



ID 2854

ORD. A 111 N°

1170

ANT. : Oficio N°011-2024 de fecha 17.01.2024 de la Comisión Especial Investigadora N°40 de la Cámara de Diputadas y Diputados.

MAT. : Informa sobre los estudios clínicos referidos al tratamiento aplicable para la Atrofia Muscular Espinal tipo 1, indicando si existe algún protocolo de admisibilidad para determinar la pertinencia y eficacia de alguno de los tres tratamientos existentes para dicha patología.

Santiago,

22 ABR 2024

DE : SRA. MINISTRA DE SALUD

A : H. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ESPECIAL INVESTIGADORA N°40 DE LA CÁMARA DE DIPUTADAS Y DIPUTADOS

Junto con saludar, hemos recibido el documento señalado en el antecedente, mediante el cual solicita que se le informe sobre los estudios clínicos referidos al tratamiento aplicable para la Atrofia Muscular Espinal tipo 1, indicando si existe algún protocolo de admisibilidad para determinar la pertinencia y eficacia de alguno de los tres tratamientos existentes para dicha patología.

Al respecto, comunico a usted lo siguiente:

1. En cuanto a los estudios clínicos referidos al tratamiento aplicable para la Atrofia Muscular Espinal tipo 1, se adjunta copia del *Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Condición de Salud: Atrofia Muscular Espinal 1. Tecnología Sanitaria Evaluada: Nusinersen (Spinraza®), Risdiplam (Evrysdi®) y Onasemnogén Abeparvovec (Zolgensma®).*
2. Actualmente, y de acuerdo con la evidencia científica disponible, a nivel mundial no existen tratamientos curativos para este problema de salud. Solo se dispone de los siguientes tratamientos para retrasar la progresión de esta condición:
 - Medicamento Nusinersen (Spinraza®).
 - Medicamento Onasemnogene Abeparvovec-Xioi (Zolgensma®).
 - Medicamento Risdiplam (Evrysdi®).

Los tres tratamientos indicados son de alto costo, cuentan con registro sanitario en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) y no tienen cobertura financiera dentro de los sistemas de garantías del sistema de salud chileno.

En marzo del año 2023 se elaboró un Protocolo de tratamiento con Onasemnogén abeparvovec para personas con AME tipo 1. Dicho documento se elaboró considerando la evaluación científica basada en la evidencia disponible, desarrollada por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia (ETESA), de la Subsecretaría de Salud Pública, junto con la opinión de los expertos integrantes de la Comisión, definiendo criterios de inclusión para la indicación del tratamiento con Onasemnogén Abeparvovec.

De esta forma se aseguró el principio de imparcialidad, permitiendo una evaluación objetiva de los casos clínicos. Este protocolo fue formalizado por medio de la Resolución Exenta N°1574 de fecha 24 de noviembre de 2023.

A la espera de haber cumplido los requerimientos de su solicitud,

Se despide afectuosamente,



DRA. XIMENA AGUILERA SANHUEZA
MINISTRA DE SALUD

| | | | |
|--|-------------|-------------|----------|
| Subsecretaría de Salud Pública | AA1 | 41 | 17/01/24 |
| Jefatura Gabinete Ministra | JMC | [Signature] | 17/01/24 |
| Jefatura Gabinete SSP | [Signature] | [Signature] | 17/01/24 |
| Jefatura División Jurídica | LUIS | [Signature] | 11.3.24 |
| Jefatura DIPLAS | [Signature] | [Signature] | 8.3.24 |
| Jefatura DIPRECE (S) | PCC | [Signature] | 7-3-24 |
| Jefatura Unidad de Atención a las Personas | [Signature] | [Signature] | 28.02.24 |



Documento elaborado por OIRS MINSAL con fecha 28.02.2024.

etc

Distribución:

- Gabinete Sra. Ministra de Salud.
- Gabinete Subsecretaría de Salud Pública.
- División Jurídica.
- División de Prevención y Control de Enfermedades.
- División de Planificación Sanitaria.
- Unidad de Atención a las Personas - OIRS.
- Oficina de Partes.

**INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA
DISPONIBLE**

Condición de Salud: Atrofia Muscular Espinal 1

Tecnología Sanitaria Evaluada: Nusinersen (Spinraza®), Risdiplam (Evrysdi®) y
Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®)

RESUMEN EJECUTIVO

La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno neurodegenerativo, autosómico recesivo, que se caracteriza por la degeneración de las neuronas motoras de la asta anterior de la médula espinal. Es causada por la ausencia o mutación puntual en el exón 7 del gen survival motor neuron 1 (SMN 1) ubicado en el cromosoma 5 (5q11.2-q13.3). El cuadro clínico se caracteriza por paresia e hipotonía, que genera alteraciones en la ventilación, deglución y deformidades musculoesqueléticas, entre otros. Se clasifica en 4 grupos según el compromiso clínico(1).

Su incidencia es de 1/10.000 nacimientos y su prevalencia es de 1-2/100.000 personas. Las personas con AME tipo 1 o enfermedad de Werdnig Hoffmann representan entre 50-60% de todos los tipos de AME.

Este informe evaluó nusinersen (Spinraza®), risdiplam (Evrysdi®), onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®) para personas con AME tipo 1, 2 y 3.

Eficacia y efectividad relativas de los tratamientos

Nusinersen

Se identificaron tres ensayos clínicos controlados aleatorizados (2-4) para el análisis que evaluaron los efectos del uso de nusinersen en comparación a no usar en personas con AME. De acuerdo con la evidencia encontrada, el uso de nusinersen en personas con AME tipo 1 disminuye en gran medida la mortalidad con una certeza de la evidencia baja. Además, podría mejorar la función motora, disminuir el requerimiento de ventilación mecánica y disminuir los eventos adversos, sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja.

Desenlaces y efectos de nusinersen (Spinraza®) en comparación a no usar en personas con AME espinal tipo 1.

| Desenlace | Efectos |
|-----------------------|---|
| Mortalidad | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de nusinersen en personas con AME tipo 1 disminuye en gran medida la mortalidad en comparación con no usar. |
| Función motora | El uso de nusinersen en personas con AME tipo 1 podría mejorar la función motora en comparación con no usar. Sin embargo, la evidencia es limitada y |

| | |
|--------------------------------|--|
| | se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| Ventilación Mecánica | El uso de nusinersen en personas con AME tipo 1 podría disminuir la necesidad de ventilación mecánica en comparación con no usar. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| Eventos adversos serios | El uso de nusinersen en personas con AME tipo 1 podría no tener efecto en los eventos adversos en comparación con no usar. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |

Risdiplam

Se identificaron dos estudios relevantes para el análisis. Uno de ellos es un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo y doble ciego(18). El otro, es un estudio no aleatorizado de un solo brazo, donde uno de ellos incluyó a personas con AME tipo 1 (19). Además, se identificaron otros estudios observacionales descriptivos que brindan "evidencia del mundo real" (cohortes no comparativas). Según esta evidencia, no es posible estimar el efecto del uso de risdiplam en personas con AME tipo 1.

