

# Risdiplam (Evrysdi®) en personas con atrofia muscular espinal

## Revisión Sistemática Rápida de Evidencia Versión 1. Octubre, 2023

*Centro de evidencia, investigación e innovación para  
las decisiones en salud*

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN

## Grupo Desarrollador

### Comité Metodológico

Lina Sofía Morón-Duarte  
Epidemiología. PhD.  
Centro de Evidencia, Investigación e  
Innovación para las Decisiones en Salud  
Instituto Global de Excelencia Clínica  
Presidencia de Salud e Innovación

Nancy Yomayusa G  
Medicina Interna-Nefrología. Esp.  
Instituto Global de Excelencia Clínica  
Presidencia de Salud e Innovación

### Comité Temático (En orden alfabético)

Ángelo Mauricio López  
Pediatria. Esp.  
Jefe del Departamento de Pediatría  
Centros Médicos Keralty

Dora Cilia Romero  
Epidemiología. Salud Publica. Esp.  
Gestora Nacional Enfermedades Huérfanas  
Grupo Gestión del Riesgo en Salud  
Eps Sanitas

Eugenia Espinosa  
Neuropediatría. Esp.  
Universidad Militar Nueva Granada

Fabián Ricardo Guevara  
Director Científico  
Versania Primera Infancia

Juan Javier López Rivera  
Genetista. Esp.  
Colsanitas. Laboratorio Clínico

Liliana Patricia Blanco  
Subgerente de Gestión Clínica  
Eps Sanitas

Manuel Luna  
Especialista Neuropediatría  
Magíster en Bioética  
Clínica Santa María del Lago

Olga Lucia Casas Buenas  
Coordinadora Neuropediatría. Esp.  
Clínica Colsanitas  
Colsanitas MP

## Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global de Excelencia Clínica – IGEC no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

## Declaración de independencia editorial

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

## Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

## Citar como:

Instituto Global de Excelencia Clínica, Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud, Keralty. Risdiplam (Evrysdi®) en personas con atrofia muscular espinal. Versión 1. Octubre 2023.

## Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, la evidencia aquí consolidada debe ser adaptada o ajustada conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica arriba.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global de Excelencia Clínica respalda una organización, producto o servicio específicos.

## Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Clínica – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencias, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

**Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos.** Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como

responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problemático, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

## Contenido

Resumen .....	2
Introducción .....	3
1. Objetivo .....	5
2. Pregunta .....	5
3. Descripción de la tecnología .....	5
4. Metodología .....	6
4.1. Criterios de elegibilidad .....	6
4.1.1. Fuentes de información .....	6
4.1.2. Búsqueda de información .....	6
4.1.3. Tamización, selección y extracción .....	7
4.1.4. Evaluación de calidad y nivel de evidencia .....	7
5. Resultados .....	8
5.1. Búsqueda, tamización y selección .....	8
5.2. Síntesis de la evidencia.....	8
6. Conclusiones .....	16
7. Consideraciones adicionales .....	17
8. Recomendaciones .....	19
9. Implicaciones para la implementación en la práctica clínica .....	20
10. Bibliografía .....	21
4. Anexos .....	22
Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda de estudios clínicos en Pubmed.	23
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios. ....	24
Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios clínicos no aleatorizados y aleatorizados. ....	25
Anexo 4. Características generales de la población de los estudios incluidos .....	27

## Lista de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO5

Tabla 2. Resultados de eficacia de la parte 2 del ensayo FIREFISH (9)10

Tabla 3. Resultados de eficacia de la parte 2 del ECA SUNFISH13

## **Siglas y abreviaturas**

AME	Atrofia Muscular Espinal
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ETES	Evaluación de Tecnología en Salud
GPC	Guías de Práctica Clínica
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura

## Resumen

**Introducción:** La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular grave, hereditaria y progresiva que causa atrofia muscular devastadora y complicaciones relacionadas con la enfermedad

**Objetivo:** Sintetizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Risdiplam (Evrysdi) en personas con atrofia muscular espinal.

**Metodología:** Se realizó una Revisión Sistemática Rápida de Evidencia acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica- Keralty, 2023.

**Resultados:** Se incluyeron 10 estudios clínicos, de los cuales, uno es un ECA (SUNFISH), los demás son estudios clínicos abiertos, de un solo brazo. Del total, dos estudios son considerados los pivotaes (FIREFISH; SUNFISH), de estos, seis reportan resultados en sus fases 1 y 2. La evidencia clínica muestra que risdiplam mejora la función motora en los tipos de AME 1 a 3. El 29,3% (IC 90%: 17,8 – 43,1) de las personas con AME tipo 1 que reciben risdiplam durante 12 meses consiguen mantenerse sentados de forma independiente durante 5 segundos, mejorando la función motora en relación con la historia natural de la enfermedad. El 56,1% de los pacientes tratados alcanza una puntuación  $\geq 40$  en la escala CHOP-INTEND y el 85,4% de los pacientes sobrevivió 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 ambulantes), en el que risdiplam se compara con placebo, se observa a los 12 meses una mejora 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  $\geq 3$  puntos como relevante. También existe cierta evidencia que sugiere que risdiplam puede ser eficaz para personas con AME presintomática. Pero no hay evidencia directa que compare risdiplam con la atención habitual para la AME tipo 1. Los eventos adversos más frecuentes fueron las infecciones, trastornos gastrointestinales y trastornos del sistema nervioso. Sin embargo, se desconoce la seguridad de risdiplam a largo plazo.

**Conclusiones:** La evidencia clínica muestra que risdiplam incrementa la función motora en los tipos de AME 1 a 3

**Palabras clave:** Atrofia Muscular Espinal, Revisión Sistemática Rápida, Evaluación de tecnología en Salud.

## Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida de neuronas motoras en la asta anterior de la médula espinal y la debilidad resultante. La forma más común de AME, que representa el 95% de los casos, es la AME proximal autosómica recesiva asociada con mutaciones en el gen de supervivencia de las neuronas motoras (SMN1), que resulta en una deficiencia de la proteína SMN. La proteína SMN se encuentra en todo el cuerpo y es esencial para la función de los nervios que controlan los músculos y el movimiento. Sin ésta, las células nerviosas no pueden funcionar correctamente, lo que provoca debilidad muscular con el tiempo. Dependiendo del tipo de AME, la fuerza física de un individuo y su capacidad para caminar, comer o respirar pueden disminuir o perderse significativamente(1).

La incidencia de AME se ha estimado en 1 de cada 6000 a 11000, con una frecuencia de portadores de mutaciones en SMN1 del 2 al 3% (1 de cada 40) en la población general(2,3). Extrapolando la frecuencia de portadores en la población general, se debe esperar una mayor incidencia de nacidos vivos con AME, una hipótesis es que los fetos que poseen 0 copias de SMN1+SMN2 no se desarrollan como se observa en otras especies con este genotipo(4).

La AME se clasifica clínicamente en cuatro fenotipos en base a la edad de inicio de la enfermedad y función motora lograda, estos han sido clasificados históricamente como Tipos 0 a 4; sin embargo, las clasificaciones de AME están cambiando debido a los programas de detección neonatal y al uso presintomático de terapias de restauración del SMN(5):

La AME tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) es el tipo más severo y común, que representa aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados de AME. Se sub-clasifican como AME 1A a las formas severas de presentación en el periodo neonatal, AME 1B a la forma clásica de inicio antes de los 6 meses y AME 1C a aquellos pacientes que logran sostener la cabeza a pesar de no lograr la sedestación. En estos casos los bebés no adquieren la capacidad de sentarse sin apoyo y, si no se proporciona ninguna intervención, generalmente no sobreviven más allá de los dos años.

La AME tipo 2 se caracteriza por un inicio de los síntomas entre 7 y 18 meses de edad. Los pacientes logran sentarse sin soporte y algunos de ellos pueden adquirir bipedestación, pero no adquieren la capacidad de caminar de forma independiente. Los reflejos tendinosos profundos están ausentes y son frecuentes los temblores finos de las extremidades superiores. Las contracturas articulares y la cifoescoliosis son muy frecuentes.

