



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal

IPT, 5/2018. V1

Fecha de publicación: 2 de marzo de 2018[†]

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad autosómica recesiva producida por degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular que ocasionan debilidad y atrofia muscular progresiva de predominio proximal y de amplio espectro de gravedad. La causa más frecuente es debida a la alteración del gen *SMN1* (Survival Motor Neuron 1), localizado en la región cromosómica 5q13, que codifica para la proteína SMN. El 95-98% de los pacientes presentan 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 gravedad de la enfermedad, de forma que los pacientes con mayor número de copias presentan una forma menos grave de la enfermedad al resultar en una mayor cantidad de proteína normal (3-5).

Aunque la AME es una enfermedad rara, representa la causa genética más frecuente de mortalidad infantil (6, 7). Afecta a ambos sexos por igual, con una incidencia aproximada de 1/10000 nacidos vivos, y una frecuencia de portadores entre 1/40 a 1/60. (6).

La AME se clasifica clínicamente en cuatro grandes grupos, en función de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución (1, 2, 4, 8-11): Los diferentes fenotipos se correlacionan con el número de copias del gen *SMN2* pero no de una forma exacta:

- Tipo I o Forma infantil (50-60% de casos): Se manifiesta durante los primeros seis meses de vida. Los pacientes suelen tener 2 (a veces 3) copias del gen *SMN2*. Los niños 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. 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 I se divide a su vez en tipo IA, IB y IC en función del tiempo de aparición de los síntomas que en general se correlaciona con el número de copias de *SMN2*. La forma muy grave congénita (Tipo IA o Tipo 0), puede manifestarse con artrogriposis, cardiopatía y trastornos vasculares que evoluciona a la muerte en pocas semanas y en la que los pacientes cuentan con sólo 1 copia del gen *SMN2* (12,13).

- Tipo II o Forma intermedia (30%): Los síntomas aparecen entre los 6 y los 18 meses. Los pacientes tienen 3 copias del gen *SMN2* en más del 80% de los casos. Los niños consiguen la sedestación pasiva, pero no llegan a deambular. Las complicaciones respiratorias y la escoliosis son los problemas más importantes en esta forma de la enfermedad. La expectativa de vida de estos pacientes es variable [dos tercios de pacientes con AME tipo II pueden llegar a adultos de 25 años (14)] y esto ha mejorado en los últimos años gracias a medidas proactivas y mejor manejo de las complicaciones como la rehabilitación, cirugía para la escoliosis y la ventilación mecánica no invasiva.
- Tipo III (10-20%): Los síntomas suelen manifestarse a partir de los 18 meses, 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*. Los pacientes de este grupo que manifiestan más precozmente la enfermedad (antes de los 3 años) pierden luego la capacidad de bipedestación y deambulación y están confinados más precozmente a silla de ruedas (tipo IIIa) mientras que los del grupo que comienza más allá de los 3 años (tipo IIIb) pueden mantener la deambulación por más tiempo incluso décadas (15).
- Tipo IV o Forma adulta (1-5%): Aparece en la segunda o tercera década de la vida, los pacientes tienen capacidad de caminar sin ayuda y en general presentan una afectación clínica, menos grave. Suelen tener 4 o más copias del gen *SMN2* (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. Para ello será necesaria la participación de clínicos con experiencia en el manejo de esta enfermedad.

No existe ninguna terapéutica específica para esta enfermedad. 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 ortesis, 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 I (17-19). Sin embargo, esto no parece que haya significado una ganancia en el desarrollo motor (20).

Aún a pesar de la optimización y estandarización de los cuidados 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 (18-19).

NUSINERSEN (SPINRAZA®)

Nusinersen (Spinraza) está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q.

Se presenta en una solución inyectable de 12 mg/5 ml para administración intratecal (mediante punción lumbar). Se administra una inyección en bolo durante 1-3 minutos. La dosis recomendada es de 12 mg por administración. Después de recibir cuatro dosis de carga (separadas catorce días las tres primeras y 35 días después la cuarta), la dosis de mantenimiento se administra cada cuatro meses.

A la hora de administrarlo, debe evacuarse previamente un volumen de LCR equivalente al que se va a administrar, utilizando una técnica aséptica y valorando la necesidad de sedación (21). También se puede valorar el uso de técnicas de imagen para guiar la administración intratecal, especialmente en los pacientes más jóvenes y en los pacientes con escoliosis.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 14 de noviembre de 2017.

Farmacología

Nusinersen es un oligonucleótido antisentido (OAS) con 18 nucleótidos unidos a un esqueleto 2'-O-(2-metoxietilo) fosforotioato que bloquea la región del intron 7 que aloja un inhibidor del proceso de corte y ensamblaje intrónico e incrementa la proporción de inclusión del exon 7 en los transcritos del mRNA del SMN2, lo que resulta en una proteína SMN completa funcional. No se ha observado correlación entre la concentración de nusinersen y la concentración de proteína SMN en LCR (21,22).

Eficacia

La eficacia de nusinersen en el tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal está sustentada en los resultados de dos ensayos pivotaes Fase III (Estudio CS3B en pacientes con AME sintomática Tipo I y Estudio CS4 en pacientes con AME sintomática Tipo II y III), así como en estudios de soporte de Fase II en pacientes pre-sintomáticos.

Pacientes con AME tipo I

Estudio pivotal CS3B (Estudio ENDEAR)

Este estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado en proporción 2:1 y doble ciego evaluó la eficacia y seguridad de nusinersen 12 mg, comparado con un procedimiento simulado de control (una punción superficial con una aguja sin ninguna inyección o inserción profunda de la aguja). La aleatorización se estratificó en función de la duración de la enfermedad (edad en el momento de la selección de los pacientes- edad en el momento de la aparición de los síntomas): ≤ 12 semanas vs. >12 semanas. Nusinersen se administró en dosis fija de 12 mg (salvo en menores de 2 años, dosis variable según la edad del paciente el día de la administración) por vía intratecal. La pauta de administración consistió en 4 dosis de carga los días 1, 15, 29 y 64 seguido de dosis de mantenimiento cada 4 meses. La duración total del estudio ha sido de 14 meses (1 mes de selección de los pacientes, 10 meses de tratamiento y 3 meses de seguimiento). A lo largo del ensayo hubo un total de seis administraciones: días 1, 15, 29, 64, 183 y 302.

