. Sin embargo, es importante destacar que la clasificación fenotípica no refleja completamente la extensión de la enfermedad, ya que los límites entre los diferentes tipos de AME son casi imperceptibles. Se pueden encontrar casos leves que afectan a las extremidades proximales (lo cual es frecuente en adultos) y casos con debilidad generalizada e insuficiencia respiratoria severa desde el periodo neonatal (Arnold et al., 2015; Ribero et al., 2022).




La incidencia de AME registra, aproximadamente, entre 5 a 13 casos por cada 100 000 nacidos vivos y ocupa el segundo lugar, después de la fibrosis quística, como un trastorno autosómico recesivo común que acorta la vida (mayo, ©2023 UpToDate, Sugarman et al. 2012). La AME tipo 2 representa el 20 % de los casos y AME tipo 3 alrededor del 30 % de los pacientes (Arnold et al., 2015).




La AME tipo 2 (enfermedad de Dubowitz) se caracteriza por un curso más leve con aparición de síntomas entre los 6 y 18 meses de edad (Schorling, Pechmann, y Kirchner et al. 2020), los pacientes no consiguen permanecer de pie o caminar de forma independiente y la capacidad de sentarse generalmente se logra a los 9 meses. Por otro lado, la AME tipo 3 (enfermedad de Kugelberg-Welander), generalmente se desarrolla después de los 18 meses de edad y la mayoría de los pacientes adquieren la capacidad de caminar, aunque una proporción perderá esta capacidad con el tiempo (Dangouloff, T. y Servais, L., 2019). Entonces, la pérdida de la deambulación llevará a la reducción de la esperanza y calidad de vida (Ribero et al., 2022).


El diagnóstico confirmatorio es a través de las pruebas genéticas con análisis de mutaciones específicas. El tratamiento es multidisciplinario y se enfoca en prevenir y manejar los efectos secundarios de la pérdida progresiva de la fuerza muscular con el fin de mejorar la calidad de vida, entre ellos están: la fisioterapia respiratoria, soporte nutricional, ortopédicos, rehabilitación (terapia física). En la actualidad para la AME existen nuevas alternativas de tratamiento, entre ellas la terapia basada en ARN (RNA-based gene therapy), la cual incluye las moléculas de ARN como fármacos, suelen usarse varias formas de ARN que actúan selectivamente sobre proteínas, transcritos y genes, sobre las cuales no actúan proteínas o moléculas pequeñas convencionales. Además, existe un creciente interés en el desarrollo de fármacos de moléculas pequeñas dirigidos contra el ARN, que son de administración oral, algunos de ellos han sido evaluados en ensayos clínicos (Yu et al. 2020).



Risdiplam es una pequeña molécula biodisponible que actúa como modificador de empalme de pre-ARNm del gen SMN2 para aumentar la producción de la proteína SMN funcional y estable (Mercuri et al. 2022). Se distribuye en el sistema nervioso central (SNC) y los tejidos periféricos (Poirier et al. 2018). Risdiplam está disponible como solución oral para el tratamiento de la AME 5q en pacientes de dos meses de edad o más, con un diagnóstico clínico de AME Tipo 1, 2 ó 3, o que tienen entre una y cuatro copias del gen SMN2, la dosificación es diaria, según edad y peso corporal. Se comercializa con el nombre de Evrysdi® (La Roche) (FDA 2020, EMA 2021).



En agosto del 2020, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drugs Administration) aprobó Evrysdi (risdiplam); mientras que, en marzo del 2021, la European Medicines Agency (EMA) dio la autorización en la región Europea. En Perú, desde junio del 2021, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Droga (DIGEMID), autorizó su comercialización, con número de registro EE09813, bajo del nombre EVRYSIDI® (risdiplam) en solución oral de 0,75 mg/mL (DIGEMID 2021). Actualmente no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2022).



Los eventos adversos frecuentes reportados con el uso de risdiplam son pirexia, erupción cutánea y diarrea (FDA, 2020).

La tabla 2 muestra el registro sanitario vigente de risdiplam en Perú (DIGEMID – MINSA)

**Tabla 2.** Registro sanitario vigente de risdiplam (Evrysdi®) en el Perú

Nº	Registro sanitario	Nombre	Presentación	Titular del registro
1	EE09813	Evrysdi®	0.75mg/mL Polvo, solución oral (Frasco 80 ml)	Roche Farma (Peru) S.A.

La tabla 3 muestra los costos sanitarios del tratamiento con risdiplam por paciente, se incluye únicamente el costo del medicamento.

