



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 011-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE NUSINERSEN PARA PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL TIPO 2 o 3 QUE NO DEPENDEN DE VENTILACIÓN MECÁNICA

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

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI.
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD.**

Junio, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Veronica Victoria Peralta Aguilar - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Andrea Mercedes Rivera Santillán - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Jhonatan Ricardo Mejía Santiváñez - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
6. Diego Eduardo Azañedo Vilchez - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTOR ES ASPECTOS CLINICOS

- Katherine Joyce Ramos Diaz, médica especialista en neurología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y la consultora en aspectos clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud. Eficacia y seguridad de nusinersen para pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal tipo 2 o 3 que no dependen de ventilación mecánica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

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, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de nusinersen para pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal tipo 2 o 3 que no dependen de ventilación mecánica.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Katherine Joyce Ramos Díaz y la Dra. María Teresa Bojorquez Rivera, médicas especialistas en neurología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), perteneciente a la Red Prestacional Rebagliati, enviaron al IETSI la solicitud de evaluación de nusinersen. Según las especialistas, esta tecnología sanitaria es utilizada con la finalidad de brindar mejoría sobre desenlaces clínicos como mortalidad, función motora, complicaciones, calidad de vida, y requerimiento de hospitalización en pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal tipo 2 o 3 que no dependen de ventilación mecánica.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Katherine Joyce Ramos Díaz y los representantes del equipo técnico del IETSI. En la reunión, se concluyó que, actualmente, en EsSalud se brinda el mejor tratamiento de soporte basado en terapia física, a los pacientes con la condición de interés. Según la especialista, el uso de nusinersen representaría una opción terapéutica dirigida que permitiría modificar la enfermedad, brindando una mejoría en la mortalidad y alivio de los síntomas y complicaciones digestivas, respiratorias, entre otras; que no serían modificadas con el uso de la mejor terapia de soporte.

Asimismo, se conoce que no existen otras opciones terapéuticas dirigidas en el contexto de EsSalud. De este modo, se validó la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal tipo 2 o 3* que no dependen de ventilación mecánica
Intervención	Nusinersen 12 mg, vía intratecal**
Comparador	Mejor tratamiento de soporte***
Outcome	Eficacia <ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global• Función motora****

	<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones relacionadas con la enfermedad • Tasa de hospitalización <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos***** <p>Calidad de vida*****</p>
--	---

*La atrofia muscular espinal tipo 2 es definida como el inicio de síntomas entre los 6 a 18 meses de vida. La atrofia muscular espinal tipo 3 es definida como inicio de síntomas luego de los 18 meses de vida.

**Las tres primeras dosis cada 14 días y la cuarta dosis luego de 30 días, seguida de una dosis de mantenimiento de 12 mg cada cuatro meses.

***Incluye terapia física, aparatos para movilización asistida y manejo de los efectos secundarios de la debilidad muscular, incluyendo cuidados respiratorios y nutricionales dependiendo del criterio del especialista y la disposición en EsSalud de medicamentos para el manejo de los síntomas.

****Considerado como la capacidad de ponerse de pie solo o caminar con/sin asistencia, además de mediciones con escalas para la evaluación del desempeño motor (ejm.: HINE, CHOP-INTEND, MFM-32, RULM, HFMSE, entre otros).

*****Eventos adversos durante cualquier momento del seguimiento.

*****Medidas de desenlace reportadas por el paciente (PROM, su sigla del inglés Patient-reported outcome measures).

II. ASPECTOS GENERALES

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad genética autosómica recesiva del cromosoma 5q (denominada también AME 5q) que progresivamente causa debilidad y atrofia de los músculos debido a la pérdida de neuronas motoras en la médula espinal y el tronco encefálico (Darras, 2015; Kolb & Kissel, 2015). La AME afecta aproximadamente entre 5 a 13 de cada 100 000 nacidos vivos (Verhaart et al., 2017), y es la principal causa monogénica de mortalidad infantil (Darras, 2015). Se clasifica principalmente según la edad de inicio de la debilidad muscular en AME tipo 0 (inicio prenatal), AME tipo 1 (< 6 meses), AME tipo 2 (6 a 18 meses), AME tipo 3 (> 18 meses), y AME tipo 4 (> 5 años). La AME tipo 1 también es considerada de inicio temprano (< 6 meses), mientras que la AME tipo 2, 3 o 4 son consideradas de inicio tardío (> 6 meses). De ellas, las AME tipo 0 y 1 son consideradas las más frecuentes y severas, mientras que la tipo 4, se considera la de menor severidad (Burr & Reddivari, 2024). Se estima que aproximadamente el 20% de casos de AME corresponden al tipo 2 y 30% al tipo 3, con una incidencia en conjunto de 1.5 casos por 100 000 personas, aunque todos los datos presentados se limitan a estudios realizados en Europa, Norteamérica y Asia (Bodamer, 2024; Verhaart et al., 2017). No se cuentan con datos epidemiológicos poblacionales de la AME tipo 2 o 3 en Latinoamérica ni en el Perú.

La mutación que ocasiona esta enfermedad es la delección del exón 7 del gen SMN1 en el cromosoma 5q13.2 (Ogino & Wilson, 2002; Prior et al., 1993). Este gen participa en la producción de la proteína de supervivencia de la motoneurona (SMN) que tiene un rol en la síntesis de ARN mensajero que inhibe la apoptosis (Kerr et al., 2000). Por otra parte, la proteína SMN2 es codificada por un gen 99% similar al SMN1, pero que tiene una modificación en el exón 7 (Lefebvre et al., 1995). Del 10 % al 15 % de las proteínas SMN2 contienen al exón 7 (Butchbach, 2016), lo que puede compensar la pérdida de la proteína SMN1. La severidad de la enfermedad está correlacionada con el número de copias del gen SMN2, a menor número de copias mayor severidad, donde la presencia de cuatro copias indica una enfermedad leve (Butchbach, 2016; Lefebvre et al., 1995).

Las AME tipo 2 y 3 afectan a individuos más allá de la infancia, con variabilidad en la capacidad para ponerse de pie o para movilizarse. Además, se ha observado una diferente esperanza de vida entre ambos tipos: de 10 a 40 años para la AME tipo 2 y una esperanza de vida normal para la AME tipo 3 (Bodamer, 2024; Butchbach, 2016). Los pacientes con AME tipo 2 cuentan con tres copias del gen SMN2 y suelen no alcanzar la capacidad de ponerse de pie ni de caminar de forma independiente, con una debilidad predominante en las piernas. Esto conlleva a escoliosis, contracturas musculares y enfermedad respiratoria restrictiva. Los pacientes con AME tipo 3 cuentan con tres a cuatro copias del gen SMN2 y suelen tener la capacidad de ponerse de pie, pero suelen caminar con apoyo, aunque estas capacidades pueden perderse a medida de que la enfermedad progresa (Butchbach, 2016; Coratti et al., 2020). La debilidad predomina en las piernas, pero la mayoría no suele desarrollar escoliosis o debilidad de los músculos respiratorios (Bodamer, 2024).

El manejo de la AME se centra en el tratamiento de síntomas y la prevención de complicaciones a través de terapia física, uso de equipos de asistencia y vigilancia neurológica, respiratoria, nutricional, entre otros (Arnold et al., 2015). Sin embargo, algunos autores mencionan que el uso de fármacos que podrían modificar la enfermedad, como el nusinersen, podrían representar un cambio significativo en el esquema terapéutico de la AME (Hjartarson et al., 2022).

Nusinersen (Spinraza®), pertenece a la familia farmacológica de los oligonucleótidos antisentido, diseñados para modificar la expresión genética (Prior et al., 1993). Su mecanismo de acción se centra en modificar el empalme del gen SMN2, aumentando así la producción de la proteína de SMN funcionalmente completa. De esta manera, dado que la deficiencia de esta proteína es la responsable directa de la degeneración neuronal observada en la AME, se pretende modificar el curso natural de la enfermedad (Burr & Reddivari, 2024). Nusinersen se presenta en forma de solución inyectable para administración intratecal, lo que permite que el medicamento alcance directamente el líquido cefalorraquídeo y ejerza su efecto en el sistema nervioso central. La dosis inicial consiste en cuatro aplicaciones de 12 mg cada una, administradas en días específicos (día 1, 14, 28, y luego de 30 días después de la tercera dosis), seguidas de dosis de mantenimiento de 12 mg cada cuatro meses (DailyMed, 2023).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó nusinersen en diciembre de 2016 (FDA, 2016) con indicación para niños y adultos con AME. Posteriormente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés *European Medicines Agency*) también otorgó su aprobación en mayo de 2017 (EMA, 2023) con la indicación de tratamiento de AME 5q. Ambas agencias consideraron a nusinersen como un medicamento huérfano¹.

¹ Medicamento utilizado para la prevención, tratamiento o diagnóstico de enfermedades raras o huérfanas.

En Perú, nusinersen cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Spinraza® , que será motivo de evaluación en el presente documento (DIGEMID, 2023a, 2023b). El detalle de su registro se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario vigente de Nusinersen (Spinraza®) en Perú.

