

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/21-2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de risdiplam (Evrysdi®) en atrofia muscular espinal

Fecha de publicación: 07-03-2022

INTRODUCCIÓN

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad autosómica recesiva producida por degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular que ocasiona debilidad y atrofia muscular progresiva de predominio proximal y de amplio espectro de gravedad. La causa más frecuente es una delección homocigótica del gen de supervivencia de motoneuronas 1 (*Survival Motor Neuron 1 - SMN1*), localizado en la región cromosómica 5q13, o una delección heterocigótica en combinación con una mutación (puntual) en el segundo alelo de *SMN1* que codifica para la proteína SMN. El 95-98% de los pacientes presenta ausencia en homocigosis del gen *SMN1*, detectable por estudio molecular del exón 7 y que confirma genéticamente el diagnóstico de AME (1, 2).

Por otro lado, el ser humano tiene un número variable de copias (de 0 a 8 copias) del gen homólogo *SMN2* en la misma región, que presenta pequeñas diferencias en sus nucleótidos con respecto al *SMN1*. Como consecuencia de estas diferencias se suprime el ensamblaje del exón 7 en la mayoría (60-90%) de los transcritos del *SMN2*, por lo que se produce una proteína completa y funcionante sólo en bajo porcentaje (10-40%) según los distintos tejidos. El número de copias del gen *SMN2* es un indicador importante (aunque no absoluto) de la posible evolución de la enfermedad, de forma que los pacientes con mayor número de copias pueden presentar con mayor frecuencia una forma menos grave de la enfermedad ya que poseen una mayor cantidad de proteína normal, aunque también se acompaña de discapacidad (3-6).

Aunque la AME es una enfermedad rara, representa la causa genética más frecuente de mortalidad infantil (7, 8). Afecta a ambos sexos por igual, con una incidencia aproximada entre 1/6.000 y 1/10.000 nacidos vivos, y una frecuencia de portadores entre 1/40 a 1/60 (7). El Registro de Pacientes de AME España de la asociación de pacientes FundAME incluye a 31 de mayo de 2021, 310 casos de afectados identificados. Expertos clínicos estiman que el número de pacientes oscilaría entre 300 y 350. Sin embargo, la prevalencia estimada es de 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes (3), lo que haría que España tuviera una prevalencia estimada de 950 casos.

En la AME existen dos clasificaciones clínicas aceptadas. La primera se basa en el nivel motor o funcional, y considera 3 subgrupos: no sedentes (no pueden sentarse de forma independiente), sedentes (no pueden caminar pero sí mantenerse sentados sin apoyo) y ambulantes (pueden caminar al menos unos pasos de forma independiente). La segunda, más clásica, clasifica la AME clínicamente en cinco grandes grupos, en función de la gravedad de los

síntomas, la edad de aparición y las capacidades motoras que el paciente puede alcanzar sin tratamiento (1, 2, 4, 9-12), si bien la enfermedad se concibe como un espectro que abarca distintos niveles de gravedad, desde las formas más graves a las más leves, siendo todos ellos discapacitantes.

- Tipo 0 o forma congénita, muy grave, en la que los pacientes suelen contar con 1 copia del gen *SMN2*. Puede manifestarse con artrogriposis, cardiopatía y trastornos vasculares que evoluciona a la muerte en pocas semanas (4,5).
- Tipo 1 o forma grave (50-60% de casos). Se manifiesta durante los primeros seis meses de vida. Los pacientes suelen tener en un 7% de los casos una copia del gen *SMN2*, en un 73% dos copias, en un 20% tres copias, y en <1% cuatro copias del gen *SMN2* (6). Los lactantes presentan debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada. No hay compromiso sensitivo aparente y la debilidad es tal que algunos no llegan a sostener la cabeza y nunca consiguen la sedestación pasiva. En los pacientes se produce disminución de las funciones respiratorias y de deglución y, por lo general, necesitan apoyo para la alimentación o apoyo combinado para la alimentación y ventilación antes de los 12 meses de edad. Sin soporte ventilatorio y nutricional suelen fallecer antes de cumplir 2 años en más del 80% de los casos, la mayoría como consecuencia de complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración). El tipo 1 se divide a su vez en tipo 1A, 1B y 1C en función del momento de aparición de los síntomas que, en general, se correlaciona con el número de copias de *SMN2* (13,14). En la tipo 1A, los síntomas se manifiestan en las 2 primeras semanas de vida. En el caso del tipo 1B, la edad de inicio es antes de los 3 meses y en el tipo 1C, después de los 3 meses de edad.
- Tipo 2 (30%). Los síntomas aparecen entre los 6 y los 18 meses. Los pacientes tienen 2 copias del gen *SMN2* en un 16% de los casos, 3 copias en el 78% y 4 copias en el 5%. El primer signo suele ser un retraso en la consecución de los hitos motores o no llegar a alcanzarlos de forma completa. Los niños consiguen la sedestación activa, pueden sentarse sin apoyo, pero no llegan a deambular. Las complicaciones respiratorias y las deformaciones musculoesqueléticas, como la escoliosis y la discapacidad motora son los problemas más importantes de esta forma de la enfermedad. La escoliosis grave puede requerir cirugía a una edad temprana de entre 8 y 10 años. La expectativa de vida de estos pacientes es variable [dos tercios de pacientes con AME tipo 2 pueden llegar a adultos de 25 años

(15)] y esto ha mejorado en los últimos años gracias a medidas proactivas y mejor manejo de las complicaciones, la rehabilitación, cirugía para la escoliosis y la ventilación mecánica no invasiva (16).

- Tipo 3 (10-20%). Los síntomas suelen manifestarse a partir de los 18 meses, algunos de los pacientes llegan a deambular y, en general, alcanzan la edad adulta. La gran mayoría de los pacientes presentan 3 o 4 copias del gen *SMN2*. Existe una gran heterogeneidad en los síntomas exhibidos. Los pacientes de este grupo que manifiestan más precozmente la enfermedad (antes de los 3 años) pierden posteriormente la capacidad de bipedestación y deambulación y deben usar más precozmente la silla de ruedas (tipo 3A), mientras que los pacientes del grupo que comienzan a presentar síntomas después de los 3 años (tipo 3B) pueden mantener la deambulación por más tiempo, incluso décadas (17). Los niños con AME tipo 3 tienen una esperanza de vida normal, aunque no exenta de complicaciones y de una progresiva discapacidad que disminuye su calidad de vida.
- Tipo 4 o forma adulta (1-5%). Aparece en la tercera década de la vida. Los pacientes tienen capacidad de caminar sin ayuda y, en general, presentan una afectación clínica, menos grave aunque progresiva y discapacitante. Suelen tener 4 o más copias del gen *SMN2* (18). La debilidad muscular en AME tipo 4 progresa de manera constante y lenta con el transcurso del tiempo, aunque rara vez afecta la deglución o respiración. La esperanza de vida no se ve afectada en pacientes con AME de tipo 4 (16).

Ante la sospecha clínica de AME el análisis genético permite confirmar el diagnóstico, así como la identificación de familiares afectados durante la fase presintomática y la detección de portadores de la enfermedad. Actualmente no se realiza cribado rutinario a pacientes recién nacidos, aunque sería importante la inclusión de la AME en el cribado neonatal porque la identificación de pacientes presintomáticos sin familiares afectados es difícil.

Su tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y se fundamenta en el soporte respiratorio y nutricional, así como el manejo de la escoliosis neuromuscular y las contracturas musculotendinosas mediante órtesis, terapia física y cirugía. La optimización del tratamiento de soporte, con el uso sistemático de ventilación no invasiva, manejo de las secreciones y técnicas de mejora de la tos, y las medidas nutricionales han permitido mejorar la supervivencia de los pacientes con AME tipo 1 (19-21). Se considera esencial el seguimiento integral por un equipo multidisciplinar.

En los pacientes con AME tipo 1, el objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia, evitar o ralentizar la necesidad de asistencia respiratoria permanente y estabilizar la función motora con el fin de alcanzar y mantener el máximo posible de hitos motores propios de la edad. En los pacientes con AME tipo 2 y 3, el objetivo del tratamiento es conseguir una estabilización que contenga el deterioro progresivo y que implique ganancia de la calidad de vida para el paciente y, en caso que sea posible, conseguir y mantener una mejoría relevante en la función motora y respiratoria. De igual forma, en los pacientes con AME tipo

4, el objetivo del tratamiento es una estabilización que contenga el deterioro progresivo y que implique ganancia de la calidad de vida para el paciente (22).

En España, a fecha diciembre 2021 existen dos tratamientos disponibles para tratar la AME, nusinersén y onasemnogén abeparvovec. Nusinersén es un oligonucleótido antisentido que bloquea la región del intrón 7 que aloja un inhibidor del proceso de corte y ensamblaje intrónico e incrementa la proporción de inclusión del exón 7 en los transcritos del mRNA del *SMN2*, lo que resulta en una proteína *SMN* completa funcional (23). Se administra cada 4 meses por vía intratecal, tras 4 dosis de carga iniciales a los 0, 14, 28 y 63 días. Nusinersén ha sido financiado de forma restringida para el tratamiento de los pacientes diagnosticados de AME 5q excluyendo los pacientes pertenecientes a los tipos 0, 1A y 4 (ver tabla 1).

Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®) es una terapia de reemplazo génica de administración única por vía intravenosa que utiliza una cápside de virus adenoasociado 9 no replicante (AAV9) para administrar una copia funcional del gen *SMN1* por infusión intravenosa. En España, onasemnogén abeparvovec ha sido financiado de forma restringida para el tratamiento de pacientes con AME ligada al cromosoma 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, así como para pacientes presintomáticos con AME ligada al cromosoma 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* que cumplan con los criterios clínicos del acuerdo de pago por resultados establecido.

Aún a pesar de la estandarización y mejora de los cuidados y la disponibilidad de nuevos tratamientos, la debilidad muscular y la insuficiencia respiratoria son progresivas, resultando en una muerte prematura en las formas más graves y una morbilidad muy relevante en las formas que alcanzan la edad adulta. El tratamiento tiene como objetivos prolongar la supervivencia y estabilizar o mejorar la función motora y la calidad de vida, y serán diferentes dependiendo del tipo de AME, de la funcionalidad basal y de la edad del paciente.

RISDIPLAM (EVRYSDI®) (24)

Risdiplam (Evrysdi®) está indicado para el tratamiento de pacientes con AME ligada al cromosoma 5q en pacientes de dos meses o mayores y con diagnóstico de AME tipo 1, tipo 2, tipo 3 o que tienen entre 1 y 4 copias del gen *SMN2*.

El fármaco tiene la autorización de comercialización por parte de la European Medicines Agency (EMA) y está designado como medicamento huérfano (25).

La pauta de dosificación recomendada, por vía oral o sonda nasogástrica o de gastrostomía, es 0,2 mg de risdiplam/kg de peso para lactantes de 2 meses hasta los 2 años de edad. A partir de los 2 años, se administran 0,25 mg de risdiplam/kg en pacientes con un peso inferior a 20 kg y 5 mg de risdiplam cuando el peso superior a 20 kg. Su administración es diaria, una vez al día a la misma hora aproximadamente, tras una toma o alimento.

Farmacología (24)

Risdiplam facilita la inclusión del exón 7 en el gen *SMN2*, que incrementa la expresión del mRNA y una

producción de proteína SMN plenamente funcionante. Se considera que el aumento resultante de la proteína SMN funcional compensa el déficit de esta proteína en los pacientes con AME.

Presenta una rápida absorción oral y se distribuye de forma uniforme por todo el organismo, incluido el sistema nervioso central, atravesando la barrera hematoencefálica, y aumenta las concentraciones de la proteína SMN a nivel sistémico y central. Presenta una unión a la albúmina de aproximadamente el 89% y se metaboliza por la flavinmonooxigenasa (FMO) 1 y FMO 3 y los isoenzimas del citocromo 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7. Se elimina mayoritariamente por heces (53% de la dosis, 14% sin metabolizar) mientras que por orina se elimina alrededor del 28% (8% sin metabolizar).

Eficacia (16)

La eficacia de risdiplam en el tratamiento de pacientes con AME tipos 1, 2 y 3 está sustentada en los resultados de 2 ensayos clínicos, en los que se evaluó la eficacia y seguridad en AME tipo 1 (FIREFISH) y en AME tipo 2 y 3 (SUNFISH). Ambos estudios presentan dos partes. La primera parte fue diseñada para obtener la dosis a usar en los estudios posteriores, y eran estudios de prueba de concepto, por lo que se consideran estudios de soporte y no se describen con detalle en este informe. La segunda parte de ambos ensayos se consideran los estudios pivotaes en AME tipo 1 (FIREFISH) y en AME tipo 2 y 3 (en pacientes no ambulantes) (SUNFISH).

La eficacia se midió con distintas escalas que miden la capacidad motora y permiten valorar la evolución de la enfermedad.