Desenlaces y efectos de risdiplam (Evrysdi®) en comparación a no usar en personas con AME tipo 1.

| Desenlace | Efectos |
|--------------------------------|---|
| Mortalidad | No es posible establecer el efecto de risdiplam en personas con AME tipo 1 sobre mortalidad en comparación con no usar por falta de información en los estudios. |
| Función motora | No es posible establecer el efecto de risdiplam en personas con AME tipo 1 sobre la función motora en comparación con no usar por falta de información en los estudios. |
| Ventilación permanente | No es posible establecer el efecto de risdiplam en personas con AME tipo 1 sobre la ventilación permanente en comparación con no usar por falta de información en los estudios. |
| Eventos adversos serios | No es posible establecer el efecto de risdiplam en personas con AME tipo 1 sobre los eventos adversos serios en comparación con no usar por falta de información en los estudios. |

Onasemnogén abeparvovec

Se identificaron 6 estudios observacionales de un solo brazo (20–25) que evaluaron el uso de onasemnogén abeparvovec. Adicionalmente, se identificaron 2 cohortes históricas de personas con AME tipo 1 que no recibieron tratamiento. Los resultados de estos estudios indican que no es posible establecer el efecto de onasemnogén abeparvovec en personas con AME tipo 1 sobre la mortalidad, la función motora, el soporte ventilatorio y los eventos adversos. Se requieren estudios comparativos para establecer el efecto del medicamento en esta población.

Desenlaces y efectos de Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®) en comparación a no usar en personas con AME tipo 1.

| Desenlace | Efectos |
|--------------------------------|---|
| Mortalidad | No es posible establecer el efecto de onasemnogén abeparvovec en personas con AME tipo 1 sobre la mortalidad en comparación con no usar por falta de información en los estudios. Se requieren estudios comparativos para establecer el efecto del medicamento en esta población. |
| Función motora | No es posible establecer el efecto de onasemnogén abeparvovec en personas con AME tipo 1 sobre la función motora en comparación con no usar por falta de información en los estudios. Se requieren estudios comparativos para establecer el efecto del medicamento en esta población. |
| Soporte ventilatorio | No es posible establecer el efecto de onasemnogén abeparvovec en personas con AME tipo 1 sobre el soporte ventilatorio en comparación con no usar por falta de información en los estudios. Se requieren estudios comparativos para establecer el efecto del medicamento en esta población. |
| Eventos adversos serios | No es posible establecer el efecto de onasemnogén abeparvovec en personas con AME tipo 1 sobre los eventos adversos serios en comparación con no usar por falta de información en los estudios. Se requieren estudios comparativos para establecer el efecto del medicamento en esta población. |

1. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Nusinersen (Spinraza®) es un oligonucleótido antisentido (ASO), se dirige a una causa subyacente de la pérdida de neuronas motoras al unirse a una secuencia específica en el gen survival motor neuron 2 (SMN2) para aumentar la producción de la proteína SMN funcional en el sistema nervioso central.

Risdiplam (Evryssi®) es un modificador de empalme del gen SMN2, modificando el empalme de ARNm biodisponible por vía oral, aumentando las concentraciones sistémicas de proteína SMN al mejorar la eficiencia de la transcripción del gen SMN2. El fármaco aumenta la inclusión del exón 7 en las transcripciones de ARNm SMN2 y la producción de proteína SMN de longitud completa.

Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®) corresponde a un medicamento de origen biológico altamente especializado, usado como terapia para la AME tipo 1. Su administración es en dosis única (una sola vez en la vida de la persona). Su mecanismo de acción es el reemplazo del gen SMN1 faltante o que no funciona con una copia nueva y funcional de un gen SMN, con el fin de restablecer la expresión de la proteína faltante.

1.1. Nusinersen

a) Registro e indicación

Nusinersen (Spinraza®) cuenta con registro en el ISP y está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q.

Tabla 1. Registro de nusinersen en Instituto de Salud Pública.

| Registro | Nombre | Fecha registro IPS | Empresa |
|------------|---|--------------------|---------------------|
| F-23699/18 | Spinraza® solución inyectable 12 mg/5 mL (nusinersen) | 25/01/2018 | BIOGEN CHILE S.p.A. |

b) Laboratorio

Spinraza® (Biogen Chile S.p.A.)

c) Posología

La dosis recomendada es 12 mg (5 ml) por administración. El tratamiento con Spinraza® se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico con 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.

d) Duración del tratamiento

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento de la persona (27).

1.2. Risdiplam

a) Registro e indicación

Risdiplam cuenta con registro en el ISP para el tratamiento de personas de 2 meses de edad o mayores con AME.

Tabla 2. Registro de risdiplam en Instituto de Salud Pública.

| Registro | Nombre | Fecha registro IPS | Empresa |
|------------|--|--------------------|-------------------|
| F-25709/20 | Evrysdi® polvo para solución oral 0,75 mg/ml (Risdiplam) | 07/10/2020 | Roche Chile Ltda. |

b) Laboratorio

Evrysdi® Roche Chile Ltda.

c) Posología

La dosis diaria recomendada de Evrysdi® se determina en función de la edad y el peso corporal (Tabla 3). Evrysdi® se administra por vía oral una vez al día después de las comidas y aproximadamente a la misma hora del día (28).

1.3. Onasemnogén abeparvovec

a) Registro e indicación

Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®), cuenta con registro en el ISP para el tratamiento de personas pediátricas con AME menores de 2 años, con mutaciones bialélicas en el gen de supervivencia motoneuronal 1 (SMN1).

Tabla 3. Registro de onasemnogén abeparvovec en Instituto de Salud Pública.

| Registro | Nombre | Fecha registro ISP | Empresa |
|-----------|--|--------------------|---------------------------------|
| B-2945/22 | Zolgensma® solución para perfusión 2 × 10 ¹³ genomas vectoriales/ml (onasemnogén abeparvovec) | 08/11/2022 | Laboratorio Novartis Chile S.A. |

b) Laboratorio

Zolgensma® (Novartis Chile S.A.)

c) Posología

Las personas recibirán una dosis nominal de 1,1 × 10¹⁴ vg/kg de onasemnogén abeparvovec. El volumen total se determina en función del peso corporal de la persona. La Tabla 5 presenta la dosis recomendada para personas que pesan 2,6 kg a 21,0 kg (29).

2. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

2.1. Eficacia de los tratamientos

En esta sección se evaluó la eficacia de nusinersen (Spinraza®), risdiplam (Evrysdi®) y onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®) en personas con atrofia muscular espinal.

2.1.1. Nusinersen (Spinraza®)

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

| | |
|------------------------------|---|
| Población | Personas con AME tipo 1 |
| Intervención | Usar nusinersen (Spinraza®) |
| Comparación | No usar |
| Desenlaces (outcomes) | Mortalidad Función motora Ventilación mecánica Eventos adversos serios |

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron tres ensayos clínicos aleatorizados (2–4) pertinentes para responder la pregunta, dos estudios observacionales de cohortes comparativas y estudios observacionales no comparativos (5–17).

Tabla 4. Características de la evidencia seleccionada para nusinersen (Spinraza®).

| | |
|---|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada | Se seleccionaron para el análisis tres ensayos clínicos controlados aleatorizados: el estudio ENDEAR (2) y EMBRACE (3). |
|---|---|

| | |
|--|--|
| <p>¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?</p> | <p>El estudio ENDEAR incluyó a niños y niñas menores de 7 meses, con diagnóstico confirmado genéticamente a clasificarse como AME tipo 1, con sintomatología previa a los 6 meses de edad. Se excluyeron las personas más graves (desaturación, ventilación, motora, inicio de síntomas desde la primera semana de edad, presencia de infección severa, entre otros).</p> <p>El estudio EMBRACE incluyó a niños y niñas con diagnóstico de AME con sintomatología previa o posterior a 6 meses, excluyendo a aquellos que presentaron sintomatología al nacer o dentro de la primera semana después del nacimiento. Otro criterio de selección de la población era haber sido excluido de los estudios ENDEAR y CHERISH.</p> |
| <p>¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios?</p> | <p>En el grupo de intervención se administró nusinersen 12 mg por vía intratecal a través de punción lumbar en 3 ó 4 dosis de inicio los días 1, 15, 29 y 64 y luego 1 ó 2 dosis de mantención, cada 4 meses. Para los lactantes menores de 2 años, la dosis fue ajustada al volumen del líquido cefalorraquídeo.</p> <p>En el grupo comparador se realizó un procedimiento simulado con placebo en los mismos días que consistía en un pequeño pinchazo de aguja en la zona lumbar, que se cubría con un vendaje para simular la apariencia de una punción lumbar.</p> |
| <p>¿Qué tipo de desenlaces incluyeron los estudios?</p> | <p>Mortalidad Función motora Ventilación mecánica Eventos adversos serios</p> |
| <p>Financiamiento de los estudios seleccionados</p> | <p>Los estudios ENDEAR y EMBRACE fueron financiados por Biogen e Ionis Pharmaceuticals.</p> |

Resumen de resultados

Tabla 5. Resumen de evidencia del efecto de nusinersen (Spinraza®) en comparación a no usar en personas con AME tipo 1.

| Población | Personas con AME tipo 1 | | | | | |
|--|--|--|------------------------|--|--|--|
| Intervención | Usar nusinersen | | | | | |
| Comparación | No usar | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | CON Nusinersen | SIN Nusinersen | Diferencia (IC 95%) | | |
| Mortalidad Seguimiento de 13 meses | RR 0,42 (0,22 a 0,78) 1 estudio/ (2) 121 personas | 164 por 1000 | 390 por 1000 | 226 menos (304 menos a 86 menos) | ⊕⊕○○ ^{1,2} Baja | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de nusinersen en personas con AME tipo 1 disminuye en gran medida la mortalidad en comparación con no usar. |
| Función motora ³ Seguimiento 13 meses | -- 2 estudios/ (2,4) 123 Personas | En el análisis final, 44 de 82 niños y niñas en el grupo que recibió nusinersen tuvo una mejora en la respuesta motora. En el grupo control, ninguno de los 41 niños y niñas presentó una mejora en la respuesta motora. | | | ⊕○○○ ^{1,2} Muy baja | El uso de nusinersen en personas con AME tipo 1 podría mejorar la función motora en comparación con no usar. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| Ventilación mecánica ⁴ Seguimiento 13 meses | RR 0,71 (0,39 a 1,3) 1 estudio/ (2) 121 personas | 225 por 1000 | 317 por 1000 | 92 menos (193 menos a 95 más) | ⊕○○○ ^{2,5} Muy baja | El uso de nusinersen en personas con AME tipo 1 podría disminuir la necesidad de ventilación mecánica en comparación con no usar. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |

| | | | | | | |
|---|--|------------------------------------|--------------------------------|---|---|---|
| <p>Eventos adversos serios⁶ Seguimiento de 60 semanas</p> | <p>RR 0,97 (0,50 a 1,87) 2 estudios/ (2,4) 148 personas</p> | <p>849 por 1000</p> | <p>875 por 1000</p> | <p>26 menos (437 menos a 761 más)</p> | <p>⊕○○○^{2,7,8} Muy Baja</p> | <p>El uso de nusinersen en personas con AME tipo 1 podría disminuir los eventos adversos en comparación con no usar. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.</p> |
|---|--|------------------------------------|--------------------------------|---|---|---|

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

EXPLICACIONES

*Los riesgos **SIN nusinersen** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON nusinersen** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el número de eventos es pequeño (tamaño óptimo de información). Para mortalidad se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 16 por 1000, pequeño/moderado 31 por 1000, moderado/grande 58 por 1000. (Resultados de estudio en curso).

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a que no está claro el método de ocultamiento de secuencia de asignación a los grupos en ninguno de los estudios incluidos.

³ El desenlace función motora fue medido como los respondedores de hitos motores basado en las categorías HINE-2 de patadas, control de la cabeza, rodar, sentarse, gatear, pararse y caminar; el octavo elemento, agarre voluntario, se excluyó porque la tarea es difícil de escalar en un contexto de debilidad. Se consideró que se cumplían los criterios de respuesta preespecificados si había: (1) mejora en al menos una categoría (es decir, un aumento en la puntuación de control de la cabeza, rodar, sentarse, gatear, pararse o caminar de ≥ 1 punto; un aumento en la puntuación por patadas de ≥ 2 puntos, o el logro de la puntuación máxima por patadas); y (2) más categorías con mejoría que categorías con empeoramiento (es decir, una disminución en el puntaje de control de la cabeza, rodar, sentarse, gatear, pararse o caminar de ≥ 1 punto o una disminución en el puntaje de patear de ≥ 2 puntos)

⁴ Definido como el número de personas con uso permanente de ventilación mecánica.