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Elaborado por	Presentación	Vigencia
Spinraza 12mg/5 ml	EE12114	STENDHAL PERU S.A.	PATHEON ITALIA S.P.A – Italia	Caja de cartón conteniendo un vial de vidrio tipo I transparente x 5mL con tapón de goma bromobutilo gris con polímero fluorado, sello de aluminio y disco flip- off de plástico blanco	07-11- 2028
Spinraza 12mg/5 ml	EE12115	STENDHAL PERU S.A.	VETTER PHARMA- FERTIGUN G GMBH & CO. KG - Alemania	Caja de cartón conteniendo un vial de vidrio tipo I transparente x 5mL con tapón de goma bromobutilo gris con polímero fluorado, sello de aluminio y disco flip- off de plástico blanco	07-11- 2028

Fuente: consulta de Registro Sanitario de Dispositivos Médicos (DIGEMID) realizada el 05 de abril de 2023. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos>.

No se pudo estimar el costo de nusinersen debido a no contar con la información suficiente para ello. Según la solicitud presentada por la especialista, el costo diario de nusinersen es de USD 70 000 por paciente (equivalente a S/ 252 000, tasa de cambio al 8 de abril de 2024), con un costo de tratamiento al primer año de USD 420 000 (equivalente a S/ 1 512 000, tasa de cambio al 8 de abril de 2024) y de USD 210 000 (equivalente a S/ 756 000, tasa de cambio al 8 de abril de 2024) a partir del segundo año. No obstante, estos costos difirieron de lo informado por otras agencias de tecnologías sanitarias. El NICE del Reino Unido consideró un costo por ampolla de EUR 75 000 (equivalente a S/ 299 534.11, tasa de cambio al 08 de abril de 2024), y un costo de tratamiento anual por paciente durante el primer año de EUR 450 000 (equivalente a S/ 1 797 204.68, tasa de cambio al 08 de abril de 2024) y de EUR 225 000 (equivalente a S/ 898 602.34, tasa de cambio al 08 de abril de 2024) por cada año subsiguiente. Asimismo, la CONETEC de Argentina consideró un precio de referencia de USD 90 000 (equivalente a S/ 331 137, tasa de cambio al 08 de abril de 2024) por ampolla de nusinersen.

En el caso de EsSalud, los pacientes con AME tipo 2 o 3 que no dependen de ventilación mecánica reciben el mejor tratamiento de soporte que puede incluir terapia física, uso de aparatos para movilización asistida y manejo de los efectos secundarios de la debilidad muscular, cuidados respiratorios y nutricionales, y, la disposición de medicamentos para el manejo de los síntomas. No obstante, según el especialista, el

uso de nusinersen puede proporcionar mejores resultados clínicos para los pacientes. El solicitante sostiene que esta opción permitiría modificar el curso natural de la enfermedad disminuyendo la mortalidad debido a la condición, mejorando la función motora de los pacientes, y, disminuyendo las complicaciones y las tasas de hospitalizaciones relacionadas.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de nusinersen para pacientes menores de 18 años con AME tipo 2 o 3 que no dependen de ventilación mecánica.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de nusinersen para pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal tipo 2 o 3 que no dependen de ventilación mecánica. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *The Guidelines International Network* (GIN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán) y *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en el manejo de atrofia muscular espinal, tales como: *American Academy of Pediatrics*, *American Academy of Neurology*, y *European Academy of Neurology*. Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios en curso aún no publicados en la página web de *ClinicalTrials.gov* y el *International Clinical Trials registry platform*.

Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica, así como los resultados obtenidos se presentan detalladamente en las tablas 1 - 3 del material suplementario.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la eficacia y seguridad de nusinersen para pacientes menores de 18 años con AME tipo 2 o 3 que no dependen de ventilación mecánica. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas

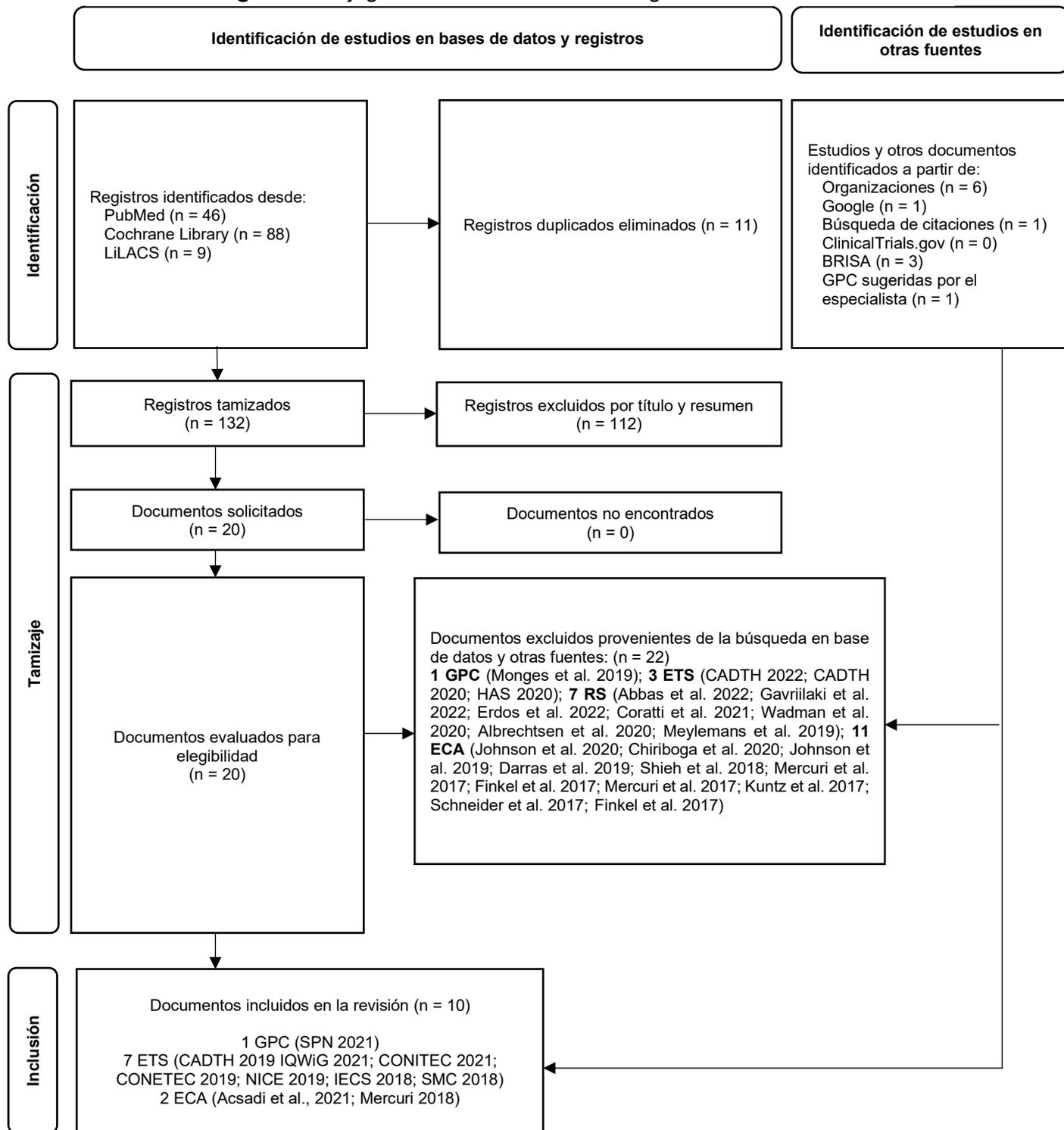
que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se incluyeron las GPC publicadas luego de la primera aprobación de comercialización de nusinersen y aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

En una primera fase, los estudios que resultaron tras la búsqueda fueron seleccionados en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). Ante cualquier conflicto a este nivel, el estudio fue incluido. Posteriormente, se revisó el texto completo para la selección de los estudios. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la Figura 1.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC, *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para las RS, y *Risk Of Bias* (RoB) de Cochrane para los ECA. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; 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; SPN: Sociedad Peruana de Neurología; CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; IQWiG: *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; CONITEC: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*; CONETEC: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; IECS: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; SMC: *Scottish Medicines Consortium*. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

La búsqueda bibliográfica se realizó el 27 de marzo de 2024. Se incluyó una GPC que brindó recomendaciones acerca del uso de nusinersen para pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal tipo 2 o 3 (Martínez Esteban, 2021). Además, se incluyeron siete ETS que evaluaron la tecnología sanitaria y población de interés (CADTH, 2019; CONETEC, 2019; CONITEC, 2021; IECS, 2018; IQWiG, 2021; NICE, 2019; SMC, 2018); así como, los ECA CHERISH y EMBRACE que compararon el uso de nusinersen vs el tratamiento simulado en la población objetivo. (Acsadi et al., 2021; Mercuri et al., 2018). Cabe precisar que si bien el ECA CHERISH evaluó una frecuencia de administración² de nusinersen diferente al de la pregunta PICO, se optó por incluirlo dado que utilizó la misma concentración de la dosis y fue el estudio pivotal utilizado para la aprobación de comercialización para la población objetivo.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se evaluó una GPC elaborada por la Sociedad Peruana de Neurología (SPN), que presenta recomendaciones para el manejo terapéutico de pacientes menores de 18 años con AME tipo 2 o 3. La guía sugiere utilizar nusinersen para pacientes con AME de tipo 2 (nivel certeza moderada; fuerza de recomendación condicional) (Martínez Esteban, 2021). Los autores decidieron asignar una fuerza de la recomendación condicional³ debido a los grandes costos requeridos para el uso de nusinersen. No se encontró recomendación alguna para los pacientes con AME tipo 3, por lo que a continuación se presentan lo referido únicamente a AME tipo 2.