La AME tipo 3 (enfermedad de Kugelberg-Welander). Los pacientes suelen adquirir todas las fases del desarrollo motor importantes, así como la marcha independiente. Sin embargo, durante la infancia desarrolla debilidad muscular proximal. Algunos

pueden necesitar asistencia en silla de ruedas en infancia, mientras que otros pueden continuar caminando.

La AME tipo 4 son pacientes con inicio en la edad adulta (> 18 años) y curso leve. Este grupo incluye pacientes que pueden caminar en la edad adulta. No presentan problemas respiratorios ni nutricionales.

El tratamiento de la AME depende de la gravedad de la enfermedad y se fundamenta en el soporte respiratorio y nutricional, así como en la terapia física, ocupacional y de rehabilitación. En cuanto a los medicamentos disponibles se encuentra el Nusinersén, que 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, está indicado para la atrofia muscular espinal (AME), tipo 5q. Se administra cada 4 meses por vía intratecal, tras 4 dosis de carga iniciales a los 0, 14, 28 y 63 días. Por su lado, el 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, indicado para Bebés con AME Tipo I y AME presintomático. El tercer medicamento, es el rsdipam, que va dirigido a aumentar la cantidad de proteína SMN producida por el gen SMN2, 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, su administración es por vía oral. Recientemente Apitegromab es un anticuerpo monoclonal en investigación, totalmente humano, que se une específicamente a las proformas de miostatina, pro-miostatina y miostatina latente, inhibiendo así la activación de miostatina, que podría constituirse como potencial tratamiento para la AME(6).

## 1. Objetivo

Sintetizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Risdiplam (Evrysdi) en personas con AME.

## 2. Pregunta

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Risdiplam (Evrysdi) en personas pacientes con AME?

A continuación, en la *Tabla 1*, se describe la pregunta de investigación de acuerdo a los componentes propuesto en la estructura PICO.

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO

<b>Población</b>	Personas con atrofia muscular espinal (AME)
<b>Intervención</b>	Risdiplam (Evrysdi)
<b>Comparador(es)</b>	Placebo o tratamiento estándar
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Eficacia</b></p> <p>Función motora</p> <p>Función respiratoria</p> <p>Función bulbar (capacidad de tragar y hablar, necesidad de apoyo nutricional no oral)</p> <p>Calidad de vida relacionada con la salud</p> <p>Mortalidad</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Eventos adversos</p>

Fuente: Elaboración propia

## 3. Descripción de la tecnología

Risdiplam es un modificador de empalme pre-ARNm de supervivencia de la neurona motora 2 (SMN2) diseñado para tratar la AME causada por mutaciones en el cromosoma 5q que conducen a una deficiencia de la proteína SMN. La deficiencia funcional de la proteína SMN es el mecanismo fisiopatológico de todos los tipos de AME. Risdiplam corrige el empalme de SMN2 para cambiar el equilibrio de la exclusión del exón 7 a la inclusión del exón 7 en la transcripción del ARNm, lo que lleva a una mayor producción de proteína SMN funcional y estable. Por lo tanto, risdiplam trata la AME aumentando y manteniendo los niveles funcionales de proteína SMN (7).

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. 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.

Risdiplam se encuentra aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), en 2020(8) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), en 2021(7). El medicamento también recibió la designación de medicamento huérfano, que proporciona incentivos para ayudar y fomentar el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras. A la solicitud se le otorgó un Vale de Revisión Prioritaria de Enfermedades Pediátricas Raras(8).

## 4. Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica- Keralty, 2023.

### 4.1. Criterios de elegibilidad

#### 4.1.1. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida estudios clínicos con o sin aleatorización. La búsqueda se realizó en pubmed (**Anexo 1**).

#### 4.1.2. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 5 de octubre de 2023, de documentos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Población: personas con AME
- ✓ Intervención: Risdiplam (Evrysdi)
- ✓ Comparación: Placebo o tratamiento estándar
- ✓ Tipos de estudios: Estudios clínicos con o sin aleatorización
- ✓ Idioma: sin restricción.
- ✓ Tiempo: sin restricción
- ✓ Formato de publicación: reportes completos.

La búsqueda incluyó los siguientes términos "risdiplam" and "spinal muscular atrophy" OR "spinal muscular atrophy type 1" OR "spinal muscular atrophy type 2" OR "spinal muscular atrophy type 3" OR "sma", presentes en el título o el resumen de los estudios clínicos. La sintaxis de búsqueda utilizada se puede encontrar en el

**Anexo 1.** La búsqueda no se restringió en tiempo ni idioma. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2.**

### 4.1.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de los estudios, para esto la revisora verificó que cada documento cumpliera los criterios de elegibilidad. Los hallazgos de la evidencia disponible fueron resumidos de forma narrativa y a partir de tablas.

### 4.1.4. Evaluación de calidad y nivel de evidencia

Los estudios clínicos no aleatorizados, fueron evaluados en su calidad metodológica con el instrumento "Riesgo Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions" ROBINS-I (9) (**Anexo 3**). Para la evaluación del sesgo de riesgo para el ECA, se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad de los estudios incluidos(10) (**Anexo 3**). La evaluación fue realizada por una sola evaluadora.

La metodología del ensayo abierto FIREFISH (Baranello et al. en 2021(11), Darras et al en 2021(12), Masson et al en 2022(13)) presenta algunas limitaciones importantes, que lo clasifican con alto riesgo de sesgo, por ejemplo, el número de pacientes tratados es pequeño (esto es debido a que es una enfermedad de baja frecuencia), adicionalmente, no contó con un grupo control concomitante, por tanto, la comparación se realizó 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 tales como las 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. 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.

Los estudios de Kwon et al en 2022(14), Chiriboga et al, en 2023(15), y Ñungo Garzón et al, en 2023(9), presentaron alto riesgo de sesgo debido a sesgo de confusión y de selección.

En cuanto al ECA SUNFISH (Mercuri et al, en 2022(16), Mercuri et al, en 2022(17), Oskoui et al, en 2023 (18)), presenta un alto riesgo de sesgo en el dominio de sesgo de selección dado a que existen diferencias en las características basales entre los

grupos comparados. Por otra parte, luego de 12 meses de seguimiento, se abrió el ciego y el grupo placebo paso a recibir risdiplam. Por lo tanto, al romperse el enmascaramiento y que el grupo placebo pase a recibir risdiplam no es posible comparar los resultados obtenidos con un grupo control, además de que existe el riesgo de que se brinden cuidados adicionales por parte de los investigadores a todos los pacientes dado que ahora todos reciben la tecnología evaluada. Además, estos resultados (a 24 meses de seguimiento) corresponden a una fase de extensión del estudio, no controlado por placebo, cuyos resultados presentados son únicamente descriptivos y de carácter exploratorios. Asimismo, existe riesgo de sesgo de desgaste relacionado al manejo de resultados incompletos. El análisis excluyó a aquellos participantes que no disponían de datos. Adicionalmente, hubo sesgo de notificación selectiva de los resultados dado que el análisis de eficacia se realizó por protocolo y no por intención a tratar como había sido planeado inicialmente por los investigadores. En Otras fuentes de sesgo, se clasificó como alto riesgo de sesgo debido a que el estudio fue patrocinado por la compañía que produce el medicamento, esto representa un conflicto de interés por lo cual existe un mayor riesgo de reportar resultados favorables para las tecnologías de interés.

## 5. Resultados

### 5.1. Búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia en el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**. Se identificaron 11 documentos, de los cuales se incluyeron 10 para este resumen de evidencia. Cinco estudios se identificaron a partir de la búsqueda realizada en pubmed y seis a través de la revisión de las referencias de los estudios incluidos inicialmente.