⁵ Se disminuyen en tres niveles la certeza en la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto atraviesa tres umbrales de magnitud de efecto, y por el bajo número de eventos. Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 48 por 1000, pequeño/moderado 93 por 1000, moderado/grande 174 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,67 (soporte ventilatorio)(30).

⁶ Los eventos adversos serios reportados más frecuentes son: pirexia, neumonía, insuficiencia respiratoria, infección del tracto respiratorio superior, constipación, atelectasia.

⁷ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por heterogeneidad, debido a que el I^2 es 58%

⁸ Se disminuyen tres niveles de certeza de evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza cruzan tres umbrales de magnitud de efecto y además por el bajo número de eventos (tamaño óptimo de información). Para los eventos adversos serios se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 160 por 1000, pequeño/moderado 310 por 1000, moderado/grande 580 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,9 (Reacción a tratamiento en personas con AME)(30).

Actualmente se encuentra en marcha el estudio de continuación SHINE que es el estudio de extensión de la mayoría de los ensayos clínicos pertenecientes al plan de desarrollo de Nusinersen. La información entregada por el laboratorio Biogen, reporta que las personas que recibieron nusinersen desde el día 1 de CHERISH mostraron mejoría y estabilización en la mejoría en la escala Hammersmith Functional Motor Scale al día 1650 de CHERISH-SHINE (4,5 años). Las personas del grupo control en CHERISH se deterioraron durante dicho estudio, pero mostraron mejoría significativa al día 930 recibiendo nusinersen en la extensión SHINE (2,5 años).

Los lactantes que recibieron control simulado en ENDEAR y nusinersen en SHINE (n=20/24) y los que recibieron nusinersen en ENDEAR y SHINE (n=74/81; datos agrupados de ENDEAR/SHINE) demostraron mejoras continuas en la puntuación total de HINE-2 desde el inicio de nusinersen hasta la última visita observada (cambio medio [IC del 95 %]: 1,1 [0,20–1,90] y 5,8 [4,58–7 .04], respectivamente). La mediana (IC del 95 %) del tiempo de supervivencia libre de eventos (tiempo hasta la muerte o ventilación permanente), entre los lactantes con control simulado en ENDEAR fue de 22,6 (13,6–31,3) semanas frente a 73,0 (36,3–NA) semanas para los que recibieron nusinersen en ENDEAR y SHINE(31).

Adicionalmente se encontró evidencia proveniente de estudios observacionales sin grupo comparador:

Respuesta en la función motora

- A una cohorte retrospectiva de 10 personas que recibieron tratamiento con nusinersen durante 6 a 24 meses, se le evaluó funcionalidad con la Medical Research Council scale (MCR) y, en promedio, el cambio fue de 2,5% a los 12 meses y de 3,9% a los 24 meses(14).

2.1.2. Risdiplam (Evrysdi®)

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

| | |
|------------------------------|---|
| Población | Personas con AME tipo 1 |
| Intervención | Usar risdiplam |
| Comparación | No usar |
| Desenlaces (outcomes) | Mortalidad Ventilación permanente Función motora Eventos adversos serios |

Resultados de la búsqueda de Evidencia

Se identificaron once estudios potencialmente relevantes. Dos de ellos corresponden al mismo estudio, pero con diferentes tiempos de seguimiento reportados. El primero de fase doble ciego del ensayo clínico aleatorizado de 12 meses de seguimiento(18) y el otro de seguimiento de hasta 36 meses que corresponde a un estudio observacional (33) en el cual se compara el brazo de intervención con una cohorte histórica y fue publicado en un poster de congreso sin revisión de pares. Además, se encontraron dos estudios no aleatorizados de un sólo brazo, donde uno de ellos incluyó a personas con AME tipo 1(19). Además, se identificaron siete estudios observacionales descriptivos que brindan “evidencia del mundo real” (cohortes no comparativas)(35)(36–38) (39–41)(39,42). Estos estudios no fueron incluidos en el resumen de la evidencia. El estudio RAINBOWFISH(43), inició durante el año 2019, recluta a niños y niñas con diagnóstico de AME previo a los 6 meses de edad, siendo esta fecha el inicio del tratamiento. Aún no ha presentado resultados oficiales ya que se encuentra en curso.

Tabla 6. Características de la evidencia seleccionada para risdiplam.

| | |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada? | Se seleccionó un estudio con asignación secuencial, de dos partes en base a dosis de risdiplam FIREFISH (NCT02913482) que incluye a personas con AME tipo 1 (19). |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios? | El estudio FIREFISH incluye a lactantes de 1 a 7 meses de edad, con diagnóstico de AME confirmado genéticamente, con dos copias del gen SMN2, y un perfil clínico consistente con AME tipo 1, con inicio de los síntomas entre el día 28 y los tres meses de vida (inclusive). Fueron excluidos lactantes que requerían ventilación mecánica invasiva o ventilación mecánica no invasiva mientras estaban despiertos, además si presentaban hipoxemia (saturación de oxígeno inferior a 95%), con o sin apoyo ventilatorio, si requerían traqueostomía o si ya recibían tratamiento con objetivo SMN2 u otro modificador genético(19). |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | En el estudio FIREFISH los participantes recibieron risdiplam por vía oral o por sonda de alimentación una vez al día bajo las siguientes concentraciones acorde a la edad; para niños en edades de 1 a 3 meses 0,04 mg/kg, niños/as en edades entre 3 y 5 meses 0,08 mg/kg ó 0,2 mg/kg para niñas/os en edad entre 5 meses y 2 años. La dosis fue aumentada en 0,25 mg/kg una vez que el sujeto llegaba a los 2 años de vida. |
| Qué tipo de desenlaces se midieron? | Mortalidad Ventilación permanente Función motora Eventos adversos serios |
| Financiamiento de los estudios | Los estudios (18,19) fueron financiados por F. Hoffmann-La Roche, fabricante de la molécula |

Resumen de resultados

Tabla 7. Resumen de evidencia risdiplam (Evrysdi®) en comparación no usar en personas con AME tipo 1.