Los autores de la GPC incluyeron tres RS como evidencia para esta recomendación (Albrechtsen et al., 2020; Meylemans & De Bleecker, 2019; Wadman et al., 2020), no obstante, solo se tomó en consideración una de ellas, la cual incluye un solo ECA para nusinersen (Wadman et al., 2020) para elaborar la tabla de resumen de la evidencia. En la tabla de resumen de evidencia se presentan los resultados para los desenlaces de función motora (según la escala HFMSE⁴), habilidad para caminar, habilidad para pararse, y eventos adversos. Para la función motora, si bien se describe una mejoría de +5.9 puntos (IC 95%: +3.7 a +8.1) a favor de nusinersen vs. placebo, al realizar el

² La frecuencia de administración de nusinersen según la PICO planteada en la presente ETS es: tres primeras dosis de 12 mg cada 14 días y la cuarta dosis luego de 30 días, seguida de una dosis de mantenimiento de 12 mg cada cuatro meses. La frecuencia de administración en el ECA CHERISH fue de: 12 mg los días 1, 29, 85, y una dosis de mantenimiento en el día 274.

³ La decisión de aplicar la intervención debería basarse en un diálogo detallado entre el clínico y el paciente, donde se consideren las preferencias y valores individuales del paciente, así como su contexto específico. Esta recomendación se emite cuando la evidencia sobre la eficacia y seguridad de una intervención es de calidad moderada o baja, o cuando los beneficios y riesgos están muy equilibrados, haciendo que la decisión correcta varíe según las circunstancias o preferencias del paciente.

⁴ La escala expandida de la función motora de Hammersmith (HFMSE, por sus siglas del inglés (Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded) es una escala de 33 ítems que tiene por objetivo medir la función motora en actividades de la vida diaria en pacientes con AME. Cada ítem puede ser valorado entre 0 (ninguna respuesta) y 2 puntos (respuesta completa), teniendo un puntaje total entre 0 a 66 puntos. Un mayor puntaje involucra una mejor función motora. Un cambio de al menos tres puntos es considerado clínicamente importante.

análisis considerando un cambio que represente una diferencia clínica mínimamente importante (cambio de tres puntos en la escala HFMSE), los autores de la GPC no identificaron una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones (riesgo relativo [RR]: 1.80, IC 95%: 0.99 a 3.10, riesgo absoluto [RA]: 19 más por 1000, IC 95%: de 0 menos a 50 más). Adicionalmente, el grupo elaborador de la GPC tampoco evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la habilidad para caminar (RR: 1.50, IC 95%: 0.06 a 36.10, certeza moderada), en la habilidad para pararse (RR: 0.50, IC 95%: 0.03 a 7.80, certeza baja), ni en la ocurrencia de eventos adversos (RR: 0.9, IC 95%: 0.9 a 1.0, certeza alta). Sobre la mortalidad, reportaron que no observaron diferencia significativa entre nusinersen y placebo en pacientes con AME tipo 2 utilizando la evidencia proveniente de otra RS (Meylemans & De Bleecker, 2019), que no reporta resultados de mortalidad para pacientes con AME tipo 2.

Con estos resultados, el grupo elaborador consideró que los efectos deseados eran moderados (certeza moderada) y los no deseados fueron pequeños (certeza muy baja). Asimismo, señaló que los costos requeridos son grandes al tratarse de un medicamento de muy alto costo, alcanzando cifras de USD 500 000 (equivalente a S/ 1 859 336.00, tasa de cambio al 11 de abril de 2024) en el primer año de tratamiento y \$ 300 000 (equivalente a S/ 1 115 601.60, tasa de cambio al 11 de abril de 2024) en el segundo año de tratamiento. Por otra parte, indicó que se debería de individualizar la elección de brindar el tratamiento financiándose desde fondos específicos para enfermedades raras, aunque su financiación sea poco probable por los decisores de salud de los seguros convencionales. En cuanto a los valores y preferencias de los pacientes, señalaron de que es probable que los padres desconfíen del uso de nusinersen debido a la administración intratecal.

En cuanto a la calidad metodológica, la guía llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia, menciona los criterios de selección de los diseños de estudios, considera un método explícito para la formulación de las recomendaciones evaluando las fortalezas y limitaciones de la evidencia, contó con la revisión de un experto externo, contó con un plan de actualización, así como explicitar la independencia editorial y los conflictos de intereses de los autores. Sin embargo, se identificó una limitación relevante en cuanto a relación de la evidencia con la recomendación brindada debido a que el grupo elaborador incluyó estudios en los que participaron también pacientes con AME de tipo 1 (Meylemans & De Bleecker, 2019) para la recomendación dirigida a pacientes con AME tipo 2, lo cual introduce sesgo en la evaluación de la evidencia. Además de ello, si bien la guía sugiere el uso de nusinersen para pacientes con AME tipo 2, la evidencia evaluada no mostró diferencias clínicamente relevantes entre nusinersen respecto a placebo en ningún desenlace de eficacia o seguridad evaluado, mostrando incongruencia entre la recomendación emitida por el grupo elaborador (beneficios moderados) y la evidencia de sustento (no diferencia). En suma, todos estos aspectos le restan confianza a la recomendación emitida por la guía.

Se evaluaron siete ETS para este informe. Cabe precisar que todas las ETS tomaron en cuenta los resultados del ECA CHERISH para emitir sus recomendaciones y/o conclusiones, el cual ha sido también incluido en el presente dictamen y será descrito a detalle más adelante.

La ETS elaborada por CONITEC en Brasil evaluó nusinersen para pacientes con AME 5q de tipo 2 y 3 (inicio tardío) (CONITEC, 2021). CONITEC optó por no recomendar el uso de nusinersen, no obstante, la decisión final fue de incorporar nusinersen para el tratamiento de AME 5q tipo 2 y no para el tratamiento de AME 5q tipo 3, condicionado a un descuento en el precio del medicamento. Inicialmente, el equipo evaluador de CONITEC recomendó no incorporar nusinersen para ninguno de los tipos de AME en evaluación. El equipo evaluador se basó principalmente en el estudio CHERISH (Mercuri et al., 2018) y un ECA de fase 1b/2a (Darras et al., 2019), en el que se usó una dosis ascendente múltiple de nusinersen, además de estudios observacionales. Si bien CONITEC observó una mejoría en la función motora principalmente en los pacientes con AME tipo 2 a favor de nusinersen, evaluada con diferentes escalas entre los estudios; no encontró una diferencia en el logro de un hito motor de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵ entre nusinersen vs. placebo considerado en su evaluación. Además, CONITEC consideró que la frecuencia de eventos adversos y la calidad de vida fue por lo general similar entre ambos grupos, aunque no se reportaron pruebas de hipótesis para evaluar si existieron diferencias significativas. Asimismo, CONITEC señaló que la mayor parte de los estudios observacionales fueron considerados de baja calidad metodológica, mientras que el ECA CHERISH fue considerado de bajo riesgo de sesgo. El equipo técnico de CONITEC reconoció que existía incertidumbre de la eficacia, efectividad y seguridad a largo plazo debido a que los estudios tenían un seguimiento entre 10 a 24 meses, además, señaló que la empresa productora reconoció que existe información limitada sobre la duración del efecto terapéutico y la seguridad del medicamento luego de 3 años de uso. También, CONITEC indicó que los estudios argumentaron un beneficio por la no progresión de la enfermedad, lo cual fue considerado controversial ya que la AME tipo 2 o 3 progresan lentamente, por lo que la progresión sería difícilmente evaluada en el corto periodo de seguimiento del ECA. Adicionalmente, señaló que los eventos adversos eran más frecuentemente relacionados con la administración de nusinersen (dolor lumbar, vómitos y dolor de cabeza). Por otra parte, CONITEC reportó una estimación del impacto presupuestario para el Sistema Único de Salud de Brasil, el cual osciló entre R\$ 1.89 mil millones y R\$ 9.06 mil millones en cinco años de uso (equivalentes a S/ 1.38 mil millones a S/ 6.63 mil millones, tasa de cambio al 08 de abril de 2024). Asimismo, considerando el costo de una ampolla de nusinersen de R\$ 159 000 (equivalentes a S/ 116 483.4, tasa de cambio

⁵ Evalúa un conjunto de seis hitos considerados universales y fundamentales para adquirir la capacidad de caminar de forma independiente. Los hitos son: sentarse sin apoyo, pararse con ayuda, gatear sobre manos y rodillas, caminar con ayuda, pararse solo y caminar solo.

al 08 de abril de 2024), el CONITEC estimó una razón de costo efectividad incremental⁶ (RCEI) de R\$ 8 mil millones a R\$ 9 mil millones por AVAC ganado en cinco años (equivalentes a S/ 5.86 mil millones a S/ 6.59 mil millones, tasa de cambio al 08 de abril de 2024). También señalaron que a estos costos se debería de agregar el gasto actual en la atención de los pacientes. De esta forma, la decisión preliminar del CONITEC fue no incorporar nusinersen al sistema de salud de Brasil; no obstante, luego de esta decisión se realizó una audiencia pública. Tras ello y basados en una reducción del precio de adquisición con acuerdo de comercialización confidencial se optó por aceptar nusinersen, limitando su uso a un subgrupo específico según la edad de diagnóstico.