AME de inicio en la infancia (AME tipo 1) (26)

Ensayo FIREFISH (estudio BP39056, identificador en clinicaltrials.gov NCT02913482 y 2016-000778-40 en EudraCT).

Es un ensayo fase 2/3, no controlado, multicéntrico, abierto, de un solo grupo de tratamiento en el que todos los pacientes recibieron risdiplam y en el que se evalúa la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de risdiplam en pacientes con AME tipo 1 (todos los pacientes con 2 copias del gen SMN2).

Está formado por 2 partes, ambas con una duración de 24 meses, seguidas de una fase de extensión abierta de 36 meses, que está en desarrollo. De momento, solo están disponibles los resultados del análisis primario realizado tras 12 meses de tratamiento. Los pacientes que participaron en la primera parte del ensayo no lo hicieron en la segunda. No se incluyó un grupo comparador con placebo; la comparación se realizó con datos de cohortes históricas.

FIREFISH parte 2

Diseño

Los criterios de inclusión del ensayo fueron: lactantes de 1 a 7 meses de edad nacidos a término con AME tipo 1 con confirmación genética de delección homocigótica o heterocigótica predictiva de pérdida de función del gen

SMN1, con 2 copias del gen SMN2 y con signos o síntomas atribuibles a la AME de tipo 1, es decir, hipotonía, ausencia del reflejo tendinoso profundo y/o fasciculaciones de la lengua, cuya sintomatología se inicia después de los 28 días de vida pero antes de los 3 meses y peso por encima del percentil 3 para su edad, bien nutridos e hidratados (con o sin gastrostomía) y sin enfermedades intercurrentes. Los principales criterios de exclusión fueron: ventilación no invasiva despierto o hipoxemia despierto (saturación de oxígeno arterial inferior al 95%) con o sin asistencia respiratoria, traqueostomizados o con necesidad de ventilación invasiva, haber recibido tratamientos previos con oligonucleótidos antisentido o terapia génica, antecedentes de insuficiencia respiratoria o neumonía grave y sin recuperación completa de la función pulmonar en el momento del cribado, hospitalización por un evento pulmonar en los 2 meses previos al cribado, presentar alteraciones cardiovasculares (anomalías relevantes en el electrocardiograma), gastrointestinales, renales, hepáticas y/o endocrinas, sintomatología de AME tipo 0 con contracturas articulares o luxación de caderas, o enfermedad oftálmica dentro de los 6 meses previos que pudiera interferir con el seguimiento.

Las escalas utilizadas en el estudio FIREFISH fueron:

- Escala Bayley de desarrollo de lactantes y niños pequeños (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition*, BSID-III). Consta de una batería de 5 escalas: cognitiva, motora, lenguaje, socioemocional y comportamiento adaptativo. Consiste en 72 ítems puntuados en una escala de 2 puntos para medir si los pacientes son capaces de realizar los ítems evaluados. La escala motora gruesa evalúa el logro de los hitos motores, incluidos la posición estática (control de la cabeza, mantenerse sentado), movimiento dinámico que incluye locomoción (gatear), calidad del movimiento (patadas), equilibrio y planificación motora.

-Escala *Children's Hospital of Philadelphia Infant test for Neuromuscular Disease* (CHOP-INTEND). Es un cuestionario diseñado para valorar la función motora específicamente validado para lactantes con AME sintomática grave. Consta de 16 ítems (incluidos la flexión y extensión de articulaciones, movimiento espontáneo y control cefálico), cada uno se valora de 0 a 4. La puntuación total máxima son 64 puntos, puntuaciones mayores indican mejor función motora. Se considera que un paciente es responder si aumenta al menos 4 puntos respecto a la valoración basal. Se utiliza en pacientes de entre 4 meses y 4 años. El umbral de 40 puntos se considera para indicar función clínicamente significativa. Los niños sanos de 3 años de edad presentan un CHOP-INTEND de 50,1 (rango: 32-62), mientras que en los niños con AME, la puntuación media es de 20,2 (rango: 10-33).

-Escala *Hammersmith Infant Neurological Examination Module* sección 2 (HINE-2). Evalúa el desarrollo neuromuscular en 8 categorías o hitos motores (control cefálico, capacidad para sentarse, capacidad para agarrar, capacidad para dar patadas en posición supina, rodar, gatear, mantenerse en pie y caminar) y se valoran desde 0 (incapacidad para realizar la tarea) hasta 3 ó 4

dependiendo de la categoría (lo que significa el desarrollo completo del hito). La escala está validada en niños de 2 a 24 meses. Las puntuaciones oscilan entre 0 y 26 y puntuaciones mayores indican mejor función motora. En los estudios se considera respondedor a aquellos niños que logran un incremento de al menos 2 puntos en la capacidad de dar patadas (o alcanzar la puntuación máxima) o un aumento de al menos 1 punto en los hitos motores de control cefálico, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar (se excluye el hito de capacidad de agarre).

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que permanecían sentados sin apoyo durante al menos 5 segundos tras 12 meses desde el inicio del tratamiento medido según el ítem 22 de la escala motora gruesa de la BSID-III. Se grabó en vídeo de forma estandarizada y fue revisada de forma centralizada por 2 evaluadores independientes. La evaluación central independiente se utilizó para el análisis principal. Como análisis de sensibilidad, el análisis descrito para la variable principal de eficacia se realizó utilizando la valoración del evaluador clínico del centro, en lugar de la evaluación central. Además, se incluyeron, como análisis de sensibilidad dos definiciones alternativas: permanecer sentado sin apoyo durante 30 segundos, según el ítem 26 de la BSID III, y la categoría de "sentarse estable" o "rotar" definidas en la escala HINE-2.

Entre las variables secundarias, se incluyeron variables que midieran la función motora y la consecución de hitos motores de desarrollo tras 12 meses de tratamiento, con un nivel de significación del 5% de acuerdo con el siguiente orden jerárquico, siempre que el valor p fuera $\leq 0,05$ para las variables superiores en la jerarquía (porcentaje de pacientes que logran una puntuación de 40 o más en la escala CHOP-INTEND, proporción de pacientes que logran un aumento de al menos 4 puntos en su puntuación CHOP-INTEND, proporción de respondedores de hitos motores según la escala HINE-2) y la supervivencia libre de eventos [proporción de pacientes vivos sin necesidad de apoyo ventilatorio permanente (traqueotomía o ventilación – BIPAP- más de 16 horas al día de forma continua durante más de 3 semanas o intubación continua durante más de 3 semanas, en ausencia, o tras la resolución, de un evento reversible agudo)]. Se incluyeron como variables secundarias adicionales (no incluidas en la jerarquía), el tiempo hasta la muerte, la proporción de pacientes capaces de alimentarse vía oral, así como una serie de variables relacionadas con la función motora y la consecución de hitos de desarrollo (proporción de pacientes con control cefálico o que permanecen en pie con apoyo según HINE-2, proporción de pacientes capaces de flexionar y extender las rodillas en bipedestación según HINE-2).

Otras variables que se incluyeron con fines exploratorios, fueron variables relacionadas con la nutrición (proporción de pacientes con capacidad para tragar), utilización de atención médica (pacientes hospitalizados anualmente y proporción de pacientes sin hospitalizaciones) y variables relacionadas con el estado de salud infantil e impacto en el cuidador reportadas por los padres o cuidadores medido por el cuestionario de calidad de vida para niños pequeños Infant Toddler Quality of Life Questionnaire Short Form (ITQOL-SF47, este cuestionario

evalúa las habilidades físicas, crecimiento y desarrollo, dolor/malestar corporal, temperamento y estados de ánimo, comportamiento, percepción general de salud, impacto emocional de los padres e impacto del tiempo de los padres).

Se utilizó en los análisis la población por intención de tratar (ITT).

La dosis diaria de risdiplam que recibieron fue de 0,2 mg/kg de peso. El estudio no tiene grupo control; los resultados se compararon con los logros que pudieran alcanzar los niños con AME tipo 1 sin tratamiento basándose en la información que proporcionan las cohortes históricas con características similares a la población objetivo del ensayo clínico que describen la historia natural de la enfermedad. Para la variable principal no se utilizaron datos de cohortes históricas, se eligió de forma arbitraria el valor del 5% para compararlo con el obtenido por risdiplam basándose en la historia natural de la AME tipo 1, en la que no se espera que los lactantes no tratados se mantengan sentados sin apoyo. El objetivo principal del estudio se consideraba alcanzado si el límite inferior del IC bilateral del 90% estaba por encima del umbral del 5%. Para las variables secundarias se utilizaron como referencia los resultados de 16 pacientes estudio NeuroNext (27), con dos copias del gen SMN2 (población similar a la población esperada en el estudio BP39056), y 24 lactantes con AME tipo 1B del estudio de historia natural de la enfermedad (*Paediatric Neuromuscular Clinical Research Database*; PNCR) cuya base de datos contiene datos prospectivos y retrospectivos de 337 pacientes con AME incluidos entre mayo de 2005 y abril de 2009. Se utilizó el límite superior del IC del 90% de cada una de las variables medido aproximadamente a los 18 meses de edad para obtener un valor numérico que sirviera como valor de referencia predefinido frente al que evaluar la eficacia del tratamiento con risdiplam.

Población incluida en el estudio

Se incluyeron 41 pacientes con AME tipo 1. La mediana de edad de inicio de los signos y síntomas clínicos fue de 1,5 meses (rango 1-3 meses), la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 2,8 meses (rango 0,9-6,1 meses). La mediana de edad al inicio del ensayo fue de 5,3 meses (rango 2,2-6,9 meses), siendo un 53,7% de los pacientes mayores de 5 meses. La mediana de duración de la enfermedad (definida como tiempo medio entre el inicio de los síntomas y la primera dosis de risdiplam) fue de 3,4 meses (rango 1 a 6 meses). La puntuación basal media de la escala CHOP-INTEND fue 22 puntos (rango 8 - 37) y 1 (rango 0 - 5) en la escala HINE-2 y 2 (rango 0 - 8) en la escala BSDI-III. El 70,7% de los pacientes no estaba recibiendo atención pulmonar [el 24,4% recibía asistencia respiratoria no invasiva (BiPAP) durante menos de 16 horas al día]. El 95% era capaz de tragar y la mayoría de los pacientes (80,5%) se alimentaba exclusivamente por vía oral. Ningún paciente podía permanecer sentado sin apoyo al inicio del estudio. Los valores de peso según edad de los pacientes estaban en (o por debajo) del percentil 50, según los patrones de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 70,7% de los pacientes, con una mediana de percentil de peso según la edad de 24,0 (rango: 0,2-99,0 percentil) y el 36,6% de los pacientes se encontraba por debajo del percentil 10.

Durante el periodo de tratamiento con risdiplam, diecinueve pacientes (46,3%) se sometieron a cirugía o procedimientos relacionados con la AME: gastrostomía (n=6), inserción y extracción de la sonda gastrointestinal (n=5, cada una), intubación endotraqueal, extubación y ventilación mecánica (n=4, cada una) y lavado broncoalveolar y traqueostomía (n=2, cada una).

Resultados de eficacia (ver tabla 2)

En la fecha de corte para el análisis principal (14 de noviembre de 2019), 38 de los 41 pacientes habían completado el estudio (92,7%), mientras que tres pacientes habían fallecido por complicaciones respiratorias relacionadas con la AME. En dos pacientes la causa de la muerte fue reportada como progresión de la enfermedad (en un paciente, la muerte fue debida a insuficiencia respiratoria aguda, y en otro paciente, debida a neumonía), mientras que en el tercer paciente la muerte por neumonía se consideró como un evento adverso. Los pacientes incluidos en la parte 2 del estudio habían sido tratados durante una mediana de 15,2 meses (rango: 1,6-20,1 meses).

Como resultado de eficacia principal se obtuvo que tras 12 meses de tratamiento, un 29,3% de los pacientes permanecía sentado sin apoyo durante 5 segundos (BSID-III), superior al 5% establecido como valor de comparación. Igualmente se encontraron diferencias en las variables utilizadas como definición alternativa de la capacidad de permanecer sentado sin apoyo (el 17% de los niños consiguió mantenerse sentado sin apoyo durante 30 segundos y el 24,4% alcanzó la categoría de “sentarse estable” o “rotar” de la escala HINE-2). En una actualización posterior, tras 24 meses de tratamiento, un 61,0% de los pacientes logró permanecer sentado sin ayuda durante al menos 5 segundos (BSDI-III) (24).