**Tabla 3.** Costo sanitario con risdiplam (Evrysdi®) por paciente en el Perú

Nombre	Precio/ unidad*	Dosis recomendada	Costo mensual**	Costo anual (‡)
Evrysdi® 0,75mg/1mL	S/ 35,449.56*	Según edad y peso, vía oral, dosis única.	a) S/. 35,449.56	a) S/. 425,394.72
		a) 2 meses a < 2 años: 0,20mg/kg	b) S/. 70,899.12	b) S/. 815,339.88
		b) ≥ 2 años (<20kg): 0,25mg/kg c) ≥ 2 años (≥20 kg): 5mg	c) S/. 106,348.68	c) S/. 1,063,486.80

\*Costos extraídos: karios web

\*\*Se calculó asumiendo un peso corporal: caso a). 10kg b). 15kg c). 30kg


‡Suponiendo no desperdicio.

Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible actual sobre la eficacia y seguridad de risdiplam en pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal tipo 2 o tipo 3.


### III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva, sistemática y jerárquica de la literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de risdiplam en pacientes pediátricos con AME 5q tipo 2 o tipo 3. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo National Institute for Health and Care Excellence (NICE), International HTA database, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), International Database of GRADE Guideline, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, Instituto de Efectividad Clínica


y Sanitaria (IECS), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Organización Mundial de la Salud (OMS), Ministerio de Salud del Perú (MINSA) e Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.



Se seleccionaron GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS), y ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.ai/>), por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.



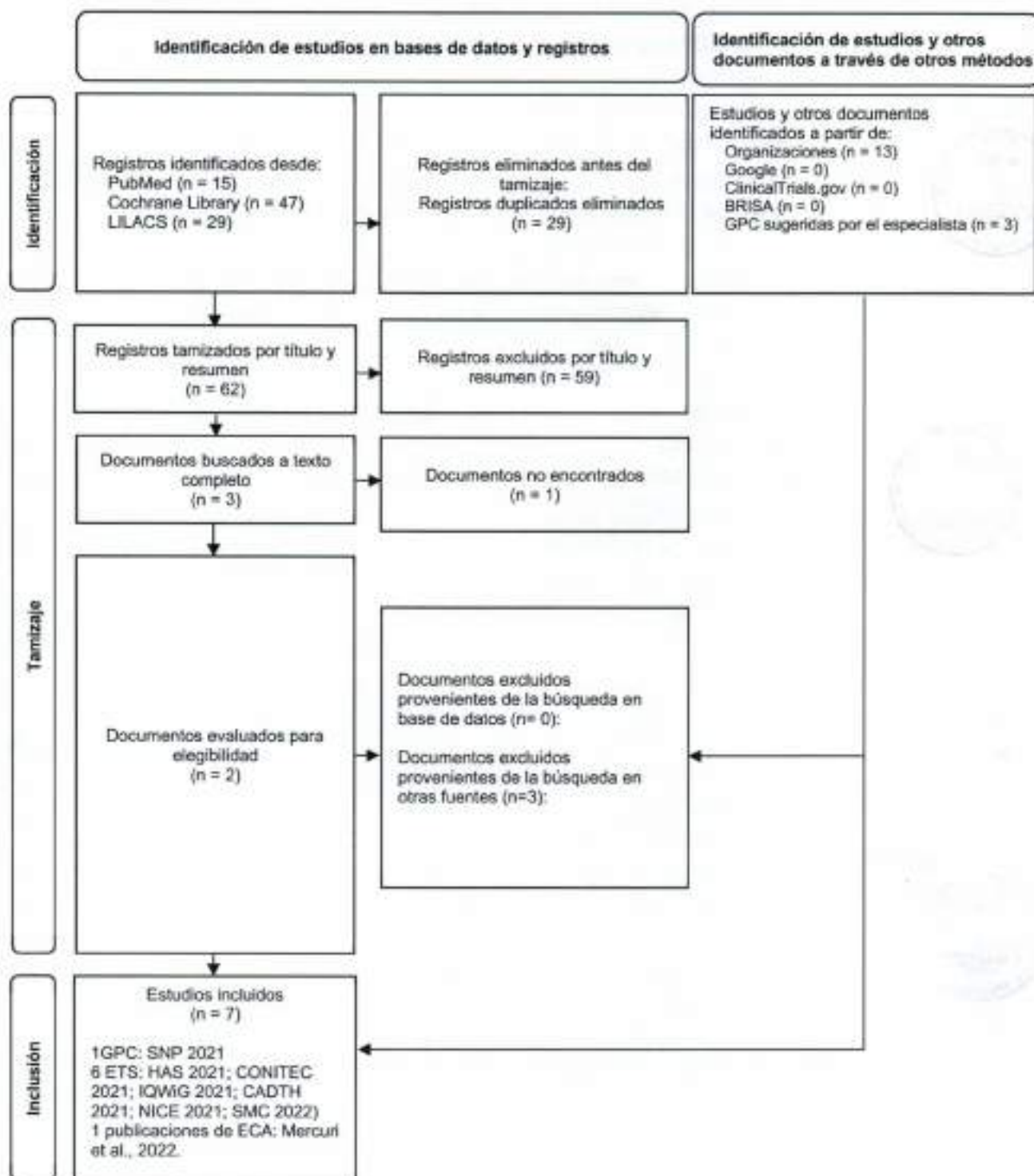
Los términos utilizados en la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fueron con relación a la pregunta PICO, empleándose términos MeSH<sup>1</sup> y términos de libre lenguaje, junto a operadores booleanos, y acorde a las bases de datos elegidas. Las estrategias de búsqueda se presentan en las Tablas del Material Suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.