La ETS elaborada por CONETEC en Argentina evaluó el uso de nusinersen para pacientes con AME (CONETEC, 2019). En este informe no se recomendó la incorporación de nusinersen a la cobertura obligatoria del país. CONETEC incluyó al ECA CHERISH concluyendo que el uso de nusinersen para pacientes con AME tipo 2 muestra una mejora en la función motora a los 15 meses de seguimiento según la escala HFMSE (diferencia de media estandarizada [DMS] en la escala HFMSE: +4.9 puntos, IC 95%: +3.1 a 6.7, certeza alta) y mayor probabilidad de obtener un resultado de tres puntos o más (RR: 2.18, IC 95%: 1.27 a 3.75, certeza alta) en quienes inician la enfermedad antes de los 20 meses de edad. No obstante, no encontró diferencia en la adquisición de hitos motores según la OMS (RR: 3.35, IC 95%: 0.80 a 13.99, certeza moderada, no diferencia estadísticamente significativa). Asimismo, CONETEC no encontró evidencia sobre la mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y la calidad de vida. Además, no identificaron evidencia que responda al uso de nusinersen en AME tipo 3. Por otra parte, tomando en cuenta un precio de referencia de \$ 90 000 por ampolla de nusinersen (equivalente a S/ 331 137, tasa de cambio al 08 de abril de 2024), la CONETEC no lo encontró costo-efectivo para su contexto de salud. También CONETEC señaló que el uso de nusinersen tendría un impacto negativo en la equidad y salud pública de su sistema de salud, con un altísimo costo de oportunidad que conllevaría a usar recursos requeridos para la cobertura de los valores actuales, impidiendo cumplir metas de desarrollo sustentable. Esto debido a contar con un sistema de salud fragmentado en el que ciertos grupos de pacientes no podrían acceder al diagnóstico y tratamiento oportuno. A esto se suman los factores geográficos, sociales y de la capacidad técnica de los profesionales de salud que puedan diagnosticar y tratar la condición, así como la necesidad de guías que establezcan criterios de elegibilidad, seguimiento y finalización claros.

La ETS elaborada por el IECS de Argentina evaluó el uso de nusinersen en AME (IECS, 2018). En este informe, IECS concluye que el uso de nusinersen en AME tipo 2 evidencia un beneficio considerable en la función motora a los 15 meses de tratamiento, pero no evidenció efectos en la mortalidad, requerimiento de asistencia respiratoria o la calidad de vida. Esta conclusión fue realizada con base en el ECA CHERISH,

⁶ Calcula el costo adicional por cada unidad adicional de beneficio (por ejemplo, años de vida ajustados por calidad ganados) que se obtiene al cambiar de una intervención de salud a otra. Se obtiene dividiendo la diferencia en costos entre dos opciones de tratamiento por la diferencia en sus efectos (beneficios).

considerado de alta calidad. IECS consideró al costo como no favorable al estimar que el costo de tratamiento de un paciente durante el primer año fue de € 537 600 (equivalente a S/ 2 147 179.20, tasa de cambio al 08 de abril de 2024) y de € 268 800 (equivalente a S/ 1 073 589.60, tasa de cambio al 08 de abril de 2024) en los años subsiguientes. Este cálculo fue realizado considerando el precio de € 89 600 (equivalente a S/ 357 863.20, tasa de cambio al 08 de abril de 2024) por un vial de nusinersen en Argentina.

La ETS elaborada por IQWiG en Alemania evaluó nusinersen para pacientes con AME (IQWiG, 2021). En este informe se concluye que existiría un indicio de un beneficio adicional considerable del uso de nusinersen en comparación con la mejor terapia de soporte para pacientes con AME tipo 2. No obstante, concluyeron que para pacientes con AME tipo 3, el beneficio adicional aún no ha sido probado. La evidencia considerada para pacientes con AME tipo 2 se basó en el ECA CHERISH en el que el equipo redactor evidenció que no existió una diferencia estadística o relevante entre ambos grupos para la mortalidad (0% vs 0%), ni en la frecuencia de eventos respiratorios serios (11% en el grupo de nusinersen vs 25% en el grupo control, RR: 0.43, IC 95%: 0.15 a 1.25), pero sí, un beneficio a favor de nusinersen para la función motora a los 456 días (+3.9 puntos en el grupo de nusinersen vs. -1.0 puntos en el grupo control, diferencia de medias [DM]: +4.92, IC 95%: 3.29 a 6.56). Además, no identificaron diferencias entre ambos grupos para la calidad de vida en la escala PedsQL 4.0⁷ (+4.5 puntos en el grupo de nusinersen vs. -2.3 puntos en el grupo control, DM: +6.79, IC 95%: -7.97 a +21.54). Su análisis de costos por paciente tratado reportó € 566 745.01 para el uso de nusinersen durante el primer año (equivalente a S/ 2 215 972.99, tasa de cambio al 08 de abril del 2024) y de € 261 457.62 para cada año subsiguiente (equivalente a S/ 1 022 299.29, tasa de cambio al 08 de abril del 2024), en pacientes con AME tipo 2 o 3. Cabe resaltar que IQWiG solo tomó en cuenta los costos directos, mas no de otros servicios requeridos para la administración del medicamento.

La ETS elaborada por la CADTH en Canadá evaluó nusinersen para pacientes con AME (CADTH, 2019) y recomienda su reembolso condicionado a un acuerdo de reducción del precio del medicamento. La CADTH opta por reembolsar nusinersen si se cumplen ciertas condiciones, entre ellas: tener un diagnóstico genético de la delección del gel homocigoto SMA 5q, sea homocigota o heterocigota, una enfermedad presintomática con dos o tres copias de SMN2, tener menos de 12 años con síntomas que aparecieron después de los seis meses de edad, no haber alcanzado la capacidad de caminar de forma independiente, no requerir ventilación mecánica permanente, tener una evaluación basal con la escala HFMSE, ser atendido por una especialista con experiencia en el diagnóstico de AME, y una reducción del precio del medicamento. Además, el tratamiento debería ser discontinuado si no se alcanza alguna mejoría en

7 La escala de calidad de vida pediátrica 4.0 (PedsQL, por sus siglas del inglés Pediatric Quality of Life) es una herramienta de 23 ítems que tiene por objetivo evaluar la calidad de vida en pacientes pediátricos. Tiene cuatro dominios entre los que se encuentran la funcionalidad física, emocional, social y escolar. Un mayor puntaje indica mejor calidad de vida.