En cuanto a las principales variables secundarias relacionadas con el desarrollo motor se observó que a los 12 meses el 56% de los niños consiguió una puntuación de 40 o más en la escala CHOP-INTEND y el 90% incrementó la puntuación CHOP-INTEND en al menos 4 puntos respecto a la basal. El desarrollo de hitos motores fue confirmado por HINE-2: el 78,0% de los pacientes se clasificó como respondedores, el 43,9% (18/41) sostenía la cabeza, 31,7% (13/41) era capaz de rodar y 4,9% (2/41) era capaces de mantenerse de pie con apoyo. Como se puede observar en la tabla 2, los resultados alcanzados tras 12 meses de tratamiento con risdiplam fueron superiores a los que podrían lograrse sin tratamiento. A los 24 meses, un 75,6% de los niños consiguió una puntuación de 40 o más en la escala CHOP-INTEND y según la escala HINE-2 un 85,4% de los pacientes se clasificó como respondedores.

El 82,9% (IC 90%, 70-92%) de los pacientes podía alimentarse por vía oral.

En relación a las variables exploratorias, la tasa de hospitalizaciones (con duración de al menos dos días) por paciente-año, en el mes 12, fue de 1,30 y durante los primeros 12 meses de tratamiento, 20 pacientes (48,8%) no requirieron hospitalización; y el 87,8% de los pacientes era capaz de tragar tras 12 meses de tratamiento con risdiplam.

En relación a los resultados informados por el paciente/cuidador, se analizaron ocho dominios y cuatro ítems individuales de la herramienta ITQOL-SF47. No hubo cambios en la puntuación media en el mes 12 en los

dominios de crecimiento y desarrollo, temperamento y estado de ánimo, impacto de los padres - limitación de tiempo, y salud general. Se observó una mejora en la puntuación media para el dominio padre impacto - salud emocional, y una disminución en la puntuación media para los dominios de habilidades físicas, percepción general de salud, dolor y malestar corporal, cohesión familiar.

AME de inicio tardío (AME tipo 2 y tipo 3 en pacientes no ambulantes)

Ensayo SUNFISH (estudio BP39055, identificador en clinicaltrials.gov NCT02908685 y 2016-000750-35 en EudraCT) (16,28).

El ensayo SUNFISH es un ensayo fase 2/3, multicéntrico, en el que se investiga la eficacia, seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, y farmacodinámica de risdiplam en AME de tipo 2 y AME de tipo 3 en pacientes pediátricos y adultos (edades comprendidas entre los 2 y los 25 años).

También está formado por dos partes. En la primera se determinó la dosis óptima de tratamiento, y en la parte 2 se evalúa la eficacia. Las dos partes del estudio son independientes, tienen sus propios objetivos y criterios de elegibilidad y se analizan por separado. Los pacientes que participaron en la primera parte del ensayo no lo hicieron en la segunda.

SUNFISH parte 2

Diseño

Esta parte del ensayo es aleatorizada (2:1 risdiplam:placebo), doble ciego y controlada con placebo. El objetivo principal fue evaluar la eficacia de risdiplam en comparación con placebo en términos de función motora. Para ello se evaluó el cambio que se producía entre la valoración basal y la realizada al mes 12 de tratamiento en la puntuación total de la escala MFM32 en pacientes con AME tipo 2 y tipo 3 no ambulantes. La aleatorización estaba estratificada por grupos de edad (2 a 5 años, 6 a 11 años, 12 a 17 años y 18 a 25 años).

El análisis principal de la parte 2 se realizó al final del período de 12 meses controlado con placebo, después del cual los pacientes inicialmente aleatorizados a placebo se cambiaron a risdiplam de forma cegada. El estudio sigue en desarrollo con todos los pacientes recibiendo risdiplam. Transcurridos 24 meses, los pacientes continuarán durante 3 años en el estudio abierto de extensión.

Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes de 2 a 25 años en el momento del cribado; diagnóstico confirmado de AME 5q autosómica recesiva, que incluye confirmación genética de delección homocigótica o heterocigótica predictiva de pérdida de función del gen SMN1 y síntomas clínicos atribuibles a AME tipo 2 o tipo 3.

En la parte 2 se incluyeron pacientes con AME de tipo 2 y de tipo 3 no ambulantes [estos últimos se definieron como aquellos pacientes incapaces de caminar sin ayuda (es decir, sin aparatos ortopédicos, dispositivos como bastones o muletas o sin la asistencia de otra persona) durante 10 o más metros]. Además, los pacientes que no podían caminar en el momento del cribado de la parte 2 del estudio debían presentar:

a) puntuación ≥ 2 en el ítem A del módulo revisado de extremidades superiores (RULM; puntuación de Brooke), es decir, 'el paciente puede llevar una o ambas manos a la boca, pero no puede llevar un peso de 200 g a la boca'.

b) capacidad para permanecer sentado de forma independiente (puntuación ≥ 1 en el ítem 9 de la escala MFM32, es decir, 'el paciente mantiene la posición sentada durante 5 segundos con el apoyo de una o ambas extremidades superiores').

Los principales criterios de exclusión fueron: haber sido tratados previamente o de forma concomitante con un oligonucleótido antisentido dirigido a SMN2, un modificador de empalme SMN2 o terapia génica; haber recibido terapia celular previamente; ventilación invasiva o traqueotomía; pacientes intervenidos en el año previo o que tenían planificada una intervención en los siguientes 18 meses para escoliosis o fijación de la cadera; hospitalización por un evento pulmonar en los 2 meses previos; historia en el año previo de enfermedades oftalmológicas; enfermedad inestable a nivel gastrointestinal, renal, hepático, endocrino o cardiovascular; tratamiento iniciado en los 6 meses anteriores a la aleatorización con salbutamol oral u otro agonista beta 2-adrenérgico vía oral; o uso previo de cloroquina, hidroxiclороquina, o vigabatrina (29,30).

Las escalas utilizadas en el estudio SUNFISH fueron:

-Escala *Motor Function Measure* (MFM32). Es una escala de valoración de la función motora para individuos con enfermedad neuromuscular que mide la habilidad de las funciones motoras que se relacionan con las actividades de la vida diaria. Inicialmente, la escala MFM32 fue validada para niños ≥ 6 años, pero recientemente se ha validado para niños de 2 – 5 años (31). Consta de 32 ítems. Cuanto menor sea la puntuación total, más grave es el deterioro funcional, mientras que las puntuaciones más altas indican una mejor función motora.

- Escala *Revised Upper Limb Module* (RULM). Es una herramienta que se utiliza para evaluar el rendimiento motor de las extremidades superiores en pacientes con AME de 30 meses hasta adultos. La escala consta de 20 ítems que evalúan las funciones motoras proximales y distales del brazo. La puntuación total oscila entre 0 (no se pueden realizar todos los ítems) y 37 (todas las actividades se realizan en su totalidad sin maniobras compensatorias).

- Escala *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE). Es una herramienta usada para evaluar la función motora en niños que ha sido validada para su utilización en AME. Consta de 33 ítems y la puntuación máxima es de 66 y las puntuaciones más altas indican mejor función motora. Se considera que un cambio de 3 puntos es clínicamente relevante.

- Escala *SMA independence scale* (SMAIS). Escala de independencia de la AME informada por el cuidador (nueva herramienta que ha sido validada durante el desarrollo de risdiplam).

- Escala *Clinical Global Impression of Change scale* (CGI-C). Esta escala es una medida de cambio en la salud global que utiliza siete opciones de respuesta.

La variable principal de eficacia fue el cambio desde el inicio del estudio hasta el mes 12 en la función motora total (cambio en la puntuación de la escala MFM32).

Se utilizaron numerosas variables secundarias de función motora, función respiratoria, impresión clínica global de cambio, así como variables reportadas por el paciente y cuidador. Las seis variables secundarias de eficacia clave evaluadas por orden jerárquico fueron:

- Proporción de pacientes con un cambio ≥ 3 puntos desde el inicio hasta el mes 12 en la puntuación total de la escala MFM32.
- Cambio desde el inicio del tratamiento a los 12 meses en la puntuación total de la escala RULM.
- Cambio en el mes 12 con respecto al valor inicial en la puntuación total de la escala HFMSE.
- Cambio en el mes 12 con respecto al valor inicial en la capacidad vital forzada.
- Cambio en el mes 12 con respecto al valor inicial en la puntuación total de la escala SMAIS.
- Proporción de pacientes calificados por los médicos como "sin cambios" o "con mejoría" en la escala CGI-C en el mes 12.

La variable principal de eficacia y las cuatro primeras variables secundarias de eficacia por orden jerárquico se exploraron para los siguientes subgrupos según edad (2-5, 6-11, 12-17 y 18-25 años); gravedad de la enfermedad (según la puntuación basal total de la escala MFM32); tipo AME (tipo 2 y tipo 3); región; y número de copias SMN2 (<2, 2, 3, ≥ 4 copias, y desconocido).

El ensayo fue diseñado para obtener una diferencia de 3 puntos entre risdiplam y placebo en la variable principal que permitiera un tamaño muestral factible en la población con AME. El tamaño de muestra objetivo era de 168 pacientes (112 pacientes con risdiplam y 56 pacientes con placebo (aleatorización 2:1). Este tamaño muestral (considera una tasa de abandono del 10%) proporciona al menos un 80% de potencia con un nivel de significación bilateral del 5% para detectar una diferencia de tratamiento de 3 puntos en la variable principal (la diferencia de tratamiento mínima detectable es de aproximadamente 2,03). Todas las variables de eficacia evaluadas en el ECA se analizaron utilizando la población por ITT.

Posología: en el grupo aleatorizado a risdiplam, la dosis utilizada se basó en los resultados de seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de la parte 1 del ensayo SUNFISH, y se administraron 5 mg/día a pacientes con un peso corporal ≥ 20 kg y 0,25 mg/kg/día a pacientes con un peso < 20 kg.

Población incluida

Participaron 180 pacientes con AME tipo 2 (71,1%) o AME tipo 3 (28,9%). La mayoría de los pacientes tenía 3 copias del gen SMN2 (89,2% risdiplam y 83,3% placebo). La edad media de inicio de los síntomas fue de 15,5 meses. La mediana de edad de los pacientes al inicio del tratamiento

fue de 9 años (rango: 2-25). De forma global, el 37,8% de los pacientes tenía 12 años o más. La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas de AME y el primer tratamiento fue de 102,6 meses (rango: 1-275 meses). Un 66,7% de los pacientes presentaba escoliosis basal (un 32% con escoliosis grave), el 25,6% de los pacientes había sido intervenido por la escoliosis. Las puntuaciones medias iniciales en las escalas fueron MFM32: 46,1; RULM: 20,1; y HFMSE: 16,27 puntos. Inicialmente, el 10,8% y 10,0% de los pacientes se podía mantener de pie en los grupos de risdiplam y placebo, respectivamente. Las características basales estuvieron balanceadas entre los grupos de tratamiento, exceptuando la escoliosis (63% de los pacientes con risdiplam y 73% del grupo placebo) y el grado de curvatura de la columna debido a escoliosis > 40 (28,3% y 38,3% con risdiplam y placebo, respectivamente).

En la fecha de corte para el análisis de datos, 6 de septiembre de 2019, el 97,5% de los pacientes en el grupo risdiplam (n= 117) y el 98,3% (n= 59) de los pacientes en el grupo placebo habían completado la fase doble ciego del estudio (periodo de 12 meses). Cuatro pacientes habían discontinuado la fase aleatorizada para recibir otro tratamiento (3 pacientes en el grupo experimental y uno, en el grupo placebo).

Resultados de eficacia

A los 12 meses del tratamiento, el cambio en la puntuación total de la escala MFM32 mostraba una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de risdiplam en comparación con un empeoramiento en el grupo placebo; la diferencia entre los dos grupos fue de 1,55 puntos (p= 0,0156). Se indicó que los análisis de eficacia se realizaron en la población por ITT. No obstante, en el análisis de las variables que incluyeron la escala MFM32 se excluyeron 6 pacientes con pérdida de datos (cinco en el grupo de risdiplam y uno en placebo).

Los resultados obtenidos en las variables secundarias tras 12 meses de tratamiento, por orden jerárquico, se indican en la tabla 3.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre risdiplam y placebo en el porcentaje de pacientes que lograron una diferencia ≥ 3 puntos en la escala MFM32 desde el valor basal hasta el mes 12 de tratamiento y en el cambio en la puntuación en escala RULM a los 12 meses. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la puntuación total de la escala HFMSE, en la capacidad vital forzada evaluada en pacientes ≥ 6 años en el momento del cribado, en el cambio desde el valor inicial en la puntuación de 22 ítems de la extremidad superior de la escala SMAIS informado por el cuidador en el mes 12, ni en el cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la escala CGI-C.

Por otra parte, la proporción de pacientes con un cambio de MFM32 ≥ 0 respecto al basal a los 12 meses fue del 69,6% (IC 95%: 60,7% - 78,4%) y del 54,2% (IC 95% 40,7 - 67,8%) con risdiplam y placebo, respectivamente.