<sup>1</sup> Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicado

## IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; EC: ensayo clínico, ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; BSHT: British Society for Haemophilia; WFH: World Federation de Hemophilia; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; HAS: La Haute Autorité de Santé; IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71



Luego de la búsqueda bibliográfica, se logró identificar: una GPC de la Sociedad Peruana de Neurología (GPC- AME 2021); seis ETS elaboradas por HAS 2021, NICE 2021, IQWiG 2021, CADTH 2021, SMC 2022 y CONITEC 2022, y finalmente un ECA III, el estudio SUNFISH (NCT02908685). No se contó con alguna RS que se enfocara en la PICO de interés.

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

En el 2021, la Guía de la Sociedad Peruana de Neurología (SPN) sobre atrofia muscular espinal proporcionó información sobre tratamientos específicos para AME tipo 1, 2 o 3. Dentro del cual, evaluó el ítem: *En pacientes con AME tipo 1,2 y 3 ¿es eficaz y seguro el tratamiento con Risdiplam? Con respecto a AME tipo 2 y 3 se formuló la siguiente recomendación: Para pacientes con AME tipo 2 y 3 se sugiere el uso de Risdiplam. [Nivel de certeza muy baja, recomendación condicional a favor].* Las recomendaciones son basadas en la información del estudio: SUNFISH parte 1, estudio de fase II, que evalúa risdiplam sin grupo comparador. La evaluación metódica del estudio determinó bajo riesgo de sesgo, excepto el sesgo de selección y detección calificado como alto. Los resultados de los desenlaces considerados fueron el incremento en la medición de la función motora 32, concentración de proteína SMN, eventos adversos (EA) y EA serios. Al respecto se concluye que el tratamiento con risdiplam presenta moderados efectos deseables y pequeños efectos indeseables; sin embargo, la calidad de evidencia fue muy baja. Considerando un balance-riesgo beneficio que favorece el beneficio, y la valoración de equidad, aceptabilidad y factibilidad de risdiplam, el grupo elaborador de la GPC (GEG) decidió dar una recomendación a favor del uso de risdiplam. Sin embargo, dado que la certeza de la evidencia fue muy baja, los costos elevados y la presencia de efectos indeseables, el GEG decidió dar una recomendación condicional a esta intervención.

Se evaluó seis ETS que realizaron un análisis sobre el uso de risdiplam en la población objetivo del presente dictamen. Entre ellas se encuentra el de la Haute Autorité De Santé (HAS), publicada en setiembre del 2021, que dio una opinión favorable para el reembolso de risdiplam para el tratamiento de AME 5q, tipo 1 al 3. El comparador de la evaluación fue nusinersen para AME tipo 2 y terapia de soporte para AME tipo 3. Para pacientes con AME tipo 2 y 3, la decisión se apoyó en la evidencia del ECA de fase III controlado con placebo SUNFISH. Se describe que risdiplam presenta una relación riesgo-beneficio favorable basado en una mejora en la función motora con MFM32, a pesar de un tamaño de efecto modesto, la ausencia de un impacto demostrado en la función motora con HFMSE y la función respiratoria, la ausencia de datos en el desarrollo cognitivo y la calidad de vida de los pacientes, y la ausencia de datos a largo plazo.

The Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) en agosto 2021, evaluó si risdiplam tiene un beneficio adicional en comparación con la mejor terapia para

pacientes con AME de tipo 1 al 3. El proceso desarrollado por la institución eligió nusinersen como mejor terapia comparadora para AME tipo 1 y 2, mientras que para los pacientes con AME 3, se tomó como comparador el uso de nusinersen o mejor terapia de soporte. En relación a ello, la recomendación para AME tipo 2 y 3 fue a partir del estudio SUNFISH, que compara risdiplam vs placebo en la población objetivo; sin embargo, no lo consideraron un estudio adecuado para extraer conclusiones sobre el beneficio añadido de risdiplam, debido a que no se usó el mejor comparador disponible, nusinersen. Sobre la comparación risdiplam vs mejor terapia de soporte, se describe que las medidas farmacológicas y no farmacológicas de apoyo utilizadas en el estudio fueron una implementación suficiente de la mejor terapia de soporte. Sin embargo, los resultados de SUNFISH para la subpoblación con AME tipo 3 se presentaron como información suplementaria y los datos no permitieron derivar un beneficio añadido con respecto a la mejor terapia de soporte. Así, IQWiG concluye que risdiplam no ha demostrado un beneficio adicional en pacientes con AME tipo 1 y 2.

La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) publicó en noviembre 2021 una ETS sobre risdiplam en pacientes con AME, en donde aprueba su uso solo si se reduce su precio en un 99 %; aun así, el impacto presupuestario seguiría siendo considerable. El comparador de la evaluación fue nusinersen o la mejor terapia de soporte. Se analizaron los estudios de fase III FIREFISH en pacientes con AME tipo 1 y SUNFISH en pacientes con AME tipo 2 y 3. Con respecto al estudio SUNFISH, se describe que este demostró un beneficio en la función motora en pacientes de 2 a 25 años de edad que no podían caminar. Se añade que es probable que el beneficio sea clínicamente significativo para algunos pacientes, aunque no es posible identificar a estos pacientes antes de iniciar el tratamiento con risdiplam. Además, se describen varias limitaciones del estudio, siendo las más importantes las dudas sobre si el efecto observado con risdiplam es clínicamente significativo y si se espera alguna eficacia en pacientes adolescentes y adultos. Además, se resalta que, en ausencia de información comparativa directa, la magnitud del beneficio clínico con respecto a la función motora y la mortalidad, de risdiplam en comparación con la mejor terapia de soporte o nusinersen es muy incierta.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE), publicó, en diciembre 2021, que el producto farmacéutico risdiplam (Evrysdi, La Roche) es una opción en el tratamiento de la AME 5q en personas de 2 meses de edad y mayores, incluidos los tipos 1, 2 o 3. El comparador de la evaluación fue la mejor terapia de soporte. La recomendación parte de la evaluación de los estudios SUNFISH y FIREFISH. Se determinó una mejora en la función motora con risdiplam en la AME tipos 1 a 3, y los resultados se describieron como clínicamente importantes. Se enfatizó que aún existe incertidumbre sobre el uso de risdiplam a largo plazo, pero los resultados de los estudios son prometedores. Dado que las estimaciones de costo-efectividad fueron superiores a lo que NICE suele considerar un uso aceptable de los recursos del sistema de salud, no se recomendó el uso de risdiplam para uso de rutina, sino a través de un acuerdo de



acceso administrado, lo que hace que risdiplam esté disponible mientras se recopilan más datos para abordar las incertidumbres en la evidencia.

The Scottish Medicines Consortium (SMC), en febrero del 2022, aprobó el uso de risdiplam para el tratamiento para pacientes con AME, incluidos los tipos 1 al 3. La recomendación se dio bajo un Esquema de Acceso de Pacientes (PAS), mediante el cual se reduce el precio del medicamento. El comparador de la evaluación fue nusinersen. La evidencia utilizada para AME tipos 2 y 3 provino del ECA SUNFISH. Se describe que la evidencia de SUNFISH indica que risdiplam mejora la función motora con respecto al placebo, y que los resultados de dos desenlaces secundarios fueron consistentes. Con respecto a las limitaciones de este estudio, se menciona que, si bien la diferencia entre risdiplam y el placebo para el desenlace primario fue estadísticamente significativa, el tamaño del efecto fue modesto (1.55 puntos en una escala de 100 puntos); además no hubo diferencias en la puntuación total de HFMSE. De manera adicional se menciona que la evidencia sugirió una falta de efecto del tratamiento en pacientes de 18 a 25 años, y que no hay datos a largo plazo. Se refiere que la heterogeneidad de la población del estudio pudo haber contribuido a la dificultad de evaluar el tamaño del efecto del tratamiento.

En marzo del 2022, la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), ejecutó la evaluación de risdiplam para el tratamiento del AME tipo II y IIIa. El comparador de la evaluación fue nusinersen para AME tipo II y terapia de soporte para AME tipo IIIa. La evidencia clave utilizada provino del estudio SUNFISH. La calidad de la evidencia según GRADE se calificó como baja para la efectividad y moderada para la seguridad. Se describe que risdiplam tiene evidencia favorable de efectividad, pero incierta respecto al tamaño del efecto y la precisión en el resultado de los pacientes que logran una diferencia mínimamente relevante en la escala MFM-32, con IC de gran amplitud. Finalmente, en base a la evidencia científica y el impacto presupuestal, dio una recomendación favorable sobre el uso de risdiplam en pacientes con AME tipo II y no favorable en pacientes con AME tipo IIIa.