la función motora, o si esta no se mantiene de acuerdo con la escala HFMSE antes de la quinta dosis de tratamiento, así como que durante el tratamiento se requiera de ventilación mecánica. La evidencia considerada por la CADTH que respondió al uso de nusinersen en pacientes menores de 12 años y con inicio de síntomas después de los seis meses se basó en el ECA de fase III CHERISH (Mercuri et al., 2018). Este ECA incluyó participantes de dos a 12 años, con inicio de síntomas luego de los seis meses de edad (AME de inicio tardío, que incluyó AME tipo 2 o 3), que tuvieron la capacidad de sentarse independientemente, pero no la capacidad de caminar por sí solos, así como tener tres copias del gen SMN2. La CADTH observó una mejoría estadísticamente significativa en la escala de HFMSE con el uso de nusinersen en comparación del grupo control (diferencia del cuadrado de medias: +5.9 puntos, IC 95%: +3.7 a +8.1). Además, señalaron que el 56.8% de quienes recibieron nusinersen tenían una mejoría mayor o igual a tres puntos en la escala HFMSE en comparación del grupo control (26.3%), pero no describieron el valor p de la diferencia. Por otra parte, CADTH consideró como una limitación importante que el ECA no administró nusinersen de acuerdo con la frecuencia de dosis considerada en el contexto de CADTH (similar a lo planteado en la PICO de la presente ETS). Asimismo, el equipo de CADTH incluyó un ECA de fase 2 (EMBRACE), considerándolo un estudio exploratorio, pequeño y con desbalances en las características basales de los pacientes (Acsadi et al., 2021). Por otra parte, el análisis de costo efectividad de CADTH mostró un costo de \$ 24.4 millones dólares canadienses por año de vida ajustado por calidad (AVAC) para el uso de nusinersen en pacientes con AME tipo 2 (equivalente a aproximadamente S/ 66.4 millones, tasa de cambio al 08 de abril del 2024), y de \$ 7.4 millones de dólares canadienses por AVAC para el uso de nusinersen en pacientes con AME tipo 3 (equivalente a aproximadamente S/ 20.01 millones, tasa de cambio al 08 de abril del 2024), aunque el resultado en este último grupo poblacional fue incierto debido a la escasez de datos clínicos. De esta manera, la CADTH concluyó que el uso de nusinersen no sería costo efectivo, inclusive con una reducción del 95% del precio de nusinersen. En ese escenario, la CADTH tomó en cuenta para su decisión los acuerdos de costos con la empresa comercializadora a fin de obtener una reducción en el precio del medicamento para hacerlo costo efectivo. Esto nos muestra que, aun para la capacidad de pago de países de altos ingresos económicos como Canadá, el beneficio adicional que se puede atribuir a nusinersen frente a placebo no justifica el precio propuesto por el fabricante. Por otra parte, las reducciones confidenciales en los costos de nusinersen acordadas entre la industria y estos países no pueden ser extrapolables a la realidad de EsSalud debido a las diferencias en los contextos económicos y sanitarios entre los países.

La ETS elaborada por NICE en el Reino Unido evaluó nusinersen para pacientes con AME (NICE, 2019). En este informe se recomienda el uso de nusinersen como una opción terapéutica para el tratamiento de AME 5q tipo 2 o 3 siempre y cuando se cumplan las condiciones del acuerdo para el acceso al medicamento, como una adecuada selección de los pacientes (sin ventilación permanente, sin traqueostomía, con una adecuada factibilidad de recibir la inyección intratecal, sin contracturas severas, entre otras) y un acuerdo de descuentos confidenciales del costo del medicamento. La

de base fue del ECA CHERISH. El NICE señaló una mejoría de la función motora según la escala HFMSE (diferencia del cuadrado de medias: +4.9 puntos, IC 95%: +3.1 a +6.7), pero un efecto incierto en la sobrevida de los pacientes. Además, reconoció que el uso de nusinersen a largo plazo tenía una alta incertidumbre debido a que el tiempo de seguimiento del ECA CHERISH fue de 15 meses. Por otra parte, el NICE consideró un costo por ampolla de € 75 000 (equivalente a S/ 299 534.11, tasa de cambio al 08 de abril de 2024) y un costo de tratamiento anual por paciente durante el primer año de € 450 000 (equivalente a S/ 1 797 204.68, tasa de cambio al 08 de abril de 2024) y de € 225 000 (equivalente a S/ 898 602.34, tasa de cambio al 08 de abril de 2024) por cada año subsiguiente. El costo calculado del tratamiento de cada paciente durante 5 años fue de € 1.35 millones (equivalente a S/ 5.39 millones, tasa de cambio al 08 de abril de 2024). Por este motivo, NICE consideró que nusinersen no era costo efectivo para su contexto. Sin embargo, consideraron que su modelo económico era incierto debido a la escasez de datos para el modelo, así como a la variabilidad de los resultados al modificar los parámetros ingresados al modelo. Su toma de decisión consideró que la AME es una enfermedad huérfana y severa, los valores y preferencias de los pacientes y familiares, así como no indicar el uso de nusinersen como rutinario ya que esto pondría en riesgo financiero a su sistema de salud; por lo que fue necesario un acuerdo confidencial de reducción del costo del medicamento. Lo cual evidencia que, aun para la capacidad de pago de países con altos ingresos económicos como el Reino Unido, el beneficio adicional que se puede atribuir a nusinersen frente a placebo no justifica el precio propuesto por el fabricante. Por otra parte, las reducciones confidenciales en los costos de nusinersen acordadas entre la industria y estos países no pueden ser extrapolables a la realidad de EsSalud debido a las diferencias en los contextos económicos y sanitarios entre los países.

La ETS elaborada por la SMC de Escocia evaluó el uso de nusinersen en pacientes con AME 5q (SMC, 2018). En este informe el SMC aceptó el uso restringido de nusinersen para pacientes con AME tipo 1; no obstante, en julio del 2019 accedió a que también sea administrado para pacientes con AME tipo 2 o 3 durante un periodo de tres años. Esta decisión se basó en el ECA CHERISH en el que el SMC observó mejoría en la función motora según la escala HFMSE y no diferencia en el resto de los desenlaces (logro de un nuevo hito motor de la OMS, logro de ponerse de pie o caminar solo independientemente). Su análisis económico estimó una ganancia de 1.38 a 2.29 AVAC por un costo incremental de £ 3 728 246 (equivalente a S/ 17 389 900.02, tasa de cambio al 08 de abril de 2024); sin embargo, no se publicó su análisis de impacto presupuestario debido a razones de confidencialidad. Así, la SMC consideró que nusinersen no fue costo efectivo para su contexto sanitario. A pesar de ello, considerando que su modelo económico tenía incertidumbre, y que, de acuerdo con su metodología, podían aceptar esta incertidumbre optó por aceptar su uso. Cabe precisar, sobre la extensión de uso de nusinersen a pacientes con AME tipo 2 o 3, que la SMC dio un plazo de 3 años para recopilar datos de efectividad clínica, tras este periodo la empresa debe brindar información actualizada con la cual, la SMC tomará una decisión de uso rutinario del

medicamento. Hasta el momento, ya han pasado 5 años desde dicha extensión de uso (julio 2019), pero aún no se cuenta con el pronunciamiento actualizado de la SMC.

Con respecto al ECA CHERISH, publicado por Mercuri et al., es un estudio de fase tres, doble ciego, que tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de nusinersen en los niños con AME de inicio tardío a los 15 meses de tratamiento (Mercuri et al., 2018). Este estudio fue realizado en 24 centros de investigación de diez países, ninguno de Latinoamérica. La población tuvo las siguientes características: tener el diagnóstico genético de AME 5q (deleción, mutación, o heterocigoto compuesto en SMN1), inicio de síntomas luego de los 6 meses de edad (AME de inicio tardío que incluye a la AME de tipo 2 y de tipo 3), tener entre 2 a 12 años, ser capaces de sentarse independientemente, no tener un historial de la capacidad de caminar independientemente, un puntaje en la escala HFMSE entre 10 a 54 puntos, no tener una contractura severa, no existir evidencia de escoliosis severa en la radiografía (ángulo de Cobb⁸ > 40°), no tener insuficiencia respiratoria que requiera ventilación invasiva o no invasiva ni utilizar alguna sonda o tubo gástrico para su nutrición. Los participantes fueron aleatorizados en una razón de 2:1 para recibir nusinersen y un tratamiento simulado. Se incluyeron 126 participantes al estudio (84 en el grupo de nusinersen y 42 en el grupo del tratamiento simulado). El tratamiento simulado fue administrado los mismos días y consistió en una aguja que atravesó la piel simulando una punción lumbar y cubierto por una venda. Nusinersen fue administrado con una dosis de 12 mg por vía intratecal los días 1, 29, 85, y una dosis de mantenimiento en el día 274. En el grupo de nusinersen, la mediana de la edad del tamizaje, inicio de síntomas y diagnóstico de AME fue de 4 años, 10 meses, y 18 meses, respectivamente, con un 55% de mujeres, la mayor parte con tres copias del gen SMN2 (88%) y con puntaje de 22.4 ± 8.3 puntos en la escala HFMSE. En el grupo del tratamiento simulado, la mediana de la edad del tamizaje, inicio de síntomas y diagnóstico de AME fue de 3 años, 11 meses, y 18 meses, respectivamente, con un 50% de mujeres, y la mayor parte con tres copias del gen SMN2 (88%) y con puntaje de 19.9 ± 7.2 puntos en la escala HFMSE. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales de ambos grupos, aunque hubo un menor número de niños del grupo de nusinersen que no tenían la capacidad de caminar sin apoyo (24% vs 33%) o ponerse de pie con apoyo (11% vs 19%).

Se realizó un análisis interino preespecificado del desenlace primario (cambio en la escala HFMSE a los 15 meses), cuando todos los niños alcanzaron al menos seis meses de seguimiento. En el análisis interino se utilizó la imputación múltiple para completar los datos de los niños que no alcanzaron los 15 meses de seguimiento. Tras el análisis interino, se consideró que los resultados mostraban resultados a favor de nusinersen en comparación del tratamiento simulado; por lo que esto representó el final del estudio e involucró el final del cegamiento. Los participantes que no completaron los 15 meses de

⁸ El ángulo de Cobb es una medida radiográfica utilizada para cuantificar la magnitud de la curvatura en casos de escoliosis. Se determina mediante la identificación de las vértebras superior e inferior más inclinadas en la curva escoliótica. Una línea se traza a lo largo del borde superior de la vértebra superior y otra a lo largo del borde inferior de la vértebra inferior.

seguimiento hasta la fecha de corte del análisis interino, fueron invitados a acudir a una cita final para realizar las evaluaciones programadas para la evaluación de 15 meses. Sin embargo, los autores no especifican a cuánto tiempo de la fecha de corte de datos se programó dicha cita final, ni tampoco si se llevó a cabo al final de los 15 meses de seguimiento de cada paciente.