A los 24 meses de tratamiento se evaluó como variable exploratoria el cambio en la escala MFM32, siendo la diferencia de 1,83 puntos (IC 95%: 0,74 - 2,92) en el grupo de pacientes que inicialmente habían sido aleatorizados a risdiplam (y por tanto, recibieron un total de 24 meses de

tratamiento con el fármaco). En los pacientes inicialmente asignados a placebo y que en el mes 12 pasaron a recibir risdiplam, el cambio medio fue de 0,31 (IC 95%: -0,65 - 1,28). El 17% de los pacientes en el grupo inicialmente aleatorizado a placebo y el 15% de los pacientes en el grupo inicialmente aleatorizado a risdiplam fueron excluidos de los análisis de 24 meses de la variable MFM32 (fecha de corte para el análisis de los datos 30 de septiembre de 2020), siendo las medidas de restricción durante la pandemia de COVID-19 el motivo más frecuente de pérdida de datos en la evaluación del mes 24.

Estudios de soporte: parte 1 de los estudios FIREFISH y SUNFISH

Aunque el objetivo de las partes 1 de los ensayos fue determinar la dosis de risdiplam a usar en las partes 2, también se evaluaron de forma exploratoria a los 12 meses diversas variables que se utilizaron en las partes 2 para determinar la eficacia del fármaco.

AME de inicio en la infancia (AME tipo 1): FIREFISH parte 1

Se incluyeron 21 pacientes con AME tipo 1 sintomáticos, caracterizados por incapacidad de permanecer sentados sin ayuda, con una media de edad en el momento de la inclusión de 6,7 meses (intervalo de 3,3-6,9 meses). El tiempo medio que transcurrió entre el inicio de los síntomas y la administración de la primera dosis de risdiplam fue de 4 meses (intervalo de 2-5,8 meses). En el momento del inicio, 5 de los 21 (24%) estaban recibiendo soporte respiratorio, 4 de ellos de manera profiláctica. Los pacientes de la parte 1 recibieron dos dosis diferentes de risdiplam.

En la mayoría de las variables utilizadas hubo concordancia entre los resultados de la parte 1 y parte 2, salvo en la proporción de pacientes capaces de aguantar su peso o permanecer en pie con apoyo según HINE-2 [4,8% (IC 90%: 0,2 - 20,7) en la parte 1 en comparación con el 22% (IC 90%: 12,0 - 35,2) de la parte 2]. Tres pacientes (14,3%) fallecieron en la parte 1 antes de la evaluación en el mes 18. Después de al menos 12 meses de tratamiento con risdiplam, la variable principal [proporción de pacientes que permanecían sentados sin ayuda, durante 5 segundos (BSID-III)] se observó en el 33,3% de los pacientes (IC 90%: 16,8 - 53,6), resultado similar al 29,3% (IC 90%: 17,8 - 43,1) observado en la parte 2. En la parte 1, a los 24 meses del tratamiento, 17 pacientes (81%) seguían con vida, y libres de eventos, sin necesidad de ventilación, y alcanzaron la edad de 28 meses o superior (mediana de 32 meses, rango: 28 a 45 meses).

AME de inicio tardío (AME tipo 2 y tipo 3): SUNFISH parte 1

Se incluyeron 51 pacientes con AME tipo 2 (73%) y AME tipo 3 (27%), la mayoría no deambulaban (86,3%). La mediana de edad basal fue de 7 años (rango 2-24; 31 pacientes de 2-11 años y 20 pacientes de 12-25 años). Tras las primeras 12 semanas de ensayo controlado frente a placebo, todos los pacientes recibieron la dosis pivotal de risdiplam.

Se observó una mejora en el resultado de la variable principal de eficacia (evaluada en 43 pacientes), función motora medida con MFM32 a los 12 meses de tratamiento, que aumentó una media de 2,66 puntos desde el valor basal. La mejora en MFM32 se mantuvo hasta los 24 meses de tratamiento, alcanzando los 2,74 puntos. En la variable secundaria, cambio en la puntuación en la escala RULM desde el valor basal (evaluada en 50 pacientes), se observó un cambio de 1,72 puntos a los 12 meses y de 2,48 puntos a los 24 meses.

Seguridad

Un total de 467 pacientes con AME han recibido risdiplam. Proviene de las 2 partes del ensayo FIREFISH (62 pacientes con AME tipo 1), de las 2 partes del ensayo SUNFISH (231 pacientes con AME tipo 2 y 3), y del estudio en desarrollo JEWELFISH (174 pacientes con AME tipo 1, 2 y 3). Los datos de seguridad de risdiplam finalmente se analizaron en 465 pacientes (dos pacientes no recibieron risdiplam y no se incluyeron en los análisis). De los 465 pacientes incluidos, 77 fueron pacientes con AME tipo 1 y 388 con AME tipo 2 o 3.

La mediana de exposición a risdiplam fue de 12,7 meses. En el momento del análisis de datos, el 34,0% de los pacientes había sido tratado durante un periodo de hasta 6 meses; el 14,8%, entre 6 y 12 meses; el 18,3%, entre 12 y 18 meses; un 18,3%, entre 18 y 24 meses; y el 14,6% de los pacientes había recibido tratamiento durante más de 24 meses. Los pacientes con AME tipo 1 tenían un mayor tiempo de exposición respecto a los pacientes con AME tipo 2 y 3 [15,24 meses (rango: 0,1 -34,6) frente a 9,30 meses (rango: 0,0 - 38,9), respectivamente]. La frecuencia de eventos adversos (EA) fue mayor entre los 6 y 12 primeros meses de tratamiento.

En total, fallecieron siete pacientes con AME tipo 1 (el 9,1% de los pacientes con AME tipo 1). La causa de muerte se clasificó como complicaciones respiratorias relacionadas con la progresión de la enfermedad en 6 de los 7 casos y como EA (neumonía) en un paciente. Ninguna de las muertes se consideró relacionada con el tratamiento en estudio. Seis pacientes fallecieron durante el tratamiento [debido a una infección viral del tracto respiratorio; paro cardíaco e insuficiencia respiratoria, infección del tracto respiratorio, insuficiencia respiratoria aguda, y neumonía (en dos casos)]. Por otra parte, un paciente falleció debido a un paro cardíaco 3,5 meses tras la discontinuación del tratamiento.

De forma global, el 84,5% de los pacientes sufrió al menos un EA. La tasa global de EA fue del 93,5% en pacientes con AME tipo 1 y del 82,7% en pacientes con AME tipo 2 y 3. La mayoría de los EA fueron de grado 1 o 2. El 22,2% de los pacientes experimentó al menos un EA grave (54,5% con AME tipo 1; y 15,7% con AME tipo 2 y 3). La tasa de EA de grado 3-5 fue superior en pacientes con AME de tipo 1 (45,5%) en comparación con los pacientes con AME de tipo 2 y 3 (13,7%). Para los EA de grado 3 y grado 4, la tasa de EA fue aproximadamente 2,5 y 18,5 veces superior en pacientes con AME tipo 1 en comparación con AME tipo 2 y 3, respectivamente (grado 3: 49,92 vs. 21,43; y grado 4: 21,71 vs. 1,16).

El 14,0% de los pacientes tuvo un EA que se informó como relacionado con el tratamiento de estudio (11,7% con AME tipo 1; y 14,4% con AME tipo 2 y 3). A un total de 33 pacientes (7,1%) se les modificó o interrumpió el tratamiento debido a EA [3 pacientes (3,9%) con AME tipo 1; 30 pacientes (7,7%) con AME tipo 2 y 3]. El tratamiento se interrumpió para un paciente con AME de inicio tardío con un EA (diarrea) informado como relacionado con el fármaco del estudio; este EA se resolvió y el paciente continuó recibiendo risdiplam. El tratamiento se interrumpió de forma permanente debido a un EA grave (infección viral del tracto respiratorio de grado 5) en un paciente con AME tipo 1 que interrumpió risdiplam para recibir cuidados paliativos 3 días antes de fallecer.

Los EA más frecuentes considerando todos los pacientes con AME fueron infecciones (65,6%), trastornos gastrointestinales (39,1%) y trastornos del sistema nervioso (17,4%). Los EA más frecuentes (> 15%) en los pacientes con AME tipo 1 fueron infección del tracto respiratorio superior (41,6%), pirexia (40,3%), neumonía (27,3%) y estreñimiento (15,6%). Por otro lado, los EA más frecuentes (> 15%) en los pacientes con AME tipo 2 y 3 fueron infección del tracto respiratorio superior (22,2%), pirexia (19,1%), nasofaringitis (18,3%) y cefalea (16,5%).

Los EA de especial interés ocurrieron solo en dos pacientes con AME tipo 2 y 3. En un paciente se observaron dos EA de especial interés, no graves, edema lingual y disnea; y en otro paciente, cuatro EA de especial interés, cianosis, livedo reticularis, prurito generalizado y rash.

Los EA cutáneos y relacionados con el tejido subcutáneo, y los EA oftalmológicos tuvieron un interés particular debido al mecanismo de acción de risdiplam y se observaron en el 23,7% y 6,2% de la población total evaluada, respectivamente.

Valoración del beneficio clínico

En pacientes con AME tipo 1 se obtiene un beneficio clínico relevante, al mejorar la función motora, respiratoria y nutricional, así como la supervivencia en comparación con la historia natural de la enfermedad. Se desconoce si la magnitud de este beneficio es o no favorable en relación a los otros dos tratamientos actualmente disponibles para esta enfermedad.

En pacientes con AME tipo 2 y tipo 3 no ambulatorios, este beneficio clínico es más cuestionable ya que, aunque existen diferencias estadísticamente significativas en comparación con el placebo, no se alcanza el nivel de relevancia clínica inicialmente fijado para la variable principal. No obstante, es posible que esta mejoría modesta pueda suponer la adquisición de funciones intermedias relevantes para el paciente.

Evaluación económica

Se ha realizado una búsqueda de evaluaciones económicas que evalúen risdiplam frente a alguna alternativa terapéutica, sin encontrarse ninguna en comparación con las alternativas actualmente disponibles (nursinersén y onasemnogén abeparvovec, incluidas en la

financiación) o frente al estándar de cuidado. Por otro lado, tampoco se ha podido hacer una evaluación económica de novo debido a la ausencia de estudios de efectividad comparada y a las diferencias metodológicas entre los ensayos comparados con placebo o con la historia natural de la enfermedad en cuanto a población y medida de resultados, lo que dificulta la realización de comparaciones indirectas ajustadas.

Se ha procedido a hacer una descripción de los costes de risdiplam y de las alternativas financiadas en la actualidad. Para ello se ha equiparado el coste total durante 5 años del tratamiento de la máxima dosis de risdiplam con el de nusinersén durante este periodo de tiempo: 1.260.000 € por paciente aproximadamente que se pueden ver en la tabla 4. El desglose de los costes según la dosificación de risdiplam para los distintos pesos y edades se encuentra especificado en la tabla 5.

Impacto presupuestario

Se ha realizado un análisis de impacto presupuestario de la inclusión de risdiplam en el Sistema Nacional de Salud (SNS). El número de pacientes nuevos se ha basado en la incidencia prevista de 1/10.000 recién nacidos, lo que supondría anualmente en España unos 34 pacientes nuevos con AME de cualquier tipo. Se ha estimado un coste de tratamiento anual de risdiplam, a la dosis 5 mg/día, similar al de nusinersén (media anual de los cinco primeros años).

En el caso base se ha supuesto que todos los pacientes incidentes iniciarían tratamiento con risdiplam (ver tabla 6) en lugar de con el tratamiento actualmente empleado (nusinersén). En este caso, al cabo de cinco años, el impacto presupuestario sería nulo (el primer año habría un ahorro de 5.712.136 € al no precisarse dosis de carga, aunque este ahorro iría compensándose durante los cuatro años siguientes).

Este posible ahorro podría ser mayor en el caso de que los pacientes nuevos tuviesen pesos inferiores a 20 kg, ya que la pauta del comparador (nusinersén) es fija, independientemente del peso. También habría que añadir los posibles ahorros derivados de la administración (oral en el caso de risdiplam frente a intratecal en el caso de nusinersén).

Por el contrario, a partir del sexto año, el coste de risdiplam podría considerarse mayor al de nusinersén, al haberse compensado ya el coste de las dosis de carga iniciales. Se ha realizado un análisis de sensibilidad del impacto presupuestario utilizando como horizonte temporal siete años, en lugar de cinco. En este escenario, al cabo de siete años, utilizar risdiplam en lugar de nusinersén supondría un incremento del gasto farmacéutico de 2.855.048 € (ver tabla 7, escenario 1).

Si se realiza la misma comparación con el otro fármaco autorizado para la AME (onasemnogén abeparvovec) en la población compartida para ambos fármacos, el impacto presupuestario tanto a cinco como a siete años sería favorable a risdiplam (ver tabla 8, escenario 2).

En estos cálculos no se han tenido en cuenta los pacientes que ya están en tratamiento con risdiplam, actualmente sin coste, y que es posible que haya que asumir en el caso de que el fármaco se financie, ni los que

abandonan el tratamiento antes de los cinco (o siete) años por falta de eficacia, efectos adversos o falta de adherencia.