| Población | | Personas con AME tipo 1 | | | | |
|--|------------------------------------|--|---------------|---------------------|--|---|
| Intervención | | Usar risdiplam | | | | |
| Comparación | | No usar | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | CON Risdiplam | SIN Risdiplam | Diferencia (IC 95%) | | |
| Mortalidad Seguimiento a 2 años | – 1 estudio (19) 41 personas | 3 de los 41 niños y niñas estudiadas fallecieron durante el seguimiento | | | ⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja | No es posible establecer el efecto de risdiplam en personas con AME tipo 1 sobre mortalidad en comparación con no usar por falta de información en los estudios. |
| Ventilación permanente³ Seguimiento 2 años | – 1 estudio (19) 41 personas | 37 de los 41 niños y niñas se mantuvieron sin necesidad de ventilación permanente en los 24 meses. | | | ⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja | No es posible establecer el efecto de risdiplam en personas con AME tipo 1 sobre la ventilación permanente en comparación con no usar por falta de información en los estudios. |
| Función motora⁴ Seguimiento 2 años | – 1 estudio (19) 41 personas | 37 de los 41 niños y niñas lograron un aumento de ≥ 4 puntos en su puntaje CHOP-INTEND. | | | ⊕○○○ ^{1,2,3} Muy Baja | No es posible establecer el efecto de risdiplam en personas con AME tipo 1 sobre la función motora en comparación con no usar por falta de información en los estudios. |
| Eventos adversos serios⁵ Seguimiento 2 años | – 1 estudio (19) 41 personas | 25 de los 41 niños y niñas presentaron algún evento adverso serio. | | | ⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja | No es posible establecer el efecto de risdiplam en personas con AME tipo 1 sobre los eventos adversos serios en comparación con no usar por falta de información en los estudios. |

IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

EXPLICACIONES

- ¹ La certeza inicial es baja para los estudios no aleatorizados según las reglas GRADE.
- ² Se disminuyen dos niveles de certeza en la evidencia por imprecisión, dado que, al ser un estudio no comparativo, no es posible estimar el tamaño del efecto de la intervención.
- ³ El desenlace de ventilación permanente, fue definido como la ausencia de ventilación permanente, es decir, sin traqueostomía o BiPAP durante ≥ 16 h por día de forma continua durante >21 días consecutivos o intubación continua durante >21 días consecutivos, en ausencia o después de la resolución de un evento agudo reversible).
- ⁴ El desenlace de la función motora fue medido a través de la prueba específica para AME de trastornos neuromusculares CHOP-INTEND del Children's Hospital of Philadelphia. Consta de 16 ítems y evalúa la movilidad espontánea e inducida y la respuesta motora es categorizada de 0 a 4 (0 sin respuesta, 1 respuesta mínima, 2 responde parcialmente, 3 casi completa y 4 respuesta completa). El puntaje total varía de 0 a 64, donde una puntuación baja puede indicar que un infante está experimentando mayor debilidad muscular.
- ⁵ Los eventos adversos serios fueron considerados como los eventos de grado 3 a 5. Los más frecuentes reportados fueron: infección respiratoria superior, nasofaringitis, pirexia, cefalea, diarrea, vómitos, neumonía, bronquiolitis, dificultad respiratoria, aspiraciones.

De forma adicional, se revisaron estudios observacionales descriptivos realizados en diferentes instituciones que utilizan risdiplam para tratamiento de AME.

El desarrollo de un programa de acceso del laboratorio Genentech Inc.(40) permitió entregar el medicamento a personas con AME tipo 1 y 2. Así, en términos de eventos adversos, se señalan 13 eventos adversos grado 3 a 5 sobre un total de 155 participantes tras el uso de risdiplam en un promedio de 4,6 meses de seguimiento.

En Alemania se llevó a cabo un estudio descriptivo de similares características a los mencionados previamente, que contó con 134 participantes, 36 con AME tipo 1 y 98 con AME tipo 2. En el estudio se reporta un total de 20 eventos adversos serios (4 para AME tipo 1 y 16 para AME tipo 2)(39). Sumado a esta publicación, otro estudio en un grupo de AME tipo 2 señala cambios en la escala CHOP-INTEND de 4,3 puntos a los dos meses y 8 puntos tras 6 meses de uso de risdiplam, y para el mismo grupo en la escala *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised* (ALSFERS-R; utilizada para establecer un diagnóstico y medir la progresión de la enfermedad progresiva de Esclerosis Lateral Amiotrófica) hubo solo un aumento de 0,7 a los 6 meses de inicio del tratamiento(41).

2.1.3. Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®)

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

| | |
|------------------------------|---|
| Población | Personas con AME tipo 1 |
| Intervención | Usar onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®) |
| Comparación | No usar |
| Desenlaces (outcomes) | Mortalidad Función motora Soporte ventilatorio Eventos adversos serios |

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron un total de siete estudios observacionales de un solo brazo que evaluaron el uso de onasemnogén abeparvovec (20–25). Uno de ellos aún se encuentra en curso, el estudio SMART(45).

Tabla 8. Características de la evidencia encontrada para onasemnogén abeparvovec.

| | |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada? | Se identificaron seis estudios observacionales descriptivos de un solo brazo que evaluaron el uso de onasemnogén abeparvovec. A modo de comparación, se identificaron dos estudios, no comparativo de infantes con AME tipo 1 que no recibieron la intervención (cohorte histórica). Dado que este grupo de estudio no cumple los criterios metodológicos para ser considerado una cohorte concurrente, no se calcularon los estimadores de efecto y la evidencia en este informe es presentada de forma narrativa. |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios? | Los estudios incluyeron niños y niñas de 6 semanas o menos a mayores de 6 meses con diagnóstico de AME tipo 1 con mutación del gen de supervivencia de la neurona motora 1 (SMN1) con 1 ó 2 copias del gen SMN2, o AME con 3 copias de SMN2 y delección de SMN1. La edad promedio fue de 4 meses a 25 meses. |
| ¿Qué tipos de intervenciones incluyeron los estudios? | Las personas recibieron una dosis única de onasemnogén abeparvovec intravenoso (20–23) o intratecal (24). La dosis del medicamento varió entre $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg a $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg. En un estudio también recibieron dosis diarias de prednisolona oral profiláctica a partir de una dosis de 1 a 2 mg/kg/día desde 1 día antes y hasta al menos 30 días después de la infusión de onasemnogén abeparvovec. |
| ¿Qué tipos de desenlaces incluyeron? | Mortalidad Soporte ventilatorio Función motora Eventos adversos |

| | |
|---------------------------------------|---|
| Financiamiento de los estudios | Los estudios fueron financiados por Novartis Gene Therapies, fabricante de la molécula. |
|---------------------------------------|---|

Resumen de resultados

Tabla 9. Resumen de evidencia del efecto onasemnogén abeparvovec en comparación a no usar en personas con AME tipo 1.