Al corte de datos para el análisis interino, el 43% de pacientes completó los 15 meses de tratamiento. Con esta información y utilizando una imputación múltiple para completar los datos, se reportó una diferencia de medias de mínimos cuadrados a favor de nusinersen (+5.9 puntos, IC 95%: 3.7 a 8.1) en la escala HFMSE en comparación con el tratamiento simulado.

Tras el análisis interino y la apertura del ciego, se reportó que 66 niños (79%) en el grupo de nusinersen y 34 (81%) del tratamiento simulado completaron los 15 meses de seguimiento. Con estos datos y utilizando una imputación múltiple para completar los datos de quienes no acudieron a la cita final, se informó el análisis final a los 15 meses de seguimiento con resultados a favor de nusinersen (+4.9 puntos, IC 95%: 3.1 a 6.7). Además, reportaron una mayor probabilidad de obtener una diferencia mayor o igual a tres puntos en la escala HFMSE con el uso de nusinersen (57% nusinersen vs. 26% tratamiento simulado, diferencia: 30.5%, IC 95%: 12.7 a 48.3%, OR: 6, IC 95%: 2 a 15), ajustado por la edad de los niños cuando fueron tamizados y el puntaje HFMSE al inicio del tratamiento. Asimismo, obtuvieron una mejoría en el puntaje de la escala RULM⁹ a favor del uso de nusinersen (diferencia de medias de mínimos cuadrados: +3.7, IC 95%: 2.3 a 5.0). No obstante, no reportaron una diferencia entre ambos grupos en los desenlaces de adquirir la capacidad de ponerse de pie solo (2% vs. 3%, diferencia: -1%, IC 95%: -22 a +19%), caminar con asistencia (2% vs. 0%, diferencia: +2%, IC 95%: -19 a +22%) o alcanzar al menos un nuevo hito de desarrollo motor según la OMS (20% vs. 6%, diferencia: 14%, IC 95%: -7 a +34%, $p = 0.08$). Por otra parte, cualquier evento adverso fue observado en el 93% del grupo de nusinersen y el 100% del grupo del tratamiento simulado. La frecuencia de eventos adversos severos (5% vs. 7%) y eventos adversos serios (17% vs. 29%) fueron similares entre los grupos ($p > 0.05$ en todos los casos)¹⁰. Los eventos adversos más frecuentes fueron la pirexia (43% vs. 36%), infecciones del tracto respiratorio (30% vs. 45%), cefalea (29% vs. 7%), vómitos (29% vs. 12%), dolor lumbar (25% vs. 0%), tos (25% vs. 21%) y nasofaringitis (24% vs. 36%). No se reportaron pruebas de hipótesis para estos desenlaces.

En el análisis crítico se consideró al ECA CHERISH con alto riesgo de sesgo al ser evaluado con la herramienta RoB 1.0. Es preciso notar de que no hubo una

⁹ El módulo revisado para extremidades superiores (RULM, por sus siglas del inglés Revised Upper Limb Module) es una escala validada en niños con AME tipo 2 o 3 que tiene por objetivo evaluar la función motora de las extremidades superiores. Consta de 19 ítems que puede sumar un total de 37 puntos. Puntajes más elevados indican una mejor función de la extremidad superior.

¹⁰ Cálculo realizado por el equipo técnico de IETSI con los comandos: tabi 78 6 \ 42 0; tabi 4 80 \ 3 39; tabi 14 70 \ 12 30.

diferenciación en los resultados de pacientes con AME tipo 2 o 3, teniendo una mediana de inicio de síntomas a los 10 y 11 meses de edad (nusinersen vs tratamiento simulado, respectivamente), con un rango de 6 a 20 meses, y no se presentaron las proporciones de participantes con AME tipo 2 o tipo 3. De esta manera, se podría considerar que el grupo de pacientes con AME tipo 3 (inicio de síntomas > 18 meses de edad) no estaría representado en el estudio y que los resultados podrían ser representativos de los pacientes con AME tipo 2. Lo cual, en el contexto de una toma de decisión dejaría un escenario de incertidumbre en cuanto al efecto del tratamiento en los pacientes con AME tipo 3. Además, la frecuencia de administración¹¹ de nusinersen brindada en el estudio no corresponde a la mencionada en las autorizaciones de comercialización ni de la PICO de la presente ETS, por lo que la generalización de los resultados podría estar comprometida. Por otra parte, debido a la naturaleza de la intervención, el personal que administró las intervenciones no estuvo cegado, por lo que cabe la posibilidad de un sesgo de realización debido a cuidados adicionales de manera diferenciada entre los grupos. Por otro lado, cabe la posibilidad de que algún participante o padre de familia se pudo haber percatado del tipo de intervención recibida reportando mejores resultados en el grupo que recibió nusinersen. Asimismo, se debe considerar que para el análisis final se abrió el cegamiento, lo que también podría conllevar a un sesgo de realización debido a que la valoración de la HFMSE puede tener cierto grado de subjetividad, sobreestimando los resultados a favor del grupo de nusinersen. Además, es preciso señalar que nusinersen sería brindado de manera crónica y a largo plazo debido a la naturaleza de la AME; no obstante, el estudio tuvo un tiempo de seguimiento corto de 15 meses por lo que los efectos de nusinersen a largo plazo serían inciertos considerando que la progresión de la enfermedad es lenta. Por otra parte, es importante notar el escaso tamaño de muestra empleado en el análisis interino, reduciendo la potencia estadística y brindando intervalos de confianza amplios y poco precisos. Asimismo, los autores tuvieron que recurrir a una imputación múltiple tanto para el análisis interino y el análisis final al no contar con los datos del 100% de los participantes del estudio. Para el análisis interino se contó con los datos del 43% de participantes, mientras que para el análisis final se contó con los datos del 79% de los participantes. En cuanto a la imputación múltiple, esta podría generar una distribución irreal de los datos, pudiendo alterar la estimación de los resultados, mostrando resultados que no necesariamente reflejen las mediciones reales de los pacientes en el último punto del seguimiento. Esto debería considerarse en conjunto con el riesgo de sesgo de patrocinio, ya que la industria farmacéutica productora de nusinersen estuvo involucrada en el diseño, recolección, análisis y redacción del estudio, lo que podría incurrir en un reporte selectivo de resultados (Fabbri et al., 2018). Además, los autores del ECA reportan un OR estadísticamente significativo (OR: 6, IC 95%: 2 a 15) para la probabilidad de obtener una diferencia mayor o igual a tres puntos en la escala HFMSE con el uso de nusinersen. No obstante, este resultado habría sido sobreestimado ya que

¹¹ La frecuencia de administración de nusinersen según la PICO planteada en la presente ETS es: tres primeras dosis de 12 mg cada 14 días y la cuarta dosis luego de 30 días, seguida de una dosis de mantenimiento de 12 mg cada cuatro meses. La frecuencia de administración en el ECA CHERISH fue de: 12 mg los días 1, 29, 85, y una dosis de mantenimiento en el día 274.

debió reportarse un riesgo relativo (RR) dado la elevada prevalencia del desenlace (mayor al 10%). Según el cálculo realizado por el equipo técnico de IETSI, el RR estimado para la probabilidad de obtener una diferencia mayor o igual a tres puntos en la escala HFMSE de los pacientes que alcanzaron el análisis final no mostró diferencia entre nusinersen y el tratamiento simulado (RR: 0.78, IC 95%: 0.59 a 1.05)¹². Esto también fue observado por una RS de la colaboración Cochrane que estimó un RR de 1.8 (IC 95%: 0.99 a 3.1) considerando el número total de participantes (Wadman et al., 2020). De esta manera, en términos de probabilidad de una diferencia clínicamente relevante de tres puntos, no se observa un resultado a favor de nusinersen en la escala HFMSE para la función motora. Además, esto es consistente con que no se encuentre una diferencia en el desenlace de alcanzar al menos un hito motor de la OMS entre nusinersen y el tratamiento simulado.