De la misma manera, se asume que los pacientes que están actualmente en tratamiento con nusinersén continuarán siendo tratados con el mismo fármaco. Actualmente, según los datos de la base de datos de seguimiento del tratamiento de la AME (SISTAME) a fecha 14 de julio de 2021 (32) existen 329 pacientes con AME que reciben tratamiento con nusinersén. La distribución de estos pacientes según el tipo de AME 1, 2 y 3, es del 17,6%, 43,2% y 39,2%, respectivamente.

A esta población incluida en SISTAME habría que añadir la de los pacientes no candidatos a recibir nusinersén que quizá sí que lo son para recibir risdiplam.

Además, se ha realizado un análisis de sensibilidad en un escenario (escenario 3) donde se evalúa una reducción del precio de nusinersén basado en la propuesta de “value-based price benchmark” publicada por el “Institute for clinical and economic review” (ICER) (33). El ICER, es una organización independiente que ha valorado los tratamientos disponibles para la AME en varios escenarios y ha publicado un informe en 2019. En este se incluyó un apartado (value-based Price benchmarks) en donde se calculó cual debería ser el coste de las intervenciones asumiendo unos umbrales de entre 100.000 \$ y 150.000 \$ por año de vida ajustado por calidad (AVAC). En este caso, ICER estimó que el precio del primer año de tratamiento con nusinersén debería estar entre 72.800 \$ a 129.400 \$ y para el segundo año y posteriores entre 36.400 \$ y 64.800 \$. Esta asunción está basada en que nusinersén ofrece mejores resultados en pacientes presintomáticos junto con la implantación del cribado neonatal en Estados Unidos y de forma progresiva en más países. Por tanto, este segundo escenario contempla la utilización de la media de los valores propuestos por ICER para los costes anuales de nusinersén: 85.336 € para el primer año y 42.710 para el segundo año y sucesivos. (cambio de \$ a € realizado en XE Currency el día 15 de julio de 2021. 1\$=0,844030 €). Por tanto, en este segundo escenario, nusinersén tiene el coste por tratamiento disminuido y risdiplam mantiene el coste de tratamiento del caso base (precio por tratamiento de nusinersén en tabla 4). Tanto para el caso base como para los escenarios, se ha asumido como coste de tratamiento a 5 años de risdiplam (1.260.394€), el mismo coste de tratamiento que nusinersén (ver tabla 9).

En el caso del escenario 3, asumiendo un coste anual del tratamiento con nusinersén menor y con la introducción de risdiplam al mismo precio que originalmente tiene nusinersén, produciría un impacto presupuestario en el SNS de 34.129.436 € a los 5 años.

DISCUSIÓN

Risdiplam (Evrysdi®) es el primer medicamento de administración oral autorizado como tratamiento de pacientes con AME ligada al cromosoma 5q en pacientes de 2 meses o mayores y con diagnóstico de AME tipo 1, tipo 2, tipo 3, o que tienen entre 1 y 4 copias del gen SMN2.

Representa el primer medicamento de una nueva familia, denominada moléculas pequeñas, que consigue

aumentar la expresión de la proteína SMN funcional y estable, tanto a nivel sistémico, como central o periférico, modificando el empalme de pre-ARNm del gen SMN2.

La AME es una enfermedad autosómica recesiva rara y grave en todas sus manifestaciones, de evolución fatal y precoz, con una supervivencia que, sin tratamiento, no suele superar los 2 años en la forma infantil. La gravedad de la enfermedad viene determinada por la afectación motora que conduce a debilidad muscular de miembros y tronco, el deterioro de la deglución, la función pulmonar y bulbar (infecciones respiratorias e insuficiencia respiratoria), y la evolución fatal en sus formas de aparición temprana.

El tratamiento es fundamentalmente sintomático, basado en la fisioterapia, la asistencia nutricional y ventilatoria, con intervenciones ortopédicas para mejorar las contracturas y favorecer la fisioterapia. Los abordajes farmacológicos actuales se dirigen fundamentalmente a aumentar la cantidad de proteína SMN, bien mediante el aumento de la producción de ARN mensajero completo del gen SMN2, bien por reemplazo del gen SMN1. Desde 2017 está autorizado nusinersén con administración en la fase de mantenimiento cada 4 meses por vía intratecal. En 2020 se autorizó onasemnogen abeparvovec, primer medicamento de terapia génica dirigido a la corrección del defecto primario del gen SMN1 destinado al tratamiento de la AME tipo 1 sintomática o de aquellos pacientes que presentan hasta 3 copias del gen SMN2.

AME de inicio en la infancia

La eficacia de risdiplam en pacientes con AME de tipo 1 sintomáticos se ha evaluado en el ensayo FIREFISH. La parte 2 del estudio es abierta, y comparada con cohortes históricas de pacientes con AME no tratados. Tras 12 meses de tratamiento el 29,3% de los pacientes fue capaz de mantenerse sentado durante al menos 5 segundos, sin apoyo, hecho imposible si no se administra tratamiento, ya que la enfermedad sigue su curso progresivo natural. Asimismo, este resultado es apoyado por el análisis de sensibilidad, en el que se evalúa dicha variable utilizando la escala HINE-2 (24,4%) o porcentaje de niños que consiguieron mantenerse sentados sin apoyo durante 30 segundos (17%; ítem 26 BSID-III). La mejoría en la función motora observada en la variable principal se confirma con los resultados obtenidos en las variables secundarias. El 56% de los niños tratados alcanzó una puntuación ≥ 40 en la escala CHOP-INTEND, el 90% incrementó al menos 4 puntos en la misma escala y el 78% se consideró como respondedor en cuanto a la consecución de hitos motores según HINE-2. La mejoría también se observó en la función respiratoria (a los 12 meses de tratamiento el 85% de los pacientes no necesitaban apoyo ventilatorio permanente), de supervivencia (el 92,7% continuaban vivos a los 12 meses) y a nivel nutricional (el 83% conservaba la capacidad de alimentarse por vía oral). Todos los resultados son superiores a los observados en los estudios de cohortes históricas. Respecto a la función motora, debe tenerse en cuenta que los niños con AME tipo 1 rara vez adquieren hitos del desarrollo motor, ni siquiera en forma parcial, por lo que el alcance de logros motores junto con la mejora en la supervivencia son evidencia del efecto positivo del tratamiento. A los 24 meses, el 61% de los pacientes permanecían sentados durante al menos 5

segundos, y el 76% alcanzó una puntuación ≥ 40 en la escala CHOP-INTEND.

Los criterios de inclusión del estudio FIREFISH son estrictos para asegurar la homogeneidad de la muestra del ensayo y por tanto, la validez interna del mismo. No obstante la población de este ensayo es representativa de los pacientes con AME tipo 1 atendidos en la práctica clínica. Cabe destacar que entre los criterios de inclusión el ensayo se limite la participación a aquellos lactantes que presentan sintomatología de AME de tipo 1 entre los 28 días de vida y los 3 meses. De esta manera no se incluye la AME congénita que es la forma más grave (AME tipo 0). Teniendo en cuenta que la AME tipo 1 incluye los pacientes que presentan sintomatología hasta los 6 meses de edad, hay un grupo de pacientes con AME tipo 1 no incluidos en el ensayo, los que presentan sintomatología entre los 3 y 6 meses de edad. Los pacientes de 3 a 6 meses con AME tipo 1 generalmente presentan un cuadro menos grave con manifestaciones más tardías. Se debe tener en cuenta también que en los criterios de inclusión del ensayo se indica que los pacientes deben tener 2 copias del gen SMN2. Si bien la mayoría de pacientes con AME tipo 1 tienen 2 copias, hay casos que presentan 3 copias. Estos pacientes podrían responder mejor que los que solo tienen 2 copias del gen SMN2.

Entre las limitaciones del ensayo FIREFISH hay que señalar que el número de pacientes tratados en los ensayos que aportan evidencia es reducido al ser una enfermedad poco frecuente, y el hecho de no contar con un grupo control concomitante no tratado que reciba el tratamiento de soporte estándar. No se incluyó un grupo comparador con placebo debido a la gravedad de la enfermedad; la comparación se hace con datos de cohortes históricas con una población similar a los pacientes del estudio FIREFISH, y no con tratamiento activo, ya que en el momento del diseño no se disponía de tratamientos autorizados. La comparación con cohortes históricas presenta múltiples limitaciones (diferencias en las características de los pacientes, seguimiento no simultáneo de los grupos, la evolución del tratamiento de soporte, y medidas de desempeño diferentes, y no necesariamente coincidentes en el momento de la medición). En cualquier caso, y con algunas excepciones, la evolución de los pacientes estudiados puede considerarse razonablemente predecible. En este sentido, el efecto observado, tanto en la mejoría de la función motora, respiratoria y nutricionales constituyen un beneficio relevante para los pacientes tratados.

Todos los aspectos anteriores hacen que exista incertidumbre sobre los resultados alcanzados con el tratamiento con risdiplam e impiden una estimación precisa de la magnitud del beneficio. Adicionalmente, existe incertidumbre sobre los resultados a largo plazo del tratamiento con risdiplam más allá de 24 meses. No obstante, considerando los estudios de la historia natural, los pacientes con AME tipo 1 sin tratamiento nunca se hubieran sostenido sin soporte durante 5 o 30 segundos y se estima que sólo el 25% sobreviven sin ventilación permanente a los 14 meses de edad.

AME de inicio tardío

La eficacia de risdiplam en la AME de inicio tardío se evaluó en el estudio SUNFISH. La parte 2 del ensayo

SUNFISH se realizó en una población heterogénea con AME tipo 2 y tipo 3 no ambulantes. La mayoría de los pacientes incluidos presentaban AME tipo 2 (71%) y > 80% de los pacientes tenían 3 copias del gen SMN2. El rango (mínimo-máximo) de las puntuaciones totales al inicio del estudio para MFM32, RULM y HFMSE fue amplio (MFM32: 17-72 puntos; RULM: 3-38 puntos; HFMSE: 0-48 puntos), lo que refleja la heterogeneidad de la población evaluada. La proporción de pacientes con una puntuación HFMSE < 10 al inicio del estudio fue elevada (41,1%), con una proporción similar en cada grupo de tratamiento. Se incluyeron pacientes entre los 2 y los 25 años, representando el amplio espectro clínico de la enfermedad. Por otra parte, el rango para la edad mediana de aparición de los síntomas iniciales en el grupo de risdiplam es de 0 a 57 meses; aunque los pacientes con AME de tipo 2 o tipo 3 no suelen desarrollar síntomas a los 0 meses. En relación a las características basales, estas estuvieron bien balanceadas entre los grupos del ensayo. Sin embargo, se observan algunas diferencias entre los grupos, unas a favor de risdiplam (mayor porcentaje de pacientes con escoliosis y un mayor grado de curvatura en el grupo placebo) y otras a favor de placebo (inicio de tratamiento más retrasado y un mayor porcentaje de fracturas con risdiplam).

En el ensayo SUNFISH se utilizó como variable principal la evaluación de la función motora mediante la escala MFM32. Para la evaluación de variables secundarias, se utilizó la escala RULM para determinar la capacidad funcional de los miembros superiores y la escala HFMSE, para otra evaluación de la función motora. La escala MFM32 evalúa desde movimientos finos distales de las manos hasta actividades motoras gruesas, por lo que posee la capacidad de evaluar a una amplia gama de pacientes en etapas diferentes de progresión de AME, lo cual es importante en el ensayo SUNFISH donde su población es heterogénea (pacientes con AME tipo 2 y tipo 3, y amplio rango de duración de enfermedad). Las escalas MFM32, HFMSE y RULM son medidas validadas y fiables para evaluar la función motora en niños y adultos jóvenes con AME de tipo 2 y 3. La escala HFMSE cubre elementos relevantes aunque podría no ser lo suficientemente sensible para capturar pequeños cambios que podrían mejorar la calidad de vida. La escala MFM32 fue seleccionada frente a HFMSE como variable principal por ser más sensible al cambio en las pacientes con una puntuación HFMSE baja (<10) y también porque incluye ítems relacionados con la función motora distal, que evalúan la motricidad fina. La mejora en la motricidad fina puede constituir un cambio clínicamente significativo al mejorar la independencia del paciente.