### 5.2. Síntesis de la evidencia

Se incluyeron 10 estudios clínicos, de los cuales, uno es un ECA (SUNFISH), los demás son estudios clínicos abiertos, de un solo brazo. Del total, dos estudios son considerados los pivotaes (FIREFISH; SUNFISH), de estos, seis reportan resultados en sus partes 1 y 2. Estos estudios serán descritos brevemente en este apartado.

El resumen de las características generales de la población de los estudios incluidos se encuentra en el **Anexo 4**.

Baranello et al. en 2021(11), publicaron un estudio clínico abierto FIREFISH-1, NCT02913482 dividido en dos partes, fase 2-3, de risdiplam en bebés de 1 a 7 meses de edad que tenían AME tipo 1, que se caracteriza porque el bebé no alcanza la capacidad de sentarse sin apoyo. Los desenlaces primarios fueron la seguridad, la farmacocinética, la farmacodinamia (incluida la concentración de proteínas SMN en sangre) y la selección de la dosis de risdiplam para la parte 2 del estudio. Los resultados exploratorios incluyeron la capacidad de sentarse sin apoyo durante al

menos 5 segundos. Se inscribieron un total de 21 bebés. Cuatro lactantes estaban en una cohorte de dosis baja y fueron tratados con una dosis final de risdiplam 0,08 mg/Kg/día en el mes 12, y 17 estaban en una cohorte de dosis alta y fueron tratados con una dosis final 0,2 mg/Kg/día en el mes 12. La mediana basal de las concentraciones de proteína SMN en sangre fue de 1,31 ng/ml en la cohorte de dosis baja y de 2,54 ng/ml en la cohorte de dosis alta; a los 12 meses, los valores medios aumentaron a 3,05 ng/ml (baja) y 5,66 ng/ml (alta), respectivamente, lo que representó una mediana de 3,0 veces y 1,9 veces los valores basales en las cohortes de dosis baja y dosis alta, respectivamente. Los eventos adversos graves incluyeron neumonía, infección del tracto respiratorio e insuficiencia respiratoria aguda. Al momento de esta publicación, 4 bebés habían muerto por complicaciones respiratorias. Siete bebés en la cohorte de dosis alta y ningún bebé en la cohorte de dosis baja pudieron sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos. Se seleccionó la dosis más alta de risdiplam (0,2 mg por kilogramo por día) para la segunda parte del estudio.

Darras et al en 2021(12), publicaron los resultado de la parte 2 del ensayo clínico abierto FIREFISH-2, NCT02913482, del mismo estudio descrito anteriormente (*donde se determinó la dosis que se utilizaría en la parte 2*), en la que se evaluó la eficacia y la seguridad del risdiplam diario en comparación con ningún tratamiento en los controles históricos. El desenlace principal fue la capacidad de sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos después de 12 meses de tratamiento. Los desenlaces secundarios clave fueron una puntuación de 40 o más en la Prueba de Trastornos Neuromusculares Infantiles del Hospital Infantil de Filadelfia (CHOP-INTEND; rango, de 0 a 64, con puntuaciones más altas que indican una mejor función motora), un aumento de al menos 4 puntos desde el inicio en la puntuación CHOP-INTEND, una respuesta motora a los hitos medidos por la Sección 2 del Examen Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE-2), y supervivencia sin ventilación permanente. Para los desenlaces secundarios, se realizaron comparaciones con el límite superior de intervalos de confianza del 90% para los datos de historia natural de 40 lactantes con AME tipo 1. Un total de 41 bebés fueron inscritos. Después de 12 meses de tratamiento, 12 bebés (29%) fueron capaces de sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos, un hito que no se alcanzó en este trastorno. Los porcentajes de bebés en los que se cumplieron los principales desenlaces secundarios, en comparación con el límite superior de los intervalos de confianza de los controles históricos, fueron del 56% en comparación con el 17% para una puntuación CHOP-INTEND de 40 o más, del 90% en comparación con el 17% para un aumento de al menos 4 puntos desde el inicio en la puntuación CHOP-INTEND, del 78% en comparación con el 12% para una respuesta de hitos motores HINE-2 y del 85% en comparación con el 42% para la supervivencia sin ventilación permanente ( $p < 0.001$  en todas las comparaciones). Los eventos adversos graves más comunes fueron neumonía, bronquiolitis, hipotonía e insuficiencia respiratoria. En este estudio en bebés con SMA tipo 1, el risdiplam resultó en porcentajes más altos de bebés que alcanzaron hitos motores y que mostraron mejoras en la función motora en comparación con los porcentajes observados en cohortes históricas.

Masson et al en 2022(13) publicaron los resultados del ensayo clínico abierto FIREFISH-2, NCT02913482, hasta un seguimiento de 24 meses de tratamiento de los pacientes que ingresaron en la parte 2 del estudio. Risdiplam se administró por vía oral una vez al día a dosis de 0,2 mg/kg para lactantes entre los 5 meses y 2 años de edad; Una vez que el lactante cumplía 2 años de edad, la dosis se aumentaba a 0,25 mg/kg. Los lactantes menores de 5 meses comenzaron con 0,04 mg/kg (lactantes entre 1 mes y 3 meses de edad) o 0,08 mg/kg (lactantes entre 3 y 5 meses de edad), y esta dosis inicial se ajustó a 0,2 mg/kg una vez que se dispuso de datos farmacocinéticos para cada lactante. Los desenlaces primarios y secundarios evaluados en el mes 12 han sido informados previamente(12). Para el mes 24, se evaluaron los desenlaces sobre la capacidad de sentarse sin apoyo durante al menos 30 segundos, estar de pie y caminar solo, según lo evaluado por la subescala motora gruesa de tercera edición de las Escalas de Bayley de Desarrollo del Bebé y del Niño Pequeño. Estos tres criterios de valoración se compararon con un criterio de rendimiento del 5% que se definió en función de la historia natural de la atrofia muscular espinal tipo 1; los resultados se consideraron estadísticamente significativos si el límite inferior del IC bilateral del 90% estaba por encima del umbral del 5%. Después de 24 meses de tratamiento, 93% (38/41) de los lactantes seguían en curso en el estudio y 44% (18/41; IC del 90%: 31 a 58) lactantes fueron capaces de sentarse sin apoyo durante al menos 30 segundos ( $p < 0,0001$  en comparación con el criterio de rendimiento derivado de la historia natural de los lactantes no tratados con atrofia muscular espinal tipo 1). Ningún lactante podía mantenerse solo (0; IC del 90%: 0 a 7) o caminar solo (0; IC del 90%: 0 a 7) después de 24 meses de tratamiento. El evento adverso notificado con mayor frecuencia fue la infección del tracto respiratorio superior, en 22 lactantes (54%); Los eventos adversos graves más comunes fueron neumonía en 16 lactantes (39%) y dificultad respiratoria en tres lactantes (7%).