De acuerdo a la PICO de interés para el dictamen, se seleccionó el estudio SUNFISH parte dos (NCT02908685) (Mercuri, 2022). Esta ECA III fue multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y financiamiento por F. Hoffmann-La Roche. SUNFISH es un estudio aún en curso. En este informe se evalúa el análisis primario con resultados a los 12 meses (dos grupos, intervención y control). El objetivo de SUNFISH parte 2, fue evaluar la eficacia y seguridad de risdiplam en pacientes con AME, tipo 2 o tipo 3. Sobre los criterios de elegibilidad, se incluyó participantes de 2 a 25 años de edad, no ambulantes (es decir, incapaz de caminar sin ayuda durante  $\geq 10$  m), que tenían el diagnóstico genético de AME 5q, tipo 2 o tipo 3, un RULM A (Revised Upper Limb Module) mayor o igual a 2, además de tener la capacidad para sentarse de forma independiente. SUNFISH parte dos utilizó un sistema computarizado para distribuir a los pacientes al azar en los grupos de intervención y control, los cuales tuvieron una proporción 2:1 para recibir risdiplam y placebo, respectivamente. Además, hubo

enmascaramiento de pacientes, investigadores y personal en contacto con los pacientes. La dosificación única diaria de risdiplam vía oral se determinó según edad y peso y de acuerdo al análisis y resultados obtenidos en SUNFISH parte uno. El tratamiento tuvo un periodo de 12 meses de seguimiento para el desenlace primario.

El desenlace primario del estudio fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de MFM32 en el mes 12 en el grupo de risdiplam versus placebo (escala de 0 a 100; las puntuaciones más altas indican una mejor función motora que las puntuaciones más bajas), donde el cambio de 3 o más puntos sería indicativo de una mejoría notable en adquirir una nueva función motora o mejoría en el desempeño de varias funciones. Entre los desenlaces secundarios se tuvo en cuenta, la función motora medida con HFMSE, y la función respiratoria medido con la capacidad vital forzada (CVF), y los EA. Los análisis de eficacia excluyeron a los participantes que no tenían puntuaciones iniciales en las escalas evaluadas. Además, el análisis de CVF se realizó en pacientes  $\geq 6$  años. Todos los individuos que recibieron al menos una dosis de risdiplam o placebo se incluyeron en el análisis de seguridad.

Se contó con un total de 180 participantes; risdiplam = 120; placebo = 60. Cuatro personas discontinuaron el estudio antes de completar el período controlado con placebo de 12 meses: tres (3 %) en el grupo de risdiplam y uno (2 %) en el grupo de placebo. Respecto a las características basales de los participantes, en general, estas mostraron estar equilibradas entre ambos grupos, con excepción de la presencia de escoliosis y el soporte respiratorio, que fue mayor en el grupo placebo (escoliosis: 63 % en risdiplam y 73 % en el grupo placebo; soporte respiratorio: 33 % en risdiplam y 50 % en el grupo placebo). La mediana de edad de los pacientes fue de 9 años para ambos grupos. Se estratificaron grupos según edad de 2 a 5 años, de 6 a 11 años, de 12 a 17 años y de 18 a 25 años, este último grupo fue el más pequeño (12% en risdiplam y 13% en el grupo placebo), los demás grupos de pacientes más jóvenes tuvieron una proporción similar. Los pacientes en su mayoría tuvieron 3 copias del gen SMN2 (89 % en risdiplam y 83 % en el grupo placebo), y AME tipo II (70 % en risdiplam y 73 % en el grupo placebo).

El cambio desde el inicio en la puntuación total de MFM32 a los 12 meses difirió significativamente entre el grupo de risdiplam ( $n = 115$ ) y el grupo de placebo ( $n = 59$ ). El cambio medio desde el inicio en la puntuación total de MFM32 fue de 1,36 (IC 95 %, 0,61 a 2,11) en el grupo de risdiplam en comparación con -0,19 (IC 95 %, -1,22 a 0,84) en el grupo de placebo, lo que resultó en una diferencia de tratamiento significativa de 1,55 (IC 95 %: 0,30 a 2,81;  $p = 0,016$ ) a favor de risdiplam. La evaluación del porcentaje de pacientes con cambio en puntuación total de 3 o más puntos en MFM-32 mostró un odds ratio de 2,35 para los pacientes que recibieron risdiplam respecto del placebo (IC 95 %, 1,01 a 5,44;  $p = 0,047$ ). Mientras que el cambio en la puntuación con HFMSE entre el grupo de risdiplam ( $n = 120$ ) y placebo ( $n = 60$ ) no mostró un resultado estadísticamente significativo 0.58 (IC 95 %, -0,53 a 1,69). Se observó una disminución numérica desde el valor inicial en la CVF predicha en el grupo de risdiplam ( $n = 83$ ) y

placebo (n = 40); sin embargo, no hubo diferencia estadística entre ambos grupos (-5,16 % en el grupo de risdiplam vs -3,11 % en el grupo de placebo; diferencia -2,05 %, p = 0,38).