Se incluyeron pacientes menores de 7 meses de edad que hubieran presentado síntomas antes de los 6 meses de vida, con el diagnóstico genético de AME 5q y 2 copias del gen SMN2. Se excluyeron pacientes con hipoxemia o con infección activa a pesar del tratamiento o con infección activa no tratada y los que presentaron signos de la enfermedad al nacer o durante la primera semana de vida. Se aleatorizaron un total de 122 pacientes y 121 recibieron tratamiento (80 en nusinersen y 41 en control). Un total de 89 pacientes (74%) completaron el estudio (81% sujetos del grupo de nusinersen y 59% del grupo control).

Se incluyeron 54 (45%) varones y 67 (55%) mujeres. La edad de los pacientes reclutados osciló entre 30 y 262 días (mediana 175 días) y la duración mediana de la enfermedad fue de 13,1 semanas, con una duración de 12 semanas o menos en el 43% de los pacientes y mayor de 12 semanas en el 57%. Los pacientes del grupo nusinersen tenían una edad de inicio de síntomas menor que los del control (mediana de 6,5 semanas vs. 8 semanas), precisaban más soporte ventilatorio (26% vs. 15%) y habían presentado mayor frecuencia de sintomatología (respiración paradójica 89% vs. 66%; neumonía o síntomas respiratorios 35% vs. 22%; dificultades en la alimentación o deglución 51% vs. 29%), excepto en el retraso del desarrollo motor (89% en el grupo de nusinersen vs. 95% en el grupo control). No se incluyó ningún paciente en ventilación permanente al inicio del ensayo. Ambos grupos eran similares respecto a la duración de la enfermedad, con el 43% de los pacientes con una enfermedad inferior o igual a 12 semanas de duración en el grupo de nusinersen vs. 44% en el grupo control (mediana 13.1 semanas) y al número de copias del gen SMN2 (98% de los pacientes con 2 copias en ambos grupos). El tiempo de soporte ventilatorio osciló entre 1 y 20 horas (mediana 8 horas) en el grupo nusinersen y de 1 a 12 horas

(mediana 7 horas) en el control. Respecto a la valoración de la función motora mediante el test CHOP INTEND, la puntuación total en el grupo nusinersen oscilaba entre 8,5 y 48,5 (mediana 27,50), y entre 10,5 y 50,5 (mediana, 28,50) en el grupo control y según el CMAP (Compound Muscle Action Potential), la amplitud cubital osciló entre 0,00 y 0,80 mV (mediana 0,20 mV) en el grupo de nusinersen y entre 0,10 y 0,60 mV (mediana 0,20 mV) en el grupo control. La amplitud peroneal fue de 0,00 a 1,50 mV (mediana 0,30 mV) en el grupo tratado con nusinersen y de 0,00 a 1,30 mV (mediana 0,205 mV) en el grupo control.

Las valoraciones fueron llevadas a cabo en el período de selección, el día 64 predosis, el día 183 predosis, el día 302 predosis y el día 394. En este estudio se definieron dos variables principales:

- La función motora se midió como porcentaje de respondedores según la escala Hammersmith Infant Neurological Examination [HINE] (Sección 2). Se evaluaron 7 de las 8 categorías de adquisiciones motoras: control de la cabeza, pataleo, rodamiento (rolling), sedestación, gateo, bipedestación y deambulación, con 2-4 hitos en cada categoría. Se definió respondedor aquel que consiguió un aumento ≥ 2 puntos en la categoría de la capacidad de dar patadas o alcanzó la máxima puntuación en esa categoría (tocarse los dedos de los pies), o un aumento ≥ 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, y entre las 7 categorías se observaron más categorías de hitos motores con mejoría que con empeoramiento.
- Tiempo hasta fallecimiento o ventilación permanente (≥ 16 horas/día ventilación durante >21 días en ausencia de episodio agudo reversible o traqueostomía).

Entre las variables secundarias, son destacables:

- Supervivencia global.
- Porcentaje de sujetos que no requieren ventilación permanente.
- Porcentaje de respondedores en la valoración de la función motora, según el test Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CHOP INTEND. Se trata de una escala validada que valora la actividad motora en pacientes con AME sintomático mediante 16 ítems, puntuados entre 0 y 4, por tanto, con un máximo de 64 puntos (función óptima). La consideración de respondedor implica un aumento de al menos 4 puntos respecto a la valoración basal.
- Proporción de respondedores en la CMAP (Compound Muscle Action Potential), prueba que mide el grado de inervación. Se definió respuesta como el incremento de la amplitud peroneal mayor o igual a 1 mV comparado con la medida basal.

Durante el estudio se realizó un análisis intermedio planificado cuando alrededor de 80 pacientes habían sido evaluados en la visita del día 183 (fecha de corte 15 de junio de 2016). En este análisis sólo se analizó la proporción de pacientes respondedores en los hitos motores. En el grupo de 51 paciente tratados con nusinersen 21 (41%) fueron considerados respondedores, y en el grupo de 27 pacientes del procedimiento simulado ninguno ($p < 0,0001$).