| Personas | | Personas con AME tipo 1 | | | | |
|---|---|---|-------------------------------------|---------------------------|--|---|
| Intervención | | Usar onasemnogén abeparvovec. | | | | |
| Comparación | | No usar | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | CON onasemnogén abeparvovec. | SIN onasemnogén abeparvovec. | Diferencia (IC95%) | | |
| Mortalidad Seguimiento a los 24 meses | No estimable 8 estudios (20–25,46,47) 172 personas | <p>Entre los 6 estudios que recibieron la intervención se reportaron un total de 2 muertes de un total de 133 personas estudiadas.</p> <p>A modo de comparación, el grupo de 2 cohortes que no recibieron la intervención reportaron 25 muertes de 39 infantes estudiados.</p> | | | ⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja | No es posible establecer el efecto de onasemnogén abeparvovec en personas con AME tipo 1 sobre la mortalidad en comparación con no usar por falta de información en los estudios. Se requieren estudios comparativos para establecer el efecto del medicamento en esta población. |
| Función motora³ Seguimiento a los 24 meses | 8 estudios (20–25,46,47) 117 personas | <p>En 3 estudios, 36 de 51 personas lograron sentarse durante más de 30 segundos.</p> <p>En 2 estudios, 15 de 34 personas lograron sentarse más de 10 segundos.</p> <p>En 1 estudio se reportó que 1 de 32 personas logró sentarse sólo.</p> <p>En el grupo de las 2 cohortes históricas, ninguna persona de un total de 39 logró el hito de sentarse por más de 10 segundos.</p> | | | ⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja | No es posible establecer el efecto de onasemnogén abeparvovec en personas con AME tipo 1 sobre la función motora en comparación con no usar por falta de información en los estudios. Se requieren estudios comparativos para establecer el efecto del medicamento en esta población. |

| | | | | |
|--|--|---|---|--|
| <p>Soporte ventilatorio⁵ Seguimiento a los 18 meses</p> | <p>- 3 estudios (20,21,48) 60 personas</p> | <p>El grupo que recibió la intervención reportó que 33 de 37 personas con AME tipo 1 permanecieron sin requerir soporte ventilatorio. En el grupo de la cohorte histórica todos los niños de un total de 23 requirieron soporte ventilatorio.</p> | <p>⊕○○○^{1,2,6,7} Muy Baja</p> | <p>No es posible establecer el efecto de onasemnogén abeparvovec en personas con AME tipo 1 sobre el soporte ventilatorio en comparación con no usar por falta de información en los estudios. Se requieren estudios comparativos para establecer el efecto del medicamento en esta población.</p> |
| <p>Eventos adversos serios⁸ Seguimiento a los 24 meses</p> | <p>- 6 estudios/ (20-25) 123 personas</p> | <p>El grupo que recibió la intervención reportó que 58 de las 123 personas presentaron algún evento adverso serio. No se portan datos de los eventos presentados en las cohortes que no recibieron onasemnogén abeparvovec.</p> | <p>⊕○○○^{1,2,9} Muy Baja</p> | <p>No es posible establecer el efecto de onasemnogén abeparvovec en personas con AME tipo 1 sobre eventos adversos en comparación con no usar por falta de información en los estudios. Se requieren estudios comparativos para establecer el efecto del medicamento en esta población.</p> |

RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza del 95%. DM: Diferencia de media. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

EXPLICACIONES

*Los riesgos **SIN onasemnogén abeparvovec** están basados en los riesgos del grupo control del estudio. El riesgo **CON onasemnogén abeparvovec** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ La certeza de la evidencia parte de baja para estudios observacionales según criterios GRADE.

² Se disminuye un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, dado que la muestra es muy pequeña (tamaño óptimo de la información).

³ La función motora fue medida a través de logros del hito motor: alguna vez se sentó sin apoyo durante mayor a igual a 30 segundos por medio de la escala Bayley de Desarrollo de Bebés y Niños Pequeños BSID-III; o durante mayor o igual a 10 segundos del Estudio de crecimiento multicéntrico de la Organización Mundial de la Salud OMS-MGRS. Además, se menciona la prueba específica para AME de trastornos neuromusculares CHOP-INTEND del Children's Hospital of Philadelphia que consta de 16 ítems y evalúa la movilidad espontánea e inducida y la respuesta motora es categorizada de 0 a 4 (0 sin respuesta, 1 respuesta mínima, 2 responde parcialmente, 3 casi completa y 4 respuesta completa). Una puntuación baja puede indicar que un infante está experimentando mayor debilidad muscular.

⁴ Los principales eventos adversos serios relacionados al tratamiento se relacionaron con una elevación asintomática de los niveles séricos de aminotransferasa.

Otras consideraciones para la toma de decisión

2.2. Uso combinado de tratamientos

Hasta la fecha se han identificado 3 estudios que han evaluado el uso de alguna terapia para AME en quienes ya habían recibido previamente una terapia para tratar AME:

JEWELFISH (34) es un estudio exploratorio no comparativo, diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de risdiplam en personas de 6 meses a 60 años con AME tipos 1, 2 y 3, previamente tratados con el modulador de empalme RG7800 ó con olesoxima, nusinersen u onasemnogén abeparvovec. La mayoría de las personas (78%) tenían tres copias de SMN2. El análisis principal del estudio JEWELFISH se evaluó después de que todas las personas recibieron 24 meses de tratamiento con risdiplam y en sus resultados concluyeron que es seguro de administrar.

El estudio RESPOND (49), es un estudio en curso de un solo brazo de nusinersen en niños con AME que tienen ≤ 36 meses de edad, tienen ≥ 1 copia de SMN2, no han recibido nusinersen y tienen un estado clínico subóptimo después de recibir onasemnogén abeparvovec.

El estudio ASCEND (50) se encuentra en curso y evaluará dosis más altas de nusinersen en participantes con AME tratados previamente con Risdiplam.