Tabla 2. Resultados de eficacia de la parte 2 del ensayo FIREFISH (12)

Desenlaces	Risdiplam	Historia natural/valor de referencia	P valor
<b>Desenlace principal</b>			
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
<b>Desenlaces secundarios</b>			
<b>Función motora e hitos de desarrollo</b>			
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 <sup>a</sup>	<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 <sup>a</sup>	<0,0001
Proporción de respondedores de hitos motores según la escala HINE-2 (IC90%)	32/41 78,0% (64,8%, 88,0%)	0/24 <sup>b</sup>	<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	0/24 <sup>b</sup>	

	con apoyo; 7= aguantan su peso]		
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 <sup>b</sup>	
<b>Supervivencia y supervivencia libre ventilación</b>			
Proporción de pacientes vivos sin ventilación permanente ( IC90%)	35/41 85,4% (73,4%, 92,2%)	6/16 <sup>a</sup>	<0,0001
Proporción de pacientes vivos a los 12 meses (IC90%)	38/41 92,7% (82,2%, 97,1%)	8/16 <sup>a</sup>	0,0005
<b>Nutrición</b>			
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	
<b>Desenlaces exploratorios</b>			
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	
<p>a. Kolb et al, 2017(19)</p> <p>b. De Sanctis et al, 2016 (20)</p>			

Kwon et al en 2022(14), publicaron un ensayo clínico, NCT04256265, a través de un programa de acceso ampliado (PAE) risdiplam de EE.UU. para proporcionar a las personas con AME tipo 1 o 2 que no tenían opciones de tratamiento satisfactorias antes de la disponibilidad comercial risdiplam. El programa fue diseñado para recopilar datos de seguridad durante el tratamiento con risdiplam. Se inscribieron pacientes de 23 sitios no preseleccionados en 17 estados y se trataron con risdiplam por vía oral una vez al día. Los pacientes elegibles tenían un diagnóstico de AME autosómica recesiva tipo 5 o 1 2q, tenían una edad de  $\geq 2$  meses en el momento de la inscripción y no eran elegibles para los tratamientos disponibles y aprobados para la AME o no podían continuar el tratamiento debido a una afección médica, falta o pérdida de eficacia o a la pandemia de COVID-19. En total, se inscribieron 155 pacientes con AME tipo 1 (n=73; 47,1%) o 2 (n=82; 52,9%) y 149 pacientes (96,1%) completaron el PAE (definido como la obtención de acceso a risdiplam comercial, si así se desea). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,8 meses (rango, 0,3 a 9,2 meses). La mediana de edad de los pacientes fue de 11 años (intervalo, 0 a 50 años) y la mayoría de los pacientes (n=121; 78%) fueron tratados previamente con una terapia modificadora de la enfermedad. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron diarrea (n = 10; 6,5%), pirexia (n=7; 4,5%) e infección del tracto respiratorio superior (n=5; 3,2%). El evento adverso grave notificado con mayor frecuencia fue la neumonía (n=3; 1,9%). No se reportaron muertes. En el PAE, el perfil de seguridad de risdiplam fue similar al reportado en los ensayos clínicos pivotaes de risdiplam. Estos datos de seguridad proporcionan un apoyo adicional para el uso de risdiplam en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con AME.

Mercuri et al, en 2022(16), publicaron los resultados de un estudio clínico controlado aleatorizado (ECA) SUNFISH-1, doble ciego, en la parte 1 del estudio, el objetivo fue la búsqueda de dosis realizado en 51 personas con 2 a 25 años de edad con SMA de tipo 2 y 3, asignadas al azar (2:1) a risdiplam o placebo en niveles de dosis ascendentes durante un período mínimo de 12 semanas, seguido de un tratamiento durante 24 meses. La selección de la dosis para ser usada en la parte 2 (SUNFISH-2) se basó en datos de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica. También se midió la eficacia exploratoria. No hubo diferencias en los hallazgos de seguridad para todos los niveles de dosis evaluados. Se observó un aumento dependiente de la dosis en la proteína SMN en sangre; se obtuvo un aumento mediano de dos veces dentro de las 4 semanas de inicio del tratamiento en el nivel de dosis más alto. El aumento en la proteína SMN se mantuvo durante 24 meses de tratamiento. La eficacia exploratoria mostró mejoría o estabilización en la función motora. La dosis crucial seleccionada para ser usada en la parte 2 fue de 5 mg para pacientes con un peso corporal  $\geq 20$  kg o 0.25 mg/kg para pacientes con un peso corporal  $< 20$  kg.

Mercuri et al, en 2022(17), publicaron los resultados del ECA fase 3, doble ciego, de la parte 2 del estudio (SUNFISH-2). Se reclutaron pacientes de 2 a 25 años con atrofia muscular espinal de tipo 2 o tipo 3 autosómica recesiva del cromosoma 5q confirmada. Los pacientes fueron reclutados en 42 hospitales de 14 países de Europa, América del Norte, América del Sur y Asia. Los participantes eran elegibles si no podían caminar, podían sentarse de forma independiente y tenían una puntuación de al menos 2 en el elemento de entrada A del Módulo de Miembros Superiores Revisado. Los pacientes se estratificaron por edad y se asignaron al azar (2:1) para recibir risdiplam oral diariamente, a una dosis de 5.00 mg (para personas que pesaban  $\geq 20$  kg) o 0.25 mg/kg (para personas que pesaban  $< 20$  kg), o placebo oral diariamente (que coincidía en color y sabor con el risdiplam). La aleatorización se realizó mediante una aleatorización de bloques permutados con un sistema informatizado gestionado por un tercero. Los pacientes, los investigadores y todas las personas en contacto directo con los pacientes desconocían la asignación del tratamiento. El desenlace principal fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de la Medida de la Función Motora de 32 ítems (MFM32) a los 12 meses. Se incluyeron en el análisis de eficacia primaria a todas las personas asignadas al azar al risdiplam o al placebo que no cumplieron con los criterios de elementos faltantes predefinidos para su exclusión. Se incluyeron en el análisis de seguridad a las personas que recibieron al menos una dosis de risdiplam o placebo. Se asignaron al azar 180 pacientes para recibir risdiplam (n=120) o placebo (n=60). Para el análisis del desenlace principal, se incluyeron 115 pacientes del grupo de risdiplam y 59 pacientes del grupo de placebo. A los 12 meses, el cambio medio de los cuadrados mínimos desde el inicio en la MFM32 fue de 1.36 (IC del 95% 0.61 a 2.11) en el grupo de risdiplam y -0.19 (IC del 95% -1.22 a 0.84) en el grupo de placebo, con una diferencia de tratamiento de 1.55 (IC del 95% 0.30 a 2.81,  $p=0.016$ ) a favor de risdiplam. Se incluyeron 120 pacientes que recibieron risdiplam y 60 que recibieron placebo en los análisis de seguridad. Los eventos adversos que se informaron en al menos un 5% más de los pacientes que recibieron risdiplam en comparación con los que recibieron placebo fueron fiebre (21%, 25/120 risdiplam vs. 17%, 10/60 placebo), diarrea (17%, 20/120 risdiplam vs. 8% 5/60 placebo), erupción cutánea (17%, 20/120 risdiplam vs. 2%, 1/60 placebo), úlceras

bucales (7%, 8/120 risdiplam vs. 0, 0/60 placebo), infección del tracto urinario (7%, 8/129 risdiplam vs. 0, 0/60 placebo) y artralgias (5%, 6/120 vs. 0, 0/60 placebo). La incidencia de eventos adversos graves fue similar entre los grupos de tratamiento (20%, 24/120 risdiplam; 18%, 11/60 placebo), con la excepción de la neumonía (8%, 9/120 risdiplam; 2%, 1/60 placebo). De acuerdo a estos resultados risdiplam resultó en una mejora significativa en la función motora en comparación con el placebo en pacientes de 2 a 25 años con atrofia muscular espinal de tipo 2 o tipo 3 no ambulante. Nuestros análisis exploratorios por subgrupos mostraron que la función motora mejoró en general en personas más jóvenes y se estabilizó en personas mayores, lo que requiere confirmación en estudios posteriores.

Oskoui et al, en 2023 (18), publicaron los resultados de eficacia y seguridad a los 24 meses del ECA SUNFISH-2. Los desenlaces exploratorios a los 24 meses incluyeron el cambio desde el inicio en el MFM32 y la seguridad. Los resultados derivados del MFM se contrastaron con un comparador externo. A los 24 meses de tratamiento con risdiplam, el 32% de los pacientes mostraron mejoría (un cambio de  $\geq 3$ ) desde el inicio en la puntuación total del MFM32; el 58% mostró estabilización (un cambio de  $\geq 0$ ). En contraste con un comparador externo, se observó una diferencia de tratamiento de 3.12 (IC del 95% 1.67 a 4.57) a favor de risdiplam en las puntuaciones derivadas del MFM. En general, las mejoras en la función motora a los 12 meses se mantuvieron o mejoraron a los 24 meses. En los pacientes que inicialmente recibieron placebo, el MFM32 se mantuvo estable en comparación con el inicio (0.31; IC del 95% -0.65 a 1.28) después de 12 meses de tratamiento con risdiplam; el 16% de los pacientes mejoraron su puntuación y el 59% mostraron estabilización. El perfil de seguridad después de 24 meses fue consistente con lo observado después de 12 meses. Risdiplam durante 24 meses resultó en una mayor mejora o estabilización en la función motora, confirmando el beneficio del tratamiento a más largo plazo.