Los EA más comunes de risdiplam en comparación con el grupo placebo fueron fiebre (21 % frente a 17 %), diarrea (17 % frente a 8 %), entre otras como: sarpullido, úlceras en el área de la boca, dolor en las articulaciones (artralgia) e infecciones del tracto urinario. Se informaron EA serios en 24 (20 %) de 120 pacientes en el grupo de risdiplam y en 11 (18 %) de 60 pacientes en el grupo de placebo. La incidencia de EA serios fue similar entre los grupos de tratamiento, con la excepción de la neumonía (nueve [8 %] pacientes en el grupo de risdiplam frente a un [2 %] paciente en el grupo de placebo). No se informaron EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento.

Con respecto a las limitaciones de SUNFISH, se encuentran las siguientes: 1) Se observa un desbalance en ciertas características basales como la presencia de escoliosis y el uso de soporte respiratorio, que ocurrió en un mayor porcentaje en el grupo placebo. Esto incrementa el riesgo de selección y puede llevar a conclusiones erradas, con aparentes ventajas para el grupo risdiplam pero que son consecuencia de un peor estado clínico basal para el grupo placebo. Además, los autores no reportaron un análisis que permitan controlar por estos potencial factores de confusión. 2) Los análisis de eficacia no se realizaron en la población de intención a tratar (ITT), sino que excluyeron participantes que no disponían de datos. Específicamente para el análisis primario de MFM-32 se excluyeron 5/120 pacientes en el grupo de risdiplam y 1/60 pacientes en el grupo de placebo. Los análisis que excluyen pacientes también aumento el riesgo de reportar resultados sesgados, más aún cuando los autores no reportaron los resultados en la población ITT. 3) Se identificó un potencial sesgo de publicación ya que los análisis estadísticos y ciertos desenlaces se desviaron de lo planificado en el protocolo del estudio (disponible en el material suplementario de la publicación principal del estudio). De hecho, en el protocolo se había especificado que el análisis de eficacia primario se realizaría en la población ITT, sin embargo, estos resultados no fueron reportados en la publicación del estudio, lo cual es cuestionable. Específicamente se menciona lo siguiente: "La población por intención de tratar (ITT) definida como todos los pacientes aleatorizados en la Parte 2 será la población de análisis principal para todos los análisis de eficacia" (sección 4.2. análisis de la realización del estudio, página 202). Además, se reportaron otros desenlaces no descritos inicialmente en el protocolo del estudio como la proporción de pacientes con un cambio de  $\geq 3$  puntos en la puntuación total de MFM32. 4) Finalmente, hubo un potencial sesgo de la industria debido a un conflicto de interés ya que el estudio fue financiado por la compañía farmacéutica que produce risdiplam. Se ha demostrado que los estudios financiados por la industria tienen un mayor riesgo de reportar resultados favorables para las tecnologías de interés (Lundh et al.,2017). Lo antes descrito reduce la calidad de la evidencia y, en consecuencia, la certeza de los resultados.



Con base en los resultados del estudio SUNFISH, el beneficio clínico que aporta risdiplam es cuestionable, ya que la diferencia en el puntaje de función motora (MFM32, desenlace primario) entre risdiplam y el placebo fue de solo 1.55 puntos en una escala de 100 puntos. Si bien hay una diferencia estadísticamente significativa, se debe considerar si el cambio es clínicamente relevante para lo cual se utilizan valores de diferencia mínima clínicamente relevante (DMCR). Según la EMA, el valor de DMCR para esta escala es de 3 puntos. Dado que ni la diferencia observada ni el IC del 95 % excedieron este valor, no podemos concluir que el cambio sea clínicamente relevante. De hecho, esta modesta diferencia podría explicarse por las potenciales fuentes de sesgos antes mencionadas. Por otro lado, hubo ausencia de diferencias en otros desenlaces de relevancia clínica como HFMSE y CVF, y ausencia de datos sobre la calidad de vida de los pacientes. Finalmente, aunque el perfil de seguridad es aparentemente favorable, no existen datos de seguridad a largo plazo.