En pacientes con AME de inicio tardío, los resultados de eficacia de risdiplam frente a placebo en la variable principal del único ECA realizado hasta la fecha son estadísticamente significativos. No obstante, la diferencia absoluta es modesta y los resultados observados se pueden considerar de escasa relevancia desde el punto de vista clínico. Los resultados obtenidos en la escala de determinación de la función motora probablemente no se traducirán en un beneficio clínico, puesto que la escala MFM32 extrapola la puntuación de 32 ítems a una puntuación de 0 a 100, y el cambio observado de 1,55 puntos a los 12 meses y de 1,83 a los 24 meses no llega a abarcar el

paso de un ítem a otro. Aunque se había predefinido una mejora ≥ 3 puntos como relevante porque puede representar la adquisición de una nueva función o la mejora en el desempeño de varias funciones, una puntuación de 1 ó 2 puede suponer la adquisición de funciones intermedias relevantes para el paciente. La proporción de pacientes con mejora ≥ 3 puntos fue del 38,3% para el grupo de risdiplam y 23,7% para el grupo de placebo.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en el cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la puntuación de la escala RULM, mientras que no se observan diferencias estadísticamente significativas en el cambio de la escala motora funcional ampliada de Hammersmith (HFMSE), en el cambio desde el inicio del estudio hasta el mes 12 en la puntuación de la capacidad vital forzada, en la escala de impresión clínica global de cambio (CGI-C), ni en la puntuación total de la escala de independencia de la AME informada por el paciente (SMAIS). En relación a esta última nueva escala aún no hay información disponible sobre su fiabilidad y capacidad para detectar cambios, por lo que sus resultados deben interpretarse con precaución.

El análisis de respondedores a los 24 meses, en la variables secundarias utilizando las escalas RULM y HFMSE (definido como porcentaje de pacientes con cambio desde el valor inicial ≥ 0 y ≥ 2) muestra que los resultados observados a los 12 meses se mantienen a los 24 meses.

En el estudio SUNFISH, en los pacientes que fueron asignados inicialmente a placebo y que a los 12 meses cambiaron a risdiplam, no se observa una diferencia estadísticamente significativa entre grupos en la variable principal, al contrario que los pacientes inicialmente aleatorizados a risdiplam.

Como limitación común a ambos estudios pivotaes hay que resaltar que en ambos se excluyeron pacientes que habían recibido tratamiento previo con oligonucleótidos antisentido o terapia génica. Por lo que solo se dispone de evidencia sobre la eficacia de risdiplam en primera línea de tratamiento tanto en AME de inicio en la infancia, como de inicio tardío, y no hay evidencia sobre la eficacia de risdiplam en pacientes que han fracasado a los tratamientos autorizados.

En relación a la seguridad, los EA más graves detectados con el tratamiento con risdiplam fueron las infecciones del tracto respiratorio. Seis pacientes fallecieron durante el tratamiento (todos con AME tipo 1) debido a complicaciones respiratorias relacionadas con la enfermedad y un paciente falleció por paro cardíaco a los 3,5 meses de la discontinuación del tratamiento. Ninguna de las muertes se consideró relacionada con el tratamiento con risdiplam. Por otra parte, no se observan EA a nivel de la retina. Risdiplam podría elevar las transaminasas y provocar daño hepático debido a su mecanismo de acción. Sin embargo, no se han observado estos EA que serán monitorizados en los estudios de extensión en curso, así como en los estudios post-autorización.

Estudios en desarrollo

Ensayo JEWELFISH (estudio BP39054, identificador en clinicaltrials.gov NCT03032172 y 2016-004184-39 en EudraCT) (24,34) en pacientes con AME de inicio en la

infancia y de inicio tardío. Ensayo fase 2, abierto, no comparativo, multicéntrico, para estudiar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, y la relación farmacocinética/farmacodinamia de risdiplam en adultos y en niños (edades entre 6 meses y 60 años) con AME que previamente habían participado en el ensayo BP29420 (MOONFISH, con un fármaco cuyo desarrollo se discontinuó) o habían recibido tratamiento con nusinersén, onasemnogén abeparvovec u olesoxima (de este último fármaco también se discontinuó el desarrollo clínico). Se han incluido 174 pacientes, que recibirán risdiplam durante 2 años, transcurridos los cuales podrán seguir el tratamiento en la fase de extensión. Se estima que el estudio finalice en diciembre de 2024.

Ensayo RAINBOWFISH (estudio BN40703, identificador en clinicaltrials.gov NCT03779334 y 2018-002087-12 en EudraCT) (35) en pacientes con AME pre-sintomática. Ensayo fase 2, abierto, de un solo grupo de tratamiento, multicéntrico, en curso en fase de reclutamiento, para estudiar la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de risdiplam en aproximadamente 25 lactantes desde el momento del nacimiento hasta las 6 semanas de vida, con AME presintomática diagnosticada genéticamente y con cualquier número de copias del gen *SMN2*. El objetivo primario es determinar la proporción de lactantes con dos copias del gen *SMN2* capaces de sentarse a los 12 meses de tratamiento, según el ítem 22 de la escala BSID-III. Todos los pacientes recibirán risdiplam oral una vez al día durante 2 años, con un periodo de extensión de 3 años más, y hasta completar una duración total de tratamiento de 5 años para cada paciente incluido. Se estima que el estudio finalice en enero de 2029.

Por otra parte, el CHMP de la EMA ha propuesto la realización de un estudio de eficacia post-autorización en pacientes con AME con 1-4 copias del gen *SMN2*. Consistiría en un estudio observacional prospectivo que incluiría unos 300 pacientes (sintomáticos y presintomáticos) provenientes de registros o específicos del estudio en el que se evaluará la eficacia y seguridad de risdiplam en un periodo de seguimiento de un mínimo de 5 años. En todos los pacientes se evaluará la supervivencia y supervivencia libre de ventilación, además de los cambios en los hitos motores. En pacientes de hasta dos años, se obtendrá la puntuación CHOP-INTEND; y en pacientes ≥ 2 años, se obtendrán las puntuaciones de las escalas HFMSE, RULM y MFM32.

Actualmente se dispone en España de 2 tratamientos autorizados y financiados para la AME: nusinersén y onasemnogén abeparvovec.

En la AME tipo 1 nusinersén ha demostrado un efecto positivo sobre la función motora, la función respiratoria y la supervivencia. Sin embargo, existe una alta variabilidad en la respuesta al medicamento. Aproximadamente la mitad de los pacientes no presentan mejoría y las mejorías alcanzadas podrían llegar a ser muy discretas. El beneficio fue mayor en los pacientes con menor evolución de la enfermedad y de menor gravedad y en los pacientes presintomáticos con 2 o 3 copias del gen *SMN2*. Puesto que los pacientes con enfermedad tipo 1A presentan una afección extremadamente grave, la posibilidad de obtener un beneficio clínicamente

relevante con el fármaco puede ser muy reducida. Los pacientes que cuentan con sólo una copia del gen no se encuentran representados en los estudios pivotales, que incluyen pacientes con 2-3 copias (36).

En las AME tipo 2 y 3 nusinersén ha demostrado un efecto positivo sobre la función motora, sin datos por el momento en mejora de la supervivencia. La mejoría es también mayor en los pacientes con menor evolución de la enfermedad y de menor gravedad (36).

Nusinersén está financiado de forma restringida para el tratamiento pacientes diagnosticados de AME 5q excluyendo los pacientes pertenecientes a los tipos 0, 1A y 4 (37).

Onasemnogén abeparvovec es el primer medicamento de terapia génica autorizado en pacientes con diagnóstico genético de mutación bialélica en 5q con AME tipo 1 o con hasta 3 copias del gen *SMN2* (38).

En los pacientes con AME tipo 1 sintomática con 2 copias *SMN2*, con una edad inferior a 6 meses de edad que inicialmente no precisaban apoyo ventilatorio y que mantenían la capacidad de tragar líquidos, onasemnogén abeparvovec ha demostrado prolongar la supervivencia, (a los 14 meses; 91% vs. 25% control de historia natural) independiente de ventilación permanente, así como un efecto positivo sobre el estado nutricional y función motora (38).

En España, onasemnogén abeparvovec ha sido financiado de forma restringida para el tratamiento de pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, así como para pacientes con AME presintomáticos en 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* que cumplan con los criterios clínicos del acuerdo de pago por resultados establecido (37).

Risdiplam no se ha comparado de forma directa con nusinersén, ni con onasemnogén abeparvovec, por lo que se desconoce la eficacia comparativa directa entre estos fármacos.

Se dispone de una comparación indirecta ajustada por emparejamiento frente a nusinersén que el laboratorio titular de la autorización de comercialización de risdiplam presentó al Comité de medicamentos huérfanos (COMP) de la EMA, en pacientes con AME tipo 1. Esta comparación indirecta entre risdiplam (estudios FIREFISH) y nusinersén (estudio ENDEAR) incluye una comparación naïve (no ponderada) y una comparación indirecta ajustada por emparejamiento (matching-adjusted indirect comparison - MAIC) con datos agrupados de los estudios FIREFISH parte 1 y parte 2 y una compensación por la diferencia en la duración del tratamiento. En dicho análisis de eficacia en pacientes con AME tipo 1 se evalúan las variables comunes entre ENDEAR y FIREFISH, incluidas la supervivencia libre de ventilación, supervivencia global, pacientes respondedores al hito HINE-2 y aumento de la puntuación en la escala CHOP-INTEND. En el análisis MAIC se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos a favor de risdiplam. Sin embargo, debido a las limitaciones que presenta esta comparación (diferencias en las características basales de los pacientes incluidos en los estudios, los diferentes tiempos de evaluación de los tratamientos y limitaciones propias de estos estudios), no es

posible establecer el beneficio de un fármaco frente a otro. Por ejemplo, ENDEAR excluyó a los bebés que no serían aptos para un procedimiento de punción lumbar, mientras que FIREFISH no lo hizo; y FIREFISH excluyó a los pacientes que requirieron ventilación invasiva o traqueotomía, mientras que ENDEAR no lo hizo. Además, el estudio ENDEAR se evaluó en el análisis intermedio, y el resultado de supervivencia puede haber sido subestimado si algunos de los pacientes estaban bajo ventilación y luego se recuperaron, y los hitos motores podrían haber sido más altos y alcanzados con mayor frecuencia si los pacientes se hubieran seguido durante un período suficiente. Esto puede explicar los mejores resultados nominales de FIREFISH en comparación con ENDEAR.

Una de las ventajas que aporta risdiplam es la administración oral, fisiológica y no invasiva que facilita una buena adherencia por parte del paciente, respecto a la administración intratecal de nusinersén. El tratamiento con nusinersén requiere administración intratecal cada 4 meses de forma indefinida y cada administración intratecal puede suponer una hospitalización y un procedimiento de sedación o anestésico, a veces complejo si el paciente presenta escoliosis, que por otra parte es frecuente en los pacientes con AME de más edad. En este sentido, es muy importante valorar el efecto que va a producir a largo plazo la anestesia cada 4 meses sobre un cerebro que está en desarrollo, y este hecho es especialmente relevante en los pacientes con AME de tipo 1. El laboratorio titular de risdiplam referenció varias publicaciones que sugieren que hasta en el 2-3% de los procedimientos de punción lumbar puede fracasar la administración de nusinersén y que hasta el 6-8% de los pacientes con AME pueden no ser candidatos a la administración de nusinersén debido a la escoliosis. En relación a este aspecto y a la carga del tratamiento, en el estudio JEWELFISH, 35 pacientes (45%) indicaron como principales motivos para cambiar de nusinersén a risdiplam los problemas de tolerabilidad, de seguridad relacionadas con el tratamiento, la dificultad para acceder a un centro clínico adecuado para realizar la inyección o la imposibilidad de recibir una administración por vía intratecal (16). Una encuesta de SMA Europe (EUPESMA-2019) muestra que los pacientes no tratados están más dispuestos a aceptar el tratamiento a través de la administración oral (90%), en comparación con la administración intratecal (53%) o intravenosa (84%), a igualdad respecto a la eficacia de los tratamientos, mientras que en los pacientes en tratamiento el grado de aceptación era del 93%, 85% y 86%, respectivamente, existiendo una diferencia significativa en la disposición a aceptar la administración intratecal entre los grupos de pacientes tratados y no tratados (39).

Otra consideración a tener en cuenta de la administración oral es que risdiplam se distribuye tanto a nivel sistémico como central atravesando la barrera hematoencefálica (40). A nivel sistémico, risdiplam penetra en el músculo esquelético, que también está afectado por un déficit de proteína SMN en la AME, y este hecho es diferencial respecto a la terapia génica o nusinersén, donde su efecto queda limitado a las motoneuronas del sistema nervioso central. En caso de aparición de efectos secundarios que obliguen a suspender el tratamiento, risdiplam lo

permite hacer de manera inmediata, debido a su semivida de eliminación de aproximadamente 50 horas en los pacientes con AME.

Los resultados de risdiplam establecen una mejoría clínica que se alejan del curso natural de la enfermedad. Los pacientes con AME tipo 1 nunca llegan a mantenerse sentados sin soporte y generalmente fallecen antes de los 2 años de vida. Por tanto, los resultados obtenidos de los ensayos en términos de supervivencia y necesidad de ventilación, y función motora parecen indicar un efecto positivo relevante del tratamiento en esta población.