Tabla 3. Resultados de eficacia de la parte 2 del ECA SUNFISH

Desenlaces	Risdiplam	Placebo	P valor
Cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la puntuación de la escala MFM32 <sup>a</sup>	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)	p = 0,0156
	Diferencia vs placebo: media 1,55 (IC 95% 0,30 a 2,81)		
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** (p=0,0469)
	OR: 2,35 (IC 95%: 1,01 a 5,44)		
Cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la puntuación de la escala RULM <sup>c</sup>	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, - 0,87)	p = 0,0469** (p=0,0028)
	Diferencia vs placebo: media 1,59 (IC 95% 0,55 - 2,62)		
Cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la puntuación de la escala HFMSE <sup>c</sup> media (DE)	0,95 (0,33)	0,37 (0,46)	p = 0,3015 (p=0,3902)*
	Diferencia vs placebo: 0,58 (-0,53, 1,69)		
Cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la	5,16% (1,40%)	-3,11% (1,94%)	p = 0,3804 (p=0,3902)*

puntuación de la capacidad vital forzada	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 (p=0,3902)*
	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 ≥12 años)	n= 43 1,04 (0,65)	n= 23 -0,40 (0,86)	p = 0,1778 valor sin ajustar
	Diferencia vs placebo: media 1,45 (IC 95% -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 (p=0,3902)*
	Diferencia vs placebo: media 2,55 (IC 95%: 0,93, 4,17)		
<p>1) se excluyeron del análisis 6 pacientes (grupo experimental n = 115; grupo control con placebo n = 59)</p> <p>2) se excluyeron del análisis 3 pacientes (grupo experimental n = 119; grupo control con placebo n = 58)</p> <p>*Valor ajustado</p> <p>** 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.</p>			

Chiriboga et al, en 2023(15), publicaron los resultados de **un análisis interino** de un estudio clínico (JEWELFISH, NCT03032172) que evaluó la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de risdiplam a un año de tratamiento, en pacientes pediátricos y adultos con tipos 1-3 de AME previamente tratados. Los pacientes previamente se habían inscrito en el estudio MOONFISH (NCT02240355) con el modificador de la eliminación RG7800 o fueron tratados con olesoxime, nusinersen u onasemnogene abeparvovec. En total, se inscribieron 174 pacientes del estudio MOONFISH (n = 13), olesoxime (n = 71 pacientes), nusinersen (n = 76), onasemnogene abeparvovec (n = 14). La mayoría de los pacientes (78%) tenían tres copias de SMN2. La edad mediana y el peso de los pacientes al momento de la inscripción fueron de 14.0 años (1 a 60 años) y 39.1 kg (9.2 a 108.9 kg), respectivamente. Aproximadamente el 63% de los pacientes de 2 a 60 años tenían una puntuación total basal de menos de 10 en la Escala Funcional Motora Hammersmith Expandida y el 83% tenía escoliosis. El evento adverso más común (EA) fue la infección del tracto respiratorio superior y la fiebre (30 pacientes cada uno; 17%). La neumonía (cuatro pacientes; 2%) fue el evento adverso grave más reportado. Las tasas de eventos adversos y evento adverso grave por cada 100 pacientes-años fueron más bajas en el segundo período de 6 meses en comparación con el primero. Se observó un aumento en la proteína SMN en la sangre después del tratamiento con risdiplam y fue comparable en todas las edades y cuartiles de peso corporal.

Ñungo Garzón et al, en 2023(9), publicaron los resultados de un estudio clínico que describe la experiencia con el uso de risdiplam en una serie de pacientes no ambulantes de tipo 2 mayores de 16 años a través del programa de acceso ampliado (NCT04256265). Se realizó un seguimiento de los pacientes con una batería de escalas y medidas clínicas. Seis pacientes no ambulantes (de 17 a 46 años) fueron

tratados con risdiplam. Un paciente informó de eventos adversos leves (dispepsia y dolor de cabeza). Después de 1 año de tratamiento, todos los pacientes mostraron mejoras clínicamente significativas en al menos una escala y ninguno de ellos mostró deterioro clínicamente significativo. Dos pacientes mostraron un aumento clínicamente significativo en el índice de masa corporal (>5%) y otros dos obtuvieron puntajes más altos en el Módulo de Miembros Superiores Revisado (>2 puntos). Además, cinco pacientes mostraron mejoras clínicamente significativas en la escala Egen Klassifikation 2 (>2 puntos), incluyendo los dominios motores (axial y miembros superiores), bulbar (habla y deglución) y respiratorio (tos). Cuatro sujetos lograron al menos uno de los objetivos establecidos con la Escala de Logro de Objetivos.

### Seguridad - ensayos pivotaes

En cuanto a la seguridad, se evidencio, de forma general, que el 84,5% de los participantes de los ensayos pivotaes sufrieron al menos un evento adverso. La tasa global de eventos adversos 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 eventos adversos fueron de grado 1 o 2. El 22,2% de los pacientes experimentó al menos un evento adverso grave (54,5% con AME tipo 1; y 15,7% con AME tipo 2 y 3). Los eventos adversos más frecuentes considerando todos los pacientes con AME fueron infecciones (65,6%), trastornos gastrointestinales (39,1%) y trastornos del sistema nervioso (17,4%). Los eventos adversos 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 eventos adversos 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 eventos adversos de especial interés, no graves, edema lingual y disnea; y en otro paciente, cuatro eventos adversos de especial interés, cianosis, livedo reticularis, prurito generalizado y rash. Los eventos adversos cutáneos y relacionados con el tejido subcutáneo, y los eventos adversos 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.

## 6. Conclusiones

De acuerdo con la evidencia reportada en este resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad de risdiplam en personas con AME, se concluye lo siguiente:

La eficacia y seguridad de risdiplam en el tratamiento de pacientes con AME tipos 1, 2 y 3 se ha evaluado, fundamentalmente, en 2 ensayos clínicos (FIREFISH y 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. 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.

En el ensayo FIREFISH, de un único grupo de tratamiento, en el que se incluyeron pacientes con AME tipo 1, el 29,3% (IC 90%: 17,8 a 43,1) de los pacientes tratados con risdiplam durante 12 meses consiguieron mantenerse sentados de forma independiente durante 5 segundos, mejorando la función motora en relación con la historia natural de la enfermedad. El 56,1% de los pacientes tratados alcanzaron una puntuación  $\geq 40$  en la escala CHOP-INTEND y el 85,4% de los pacientes sobrevivieron a los 12 meses y sin ventilación permanente, en ambas variables el tratamiento representó también una mejora en relación con la historia natural. Los resultados son consistentes tras 24 meses de tratamiento. De acuerdo a lo anterior, se evidencia que en pacientes con AME tipo 1 se obtiene un beneficio clínico relevante, al mejorar la función motora y respiratoria, 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 tratamientos actualmente disponibles para esta enfermedad.

En cuanto al ensayo SUNFISH, realizado en pacientes con AME de inicio tardío (AME tipo 2 y 3 no ambulantes), evaluados en la segunda parte del ensayo, en el que risdiplam se comparó con placebo, se observó que a los 12 meses se presentó una mejoría modesta, aunque estadísticamente significativa de la función motora de 1,55 puntos (IC 95% 0,30 a 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  $\geq 3$  puntos como relevante. Sin embargo, es posible que esta mejoría modesta pueda suponer la adquisición de funciones intermedias relevantes para el paciente.

No se ha evaluado adecuadamente la eficacia en pacientes ambulantes 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.