Para el análisis final (16 de diciembre de 2016), de los 80 pacientes aleatorizados al grupo de nusinersen y de los 41 al grupo control, 73 y 37, respectivamente, conformaron los grupos de eficacia (pacientes con visita los días 183, 302 ó 394 y una diferencia mínima de 190 días, 183 más 7 días ventana, entre la primera dosis y la fecha de corte para el análisis final). Al inicio del ensayo los pacientes habían adquirido pocos o ningún hito motor. El 81% de los sujetos era incapaz de sostener la cabeza, el 73% no pataleaba, el 95% no rodaba, y el 97% no podía sentarse. Ninguno era capaz de gatear, estar de pie o caminar. Al final del estudio, entre los pacientes que recibieron nusinersen ($n=73$), 16 sujetos (22%) consiguieron el control de la cabeza, 6 (8%)

alcanzaron la sedestación independiente y uno (1%) logró ponerse de pie con apoyo; ningún paciente en el grupo control (n=37) obtuvo estos logros. A continuación se presentan los resultados disponibles tras el análisis final, las variables de función motora fueron evaluadas en los grupos de eficacia (n=110) y las variables de tiempo transcurrido hasta el evento en población ITT (n=121) (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de eficacia del análisis final ensayo CS3B.

Variables	Nusinersen	Placebo	HR o diferencia, p
Tiempo hasta la muerte o ventilación permanente (mediana en semanas, IC 95%)	NA (36,3 -NA)	22,6 (13,6 - 31,3)	HR = 0,53 (0,31 - 0,89) p = 0,0046
Subgrupo con duración de la enfermedad < mediana (mediana en semanas, IC 95%)	NA (NA - NA)	25,4 (13,1 - 40,3)	HR = 0,24 (0,10 - 0,57) p = 0,0003
Subgrupo con duración de la enfermedad > mediana (mediana en semanas, IC 95%)	27,4 (12,0 - NA)	19,0 (11,3 - 27,1)	HR = 0,84 (0,43 - 1,67) p = 0,3953
Supervivencia global (mediana en semanas, IC 95%)	NA (NA, NA)	NA (23,1 - NA)	HR = 0,38 (0,17 - 0,77) p = 0,0041
Tiempo hasta ventilación permanente (mediana en semanas, IC 95%)	NA (40,3 - NA)	NA (22,6 - NA)	HR = 0,66 (0,32 - 1,37) p = 0,1329
Pacientes que murieron o necesitaron ventilación permanente, n/N (%)	31/80 (39)	28/41 (68)	HR= 0,53 (0,32-0,89) p=0,0046
Respondedores de hitos motores (sección 2 HINE), %	37/73 (51)	0 (0)	50,58 (31,81 - 66,48) p<0,0001
Respondedores según test CHOP INTEND, n (%)	52/73 (71)	1/37 (3)	68,53 (51,27 - 81,99) p<0,0001
Respondedores CMAP, %	36	5	30,21 (10,35 - 48,09) p = 0,0004

Análisis de sensibilidad en la función motora:

En un primer análisis en el que se utilizó otra definición más estricta de respondedor de hitos motores, consistente en requerir al menos un aumento de 2 puntos en la puntuación total para ser calificado como respondedor, la tasa de respondedores fue 37% en el grupo de nusinersen vs. 0%, en el grupo control (p< 0,0001). En un segundo análisis, considerando que el respondedor debía conseguir un aumento ≥ 2 puntos (o alcanzar la puntuación máxima) en la capacidad para dar patadas, o un aumento ≥ 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar y siempre que, la puntuación total aumentara en, al menos, un punto, la tasa de respondedores fue 43% en el grupo de nusinersen vs. 0% en el grupo control (p< 0,0001).

Además, también se evaluaron como variables terciarias:

- Acontecimientos Respiratorios Graves: Se observó una tendencia a una menor tasa anualizada de eventos respiratorios graves en el grupo que recibía tratamiento con nusinersen con respecto al grupo control en el análisis intermedio (2.836 vs. 3.065) y en el análisis final (2.570 vs. 4.031).

- Número de Horas de Soporte Ventilatorio: En el análisis intermedio el porcentaje de tiempo en ventilación fue inferior en el grupo tratado con nusinersen que en el control (mediana 27,1% vs. 43,0%). El análisis final mostró una tendencia a una menor proporción de tiempo requerido de apoyo ventilatorio en el grupo de nusinersen.
- Hospitalizaciones: Los pacientes tratados con nusinersen mostraron menores índices de hospitalizaciones y proporción de tiempo en el hospital (análisis intermedio: medianas 8,86% vs. 13,87%).

Estudio complementario CS3A

Es un estudio Fase II, abierto, sin grupo control en el que se incluyeron 21 pacientes con AME tipo I, de los cuales 20 recibieron tratamiento con nusinersen. De ellos, 4 pacientes recibieron 6 mg en las dosis de carga y 12 mg en las de mantenimiento, y 16 pacientes recibieron 12 mg en las dos dosis (21).

Se incluyeron 12 (60%) varones y 8 (40%) mujeres. La edad de los pacientes varió entre 36 y 210 días (mediana 155 días). La mayoría de los pacientes, 16/20 (80%), presentaron los síntomas antes de las 12 semanas de edad. El 85% de los sujetos (17/20) tenían 2 copias del gen SMN2; 2 sujetos tenían 3 copias; y 1 sujeto falleció antes de su determinación.

En los últimos datos disponibles (Enero de 2016) 15/20 (75%) sujetos estaban vivos y continuaban en el estudio después de dos años (Visita Día 694). De ellos, 7 tenían más de 30 meses de edad, 2 por encima de 36 meses. Cuatro habían fallecido por causas relacionadas con la enfermedad y un paciente se había retirado voluntariamente del estudio.

De los 20 pacientes, 13 (65%) cumplieron con la condición definida en el protocolo de adquirir nuevos hitos motores: 9 sujetos (45%) lograron el control de la cabeza, 8 (40%) la capacidad de sentarse independientemente, 5 sujetos (25%) consiguieron estar de pie con o sin apoyo y 2 pacientes (10%) pudieron caminar con ayuda. Se observó asimismo mejoría de la escala CHOP INTEND y de la media de la amplitud de los potenciales motores (CMAP) de los nervios cubital y peroneo.