Hasta el momento no existen ensayos donde se utilicen los tratamientos en combinación (terapia génica con nusinersén o risdiplam) o simultáneamente (nusinersén y risdiplam). Se desconoce si el tratamiento asociado podría representar algún beneficio superior al de los tratamientos individuales y los riesgos que el tratamiento conjunto conllevaría por lo que no debería considerarse una opción terapéutica. Tampoco hay datos sobre el cambio de tratamiento de nusinersén a risdiplam. No están disponibles aún los resultados de eficacia del tratamiento con risdiplam del estudio JEWELFISH en el que los pacientes habían recibido previamente onasemnogén abeparvec o nusinersén. No obstante, en dicho estudio la evaluación de la eficacia es exploratoria.

No se ha evaluado la eficacia, ni seguridad de risdiplam en pacientes con AME grave (tipo 0), ni en niños presintomáticos con menos de 6 semanas de vida que hayan sido diagnosticados mediante cribado neonatal. El ensayo RAINBOWFISH, en desarrollo, proporcionará datos de eficacia, aún no disponibles, en esta población.

Tampoco se ha evaluado convenientemente la eficacia en pacientes ambulatorios con AME tipo 3 (solo en 7 pacientes en la parte 1 del estudio SUNFISH), en pacientes con AME tipo 4, ni en pacientes con 5 o más copias del gen SMN2. Además, la población incluida en los estudios con 4 copias de SMN2 es escasa (alrededor del 10% de los pacientes de las partes 1 y 2 del estudio SUNFISH) aunque proporcional a la distribución poblacional, por lo que existe cierta incertidumbre con los resultados obtenidos en esta población.

Los resultados extraídos del EPAR en AME tipo 2 y tipo 3, todavía no publicados, indican una mejoría de la función motora a los 12 y a los 24 meses de tratamiento.

El análisis de impacto presupuestario nos revela que el coste directo de incorporar risdiplam al mismo precio que nusinersén es nulo si tomamos un horizonte temporal de cinco años. Únicamente habría que tener en cuenta el coste de los pacientes que ya han iniciado el tratamiento con risdiplam como medicamento en situaciones especiales en el caso de que no se mantenga a coste cero. Por otro lado, teniendo en cuenta el ajuste de los costes de tratamiento empleado por ICER, el coste de tratamiento que debería tener nusinersén para estar dentro de un umbral razonable (100.000-150.000 \$/AVAC) debería ser de un 80% inferior al actual y, por tanto, para mantener el impacto bajo, risdiplam debería mantener un coste de tratamiento similar.



CONCLUSIÓN

Risdiplam es un medicamento, que se administra vía oral, autorizado para el tratamiento de pacientes con AME mayores de 2 meses de edad y con diagnóstico de AME tipo 1, tipo 2, y tipo 3 o con 1-4 copias del gen SMN2.

En el ensayo FIREFISH, de un único grupo de tratamiento, en el que se incluyeron pacientes con AME tipo 1 se consigue que el 29,3% (IC 90%: 17,8 – 43,1) de los pacientes tratados con risdiplam durante 12 meses se mantenga sentado de forma independiente durante 5 segundos (utilizando la escala BSID-III), mejorando la función motora en relación con la historia natural de la enfermedad. El 56,1% de los pacientes tratados alcanza una puntuación ≥ 40 en la escala CHOP-INTEND y el 85,4% de los pacientes está vivo y sin ventilación permanente a los 12 meses, en ambas variables el tratamiento representa también una mejora en relación con la historia natural. Los resultados son consistentes tras 24 meses de tratamiento.

En pacientes con AME de inicio tardío (AME tipo 2 y 3 no ambulatorios), evaluados en la segunda parte del ensayo SUNFISH, en el que risdiplam se compara con placebo, se observa a los 12 meses una mejora modesta, aunque estadísticamente significativa de la función motora de 1,55 puntos (IC 95% 0,30 – 2,81; $p=0,0156$) en la escala MFM32. Estos resultados se pueden considerar de escasa relevancia desde el punto de vista clínico, ya que se había predefinido una mejora ≥ 3 puntos como relevante.

En relación a la seguridad del tratamiento con risdiplam, los EA más frecuentes son infecciones, trastornos gastrointestinales y trastornos del sistema nervioso. No obstante, se desconoce la seguridad de risdiplam a largo plazo.

Se necesitan resultados más completos con mayor duración de seguimiento para determinar si el tratamiento con risdiplam cambia la historia natural de la enfermedad en la AME de inicio tardío.

En estos momentos no se dispone de evidencia sobre la eficacia ni seguridad en pacientes presintomáticos, ni en pacientes con 5 copias del gen SMN2, que no están representados en los ensayos clínicos, por lo que se desconoce la eficacia de risdiplam en estos pacientes. La evidencia en pacientes que deambulan con AME tipo 3 y en pacientes con 4 copias del gen SMN2 es muy limitada debido al reducido número de pacientes incluidos en los ensayos, por lo que existe incertidumbre sobre la eficacia de risdiplam en estos pacientes.

Actualmente, además del tratamiento sintomático basado en el soporte respiratorio, nutricional y neuromuscular, existen dos tratamientos autorizados y financiados en el SNS para pacientes con AME, nusinersén (oligonucleotídico antisentido) y onasemnogén abeparvovec (terapia génica). No obstante, no todos los pacientes con AME responden, toleran o son candidatos a los medicamentos aprobados.

No existen datos sobre la utilización de risdiplam en pacientes previamente tratados con nusinersén, aunque existe un ensayo en curso para evaluar, de forma exploratoria, la eficacia de esta alternativa.

Se desconoce si el tratamiento asociado de risdiplam con nusinersén u onasemnogén abeparvovec podría

representar algún beneficio superior al de los tratamientos individuales y los riesgos que el tratamiento conjunto conllevaría, por lo que, en principio, no debería considerarse una opción terapéutica.

Tras el análisis de impacto presupuestario y ante la dificultad de realizar una evaluación coste-efectividad, la entrada de risdiplam en el SNS a un coste por cinco años de tratamiento similar al de nusinersén no supondría impacto presupuestario si se mantienen los tratamientos iniciados en situaciones especiales a coste cero. Teniendo en cuenta el panorama futuro de inclusión de la AME en el cribado neonatal y el ajuste de precio de nusinersén para mantenerse en unos umbrales razonables, risdiplam debería acercarse lo más posible al precio del tratamiento de nusinersén.

Las características de los pacientes con AME y el perfil de efectos secundarios deben determinar el tratamiento con la terapia génica o con nusinersén o risdiplam. Es necesario evaluar los resultados clínicos obtenidos con la experiencia de nusinersén y con los análisis de seguridad de farmacovigilancia para que aporten la información necesaria, y así establecer un protocolo de actuación terapéutica para la AME.

Asumiendo la limitación de los estudios que utilizan cohortes históricas, risdiplam puede representar una alternativa terapéutica de administración oral para el tratamiento de pacientes con AME tipo 1, siendo la vía de administración oral un aspecto a valorar positivamente y su menor experiencia de uso un aspecto desfavorable en relación a nusinersén. En el caso de los pacientes con AME tipo 2 y tipo 3 no ambulatorios, no se ha constatado un efecto beneficioso con relevancia clínica frente a placebo. En aquellos pacientes donde nusinersén esté contraindicado, risdiplam es la única opción terapéutica disponible actualmente, si bien la falta de demostración de un beneficio de relevancia clínica hace difícil encontrar a priori un perfil de pacientes susceptibles de beneficiarse del tratamiento.

En cualquier caso, la eficacia del tratamiento debería reevaluarse periódicamente para discontinuarlo si no se aprecia beneficio clínico relevante.

La actualización del presente IPT está supeditada a la publicación de nuevas evidencias provenientes de ensayos clínicos bien diseñados, publicados en revistas con revisión por pares, y que puedan modificar el posicionamiento del medicamento evaluado.

REFERENCIAS

1. Pascual-Pascual SI, García-Romero M. Posibilidades de tratamiento en la atrofia espinal infantil. *Rev Neurol* 2017; 64(Supl 3): S19-S24.
2. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: Molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Hum Genet* 2009;125:29–39.
3. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *NeuroClin*. 2015 November ; 33(4): 831–846.
4. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther* 2017; Sep;24(9):529-533. doi: 10.1038/gt.2017.52. Epub 2017 Jul 23.

5. Feldkötter, M. et al. (2002) Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 70, 358–368.
6. Calucho M, Bernal S, Alfás L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, Aller E, Fernández RM, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Cuscó I, Fuentes-Prior P, Tizzano EF. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018 Mar;28(3):208-215.
7. Pearn JH. The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type I). A total population survey in North-East England. *Journal of medical genetics.* 1973;10(3):260-5.
8. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(1):27-32.
9. FundAME. Qué es la Atrofia Muscular Espinal. (<http://www.fundame.net/sobre-ame/que-es-la-ame.html>).
10. Tizzano E. Atrofia Muscular Espinal Infantil. *Protocdiagnterpediatr* 2010; 1:125-30.
11. Ogino S and Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 4(1), 15–29 (2004).
12. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(12):1015-23.
13. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends in Molecular Medicine* 2013; 19(1): 40 – 50.
14. Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, Desguerre I, Flurin V, Grebille AG, Guerrot AM, Journel H, Morin G, Plessis G, Renolleau S, Roume J, Simon-Bouy B, Touraine R, Willems M, Frébourg T, Verspyck E, Saugier-Verber P. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *J Neuromuscul Dis.* 2016 Nov 29;3(4):487-495. PubMed PMID: 2791133.
15. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997 Feb 27;146(1):67-72. PubMed PMID: 9077498.
16. Evrysdi® European Public Assessment Report. En: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf
17. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 1995;52:518–23.
18. Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmüller H, Blick S, Baasner A, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet* 2006;119:422–8.
19. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012;11:443-52.
20. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007; 22:1027-49.
21. Finkel RK, Mercuri E, Group ESWS. Revisiting the consensus on standards of care in SMA. *Neuromuscul Disord* 2017;Naarden, The Netherlands 19-21 February 2016.
22. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscular Disorders.* 2017 May;27(5):428–38.
23. Spinraza®. Ficha técnica en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_es.pdf
24. Evrysdi®. Ficha técnica en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_en.pdf25. Agencia Europea de Medicamentos. Orphan Maintenance Assessment report. Evrysdi (risdiplam). Treatment of Spinal Muscular Atrophy. Marzo 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/evrysdi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
26. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al.; FIREFISH Working Group. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med.* 2021;385(5):427-435. doi: 10.1056/NEJMoa2102047
27. Kolb SJ et al. Natural History of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *Ann Neurol.* 2017 December ; 82(6): 883–891.
28. Base de datos de ensayos clínicos del U.S. National Institutes of Health. A study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 spinal muscular atrophy (SMA) participants (SUNFISH). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02908685. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685>
29. Protocolo del estudio SUNFISH. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/85/NCT02908685/Prot_000.pdf
30. Plan de análisis estadístico del estudio SUNFISH. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/85/NCT02908685/SAP_001.pdf
31. Trundell D, Le Scouiller S, Gorni K, Seabrook T, Vuillerot C; SMA MFM Study Group. Validity and reliability of the 32-Item Motor Function Measure in 2- to 5-year-olds with Neuromuscular Disorders and 2- to 25-year-

olds with Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Ther.* 2020;9:575-84.

32. Datos internos de SISTAME pendientes de publicación.

33. Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. En: <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-issues-final-report-on-sma/>

34. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. Identifier NCT03032172. A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy (Jewelfish). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03032172?term=JEWELFISH+AND+RISDIPLAM&cond=Spinal+Muscular+Atrophy&draw=2&rank=1>

35. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. Identifier NCT03779334. A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (Rainbowfish). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334?term=RAINBOWFISH+and+RISDIPLAM&cond=Spinal+Muscular+Atrophy&draw=2&rank=1>

36. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersén (Spinraza) en atrofia muscular espinal. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>

37. BIFIMED: [Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos](#)

38. Informe de Posicionamiento Terapéutico de onasemnogén abeparvec (Zolgensma) en atrofia muscular espinal (aún no publicado).

39. Gusset N, Stalens C, Stumpe E, Klouvi L, Mejat A, Ouillade MC, de Lemus M. Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(5):419-430. doi: 10.1016/j.nmd.2021.01.012.

40. Poirier A, Weetall M, Heinig K et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect* 2018;e00447 <https://doi.org/10.1002/prp2.447>

41. Clinical Review Food and Drug Administration. Risdiplam [Internet]. Disponible en: https://www.google.es/url?esrc=s&q=&rc=j&sa=U&url=https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213535Orig1s000MedR.pdf&ved=2ahUKEwj30-SUm730AhXHxoUKHUz0DnQQFnoECAkQAg&usq=AOvVaw3R6i0zNUKZJDtRY_4-uNQs

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

María Josep Cabañas Poy. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Raras (no oncológicas) y Terapias Avanzadas. Subnodo de Enfermedades Raras no Oncológicas.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Neurología Pediátrica, la Asociación Española de Pediatría, la Asociación Española de Genética Humana, la Sociedad Española de Rehabilitación Infantil, la Fundación Atrofia Muscular Espinal (FundAME), el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.



ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales de risdiplam comparadas con nusinersén y onasemnogén abeparvovec.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS			
NOMBRE	EVRYSDI® risdiplam	SPINRAZA® nusinersén	ZOLGENSMA® onasemnogén abeparvovec
Presentación	0,75 mg/ml, 60 mg, polvo para solución oral	12 mg solución inyectable Vía intratecal	2 × 10 ¹³ genomas vectoriales/ml. Solución para perfusión iv
Posología	Dosificación por edad y peso. A partir de los 2 años de edad y peso superior a 20 kg: 5 mg/día	12 mg (5 ml) por administración. 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63. Posteriormente, una dosis de mantenimiento/4 meses.	Dosis única
Indicación aprobada en FT	Pacientes con AME ligada al cromosoma 5q con edad de 2 meses o superior y con diagnóstico de AME tipo 1, AME tipo 2, AME tipo 3 o con copias del gen SMN2 entre 1 y 4.	Tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q. (La financiación excluye a los pacientes tipos 0, 1A y 4).	Pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o Pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.
Efectos adversos	Infecciones Trastornos gastrointestinales Trastornos del sistema nervioso	Pirexia Infección TRS Distrés respiratorio Insuficiencia respiratoria Riesgos relacionados con la punción lumbar	AST y ALT >3xLSN Bilirrubina total >1,5xLSN Bajo recuento plaquetario Aumento CK-MB Troponina-I >0,05 Anticuerpos anti AAV9
Utilización de recursos	Dispensación hospitalaria	Puede precisar ingreso y anestesia general	Administración hospitalaria
Conveniencia	Vía oral	Vía intratecal	Vía intravenosa
Otras características diferenciales	Distribución sistémica, además de en SNC	Registro en SISTAME	Terapia génica Registro en Valtermed

Tabla 2. Resultados de eficacia de la parte 2 del ECA FIREFISH (24,41):

Variable	Risdiplam (N=41)	Historia natural/Valor de referencia	p-value
Variable principal			
Proporción de pacientes que permanecen sentados sin apoyo al menos 5 segundos (BSID-III) (IC90%)	12/41 29,3% (17,8%, 43,1%)	5%	<0,0001
Variabes secundarias			
Función motora e hitos de desarrollo			
Proporción de pacientes que alcanzan una puntuación en la escala CHOP-INTEND \geq 40 (IC90%)	23/41 56,1% (42,1%, 69,4%)	0/16 ^a	<0,0001
Proporción de pacientes que logran un incremento de al menos 4 puntos su puntuación CHOP-INTEND (IC90%)	37/41 90,2% (79,1%, 96,6%)	0/16 ^a	<0,0001
Proporción de respondedores de hitos motores según la escala HINE-2 (IC90%)	32/41 78,0% (64,8%, 88,0%)	0/24 ^b	<0,0001
Proporción de pacientes capaces de aguantar su peso o permanecer de pie con apoyo según la escala HINE-2 (IC90%)	9/ 41 22,0% (12,0%, 35,2%) [2=de pie con apoyo; 7= aguantan su peso]	0/24 ^b	
Proporción de pacientes capaces flexionar las rodillas en bipedestación según HINE-2 en el mes 12 (IC90%)	1/41 2,4% (0,1%, 11,1%)	0/24 ^b	
Supervivencia y supervivencia libre ventilación			
Proporción de pacientes vivos in ventilación permanente (IC90%)	35/41 85,4% (73,4%, 92,2%)	6/16 ^a	<0,0001
Proporción de pacientes vivos a los 12 meses (IC90%)	38/41 92,7% (82,2%, 97,1%)	8/16 ^a	0,0005
Nutrición			
Proporción de pacientes con capacidad para alimentarse por vía oral a los 12 meses (IC90%)	34/41 82,9% (70,3%, 91,7%)	No disponible	
Variabes exploratorias			
Número de hospitalizaciones por paciente/año a los 12 meses (IC90%)	1,30 (1,02, 1,65)	No disponible	
Proporción de pacientes sin hospitalizaciones a los 12 meses (IC90%)	20/41 48,8% (35,1%, 62,6%)	No disponible	
Proporción de pacientes con capacidad de deglución a los 12 meses (IC90%)	36/41 87,8% (76,1%, 95,1%)	No disponible	
^a Kolb et al, 2017 (NeuroNEXT SMA Infant Biomarker Study)			
^b De Sanctis et al 2016			

Tabla 3: Resultados de eficacia de la parte 2 del ECA SUNFISH (24,41):

VARIABLES	Risdiplam (n=120)	Placebo (n=60)	p
Variable Principal			
Cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la puntuación de la escala MFM32 [#]	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)	p = 0,0156
	Diferencia vs placebo: media (IC 95%) 1,55 (0,30 - 2,81);		
VARIABLES SECUNDARIAS			
Pacientes con cambio en la escala MFM32 \geq 3 puntos desde el inicio hasta el mes 12 [% (IC 95%)]	38,3% (28,9 - 47,6)	23,7% (12,0 - 35,4)	p = 0,0469 (0,0469) valor ajustado (sin ajustar) ^{&}
	OR: 2,35 (IC 95%: 1,01 - 5,44)		
Cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la puntuación de la escala RULM [□]	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, - 0,87)	p = 0,0469 (0,0028) valor ajustado (sin ajustar) ^{&}
	Diferencia vs placebo: media (IC 95%) 1,59 (0,55 - 2,62)		
Cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la puntuación de la escala HFMSE [□] media (DE)	0,95 (0,33)	0,37 (0,46)	p = 0,3015 (0,3902) valor sin ajustar (ajustado)
	Diferencia vs placebo: 0,58 (-0,53, 1,69)		
Cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la puntuación de la capacidad vital forzada	-5,16% (1,40%)	-3,11% (1,94%)	p = 0,3804 (0,3902) valor ajustado (sin ajustar)
	Diferencia vs placebo: -2,05%		
Cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la escala de impresión clínica global de cambio (CGI-C)	47,5%	40,0%	p = 0,3544 (0,3902) valor no ajustado (ajustado)
	Diferencia vs placebo: 1,38		
Cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la escala de independencia de la AME informada por el paciente (solo en \geq 12 años)	n= 43 1,04 (0,65)	n= 23 -0,40 (0,86)	p = 0,1778 valor sin ajustar
	Diferencia vs placebo: media (IC 95%) 1,45 (-0,68, 3,57)		
Cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la escala de independencia de la AME informada por el cuidador	1,65 (0,50)	-0,91 (0,67)	p = 0,0022 (0,3902) valor sin ajustar (ajustado)
	Diferencia vs placebo: media (IC 95%) 2,55 (0,93, 4,17)		
[#] se excluyeron del análisis 6 pacientes (grupo experimental n = 115; grupo control con placebo n = 59).			
^{&} el valor p ajustado se obtuvo para variables incluidas en el análisis jerárquico y se derivó en base a todos los valores p de las variables en el orden de jerarquía hasta la variable evaluada.			
[□] se excluyeron del análisis 3 pacientes (grupo experimental n = 119; grupo control con placebo n = 58).			

Tabla 4. Descripción de costes.

MEDICAMENTO	EVRYSDI (risdiplam)	SPINRAZA (nusinersén)	ZOLGENSMA (onasemnogén abeparvovec)
COSTE UNITARIO	138,08 €/mg ⁽¹⁾	70.000 €/12 mg ⁽³⁾	1.945.000 € (dosis única) ⁽⁴⁾
POSOLOGÍA	5 mg/día (≥ 20 kg) ⁽²⁾	6 dosis el primer año 3 dosis/año los años sucesivos	Dosis única 2 x 10 ¹³ genomas vectoriales/mL dosis única
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Oral	Intratecal	Intravenosa
COSTE/AÑO	251.996 €	420.000 € (primer año) 210.000 € (a partir del 2º año)	1.945.000 €
COSTE 5 AÑOS DE TRATAMIENTO	≈1.260.000 €	1.260.000 €	1.945.000 €
<p>(1) Precio de adquisición calculado en base a la equiparación del coste de tratamiento de risdiplam (a dosis máxima) a 5 años con nusinersén.</p> <p>(2) La pauta posológica varía en función del peso y edad del paciente (ver tabla 2). En este análisis se ha considerado la máxima dosis (5 mg/día) correspondiente a pacientes ≥ 20 kg.</p> <p>(3) Precio acordado en la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos de la sesión 209 de 3 de febrero de 2021. https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Acuerdos_CIPM_209_3_febrero_2021_web.pdf</p> <p>(4) Precio acordado en la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos de la sesión 211 de 7 de abril de 2021 https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_2112_web.pdf</p>			

Tabla 5. Relación de costes y dosificación de risdiplam.

Evrysdi 0,75 mg/ml, 60 mg, polvo para solución oral	Niño 5 Kg < 2 años	Niño 10 Kg < 2 años	Niño 10 Kg > 2 años	Niño 15 Kg > 2 años	Niño 20 Kg
PVL	8.285 € 138,08 €/mg	8.285 € 138,08 €/mg	8.285 € 138,08 €/mg	8.285 € 138,08 €/mg	8.285 € 138,08 €/mg
Posología	Dosis diaria: 0,2 mg/kg entre 2 meses y 2 años 0,25 mg/kg para ≥ 2 años (<20kg) Dosis fija 5 mg ≥ 20 kg)	Dosis diaria: 0,2 mg/kg entre 2 meses y 2 años 0,25 mg/kg para ≥ 2 años (<20 kg) Dosis fija 5 mg ≥ 20 kg)	Dosis diaria: 0,2 mg/kg entre 2 meses y 2 años 0,25 mg/kg para ≥ 2 años (<20 kg) Dosis fija 5 mg ≥ 20 kg)	Dosis diaria: 0,2 mg/kg entre 2 meses y 2 años 0,25 mg/kg para ≥ 2 años (<20 kg) Dosis fija 5 mg ≥ 20 kg)	Dosis diaria: 0,2 mg/kg entre 2 meses y 2 años 0,25 mg/kg para ≥ 2 años (<20 kg) Dosis fija 5 mg ≥ 20 kg
Dosis diaria	1 mg	2 mg	2,5 mg	3,75 mg	5 mg
Coste /día	138,08 €	276,16 €	345,2 €	517,8 €	690,4 €
Coste de tratamiento anual	50.399 €	100.798 €	125.998 €	189.997 €	251.996 €

Tabla 6. Impacto presupuestario para el caso base.

Escenario actual	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Total 5 años
Nusinersén	420.000 € x 34 = 14.280.000 €	210.000 x 34 = 7.140.000 €	210.000 x 34 = 7.140.000 €	210.000 x 34 = 7.140.000 €	210.000 x 34 = 7.140.000 €	42.840.000 €
Risdiplam	-	-	-	-	-	-
Escenario potencial	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Total 5 años
Nusinersén	-	-	-	-	-	-
Risdiplam	251.996 x 34 = 8.567.864 €	251.996 x 34 = 8.567.864 €	251.996 x 34 = 8.567.864 €	251.996 x 34 = 8.567.864 €	251.996 x 34 = 8.567.864 €	42.839.420 €

Tabla 7. Impacto presupuestario para el escenario 1.

Escenario actual	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Año 6	Año 7	Total 7 años
Nusinersén	14.280.000 €	7.140.000 €	7.140.000 €	7.140.000 €	7.140.000 €	7.140.000 €	7.140.000 €	57.120.000 €
Risdiplam	-	-	-	-	-	-	-	-
Escenario potencial	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Año 6	Año 7	Total 7 años
Nusinersén	-	-	-	-	-	-	-	-
Risdiplam	8.567.864 €	8.567.864 €	8.567.864 €	8.567.864 €	8.567.864 €	8.567.864 €	8.567.864 €	59.975.048 €

Tabla 8. Impacto presupuestario para el escenario 2.

Escenario actual	Año 1	Total 5 años	Total 7 años
Onasemnogén abeparvovec	1.945.000 € x 34 = 66.130.000 €	66.130.000 €	66.130.000 €
Risdiplam	-	-	-
Escenario potencial	Año 1	Total 5 años	Total 7 años
Onasemnogén abeparvovec	-	-	-
Risdiplam	8.567.864 €	42.839.420 €	59.975.048 €

Tabla 9. Impacto presupuestario para el escenario 3.

Escenario actual	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Total 5 años
Nusinersén	85.336 € x 34 = 2.901.424 €	42.710 € x 34 = 1.452.140 €	42.710 € x 34 = 1.452.140 €	42.710 € x 34 = 1.452.140 €	42.710 € x 34 = 1.452.140 €	8.709.984 €
Risdiplam	-	-	-	-	-	-
Escenario potencial	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Total 5 años
Nusinersén	-	-	-	-	-	-
Risdiplam	251.996 x 34 = 8.567.864 €	251.996 x 34 = 8.567.864 €	251.996 x 34 = 8.567.864 €	251.996 x 34 = 8.567.864 €	251.996 x 34 = 8.567.864 €	42.839.420 €