En lo relacionado a seguridad, los datos integrados de los diferentes ensayos FIREFISH, SUNFISH y JEWELFISH, no informaron hallazgos de seguridad relacionados con el tratamiento que condujeran a la retirada del tratamiento con risdiplam en un periodo de 38,9 meses en 465 pacientes. Los eventos adversos más frecuentes fueron las infecciones, trastornos gastrointestinales y trastornos del sistema nervioso. Sin embargo, se desconoce la seguridad de risdiplam a largo plazo.

En cuanto a la calidad metodológica del ensayo FIREFISH (Baranello et al. en 2021(11), Darras et al en 2021(12), Masson et al en 2022(13)) presento alto riesgo de sesgo, lo que hace que exista incertidumbre sobre los resultados alcanzados 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. Los estudios de Kwon et al en 2022(14), Chiriboga et al, en 2023(15), y Ñungo Garzón et al, en 2023(9), presentaron alto riesgo de sesgo debido a sesgo de confusión y de selección. En cuanto al ECA SUNFISH (Mercuri et al, en 2022(16), Mercuri et al, en 2022(17), Oskoui et al, en 2023 (18)), presenta un bajo riesgo de sesgo.

Otra limitación en los estudios pivotaes (FIREFISH, SUNFISH), es que en ambos se excluyeron pacientes que habían recibido tratamiento previo con oligonucleótidos antisentido o terapia génica. Por lo que estos estudios solo proveen evidencia sobre la eficacia de risdiplam como primera línea de tratamiento tanto en AME de inicio en la infancia y como de inicio tardío. Se requieren estudios sobre la eficacia de risdiplam en pacientes que han fracasado a otros tratamientos autorizados tales como onasemnogén abeparvovec o nusinersén.

## 7. Consideraciones adicionales

El ensayo RAINBOWFISH(NCT03779334) es un estudio abierto, de un solo brazo y multicéntrico, que se encuentra en desarrollo (no se han publicado los datos completos, el estudio finaliza en 2029), está evaluando la eficacia y seguridad de risdiplam en pacientes con AME grave y en niños pre-sintomáticos con menos de 6 semanas de vida que fueron diagnosticados mediante cribado neonatal. El análisis primario se realiza en el mes 12 en lactantes con dos copias de SMN2 y amplitud basal del potencial de acción muscular compuesto (CMAP)  $\geq 1,5$  mV. El desenlace principal es la proporción de lactantes que permanecen sentados sin apoyo durante  $\geq 5$  segundos (evaluado por el ítem 22 de la escala motora gruesa de las escalas Bayley de desarrollo de bebés y niños pequeños, tercera edición). Los desenlaces secundarios incluyen: desarrollo de AME clínicamente manifestada; supervivencia y ventilación permanente; logro de hitos motores; función motora; medidas de crecimiento; estado nutricional; farmacocinética y farmacodinamia; y la vigilancia de la seguridad. La mediana de edad en el momento de la primera dosis fue de 26,5

días (intervalo: 16-40 días) para los primeros 18 lactantes inscritos (fecha límite de datos: 1 de julio de 2021). No se informaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en los lactantes tratados durante  $\leq 22,8$  meses. Siete bebés han sido tratados durante  $\geq 12$  meses; Los datos preliminares de eficacia demostraron que la mayoría alcanzó ventanas de organización de puntuación casi máxima para niños sanos. Todos los lactantes tratados durante  $\geq 12$  meses estaban vivos sin ventilación permanente, mantenían la capacidad de deglución y alimentación, y no habían requerido hospitalización. RAINBOWFISH proporcionará información sobre la administración presintomática de risdiplam y ayudará a determinar la dosis para lactantes de  $< 2$  meses.

Por otro lado, se está llevando a cabo el ensayo fase 2, abierto no comparativo, multicéntrico, (JEWELFISH) (15), en pacientes con AME de inicio en la infancia y de inicio tardío (edades entre 6 meses y 60 años), para estudiar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, y la relación farmacocinética/farmacodinamia de risdiplam, dichos participantes habían participado previamente 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). En un análisis interino, de este estudio indicó que las tasas de eventos adversos y evento adverso grave por cada 100 pacientes-años fueron más bajas en el segundo período de 6 meses en comparación con el primero. Se observó un aumento en la proteína SMN en la sangre después del tratamiento con risdiplam y fue comparable en todas las edades y cuartiles de peso corporal. Se estima que el estudio finalice en diciembre de 2024.

NICE recomienda risdiplam, debido a la necesidad insatisfecha de tratamientos eficaces para la AME, como una opción para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) 5q en personas de 2 meses en adelante con un diagnóstico clínico de AME tipos 1, 2 o 3 o con AME presintomática y de 1 a 4 copias de SMN2(21). Esta recomendación se realiza a través de un acuerdo de acceso controlado, mientras se recopilan más datos para abordar las incertidumbres de la evidencia, dado que las estimaciones de rentabilidad son más altas de lo que NICE normalmente considera un uso aceptable de los recursos del National Health Service (NHS). Por lo tanto, el risdiplam no se recomienda para uso rutinario en el NHS. No se identificaron guías de práctica clínica adicionales que recomienden el uso de risdiplam(21).

Aspecto regulatorio: en Colombia se encuentra autorizado así:

- Nombre: EVRYSDI
- Registro Sanitario: INVIMA 2023M-0021033
- Vigente hasta 2028/07/28
- Indicaciones: risdiplam está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen smn2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: o tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad no hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. En todos los casos se debe revisar

periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

- **Contraindicaciones:** evrysdi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al risdiplam o a cualquiera de los excipientes.
- **Precauciones y advertencias:** toxicidad embriofetal: se ha observado toxicidad embriofetal en estudios en animales. Se debe informar de los riesgos a los pacientes con capacidad de procrear, que deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis de evrysdi en el caso de las mujeres y durante al menos 4 meses después de la última dosis de evrysdi en el caso de los varones. Posibles efectos sobre la fecundidad masculina: debido a los efectos reversibles de evrysdi sobre la fecundidad masculina, según las observaciones realizadas en estudios en animales, los pacientes varones no deben donar esperma mientras reciban el tratamiento ni durante los 4 meses posteriores a la última dosis de evrysdi. Abuso y dependencia del fármaco: evrysdi no tiene capacidad de causar abuso o dependencia. Capacidad para conducir o utilizar maquinas: evrysdi no influye en la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

## 8. Recomendaciones

- Nursinensén es el medicamento de primera línea para pacientes con AME, para tal caso, se deben tener en cuenta los criterios definidos en los lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de nusinersén en Atrofia Muscular Espinal definidos por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)(22).
- Para las personas con AME tipo 1, risdiplam puede representar una alternativa terapéutica, asumiendo las limitaciones metodológicas del ensayo FIREFISH-2, en el que se sustenta la recomendación para su uso. No existe evidencia directa que compare risdiplam con la atención habitual para la AME tipo 1. De acuerdo a lo anterior, se requieren ensayos clínicos de alta calidad para determinar la seguridad y eficacia a largo plazo del risdiplam en pacientes con AME tipo 1.
- En el caso de los pacientes con AME tipo 2 y tipo 3 no ambulantes, 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 suspenderlo si no se documenta beneficio clínico relevante.