Se observaron mejores respuestas (inicio más precoz y mayor magnitud) en aquéllos que recibieron la dosis de carga de 12 mg respecto a los que recibieron 6 mg.

Pacientes presintomáticos (Estudio SM201; NURTURE)

El estudio SM201 (en marcha) es un estudio Fase II, multicéntrico, abierto, sin grupo control para evaluar la eficacia y seguridad de nusinersen en pacientes con AME y sin síntomas. Se incluyeron pacientes con edad inferior a las 6 semanas con diagnóstico genético de 5qAME, 2 o 3 copias del gen SMN2, CMAP ≥ 1 mV, y ausencia de signos o síntomas de AME.

En el momento del análisis (Junio 2016) se habían incluido 17 sujetos (65% varones y 35% mujeres) y habían recibido al menos una dosis de nusinersen. Todos continuaban en el estudio. La mediana de edad con la administración de la primera dosis era de 19 días (de 8 a 42 días), el 71% (12/17) tenía 2 copias del gen SMN2 y 29% (5/17) tenían 3 copias.

Los últimos resultados disponibles de 18 sujetos indicaban que ningún paciente había fallecido o necesitaba asistencia ventilatoria permanente (ventilación invasiva o no invasiva ≥ 6 horas/día de forma continua durante ≥ 7 días consecutivos o traqueostomía). En los resultados preliminares la mayoría de los sujetos habían alcanzado la máxima puntuación de la escala HINE en las categorías de control de cabeza (13/18 sujetos), pataleo (13/18 sujetos), y sedestación (10/18 sujetos). Además 12 de los 18 sujetos podían sentarse de manera independiente, 3 podían ponerse de pie y 2 habían alcanzado la marcha autónoma. En 16/18 se obtuvo una mejora mantenida de la escala CHOP INTEND (7 de ellos habían obtenido la puntuación más alta posible).

Pacientes con AME tipo II-III

Estudio pivotal CS4 (Estudio CHERISH)

Es un estudio Fase III, aleatorizado, doble ciego, comparado con procedimiento simulado de control para evaluar la eficacia y seguridad de nusinersen en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 12 años con AME de inicio tardío (edad de inicio >6 meses). Los sujetos se aleatorizaron siguiendo una relación 2:1 y se estratificó por la edad de los pacientes al inicio del estudio (<6 años vs. ≥6 años). La duración de la participación de los sujetos en el estudio fue de 16 meses. Tras un período de selección de los pacientes (28 días) recibieron tratamiento durante 9 meses (nusinersen 12 mg en dosis fija por vía intratecal con 3 dosis de carga, seguidas de dosis de mantenimiento cada 6 meses o procedimiento de control) con un período de seguimiento post-tratamiento de 6 meses.

La variable principal se definió como el cambio en la puntuación obtenida con la escala Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFME) score a los 15 meses respecto al valor basal.

Se evaluaron como variables secundarias otras variables motoras relacionadas: porcentaje de pacientes que consiguen un incremento de al menos 3 puntos respecto al valor basal en la puntuación en el HFME a los 15 meses, cambios en la función del miembro superior a los 15 meses, proporción de sujetos que alcanzan nuevos hitos motores a los 15 meses, y proporción de pacientes que adquieren la bipedestación o la deambulación a los 15 meses.

Se incluyeron 126 pacientes (84 tratados con nusinersen y 42 con el procedimiento control). La mediana de edad en el momento de la selección de los pacientes fue de 3 años, y la mediana de edad cuando aparecieron los síntomas y signos clínicos de AME fue de 11 meses. Un 88% de los pacientes tenía 3 copias del gen SMN2, un 8% dos copias, un 2% 4 copias, y un 2% tenía un número de copias desconocido. Las características basales de la enfermedad fueron similares entre los dos grupos de comparación, a excepción de la proporción de pacientes que en algún momento habían conseguido ponerse de pie sin ayuda (13% en el grupo de nusinersen y 29% en el grupo control), o andar con ayuda (24% en el grupo nusinersen y 33% en el grupo control).

Los principales criterios de inclusión fueron: diagnóstico genético de 5q AME, comienzo de los signos y síntomas a partir de los 6 meses de edad, ser capaz de sentarse de forma independiente, pero no de andar, tener un HMFSE score ≥10 puntos y ≤54 y una expectativa de vida superior a 2 años.

Como principales criterios de exclusión destacan: insuficiencia respiratoria (definida por necesidad médica de ventilación invasiva o no invasiva durante más de 6 horas en 24h), necesidad médica de sonda de alimentación gástrica, contracturas o escoliosis graves, haber sido hospitalizado en los dos meses previos al Screening, infección activa no tratada o inadecuadamente tratada, historia de enfermedad cerebral o espinal que pueda interferir en los procedimientos de punción lumbar, derivación implantada para drenaje del LCR o un catéter en SNC implantado, historia de meningitis bacteriana.

Se llevó a cabo un análisis intermedio planificado cuando todos los pacientes hubiesen sido valorados el mes 6 y, al menos, 39 pacientes hubiesen sido valorados el mes 15. En la fecha de dicho análisis (agosto de 2016) un total de 126 pacientes habían recibido al menos una dosis de nusinersen (n=84) o del procedimiento simulado (n=42) (Tabla 2). Todas las variables, salvo la consecución de nuevos hitos motores (evaluada sólo en los pacientes que alcanzaron el mes 15), fueron analizadas según ITT. Los datos de HMFSE postbasales de los pacientes que no habían realizado la visita del mes 15 se imputaron utilizando el método de imputación múltiple.