10. REFERENCIAS

1. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en Atrofia Muscular Espinal. 2022;1–11. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_11-2022-Zolgensma.pdf?x97643
2. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723–32.
3. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625–35.
4. Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle and Nerve.* 2021;63(5):668–77.
5. Mendonca RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(1):101–8.
6. Vázquez-Costa JF, Povedano M, Nascimento-Osorio AE, Moreno Escribano A, Kapetanovic Garcia S, Dominguez R et al. Nusinersen in adult patients with 5q spinal muscular atrophy: A multicenter observational cohorts' study. *Eur J Neurol.* 2022;29(11):333.
7. Milella G, Introna A, D'Errico E, Fraddosio A, Scaglione G, Morea A et al. Cerebrospinal Fluid and Clinical Profiles in Adult Type 2–3 Spinal Muscular Atrophy Patients Treated with Nusinersen: An 18-Month Single-Centre Experience. *Clin Drug Investig.* 2021;41(9):775–.
8. Faravelli I, Meneri M, Saccomanno D, Velardo D, Abati E, Gagliardi D et al. Nusinersen treatment and cerebrospinal fluid neurofilaments: An explorative study on Spinal Muscular Atrophy type 3 patients. *J Cell Mol Med.* 2020;24(5):3034.
9. Pane M, Coratti G, Pera MC, Sansone VA, Messina S, d'Amico A et al. Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(3):404–9.
10. Osredkar D, Jílková M, Butenko T, Loboda T, Golli T, Fuchsová P et al. Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;30:1–8.
11. Veerapandiyam A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle and Nerve.* 2020;61(2):222–.
12. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol [Internet].* 2020;19(4):317–. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30037-5)
13. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(11):116.
14. Moshe-Lilie O, Visser A, Chahin N, Ragole T, Dimitrova D KC. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy: Observations from a single center. *Neurology.* 2020;95(4):E413.
15. Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ SK. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(3):257–6.
16. Binz C, Schreiber-Katz O, Kumpe M, Ranxha G, Siegler H, Wieselmann G et al. An observational cohort study on impact, dimensions and outcome of perceived fatigue in adult 5q-spinal muscular atrophy patients receiving nusinersen treatment. *J Neurol.* 2021;268(3):950.
17. De Wel B, Goosens V, Sobota A, Van Camp E, Geukens E, Van Kerschaver G et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *J Neurol.* 2021;268(3):923.
18. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K et al. 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. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):42–5.
19. Baranello G, Servais L, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, Klein A et al. FIREFISH : Risdiplam (RG7916) improves motor function in babies with Type 1 SMA. 2018;02913482{.
20. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021 Apr 1;20(4):284–93.
21. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *LANCET Neurol [Internet].* 2021 [cited 2023 Jun 9];20(10):832–41. Available from: <http://hdl.handle.net/1854/LU-8736627>
22. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPRINT trial. *Nat Med.* 2022;28(7):1390–7.

23. Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Jun 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02122952?term=NCT02122952&draw=2&rank=1>
24. Study of Intrathecal Administration of Onasemnogene Apeparvovec-xioi for Spinal Muscular Atrophy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03381729?term=NCT03381729&draw=2&rank=1>
25. Single-Dose Gene Replacement Therapy Using for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Jun 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03837184?term=NCT03837184&draw=2&rank=1>
26. Montenegro S C, Solervicens P A. Perfil demográfico y clínico-funcional de pacientes con atrofia muscular espinal atendidos en el Instituto Teletón Santiago. *Rehabil Integr*. 2020;14(1):30–9.
27. Agencia Europea de Medicamentos. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Spinraza. [Internet]. 2020 [cited 2018 Aug 21]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf
28. Agencia Europea de Medicamentos. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Evrysdi. 2020;1–33. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_es.pdf
29. Agencia Europea de Medicamentos. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Zolgensma. 2020;1–33. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_es.pdf
30. Sutherland CS, Hudson P, Mitchell S, Paracha N. Systematic Literature Review to Identify Utility Values in Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA) and Their Caregivers. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2022;40(s1):39–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01115-5>
31. Diana Castro, Richard S. Finkel, Michelle A. Farrar, Mar Tulinius, Kristin J. Krosschell, Kayoko Saito, Giulia Gambino, Richard Foster, Ishir Bhan, Janice Wong, Boris Kandinov WF. Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results from Longer-term Treatment from the Open-label SHINE Extension Study (1640). *Neurology* [Internet]. 2020; Available from: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1640/tab-article-info
32. Richard S. Finkel, Diana Castro, Michelle A. Farrar, Mar Tulinius, Kristin J. Krosschell, Kayoko Saito, Yiwei Zhang, Ishir Bhan, Wildon Farwell SPR. Interim Report on the Safety and Efficacy of Longer-Term Treatment With Nusinersen in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Updated Results From the SHINE Study (S25.004). *Neurology* [Internet]. 2019; Available from: https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/S25.004.abstract
33. Servais L, Day JW, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Baranello G et al. SUNFISH 3-year efficacy and safety of risdiplam in types 2 and 3 SMA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(9):e2.1.
34. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, Fischer D, Mercuri E, Kirschner J, et al. Risdiplam in Patients Previously Treated with Other Therapies for Spinal Muscular Atrophy: An Interim Analysis from the JEWELFISH Study. *Neurol Ther* [Internet]. 2023;12(2):543–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00444-1>
35. Garzón NCÑ, Castellano IP, Sevilla T, Vázquez-Costa JF. Risdiplam in adult non-sitter patients with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, single centre, observational cohort study. *medRxiv* [Internet]. 2022;1–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC922276486/>
36. De la Banda MGG, Garcia-Uzquiano R, Benezit A, Davion J, Dabaj I, Amthor H, et al. Real-world experience after one year treating SMA children with risdiplam. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2022;32:S62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.07.087>
37. Scoto M, Galtrey C, Hewamadduma C et al. Risdiplam through the UK early access to medicines scheme for patients with spinal muscular atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2022;93:e2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:e2.
38. Ambawatte SB, Weidner D, Chatfield S et al. Real world treatment with risdiplam in adults with type-2 spinal muscular atrophy at St George's Hospital, London. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:e2.
39. Hahn A, Günther R, Ludolph A, Schwartz O, Trollmann R, Weydt P, et al. Short-term safety results from compassionate use of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022;17(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02420-8>
40. Kwon JM, Arya K, Kuntz N, Phan HC, Sieburg C, Swoboda KJ, et al. An expanded access program of risdiplam for patients with Type 1 or 2 spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(6):810–8.
41. M. Pühringer, A. Eisenkölbl, W. Högl GG. Real-World Data: Risdiplam (Evrysdi) in Three Patients with SMA Type II: Single-Center Experiences. *Neuropediatrics*. 2021;52(S 01):
42. Antoni C, Krueger GG, De Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005;64(8):1150. Available from: [file:///pmc/articles/PMC1755609/](http://pmc/articles/PMC1755609/)