## 9. Implicaciones para la implementación en la práctica clínica

- A pesar de los avances logrados con las terapias modificadoras dependientes de SMN, persisten incertidumbres con respecto a la respuesta al tratamiento y los resultados a largo plazo para los pacientes con AME. Los tratamientos actualmente aprobados ofrecen un avance terapéutico clínicamente significativo en pacientes con AME; sin embargo, persisten necesidades insatisfechas por varias razones, las cuales se deben tener en cuenta en el momento de indicar la terapia. Se deben considerar cuestiones sobre calidad de vida y la rentabilidad. Menos de la mitad de los pacientes, durante los ensayos, evidenciaron progresos durante el transcurso de tratamiento(23).
- Siempre tener en cuenta que los dilemas éticos se modulan cuando más temprano se inicia el tratamiento, pues numerosos ensayos clínicos demuestran que un tratamiento temprano de la AME produce mejores resultados(24).
- Tener en cuenta que incluso en pacientes tratados tempranamente, persisten dudas sobre si se logra niveles suficientes de proteína SMN de manera uniforme en todas las neuronas motoras que alcance a detener la neurodegeneración y si esta disfunción puede llegar a ser reversible(23).
- La AME sigue siendo un trastorno altamente discapacitante para muchos pacientes a pesar del uso de terapias como nusinersen o risdiplam (restauración de SMN), existen necesidades no cubiertas por este tipo de terapias, por lo que es necesario abordar tratamientos independientes de SMN(23)

## 10. Bibliografía

1. Burr P RA. 2023. Spinal Muscle Atrophy. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
2. Crawford TO, Pardo CA. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. *Neurobiol Dis.* 1996 Apr;3(2):97–110.
3. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. Seattle (WA); 1993.
4. Prior TW. Spinal muscular atrophy: newborn and carrier screening. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010 Mar;37(1):23–36, Table of Contents.
5. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1–13.
6. Barrett D, Bilic S, Chyung Y, Cote SM, Iarrobino R, Kacena K, et al. A Randomized Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Novel Myostatin Inhibitor Apitegromab (SRK-015): A Potential Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Adv Ther.* 2021 Jun;38(6):3203–22.
7. EMA EMA. Orphan Maintenance Assessment report. 2021.
8. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Approves Oral Treatment for Spinal Muscular Atrophy. 2020.
9. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016 Oct;355:i4919.
10. Cochrane. 2022. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool.
11. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2021 Mar;384(10):915–23.
12. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med.* 2021 Jul;385(5):427–35.
13. Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Servais L, Xiong H, Zanoteli E, et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol.* 2022 Dec;21(12):1110–9.
14. Kwon JM, Arya K, Kuntz N, Phan HC, Sieburg C, Swoboda KJ, et al. An expanded access program of risdiplam for patients with Type 1 or 2 spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Jun;9(6):810–8.

15. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, Fischer D, Mercuri E, Kirschner J, et al. Risdiplam in Patients Previously Treated with Other Therapies for Spinal Muscular Atrophy: An Interim Analysis from the JEWELFISH Study. *Neurol Ther.* 2023 Apr;12(2):543–57.
16. Mercuri E, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, De Waele L, Goemans N, Kirschner J, et al. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment. *Eur J Neurol.* 2023 Jul;30(7):1945–56.
17. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2022 Jan;21(1):42–52.
18. Oskoui M, Day JW, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Saito K, et al. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *J Neurol.* 2023 May;270(5):2531–46.
19. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017 Dec;82(6):883–91.
20. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2016 Nov;26(11):754–9.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Risdiplam for treating spinal muscular atrophy. 2021;(December 2021).
22. Choconta L, Cortes A, Pardo N, Marente A, Milan S, Rivera C, et al. Lineamientos para el Desarrollo de una Estrategia de Uso Adecuado del Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo Perfil de Seguridad). 2019;83. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/lineamiento-nusinersen-msps-iets.pdf>
23. Day JW, Howell K, Place A, Long K, Rossello J, Kertesz N, et al. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr.* 2022 Nov;22(1):632.
24. Dangouloff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1153–61.

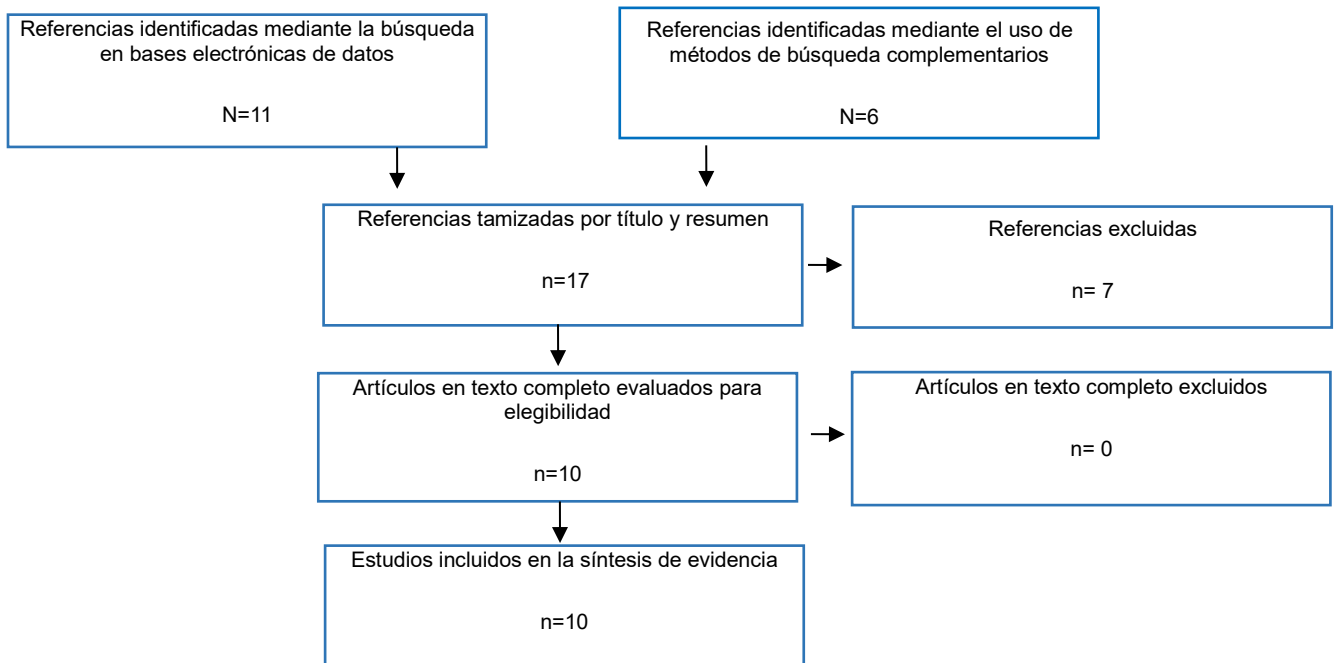
## 4. Anexos

## Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda de estudios clínicos en Pubmed

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	<b>PubMed</b>
Fecha de búsqueda	5/10/2023
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Filters: (y_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])
Estrategia de búsqueda	((("risdiplam"[Supplementary Concept] OR "risdiplam"[All Fields] OR "risdiplam"[All Fields] OR ("risdiplam"[Supplementary Concept] OR "risdiplam"[All Fields] OR "risdiplam"[All Fields] OR "evrysdi"[All Fields]) OR "RG7916"[All Fields] OR "RO7034067"[All Fields]) AND ("spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("stat methods appt"[Journal] OR "sma"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy type 1"[All Fields] OR "spinal muscular atrophy type 2"[All Fields] OR "spinal muscular atrophy type 3"[All Fields] OR "type 1 spinal muscular atrophy"[All Fields] OR "type 2 spinal muscular atrophy"[All Fields] OR "type 3 spinal muscular atrophy"[All Fields])) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]))
Referencias identificadas	11

Fuente: Elaboración propia

## Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.



Fuente: Elaboración propia

### Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios clínicos no aleatorizados y aleatorizados.