Tabla 2. Resultados de eficacia del análisis intermedio y final ensayo CS4

Variables	Análisis intermedio			Análisis final		
	Nusinersen (n = 84)	Control (n = 42)	Diferencia	Nusinersen (n = 84)	Control (n = 42)	Diferencia
Cambio respecto al valor basal en la puntuación HFME a los 15 meses	4,0 (2,9 - 5,1)	-1,9 (-3,8 - 0)	5,9 <i>p</i> =0,0000002	3,9	-1	4,9 (3,1 - 6,7) <i>p</i> =0,0000001
% pacientes que consiguen un incremento de al menos 3 puntos respecto al valor basal en el HFME	57,3	20,5	36,8	56,8	26,3	30,5
Cambio respecto al valor basal en el Módulo de Miembros Superiores a los 15 meses	3,7	0,3	3,4	4,2	0,5	3,7 (2,3 - 5,0) <i>p</i> =0,0000001
% de pacientes que consiguen un nuevo hito motor a los 15 meses*	17,1	10,5	6,6	19,7	5,9	13,8 (-6,6 - 34,2) <i>p</i> =0,0811
% de pacientes que permanecen de pie solos a los 15 meses	1,5 (0,04 - 8,2)	2,9 (0,07 - 15,3)	-1,4 (-21,8 - 19,3) <i>p</i> >0,9999	1,5 (0,04 - 8,2)	0(0 - 10,3)	1,5 (-19,1 - 22,1) <i>p</i> >0,9999
*Grupo de nusinersen n = 66; grupo control simulado n = 34						

La ganancia fue mayor y más precoz entre los sujetos menores de 6 años y aquéllos que presentaban menor duración de la enfermedad. En los mayores o los que tenían una enfermedad más larga se apreciaba una estabilización o la mejoría de la función motora ocurría más tarde.

Seguridad

Durante el desarrollo clínico, un total de 260 sujetos con forma infantil, forma infantil tardía y pre-sintomáticos recibieron nusinersen.

- Un total de 100 sujetos con la forma infantil sintomática (tipo 1) se trataron con nusinersen en los estudios CS3B y CS3A.
- Un total de 56 pacientes con la forma tardía (tipo 2 y 3).
- Un total de 17 pacientes con la forma presintomática.

Con respecto al tiempo de exposición, se han estudiado 154 niños por un período superior a un año.

Globalmente, los acontecimientos adversos más frecuentes (>5%), correspondieron a acontecimientos relacionados con la propia enfermedad o con la edad de los pacientes (infecciones respiratorias y enfermedades respiratorias) o con la propia punción lumbar (cefalea, síndrome postpunción lumbar, y vómitos). No se produjeron complicaciones infecciosas graves relacionadas con la punción lumbar (por ejemplo, meningitis), aunque sí se comunicaron casos de hemorragias intratecales.

Se produjeron 29 muertes entre los pacientes con SMA Tipo I, y ninguna entre los que presentaban las formas II y III o presintomática.

Los pacientes con formas presintomáticas experimentaron menos acontecimientos adversos comparados con los pacientes

sintomáticos. Sin embargo, en el estudio NURTURE que incluyó a los pacientes con ausencia de síntomas se observó en los pacientes tratados un aumento del recuento de eosinófilos (n=14), que posteriormente se normalizó en algunos (n=7).

La incidencia de anticuerpos frente al medicamento fue baja (alrededor de un 5%), y el desarrollo de estos anticuerpos no tuvo efecto en la respuesta clínica, ni los acontecimientos adversos, ni la farmacocinética del medicamento.

Por otra parte, deben tenerse presente los riesgos comunicados con otros oligonucleótidos antisentido, en particular los relacionados con las alteraciones de la coagulación y trombocitopenia (se recomienda realizar un recuento de plaquetas y estudio de la coagulación antes de iniciar el tratamiento), y la toxicidad renal (debe realizarse una determinación de proteinuria, y en caso positivo, completar la evaluación).

DISCUSIÓN

Nusinersen está destinado al tratamiento de los pacientes con Atrofia Muscular Espinal 5q. Si bien desde la asociación de pacientes FundAME se indica que en España existirían unas 1.500 familias que han tenido o tienen personas afectadas (8), y actualmente, su Registro de Pacientes de AME España incluye alrededor de 250 casos de afectados identificados en nuestro país, expertos clínicos estiman que el número de pacientes vivos oscilaría entre 300 y 350 (la mayoría de ellos tipo II). Por otro lado, los pacientes Tipos I, II y III, que son los que han sido incluidos en el desarrollo clínico, representan más del 90% de los pacientes con diagnóstico de AME (23).

Se trata de una enfermedad rara y grave, de evolución fatal y precoz, con una supervivencia que no suele superar los 2 años en la forma infantil y la edad adulta joven en la mayoría de los sujetos con AME tipo II (14,17). La gravedad de la enfermedad viene determinada por la afectación motora que conduce a debilidad muscular de miembros y tronco, el deterioro de la función pulmonar (infecciones respiratorias e insuficiencia respiratoria) y la evolución fatal en sus formas de aparición temprana (tipo I y II). Nusinersen es el primer medicamento autorizado en esta indicación.

Hay que destacar que todavía no se han llevado a cabo estudios de búsqueda de dosis con este medicamento. La dosis se determinó a partir de los datos de seguridad y farmacocinética de los estudios en animales, así como del estudio abierto CS3A. Los resultados provisionales de un estudio abierto (CS3A) en el que algunos pacientes recibieron dosis de carga de 6 mg y otros 12 mg sugerirían respuestas más favorables con la dosis más alta. Existen algunas diferencias entre la dosificación empleada en los ensayos y la aprobada en ficha técnica, ya que en el ensayo ENDEAR los pacientes menores de dos años recibieron diferentes dosis según la edad, para alcanzar la misma concentración de fármaco en LCR que alcanza una dosis fija de 12 mg en mayores de dos años, y en el ensayo CHERISH, la pauta consistió en 3 dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento cada 6 meses, mientras que la autorizada es una dosis fija de 12 mg para todos los pacientes administrada en 4 dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento cada 4 meses. Por tanto, existe cierta incertidumbre en cuanto a la dosis y pauta posológica óptima, en la aplicabilidad de ciertos resultados, y en la posibilidad de administrar una dosis variable según peso, edad del paciente o gravedad.