Así, se tomó en consideración los siguientes aspectos: 1) La evidencia clave que ayuda a responder a la pregunta PICO de esta evaluación proviene del ECA SUNFISH. Este estudio comparó risdiplam versus placebo durante 12 meses en la población objetivo. 2) El desenlace primario de SUNFISH fue la función motora medido con la escala MFM32 (escala de 0 a 100 puntos). Se reportó una reducción de 1.55 puntos en la puntuación de MFM32 con risdiplam respecto al placebo, a favor de risdiplam; sin embargo, este valor no alcanzó la diferencia mínima clínicamente relevante, definido por la EMA como un cambio de 3 puntos. Los resultados para otros desenlaces de relevancia clínica como la función motora medida con HFMSE y la función respiratoria medido con CVF, no difirieron entre ambos grupos. No se evaluó la calidad de vida de los pacientes. 3) Aunque el perfil de seguridad es aparentemente favorable, no existen datos de seguridad a largo plazo. 4) En SUNFISH se identificaron potenciales fuentes de sesgo que reducen la certeza de los resultados, entre las principales se observaron desbalances en las características basales entre ambos grupos, específicamente, una mayor tasa de pacientes con escoliosis y soporte respiratorio en el grupo placebo; además, el análisis de eficacia primario excluyó pacientes inicialmente aleatorizados, desviándose de lo preespecificado en el protocolo del estudio. Esto podría explicar la modesta diferencia observada en MFM32 a favor de risdiplam. 5) En línea con lo previamente mencionado, la mayoría de ETS identificadas afirman que el tamaño modesto del efecto observado o la incertidumbre sobre la relevancia clínica del efecto observado fue una limitación importante en SUNFISH. 6) Considerando la ausencia de relevancia clínica de los resultados de MFM32 y los cuestionamientos sobre los potenciales sesgos, se concluye que existe incertidumbre en el balance riesgo-beneficio de risdiplam vs placebo. 7) La incertidumbre en la relación riesgo-beneficio de risdiplam en comparación con el placebo en la población objeto del dictamen no justifica la inversión de los recursos de EsSalud en el financiamiento del tratamiento propuesto.



## VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de risdiplam para pacientes pediátricos con AME tipo 2 y tipo 3, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Administration, T. G. (2023, May 24). *EVRYSDI risdiplam 0.75 mg/mL powder for oral solution bottle (340350)*. Therapeutic Goods Administration (TGA). <https://www.tga.gov.au/resources/artg/340350>

Arnold, W. D., Kassar, D., & Kissel, J. T. (2014). Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle & Nerve*, 51(2), 157–167. <https://doi.org/10.1002/mus.24497>

CADTH (2021, August 26). Risdiplam. <https://www.cadth.ca/risdiplam>



Castiglioni, C., Levican, J., Rodillo, E., Garmendia, M. L., Díaz, A. A., Pizarro, L., & Contreras, L. M. (2011). Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. *Revista Médica De Chile*, 139(2), 197–204. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872011000200009>

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC (2021) *Exp\_Risdiplam*. [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2021/20211124\\_cp\\_conitec\\_88\\_2021\\_exp\\_risdiplam.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2021/20211124_cp_conitec_88_2021_exp_risdiplam.pdf/view)

Dangouloff, T., & Servais, L. (2019). <p>Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives</p> *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Volume 15, 1153–1161. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s172291>



Del Castillo Ruíz, V., Hernández, R. D. U., & De La Rosa, G. F. Z. (2019). *Genética clínica*. Editorial El Manual Moderno

European Medicines Agency (february, 2022). *Evrysdi (risdiplam)*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi>

FDA's Center for Drug Evaluation and Research's (CDER's) (2020). *Advancing Health through Innovation: New Drug Therapy Approvals*. <https://www.fda.gov/media/144982/download>

Ferrari, E. T. (2010). Atrofia muscular espinal infantil. *Protoc diagn ter pediatr*, 1, 125–30.

Haute Autorité De Santé. (2021). *Evrysdi (risdiplam)*. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3289078/fr/evrysdi-risdiplam](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3289078/fr/evrysdi-risdiplam)

IQWiG.de. (agosto, 2021). [A21-50] *Risdiplam (spinal muscular atrophy) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V*. IQWiG. <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-50.html>

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>

Lunn, M. R., & Wang, C. C. (2008). Spinal muscular atrophy. *The Lancet*, 371(9630), 2120–2133. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60921-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60921-6)

Mercuri, E., Deconinck, N., Mazzone, E. S., Nascimento, A., Oskoui, M., Saito, K., Vuillerot, C., Baranello, G., Boespflug-Tanguy, O., Goemans, N., Kirschner, J., Kostera-Pruszczyk, A., Servais, L., Gerber, M., Gorni, K., Khwaja, O., Kletzl, H., Scalco, R. S., Staunton, H., . . . Skugor, M. (2022). Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 21(1), 42–52. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00367-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00367-7)

Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord*. 1992;2(5-6):423-8. doi: 10.1016/s0960-8966(06)80015-5. PMID: 1300191.