El ECA EMBRACE, publicado Acsadi et al., es un estudio de fase dos, doble ciego, que tuvo por objetivo determinar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de nusinersen en pacientes con AME 5q en comparación de un tratamiento simulado (Acsadi et al., 2021). El estudio enroló niños e infantes que fueron excluidos de los estudios ENDEAR y CHERISH con las siguientes características: tres copias del gen SMN2 y con inicio temprano (< 6 meses, lo que incluiría a los pacientes con AME tipo 1), dos copias del gen SMN2 con inicio temprano o mayor de siete meses de edad durante el tamizaje y dos o tres copias del gen SMN2 con inicio tardío (> 6 meses, lo que incluiría a los pacientes con AME de tipo 2 y de tipo 3) pero menor de 18 meses de edad durante el tamizaje. El ECA contó con dos partes: en la primera se mantuvo el cegamiento durante 14 meses, la que fue detenida debido a mostrar superioridad con el uso de nusinersen en el análisis interino. Los pacientes que completaron la primera parte pasaron a una segunda en la que se quitó el cegamiento para tener un nuevo periodo de seguimiento de 28 meses, además, quienes recibían el tratamiento simulado pasaron a recibir nusinersen. En la parte uno, los niños recibieron nusinersen 12 mg por vía intratecal los días 1, 15, 29, y 64, seguido de una dosis de mantenimiento cada cuatro meses (días 183 y 302). En la parte dos, los niños continuaron recibiendo nusinersen cada cuatro meses, mientras que los niños que fueron parte del grupo del tratamiento simulado durante la parte uno recibió las dosis de nusinersen anteriormente mencionadas al iniciar la segunda parte del estudio. En la parte uno, 14 personas recibieron nusinersen y 7 el tratamiento simulado, mientras que en la parte dos un total de 20 recibieron nusinersen. Solo 8 pacientes correspondieron al grupo de quienes tuvieron AME de inicio tardío (> 6 meses, incluye la AME tipo 2 y tipo 3) elegibles para la presente ETS, de los que cinco recibieron nusinersen y tres recibieron el tratamiento simulado. No se presentaron las características basales de los pacientes considerando los estratos de inicio temprano e inicio tardío. Los resultados de la evaluación de la función motora fueron evaluados con la escala HINE-2¹³.

¹² Cálculo realizado por el equipo técnico de IETSI con los comandos: `csi 38 25 28 9`

¹³ La sección 2 del Examen Neurológico infantil de Hammersmith (HINE-2, por sus siglas del inglés Hammersmith Infant Neurological Exam) evalúa la función motora y si los niños evaluados son capaces de alcanzar un hito de

En los pacientes de inicio tardío, la proporción de respondedores según la escala HINE-2 fue del 80% (IC 95%: 38 a 96%) en el grupo de nusinersen (4 pacientes de 5 incluidos en el análisis) y 67% (IC 95%: 21 a 94%) en el grupo del tratamiento simulado (2 pacientes de 3 incluidos en el análisis). No se reportaron otros resultados relevantes para la presente ETS para el grupo de pacientes con AME de inicio tardío.

Con respecto a la validez interna del estudio, el ECA EMBRACE presenta alto riesgo de sesgo. Esto debido a que no se describe el método llevado a cabo para el ocultamiento de la asignación aleatoria, el cegamiento de los evaluadores de los desenlaces; además cuenta con una parte del estudio llevado a cabo de manera no ciega y no reporta las características basales para el grupo de participantes con AME de inicio tardío. Esto se traduce en la incurrencia de un sesgo de selección y realización. Por otra parte, es importante notar el escaso tamaño de muestra del estudio (n=21) lo cual limita la potencia estadística necesaria para poder ver diferencias, a favor o en contra, entre los grupos. Sumado a ello, el subgrupo que representa a la población de interés para el presente dictamen (n=8, pacientes con AME de inicio tardío que incluye pacientes con AME tipo 2 o 3) es aún más pequeña lo cual limita la validez externa. De esta forma, no se podrían formular conclusiones definitivas para este grupo de pacientes al tener un bajo poder estadístico que pueda ser usado durante la inferencia de los resultados. Por este motivo, sus resultados deberían ser considerados exploratorios.

En resumen, se tiene evidencia limitada para emitir alguna conclusión en cuanto a la seguridad y eficacia del uso de nusinersen en pacientes con AME tipo 3 dado que los participantes del ECA CHERISH no representaron a esta población y el ECA EMBRACE presenta limitaciones previamente descritas. En el caso de los pacientes con AME tipo 2, el ECA CHERISH reportó un resultado a favor de nusinersen en el puntaje de la escala HFSME de +4.9 puntos (IC 95%: 3.1 a 6.7) en su análisis final. No obstante, este resultado se encuentra sujeto a limitaciones metodológicas que brindan incertidumbre, tales como un análisis de imputación múltiple, la ocurrencia de sesgo de realización, apertura de ciego tras un análisis interino del 43 % de datos completados con imputación múltiple y un análisis final con el 79 % de los datos (completados también con imputación múltiple), que incluye un periodo de seguimiento sin el ciego y la participación del patrocinador en el análisis de los datos, lo cual introduce un alto riesgo de sesgo en la medición del desenlace y un tiempo de seguimiento corto que no permite conocer los resultados a largo plazo. Aunado a todo ello, el resultado no es consistente con el RR obtenido para la probabilidad de obtener una diferencia clínicamente importante para los pacientes mayor o igual a tres puntos en la escala HFMSE (RR: 0.78, IC 95%: 0.59 a 1.05). Esto también fue evidenciado por una RS de la colaboración Cochrane (RR: 1.8, IC 95%: 0.99 a 3.1) al evaluar de manera individual el ECA CHERISH (Wadman et al., 2020). Por otra parte, no hubo diferencias en los desenlaces de capacidad de ponerse de pie y caminar con asistencia, alcanzar al menos un hito motor de la OMS, o

desarrollo motor. La escala evalúa ocho diferentes habilidades motoras: agarre voluntario, control de la cabeza, patear estando acostado boca arriba, rodar, sentarse, arrastrarse, ponerse de pie, y caminar.

eventos adversos entre los participantes que recibieron nusinersen comparados con quienes recibieron placebo. Además, la evidencia identificada no reportó resultados para los desenlaces de mortalidad, complicaciones relacionadas a la enfermedad, tasa de hospitalización ni calidad de vida en pacientes con AME tipo 2 ni AME tipo 3.

Adicionalmente, es pertinente mencionar que otras agencias de tecnologías sanitarias de países de ingresos económicos altos y bajos de Europa, Norteamérica y Latinoamérica han estimado costos extensos con el uso de nusinersen, con análisis de costo efectividad que calculan un costo de \$ 24.4 millones por AVAC ganado para AME tipo 2 (equivalente a aproximadamente S/ 66.4 millones, tasa de cambio al 08 de abril del 2024) y \$ 7.4 millones por AVAC ganado para AME tipo 3 en Canadá (equivalente a aproximadamente S/ 20.01 millones, tasa de cambio al 08 de abril del 2024) (CADTH, 2019), un impacto presupuestario que oscila entre R\$ 1.89 millones y R\$ 9.06 millones (equivalentes a S/ 1.38 mil millones a S/ 6.63 mil millones, tasa de cambio al 08 de abril de 2024) durante cinco años en Brasil (CONITEC, 2021) y un precio de referencia de \$ 90 000 (equivalente a S/ 331 137, tasa de cambio al 08 de abril de 2024) en Argentina (CONETEC, 2019). En todos los escenarios, el medicamento no fue considerado costo efectivo y se requirió de descuentos considerables para que cumplan sus criterios de reembolso (al menos del 95% en Canadá). Además, algunas agencias argumentaron que este costo sería agregado al costo actual del tratamiento de soporte, ya que este último no sería abandonado por los pacientes que reciban nusinersen. Si bien las agencias reconocieron que existía incertidumbre en las estimaciones, estos representaron costos extensos. No obstante, para llegar a una conclusión del contexto de EsSalud sería pertinente realizar un análisis económico propio. Por otra parte, es preciso considerar su impacto en la equidad al requerir para su implementación profesionales altamente capacitados e infraestructura para administrar nusinersen por vía intratecal de manera descentralizada en las prestaciones de EsSalud, además de no contar con guías que orienten estos aspectos. Este contexto también fue resaltado por una agencia de ETS de Latinoamérica que presenta un sistema de salud fragmentado, similar al nuestro (CONETEC, 2019). Por otra parte, una GPC peruana (Martínez Esteban, 2021) consideró que la aceptabilidad de tratamiento podrían verse afectada debido a la desconfianza de los padres por el tipo de administración (intratecal) de nusinersen y de los eventos adversos son relacionados al procedimiento.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) los pacientes con AME tipo 2 o 3 atendidos en EsSalud actualmente son tratados con el mejor tratamiento de soporte que consiste en terapia física y manejo de los eventos secundarios; ii) si bien la GPC de la Sociedad Peruana de Neurología sugirió el uso de nusinersen para pacientes con AME tipo 2; la evidencia de base no mostró diferencia entre nusinersen y el tratamiento simulado, además, para ciertos desenlaces utiliza evidencia que corresponde a otra población, lo cual disminuye la confianza de dicha recomendación. Asimismo, reconocieron que las preferencias de los pacientes podrían verse afectadas debido a la administración intratecal, así como los costos extensos del tratamiento; iii) las ETS realizadas en países de altos ingresos económicos