43. Richard S. Finkel, Mohammad Al-Muhaizea, Michelle A. Farrar, Leslie Nelson, Alexandra Pruffer, Laurent Servais, Yi Wang, Edmar Zanoteli, Laura Palfreeman, Muna El-Khairi, Ksenija Gorni, Heidemarie Kletzl, Marianne Gerber, Renata S. Scalco EB. RAINBOWFISH: A Study of Risdiplam in Newborns with Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) (4281). *Neurology*. 96 (15 Sup).
44. Ñungo Garzón NC, Pitarch Castellano I, Sevilla T, Vázquez-Costa JF. Risdiplam in non-sitter patients aged 16 years and older with 5q spinal muscular atrophy. *Muscle and Nerve*. 2023;67(5):407–11.
45. Novartis Pharmaceuticals. Safety and Efficacy of Intravenous OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (SMART). 2023;clinicaltr.
46. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Spinal Muscular Atrophy (SMA) Biomarkers Study in the Immediate Postnatal Period of Development. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01736553>
47. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* [Internet]. 2014 Aug 26 [cited 2023 Jun 9];83(9):810–7. Available from: <https://n.neurology.org/content/83/9/810>
48. Richard S. Finkel, Michael P. McDermott, Petra Kaufmann, Basil T. Darras, Wendy K. Chung, Douglas M. Sproule, Peter B. Kang, A. Reghan Foley, Michelle L. Yang, William B. Martens, Maryam Oskoui, Allan M. Glanzman, Jean Flickinger, Jacqueline Montes, Sally DCDV. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014;83 (9) 810.
49. Biogen. A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Abeparvovec (RESPOND).
50. Biogen. A Study to Evaluate Higher Dose (HD) Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Risdiplam (ASCEND).
51. Gobierno de Canadá. Comunicación de riesgos para profesionales de la salud ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) y casos fatales de insuficiencia hepática aguda. 2022; Available from: <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-and-fatal-cases-acute-liver-failure>
52. Broekhoff TF, Sweegers CCG, Krijkamp EM, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Goettsch WG, et al. Early Cost-Effectiveness of Onasemnogene Abeparvovec-xioi (Zolgensma) and Nusinersen (Spinraza) Treatment for Spinal Muscular Atrophy I in The Netherlands With Relapse Scenarios. *Value Heal*. 2021 Jun;24(6):759–69.
53. Jalali A, Rothwell E, Botkin J, Anderson R, Butterfield R NR. Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. *J Pediat*. 2020;227: 274–2.
54. Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, Thompson R, Lundqvist T, Ekelund M et al. Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(6):845–.
55. Wang T, Scuffham P, Byrnes J, Downes M. Cost-effectiveness analysis of gene-based therapies for patients with spinal muscular atrophy type I in Australia. *J Neurol*. 2022 Dec 18;269(12):6544–54.
56. Dean R, Jensen I, Cyr P, Miller B, Maru B, Sproule DM, et al. An updated cost-utility model for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) in spinal muscular atrophy type 1 patients and comparison with evaluation by the Institute for Clinical and Effectiveness Review (ICER). *J Mark Access Heal Policy* [Internet]. 2021 Jan 1;9(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/20016689.2021.1889841>
57. Thokala P, Stevenson M, Kumar VM, Ren S, Ellis AG CR. Cost effectiveness of nusinersen for patients with infantile-onset spinal muscular atrophy in US. *Cost Eff Resour Alloc*. 2020;18(1):1–12.
58. Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Mark Access Heal Policy*. 2019 Jan 1;7(1):1601484.
59. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review: CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: NUSINERSEN (SPINRAZA). 2019;
60. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). ADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation Risdiplam (Evrysdi). 2021 [cited 2023 May 18];1(8):1–15. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0576-Spinraza-Resubmission-Mar-1-19.pdf>
61. Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Review. Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma) [Internet]. 2021 Sep [cited 2023 Jun 7]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SI0005 Zolgensma - CADTH Drug Implementation Advice_KT-pw.pdf
62. National Institute for Care and Excellence (NICE). Nusinersen for treating spinal muscular atrophy: Clinical guideline. 2019;
63. National Institute for Care and Excellence (NICE). Risdiplam for treating spinal muscular atrophy. 2021 Dec.
64. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy [Internet]. 2021 Jul [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/chapter/1-Recommendations>
65. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). NUSINERSEN. 2022;
66. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). RISDIPLAM. 2022; Available from: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12606L-12609P-12610Q-12614X-12943F-12959C>
67. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC. Available from:

- <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12954T#>
68. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. 2018;1:1–8. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_11-2022-Zolgensma.pdf%0A
 69. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de risdiplam (Evrysdi®) en atrofia muscular espinal. 2022;1–22.
 70. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Approves First-of-its-Kind Drug for Spinal Muscular Atrophy. Medscape UK [Internet]. 2021; Available from: <https://www.medscape.co.uk/viewarticle/nice-approves-first-its-kind-drug-spinal-muscular-atrophy-2021a1002dld>
 71. Ministerio de Salud de Argentina. Acuerdo para garantizar el acceso al tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME). 2023; Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-estado-nacional-logro-un-acuerdo-innovador-para-garantizar-el-acceso-al-tratamiento-de>
 72. Argentina M de S de. Terapia génica para el tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal. 2023; Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-ministerio-de-salud-proveera-la-terapia-genica-de-mas-alto-precio-de-la-region-para-el>
 73. Ministerio de Salud de Argentina. Resolución 1380/2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/233858/20200820>
 74. Central de Abastecimiento. Contratos vigentes CENABAST. 2022; Available from: <https://www.cenabast.cl/precios-vigentes-en-contratos%0A>
 75. Messina S SM. New treatments in spinal muscular atrophy: Positive results and new challenges. J Clin Med. 2020;9(7):1–16.
 76. Castiglioni C, Levicán J, Rodillo E, Garmendia MA, Díaz A, Pizarro L et al. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. Rev Med Chil. 2011;139(2):197.



Valparaíso, 17 de enero 2024

OFICIO N° 011-2024

La Comisión Especial Investigadora encargada de fiscalizar los actos del Gobierno relacionados con el funcionamiento del sistema de protección financiera para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de alto costo y la incorporación de nuevas coberturas en éste (CEI-40), acordó solicitar a esa Secretaría de Estado, tener a bien, informar sobre los estudios clínicos referidos al tratamiento aplicable para la Atrofia Muscular Espinal Tipo 1, que estarían actualmente en ensayo clínico.

Asimismo, indique si existe algún protocolo de admisibilidad para determinar la pertinencia y eficacia de alguno de los tres tratamientos existentes para dicha patología.

Lo que tengo a honra poner en conocimiento de US., en cumplimiento del mencionado acuerdo y por orden de su Presidenta, diputado **Tomás Lagomarsino Guzmán.**

Dios guarde a US.,

ANA MARIA SKOKNIC DEFILIPPIS
Abogado Secretaría de Comisiones

A LA MINISTRA DE SALUD, SEÑORA XIMENA AGUILERA SANHUEZA.

Comision Especial Investigadora Enfermedades de Alto Costo
Congreso Nacional de Chile
cei40@congreso.cl 032-2505520



Firmado electrónicamente

<https://extranet.camara.cl/verificardoc>

Código de verificación: A59787E2D392EA53

Firmado por Ana MARÍA SKOKNIC
DEFILIPPIS
Fecha 17/01/2024 11:23:35 CLST