No aleatorizados							
Estudio	Pre-intervención		Intervención	Post- intervención			Riesgo global
	Sesgos						
Autor, año	Confusión	Selección	Clasificación de las intervenciones	Desviaciones de las intervenciones previstas	Datos faltantes	Selección en los resultados informados	Bajo, moderado, grave, crítico
Baranello et al. (2021) (FIREFISH 1)	Critico	Critico	Critico	Critico	Bajo	Bajo	Critico
Darras et al. (2021) (FIREFISH 2)	Critico	Critico	Critico	Critico	Bajo	Bajo	Critico
Masson et al. (2022) (FIREFISH 2)	Critico	Critico	Critico	Critico	Bajo	Bajo	Critico
Kwon et al. (2022)	Critico	Critico	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	crítico
Chiriboga et al. (2023)	Critico	Critico	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	crítico
Nungo Garzón et al. (2023)	Critico	Critico	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	crítico

Fuente: Elaboración propia

Aleatorizados							
Autor, año	Generación de secuencias aleatorias	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y el personal	Cegamiento de la evaluación de resultados	Datos de resultados incompletos	Informe selectivo	Otros sesgos
Mercuri et al. (2022) (SUNFISH 1)							
Mercuri et al. (2022) (SUNFISH 2)							
Oskoui et al. (2023) (SUNFISH 2)							

Fuente: Elaboración propia

Luego de 12 meses de seguimiento, se abrió el ciego y el grupo placebo paso a recibir risdiplam. Por lo tanto, al romperse el enmascaramiento y que el grupo placebo pasó a recibir risdiplam no es posible comparar los resultados obtenidos con un grupo control, además de que existe el riesgo de que se brinden cuidados adicionales por

parte de los investigadores a todos los pacientes dado que ahora todos reciben la tecnología evaluada. Además, estos resultados (a 24 meses de seguimiento) corresponden a una fase de extensión del estudio, no controlado por placebo, cuyos resultados presentados son únicamente descriptivos y de carácter exploratorios.

Existe riesgo de sesgo de selección debido a las diferencias en las características basales entre los grupos. El grupo que recibió placebo presenta más proporción de pacientes con escoliosis (escoliosis: 63 % en risdiplam y 73 % en el grupo placebo) y necesidad de asistencia respiratoria (soporte respiratorio: 33 % en risdiplam y 50 % en el grupo placebo). Estos factores podrían influir en la respuesta al tratamiento. Asimismo, existe riesgo de sesgo de desgaste relacionado al manejo de resultados incompletos. El análisis excluyó a aquellos participantes que no disponían de datos. (3 % en el grupo risdiplam y 2 % en grupo placebo), sin considerar que en el protocolo se estableció un análisis de eficacia por intención a tratar (ITT), esto es incluyendo a todos los participantes que fueron inicialmente aleatorizados a cada grupo. Esto (no reporte de resultados de todos los pacientes por ITT) se relaciona también con el sesgo de notificación selectiva de resultados; además de que se reportaron otros desenlaces no descritos inicialmente en el protocolo del estudio SUNFISH como el porcentaje de pacientes con un cambio de 3 puntos a más en la puntuación total de MFM32. Finalmente, existen otros riesgos relacionados a la fuente de financiamiento, dado que el estudio fue financiado por la compañía farmacéutica que produce risdiplam.

### Anexo 4. Características generales de la población de los estudios incluidos

Autor, año	País/región	Ensayo clínico	Tipo de AME	Brazos del estudio	Número de pacientes según el brazo de tratamiento	Total participantes	Edad de la infusión	Dosis	Seguimiento	Función motora					Hitos motores alcanzados							Función respiratoria						
										CHOP - INTE ND ≥40 puntos	Increa se CHOP-INTEN D ≥4 puntos	MFM 32	RUL M	HFM SE	Se arrastra	Se alimenta por vía oral	control de cabeza	Respuesta de HINE-2	Senta do >5 s	Senta do >30 s	Se para/leva nta solo	Camina	Sin ventilación permanente	FVC	FEV 1	PCF	SNI P	
Baranello et al. (2021)	America Europa	NCT02913482 (FIREFISH 1)	AME 1	Risdiplam baja dosis	4	21	6.7 meses (3.3 a 6.9)	0.08 mg/kg	12 meses	0.59 (0.36, 0.78)	--	--	--	--	0.88 (0.66, 0.97)	0.53 (0.31, 0.74)	--	0.41 (0.22, 0.64)	--	0.00	0.00	--	--	--	--			
				Risdiplam alta dosis	17			0.20 mg/kg																				
Darras et al. (2021)	America Asia Europa	NCT02913482 (FIREFISH 2)	AME 1	Risdiplam	41	41	5.3 meses (2.2 a 6.9)	0.20 mg/kg	12 meses	0.56 (0.41, 0.70)	0.90 (0.77, 0.96)	--	--	--	0.00	0.83 (0.69, 0.91)	0.54 (0.39, 0.68)	0.78 (0.63, 0.88)	0.29 (0.18, 0.44)	--	0.00	0.00	0.93 (0.81, 0.97)	--	--	--	--	
Masson et al. (2022)	America Asia Europa	NCT02913482 (FIREFISH 2)	AME 1	Risdiplam	41	41	5.3 meses (4.2 a 6.8)	0.20-0.25 mg/kg	24 meses	0.76 (0.61, 0.86)	0.90 (0.77, 0.96)	--	--	--	0.00	0.85 (0.72, 0.93)	0.71 (0.56, 0.82)	0.85 (0.72, 0.93)	0.61 (0.46, 0.74)	0.44 (0.30, 0.59)	0.00	0.00	0.90 (0.77, 0.96)	--	--	--	--	
Kwon et al. (2022)	EEUU	NCT04256265	AME 1 y AME 2	Risdiplam	155	155	13.0 ± 10.0 años	Los pacientes de 2 meses a <2 años recibieron 0,20 mg/kg/día,	4.8 meses	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--		
								Los pacientes de ≥2 años (<20 kg) recibieron 0,25 mg/kg/día																				
								Los pacientes de ≥2 años (≥20 kg) recibieron 5 mg/día																				
Mercuri et al. (2022)	Europa	NCT02908685 (SUNFISH 1)	AME 2 y AME 3	Risdiplam	31	51	7.0 años (2.0 a 24.0)	0.25 mg/kg (En pacientes de 2 a 11 años de edad)	24 meses	--	--	3.47 (1.88, 5.06)	2.13 (0.90, 3.36)	0.84 (-0.61, 2.29)	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

					20			5 mg (En pacientes de 12 a 25 años de edad)			1.64 (-0.02, 3.30)	1.05 (0.18, 1.92)	0.05 (-1.62, 1.72)	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--				
Mercuri et al. (2022)	America Asia Europa	NCT02908685 (SUNFISH 2)	AME 2 y AME 3	Risdiplam	120	180	10.0 años (2.0 a 25.0)	0.25 mg /kg (<20 kg) ; 5 mg (>20 kg)	12 meses		2.74 (1.24, 4.24)	2.48 (1.52, 3.44)	0.60 (-0.63, 1.83)	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--				
				Placebo	60									--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Oskoui et al. (2023)	America Asia Europa	NCT02908685 (SUNFISH 2)	AME 2 y AME 3	Risdiplam	120	180	10.0 año (2.0-25.0)	0.25 mg /kg (<20 kg) ; 5 mg (>20 kg)	12 meses		1.80 (0.70, 2.90)	2.80 (2.00, 3.60)	2.20 (1.20, 3.20)	--	--	--	--	--	--	--	--	0.50 (-2.05, 3.05)	-3.80 (-7.20, 0.40)	0.80 (-1.40, 3.00)	4.00 (0.70, 7.30)			
				Placebo	60									--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Chiriboga et al. (2023)	America Europa	NCT03032172 (JEWELFISH)	AME 1; AME 2 y AME 3	Risdiplam	174	174	14.0 años (1 a 60)	0.20 mg /kg (<2 años)	12 meses	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--				
								0.25 mg /kg (>2 años y <20 kg)		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
								5 mg (>20 kg)		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Ñungo Garzón et al. (2023)	Europa	NCT04256265	AME 2	Risdiplam	6	6	33.0 ± 12.2 años	0.25 mg /kg (<20 kg)	12 meses	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.50 (-2.05, 3.05)	--	--	--			
								5 mg (>20 kg)		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

-- no reportado,

FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; FVC = forced vital capacity; PCF = peak cough flow; SNIP = sniff nasal inspiratory pressure.