En relación a los resultados, el efecto sobre la función motora, variable principal de eficacia en los ensayos principales (Estudios CS3B y CS4), fue superior de forma estadísticamente significativa en los grupos tratados con nusinersen vs. los controles, en las formas estudiadas (tipo I, tipo II y III). En los pacientes con AME tipo I, la diferencia en el porcentaje de respondedores, según el análisis principal, entre nusinersen y placebo fue del 51%. Los resultados

obtenidos con el test CHOP INTEND, específico para AME tipo I sintomático, evidencian el beneficio de nusinersen vs. placebo con una diferencia en respondedores del 69%. Para esta variable, se consideró paciente respondedor aquel que al menos aumenta en 4 puntos la puntuación total respecto a su situación basal, lo que puede considerarse relevante puesto que la tasa media de declive en la puntuación del CHOP INTEND en un paciente con AME tipo I es de 1,27 puntos/año (IC 95% 0,21 - 2,33, p=0,02). Esto supone la adquisición de nuevos hitos motores (principalmente en el control de la cabeza y la sedestación), aunque en un número limitado de pacientes, que no se alcanzan con el curso habitual de la enfermedad.

Los pacientes con AME tipo II y III tratados con nusinersen experimentaron un incremento en la función motora a los 15 meses de tratamiento (cambio en la escala HFMSE +3,9 con respecto a la medida basal), comparado con el deterioro experimentado por el grupo control (cambio HFMSE-1; diferencia 4,9 (3,1 - 6,7)), que también resultó estadísticamente significativo. Se ha descrito que un paciente con AME II o III, a lo largo de 12 meses, sufre un declive en la puntuación del HFMSE de -0,56 y -0,57 puntos en pacientes ambulatorios y no ambulatorios, respectivamente, por lo que esta mejora podría considerarse de relevancia clínica.

Se ha descrito que la supervivencia de los pacientes con AME tipo I puede prolongarse mediante estrategias de cuidados de soporte más intensas frente a aquellas estrategias más conservadoras, aunque implicando soporte nutricional dependiente de una gastrostomía y ventilación no invasiva o soporte ventilatorio/traqueostomía (18,19). Con respecto a la supervivencia, valorada como variable principal y de forma combinada junto con el tiempo hasta necesidad de ventilación permanente en los pacientes con AME tipo I, nusinersen ha demostrado mejora frente al grupo control, estimándose un 47% de reducción del riesgo de fallecimiento o necesidad de ventilación permanente al cabo de un año de tratamiento. Analizando las variables de forma separada, el beneficio sigue siendo estadísticamente significativo en la supervivencia (reducción 62,8% del riesgo), aunque no así en el tiempo hasta necesidad de ventilación permanente, [HR = 0,66 (0,322 - 1,368) p = 0,1329]. Los pacientes del grupo de nusinersen precisaron menos horas de soporte ventilatorio (27,1% vs. 43%), de eventos respiratorios graves y de hospitalización que el grupo control, aunque no se dispone de comparación estadística. El impacto del tratamiento sobre la supervivencia en los pacientes con AME tipo II se desconoce dado que no se produjo ninguna muerte en los ensayos en este grupo, de duración no superior a 1 año de tratamiento. De la misma manera, no hay datos tampoco de nusinersen en la supervivencia de la población de pacientes con AME tipo III.

El hecho de que la mitad de la población con AME tipo I tratada con nusinersen no experimentara alguna mejoría de la función motora (y la derivada por ello en la función pulmonar y la supervivencia), plantearía el interés de identificar los factores determinantes de la respuesta, algo que no ha sido estudiado de manera completa.

De manera general, en los estudios de los pacientes con AME tipo I, los pacientes con enfermedad menos evolucionada y aquellos que presentaron menor gravedad obtuvieron más beneficio con respecto a los que llevaban más tiempo de evolución de la enfermedad o ésta era más grave. Este hecho también se observó en el estudio con pacientes tipo II y III, en los que la mayor ganancia (en este caso sólo para la función motora) se describió para los menores de 6 años y los pacientes con menor evolución de la enfermedad. Los datos disponibles en pacientes presintomáticos (que probablemente en su mayoría se corresponderían a una forma Tipo I), con las limitaciones que proporciona la ausencia de un brazo control, indican una evolución positiva con respecto a la historia natural de la enfermedad y sugerirían la necesidad de iniciar el tratamiento precozmente en el caso de presentar 2 o 3 copias del gen

SMN2. Por otro lado, debe tenerse en cuenta, sin embargo, que el beneficio en relación a la ganancia en funcionalidad del paciente particularmente en aquellos casos en los que la enfermedad empieza a las pocas semanas puede ser más limitado.

En los ensayos pivotaes de nusinersen no han incluido pacientes que tuviesen más de 12 años de edad, por tanto, ni se ha evaluado en pacientes con AME II y III de larga evolución ni en la forma adulta (AME tipo IV). El mecanismo de acción en estos tipos de AME es el mismo y podrían por tanto esperarse resultados positivos en estos pacientes. Sin embargo, se desconoce cuál sería la dosis más adecuada, así como el beneficio neto del tratamiento en esta población y debido a la evolución natural de la enfermedad, se considera que el resto de formas más precoces de AME, serían poblaciones más prioritarias en cuanto a la necesidad de tratamiento. Dentro de estas formas más precoces, los ensayos clínicos tampoco incluyeron pacientes de la forma congénita (AME tipo 0) (13). Se considera que debido al grado de afectación por el déficit grave de proteína el tratamiento con nusinersen no proporciona un beneficio clínicamente significativo en estos pacientes (22, 24). Los criterios de selección de los pacientes incluidos en el ensayo ENDEAR reflejan las características propias de los pacientes con AME tipo I. El estudio CHERISH incluyó pacientes principalmente con 2-3 copias de SMN2 (el 88% de los mismos tenía 3 copias y sólo el 2% tenía 4 copias).