NICE. (2021, December 16). *1 Recommendations | Risdiplam for treating spinal muscular atrophy | Guidance | NICE*. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA755/chapter/1-Recommendations>

Poirier, A., Weetall, M., Heinig, K., Bucheli, F., Schoenlein, K., Alsenz, J., Bassett, S., Ullah, M., Senn, C., Ratni, H., Naryshkin, N., Paushkin, S., & Mueller, L. A. (2018). Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacology Research & Perspectives*, 6(6), e00447. <https://doi.org/10.1002/prp2.447>

Ratni, H., Ebeling, M., Baird, J. D., Bendels, S., Bylund, J., Chen, K., Denk, N., Feng, Z., Green, L. R., Guérard, M., Jablonski, P., Jacobsen, B., Khwaja, O., Kletzl, H., Ko, C., Kustermann, S., Marquet, A., Metzger, F., Mueller, B. M., . . . Mueller, L. A. (2018). Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(15), 6501–6517. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00741>

Ribero, V. A., Daigl, M., Martí, Y., Gorni, K., Evans, R. C., Scott, D., Mahajan, A., Abrams, K. R., & Hawkins, N. (2022). How does risdiplam compare with other treatments for Types 1–3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect



treatment comparison. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 11(5), 347-370. <https://doi.org/10.2217/ce-2021-0216>

Risdiplam | CADTH. (2021, August 26). <https://www.cadth.ca/risdiplam>

Rodríguez, A., Martínez, P. M., Fernández, J. B., Cardona, A. U., & Antón, J. M. (2015). Infantile spinal atrophy: Our experience in the last 25 years. *Anales De Pediatría (english Edition)*, 82(3), 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2014.06.005>

Russman, B. S. (2007). Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *Journal of Child Neurology*, 22(8), 946-951. <https://doi.org/10.1177/0883073807305673>

Schorling, D., Pechmann, A., & Kirschner, J. (2020). Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 7(1), 1-13. <https://doi.org/10.3233/jnd-190424>

Scottish Medicines Consortium. (2022). *Risdiplam (Evrysdi)*. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/risdiplam-evrysdi-full-smc2401/>

Sociedad peruana de neurología. (2021). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal: Guía en Version Extensa-Anexos. Lima:SPN.

*Spinal Muscular Atrophy*. (2020). National Institute of Neurological Disorders and Stroke. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/spinal-muscular-atrophy>

Sugarman, E. A., Nagan, N., Zhu, H., Akmaev, V. R., Zhou, Z., Rohlf, E. M., Flynn, K. L., Hendrickson, B. C., Scholl, T., Sirko-Osadsa, D. A., & Allitto, B. A. (2012). Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. *European Journal of Human Genetics*, 20(1), 27-32. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.134>

Yu, A., Choi, Y. D., & Tu, M. (2020). RNA Drugs and RNA Targets for Small Molecules: Principles, Progress, and Challenges. *Pharmacological Reviews*, 72(4), 862-898. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019554>



## VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> ) Fecha de búsqueda: 05 de junio 2023	Resultado
Estrategia #1	("Spinal Muscular Atrophies of Childhood"[Mesh] OR "Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh] OR "spinal-muscular atroph"[Title/Abstract] OR "kugelberg welande"[Title/Abstract]) AND ("risdiplam"[Supplementary Concept] OR "risdiplam"[Title/Abstract] OR "evrysdi"[Supplementary Concept] OR "evrysdi"[Title/Abstract])AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	15

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> ) Fecha de búsqueda: 05 de junio 2023	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Spinal Muscular Atrophies of Childhood] explode all trees	38
	#2 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees	124
	#3 (Spinal-Muscular Atroph*):ti,ab,kw	294
	#4 (kugelberg welande):ti,ab,kw	40
	#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	325
	#6 (risdiplam):ti,ab,kw	47
	#7 (evrysdi):ti,ab,kw	18
	#8 #6 OR #7	47
	#9 #5 AND #8	47

**Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS**

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 05 junio 2023	Resultado
Estrategia	#1 ti:(((spinal muscular atrophy of childhood) OR (muscular atrophy, spinal) OR (spinal-muscular atroph*)) AND ((risdiplam) OR (evrysdi)))	29