concluyen que nusinersen no es costo efectivo en sus contextos sanitarios con un impacto presupuestario extenso; sin embargo, recomiendan su uso para el tratamiento de AME tipo 2 o 3 basado en descuentos en el precio del medicamento mayores de 95%; iv) las ETS de países de bajos ingresos económicos no recomiendan el uso de nusinersen debido al amplio impacto económico y el impacto en la equidad y salud pública de sus contextos reconociendo que no se cuentan con guías adecuadas que orienten a la selección de pacientes, seguimiento y finalización del tratamiento; v) los resultados del ECA CHERISH, representativos de los pacientes con AME tipo 2, presenta importantes limitaciones que afectan su validez interna y externa, lo cual limita la confianza en el resultado a favor de nusinersen en un único desenlace (función motora), asimismo, al tomar en cuenta este desenlace en términos de la probabilidad de obtener un cambio clínicamente importante para el paciente en el puntaje de HFSME de mayor a tres puntos no se observa diferencia respecto al tratamiento simulado; lo cual es consistente con que no se viera diferencias en alcanzar al menos un hito motor de la OMS, capacidad de ponerse de pie solo, y caminar con asistencia; vii) por otra parte, los estudios no presentan evidencia sobre los desenlaces de mortalidad, complicaciones relacionadas a la enfermedad, tasa de hospitalización, y calidad de vida; vii) no se tiene evidencia para emitir conclusiones sobre el efecto de nusinersen en pacientes con AME tipo 3; y viii) siendo, al momento de esta evaluación, nusinersen una tecnología de alto costo, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de pacientes con AME tipo 2 o 3 se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente; lo cual pone en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y/o seguras.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de nusinersen para pacientes con AME tipo 2 o 3 no dependientes de ventilación mecánica.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acsadi, G., Crawford, T. O., Müller-Felber, W., Shieh, P. B., Richardson, R., Natarajan, N., Castro, D., Ramirez-Schrempp, D., Gambino, G., Sun, P., & Farwell, W. (2021). Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle & Nerve*, 63(5), 668-677. <https://doi.org/10.1002/mus.27187>
- Albrechtsen, S. S., Born, A. P., & Boesen, M. S. (2020). Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy—A systematic review. *Danish Medical Journal*, 67(9), A02200100.
- Arnold, W. D., Kassar, D., & Kissel, J. T. (2015). Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. *Muscle & nerve*, 51(2), 157-167. <https://doi.org/10.1002/mus.24497>
- Bodamer, O. A. (2024). *Spinal muscular atrophy*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy>
- Burr, P., & Reddivari, A. K. R. (2024). Spinal Muscle Atrophy. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560687/>
- Butchbach, M. E. R. (2016). Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 3, 7. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00007>
- CADTH. (2019). *Nusinersen* | CADTH. <https://www.cadth.ca/nusinersen-0>
- CADTH. (2020). *Nusinersen for Adolescents and Adults with Spinal Muscular Atrophy: A Review of Clinical Effectiveness* | CADTH. <https://www.cadth.ca/nusinersen-adolescents-and-adults-spinal-muscular-atrophy-review-clinical-effectiveness>
- CONETEC. (2019). *Nusinersen en atrofia muscular espinal*. <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/8793a>
- CONITEC. (2021). *Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio): (Maio 2021)*. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_595_nusinersena_AME5Q_2e3_P_26.pdf
- Coratti, G., Messina, S., Lucibello, S., Pera, M. C., Montes, J., Pasternak, A., Bovis, F., Exposito Escudero, J., Mazzone, E. S., Mayhew, A., Glanzman, A. M., Young, S. D., Salazar, R., Duong, T., Muni Lofra, R., De Sanctis, R., Carnicella, S., Milev, E., Civitello, M., ... Mercuri, E. (2020). Clinical Variability in Spinal Muscular Atrophy Type III. *Annals of Neurology*, 88(6), 1109-1117. <https://doi.org/10.1002/ana.25900>
- DailyMed. (2023). *DailyMed—SPINRAZA- nusinersen injection, solution*. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=dd70cd5f-b0fc-4ba4-a5ea-89a34778bd94>
- Darras, B. T. (2015). Spinal muscular atrophies. *Pediatric Clinics of North America*, 62(3), 743-766. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.010>
- Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Iannaccone, S. T., Swoboda, K. J., Montes, J., Mignon, L., Xia, S., Bennett, C. F., Bishop, K. M., Shefner, J. M., Green, A. M., Sun, P., Bhan, I., Gheuens, S., Schneider, E., Farwell, W., & De Vivo, D. C. (2019). Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy. *Neurology*, 92(21), e2492-e2506. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007527>

- DIGEMID. (2023a). *R.D. N° 13280-2023-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA*.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Resoluciones/DPF/2023/RD_DPF_0013280_2023.pdf
- DIGEMID. (2023b). *R.D. N° 13313-2023-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA*.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Resoluciones/DPF/2023/RD_DPF_0013313_2023.pdf
- EMA. (2023). *Spinraza | European Medicines Agency*.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>
- Fabbri, A., Lai, A., Grundy, Q., & Bero, L. A. (2018). The Influence of Industry Sponsorship on the Research Agenda: A Scoping Review. *American Journal of Public Health, 108*(11), e9-e16. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304677>
- FDA. (2016). *Search Orphan Drug Designations and Approvals: Nusinersen*.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=336711>
- Hjartarson, H. T., Nathorst-Böös, K., & Sejersen, T. (2022). Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug Design, Development and Therapy, 16*, 1865-1883. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S214174>
- IECS. (2018). *Nusinersen en atrofia muscular espinal*. <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/ghtk8>
- IQWiG. (2021). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie)—Gemeinsamer Bundesausschuss*.
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/625/#english>
- Kerr, D. A., Nery, J. P., Traystman, R. J., Chau, B. N., & Hardwick, J. M. (2000). Survival motor neuron protein modulates neuron-specific apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 97*(24), 13312-13317. <https://doi.org/10.1073/pnas.230364197>
- Kolb, S. J., & Kissel, J. T. (2015). Spinal Muscular Atrophy. *Neurologic Clinics, 33*(4), 831-846. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>
- Lefebvre, S., Bürglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burlet, P., Viollet, L., Benichou, B., Cruaud, C., Millasseau, P., & Zeviani, M. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell, 80*(1), 155-165. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3)
- Martínez Esteban, P. C. (2021). *GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL*.
<https://www.spneurologia.org.pe/sites/default/files/GPC%20-%20AME%20-%20VERSI%C3%93N%20EXTENSA.pdf>
- Mercuri, E., Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Day, J. W., Campbell, C., Connolly, A. M., Iannaccone, S. T., Kirschner, J., Kuntz, N. L., Saito, K., Shieh, P. B., Tulinius, M., Mazzone, E. S., Montes, J., Bishop, K. M., Yang, Q., Foster, R., Gheuens, S., Bennett, C. F., ... CHERISH Study Group. (2018). Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England Journal of Medicine, 378*(7), 625-635. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>
- Meylemans, A., & De Bleecker, J. (2019). Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: A systematic review. *Acta Neurologica Belgica, 119*(4), 523-533. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01199-z>

- Monges, S. (2019). *GAP 2019 Manejo de la Atrofia Muscular Espinal*.
https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2019_-_MANEJO_AME_-_VERSION_FINAL.pdf
- NICE. (2019, julio 24). *Overview | Nusinersen for treating spinal muscular atrophy | Guidance | NICE*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588>
- Ogino, S., & Wilson, R. B. (2002). *Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA)*—*PubMed*. 111(6), 477-500.
<https://doi.org/10.1007/s00439-002-0828-x>
- Prior, T. W., Leach, M. E., & Finanger, E. (1993). Spinal Muscular Atrophy. En M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>
- SMC. (2018). *Nusinersen (Spinraza)*. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nusinersen-spinraza-fullsubmission-131818/>
- Verhaart, I. E. C., Robertson, A., Wilson, I. J., Aartsma-Rus, A., Cameron, S., Jones, C. C., Cook, S. F., & Lochmüller, H. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12, 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
- Wadman, R. I., van der Pol, W. L., Bosboom, W. M., Asselman, F.-L., van den Berg, L. H., Iannaccone, S. T., & Vrancken, A. F. (2020). Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), CD006282. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006282.pub5>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDAS

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 27 de marzo 2024		Resultado
Estrategia	#1	(nusinersen [Supplementary Concept] OR spinraza [tiab] OR ISIS 396443[tiab] OR ISIS SMNRx [tiab]) 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[all] OR Technology Appraisal[all] OR HTA[all] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	46

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 27 de marzo 2024		Resultado
Estrategia	#1	nusinersen:ti,ab,kw	83
	#2	spinraza:ti,ab,kw	12
	#3	"ISIS 396443":ti,ab,kw	9
	#4	"ISIS SMNRx":ti,ab,kw	0
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	88

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 27 de marzo de 2024		Resultado
Estrategia	#1	ti:nusinersen OR ab:nusinersen OR ti:spinraza OR ab:spinraza	9