Por otra parte, también se desconoce cuánto tiempo se mantendrá la respuesta alcanzada o si existe una atenuación del efecto a lo largo del tiempo. Particularmente, para los AME tipo I los datos más allá de un año son limitados, aunque positivos. Los estudios actualmente en marcha proporcionarán información sobre la eficacia a largo plazo. Para las formas más tardías y adultas serían necesarios estudios de más largo plazo. (25, 26) Este hecho, junto con la variabilidad clínica de la enfermedad y de su respuesta a la función motora y respiratoria observada con nusinersen, hace razonable la evaluación periódica de los pacientes tratados de acuerdo al efecto observado a título individual en estos parámetros en un período de tiempo adecuado al tipo de AME.

En este sentido, teniendo en cuenta la evolución esperada de los pacientes para cada tipo de AME, se considera que los pacientes deberían evaluarse cada 4 meses en AME tipo I y cada 8 meses en AME II-IV, empleando al menos una de las escalas validadas, como Alberta Infant Motor Scale (AIMS), HINE, CHOP INTEND, Hammersmith expandido, 6MWT, evaluación motora de los miembros superiores (*Upper Limb Module* o su versión revisada) (27, 28) y mediciones estandarizadas de función respiratoria (como los valores de espirometría a partir de los 4-5 años. También se incluyen las horas necesarias de ventilación). De esta manera se podrá hacer una valoración global de la necesidad de continuidad de tratamiento de forma anual en pacientes con AME tipo I y bianual en AME tipos II a IV de acuerdo a la respuesta clínica, recomendando la continuidad del tratamiento en los pacientes que presenten mejora en la puntuación de las escalas motoras y pruebas funcionales respiratorias con ganancia funcional y recomendando la reevaluación al año en los pacientes que presenten muy discreta mejoría en escalas motoras y pruebas funcionales respiratorias sin ganancia funcional (es decir, mejora sin relevancia clínica, que no alcance a incrementar el nivel de comunicación, por ejemplo, uso del ratón en el ordenador o cambio de asistencia respiratoria) o en pacientes sin cambios en las escalas motoras o en pruebas funcionales respiratorias. Las valoraciones clínicas deben realizarse en condiciones estables del paciente, sin enfermedades intercurrentes, de modo que reflejen la situación motora y respiratoria real del mismo.

Se considerará la discontinuidad del tratamiento en caso de deterioro en las escalas motoras y respiratorias o en caso de no mejoría para los pacientes con AME tipo II-III en base a los resultados del estudio CS4, ya que los pacientes del brazo control

podían mantenerse en el tiempo sin deterioro. En el caso en que tras la retirada del tratamiento se produzca empeoramiento de la función motora y/o respiratoria se valorará reintroducir el tratamiento teniendo en cuenta la velocidad de deterioro durante el período de tratamiento y después de la retirada del tratamiento.

Es previsible que, con independencia del tipo de AME al que correspondan, las situaciones clínicas muy avanzadas (por ejemplo, pacientes con mínima actividad funcional, hipoxemia, traqueostomía y ventilación invasiva permanente 16/ 24 horas, es decir, no debida a un episodio agudo) no sean reversibles ni incluso susceptibles de ser estabilizadas con el tratamiento, debiendo valorarse la pertinencia de instaurar el tratamiento o de retirarlo en aquellos casos de pacientes que lo estuvieran recibiendo.

Cabe resaltar que a pesar del tratamiento con nusinersen es importante seguir las recomendaciones de los cuidados estándares de la enfermedad, especialmente de la nutrición, del cuidado respiratorio y el mantenimiento del rango de movimiento de las articulaciones ya que la mejoría alcanzada depende también del buen estado del paciente.

Desde el punto de vista de la seguridad no se han comunicado efectos adversos de relevancia que sean específicos del tratamiento, representando el mayor riesgo el procedimiento de administración del medicamento (administración intratecal por punción lumbar repetida).

Debería valorarse el inicio o continuidad del tratamiento en aquellos casos que presenten dificultades para aplicar el tratamiento (por ejemplo, pacientes con fusión vertebral para el tratamiento de la escoliosis) o en los que el procedimiento de la administración del medicamento represente un riesgo grave adicional. La naturaleza del medicamento supone una incertidumbre sobre el potencial riesgo asociado a los oligonucleótidos antisentido, en especial de trombocitopenia y alteraciones de la coagulación y toxicidad renal descrito para otros compuestos. Esto exige evaluación hematológica y de la función renal antes de administrar el tratamiento y su monitorización periódica.

CONCLUSIÓN

Nusinersen es el primer medicamento que se autoriza para el tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q, una enfermedad neuromuscular grave y progresiva, que conduce a la muerte prematura en las formas más graves y con una morbilidad muy relevante en las formas que alcanzan la edad adulta. Actualmente los pacientes reciben tratamiento sintomático basado en el soporte respiratorio, nutricional y neuromuscular.

En las AME tipo I nusinersen 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 IA 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 pivotaes, que incluyen pacientes con 2-3 copias.

En las AME tipo II y III nusinersen ha demostrado un efecto positivo sobre la función motora, sin datos por el momento en mejora de la supervivencia. El beneficio fue también mayor en los pacientes con menor evolución de la enfermedad y de menor gravedad.

No hay información sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo, y por tanto una vez iniciado el tratamiento, deberá evaluarse de manera periódica para cada paciente el impacto que dicho tratamiento tenga sobre la función motora y respiratoria, así como sobre la ganancia funcional que esto implica con el fin de sopesar la continuidad del tratamiento.

En este sentido, se considera que los pacientes deberían evaluarse cada 4 meses en AME tipo I y cada 8 meses en AME II-IV, empleando al menos una de las escalas validadas, como Alberta Infant Motor Scale (AIMS), HINE, CHOP INTEND, Hammersmith expandido, 6MWT, evaluación motora de los miembros superiores (*Upper Limb Module* o su versión revisada) (27,28) y mediciones estandarizadas de función respiratoria (como los valores de espirometría a partir de los 4-5 años. También se incluyen las horas necesarias de ventilación). De esta manera se podrá hacer una valoración global de la necesidad de continuidad de tratamiento de forma anual en pacientes con AME tipo I y bianual en AME tipos II a IV de acuerdo a la respuesta clínica, recomendando la continuidad del tratamiento en los pacientes que presenten mejora en la puntuación de las escalas motoras y pruebas funcionales respiratorias con ganancia funcional y recomendando la reevaluación al año en los pacientes que presenten muy discreta mejoría en escalas motoras y pruebas funcionales respiratorias sin mejoría funcional (es decir, mejora sin relevancia clínica, que no alcance a incrementar el nivel de comunicación, por ejemplo, uso del ratón en el ordenador o cambio de asistencia respiratoria) o en pacientes sin cambios en las escalas motoras o en pruebas funcionales respiratorias. Las valoraciones clínicas deben realizarse en condiciones estables del paciente, sin enfermedades intercurrentes, de modo que reflejen la situación motora y respiratoria real del mismo.

Se considerará la discontinuidad del tratamiento en caso de deterioro en las escalas motoras y respiratorias o en caso de no mejoría para los pacientes con AME tipo II-III en base a los resultados del estudio CS4, donde los pacientes del brazo control podían mantenerse en el tiempo sin deterioro. En el caso en que tras la retirada del tratamiento se produzca empeoramiento de la función motora y/o respiratoria se valorará reintroducir el tratamiento teniendo en cuenta la velocidad de deterioro durante el período de tratamiento y después de la retirada del tratamiento.

No se dispone de datos en pacientes con AME tipo IV. El mecanismo de acción en estos pacientes es el mismo y podrían por tanto esperarse resultados positivos en estos pacientes. Sin embargo, se desconoce cuál sería el beneficio neto del tratamiento en esta población y, debido a la existencia de formas más precoces y graves de AME, se considera que estas últimas serían poblaciones más prioritarias en cuanto a la necesidad de tratamiento.

No se espera beneficio clínico en pacientes con una situación clínica muy avanzada, incluidos los pacientes con AME tipo 0 con síntomas de la enfermedad al nacer o durante la primera semana de vida, los que se encuentran en ventilación mecánica la mayor parte del tiempo y los pacientes con mínima actividad funcional.

El tratamiento debe valorarse en aquellos casos en los que su administración represente un riesgo grave añadido.

Existe cierta incertidumbre en cuanto a la dosis y pauta posológica óptima.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Nusinersen ha sido financiado en el tratamiento de pacientes diagnosticados de atrofia muscular espinal 5q, excluyéndose los tipos 0, IA y IV, de acuerdo a criterios de inicio, seguimiento y discontinuación establecidos en un protocolo fármaco-clínico y un registro de los pacientes tratados para todo el SNS.

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. *NeurolClin.* 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. Feldkotter, 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. Pearn JH. The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type 1). A totalpopulation survey in North-East England. *Journal of medical genetics.* 1973;10(3):260-5.
7. 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.
8. FundAME. Qué es la Atrofia Muscular Espinal. (<http://www.fundame.net/sobre-ame/que-es-la-ame.html>).
9. Tizzano E. Atrofia Muscular Espinal Infantil. *Protocdiagnterpediatr* 2010; 1:125-30.
10. Ogino S and Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 4(1), 15–29 (2004).
11. 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.
12. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends in Molecular Medicine* 2013; 19(1): 40 – 50.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhoodspinal muscular atrophy: controversies and challenges. *LancetNeurol*. 2012;11:443-52.
18. 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.
19. 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.
20. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone E et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders* 26 (2016) 754–759.
21. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;6736:2–11.
22. Spinraza. Ficha Técnica. En http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf.
23. Briefing document to an SMA Europe, EuropeanMedicine Agency and TREAT-NMD stakeholder workshop on SMA therapydevelopment. http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/meetings/2016/SMA_stakeholder_workshop_briefing_document_11.11.2016.pdf.
24. SpinrazaEuropean Public Assessment Report- En: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf.
25. Aartsma-Rus A. FDA Approval of Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy Makes 2016 the Year of Splice Modulating Oligonucleotides. *NucleicAcidTherapeutics* 2017; 27(2): 67-69.
26. Tizzano E, Finkel RS. Spinal muscular atrophy: a changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord* 2017. doi:doi10.1016/j.nmd.2017.05.011.
27. Sivo S, Mazzone E, Antonaci L, De Sanctis R, Fanelli L, Palermo C, Montes J, Pane M, Mercuri E. Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Neuromuscul Disord*. 2015 Mar;25(3):212-5.doi: 10.1016/j.nmd.2014.11.008. Epub 2014 Nov 22. PubMed PMID: 25500010.
28. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, Salazar R, De Sanctis R, Pasternak A, Glanzman A, Coratti G, Civitello M, Forcina N, Gee R, Duong T, Pane M, Scoto M, Pera MC, Messina S, Tennekoon G, Day JW, Darras BT, De Vivo DC, Finkel R, Muntoni F, Mercuri E. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve*. 2017 Jun;55(6):869-874. doi: 10.1002/mus.25430. Epub 2017 Feb 6. PubMed PMID: 27701745.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Navarra

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

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, el Foro de Pacientes y la Fundación Atrofia Muscular Espinal (FundAME), han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.