

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

Evaluación rápida de tecnología en salud  
Versión 2. Octubre, 2025

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

PRESIDENCIA GLOBAL DE SALUD

## **Grupo Desarrollador**

### **Comité Directivo**

Juan Pablo Rueda  
Instituto Global para la Excelencia en el  
Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K  
Presidente Global de salud Keralty

Nancy Yomayusa G  
MD. Esp. Medicina Interna-Nefrología.  
Instituto Global para la Excelencia en el  
Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K

### **Comité Metodológico**

Lina Sofía Morón-Duarte  
PhD. Epidemiología.  
Centro de Evidencia e Investigación  
para las Decisiones en Salud. IGEC-K

Kelly Rocío Chacón Acevedo  
MSc. Epidemiología.  
Centro de Evidencia e Investigación  
para las Decisiones en Salud. IGEC-K

Andrea Castillo Niuman  
MD. Especialista en Epidemiología.  
MSc. Bioética  
Director de Gestión de Conocimiento.  
EPS Sanitas

Alexander Barrera  
MD. Especialista en Epidemiología  
Dirección Gestión del Conocimiento  
Vicepresidencia de Riesgo en Salud  
EPS Sanitas

### **Comité Temático**

Ángelo Mauricio López  
Pediatria. Esp.  
Jefe del Departamento de Pediatría  
EPS Sanitas

Eugenia Espinosa  
MD. Esp. Neuropediatría.  
Universidad Militar Nueva Granada

Juan Javier López Rivera  
Jefe Nacional de Genética  
Clínica ColSanitas

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

Olga Lucia Casas Buenas  
MD. Esp. Neuropediatría.  
Coordinadora Neuropediatría. Esp.  
Clínica ColSanitas

### **Comité de Gestión en Salud**

Hebert James Bernal Castro  
MD. MSc. Neurociencias.  
Gestor de Enfermedades  
Huérfanas neurológicas.  
Subgerencia de Alto Costo  
Gerencia de Riesgo Individual  
EPS Sanitas.

Dora Cilia Romero  
MD. Gestora Nacional Enfermedades  
Huérfanas  
Grupo Gestión del Riesgo en Salud  
EPS Sanitas

Mauricio Alejandro Pinto  
MD. Gerente Clínica  
Clínica Infantil Santa María del Lago

## 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 para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K 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

Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K 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 para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K, Centro de Evidencia e Investigación para las Decisiones en Salud, Keralty. Risdiplam (Evrysdi®) en personas con atrofia muscular espinal. Versión 2. Octubre 2025.

## 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 el Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K 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 para la Excelencia en el

Cuidado de la Salud - IGEC-K – 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).

**Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K 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 problémico, 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 las 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 .....	3
Introducción .....	5
1. Objetivo .....	6
2. Pregunta .....	6
3. Descripción de la tecnología .....	7
4. Metodología .....	8
4.1. Criterios de elegibilidad .....	8
4.1.1. Fuentes de información .....	8
4.1.2. Búsqueda de información .....	9
4.1.3. Tamización, selección y extracción .....	9
4.1.4. Evaluación de calidad y nivel de evidencia .....	9
5. Resultados .....	11
5.1. Búsqueda, tamización y selección .....	11
5.2. Síntesis de la evidencia.....	11
6. Conclusiones .....	23
7. Consideraciones adicionales .....	25
8. Recomendaciones .....	26
9. Implicaciones para la implementación en la práctica clínica .....	28
10. Bibliografía .....	29
4. Anexos .....	32
Anexo 1. Estrategias de búsqueda .....	32
Estrategia y resultados de búsqueda de estudios clínicos en Pubmed .....	32
Estrategia y resultados de búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura en Pubmed .....	33
Anexo 2. Diagrama PRISMA.....	34
Flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios clínicos. ....	34
.....	34
Flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas de la literatura.....	35
Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios clínicos no aleatorizados y aleatorizados. ....	36
Anexo 4. Características generales de la población de los estudios incluidos .....	40

**Lista de tablas**

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO7

Tabla 2. Resultados de eficacia de la parte 2 del ensayo FIREFISH (9)14

Tabla 3. Resultados de eficacia de la parte 2 del ECA SUNFISH16

## Siglas y abreviaturas

AME	Atrofia Muscular Espinal
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ETES	Evaluación de Tecnología en Salud
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
IC	Intervalo de Confianza
HFMSE	Expanded Hammersmith Functional Motor Scale
PAE	Programa de Acceso Ampliado
MFM32	Motor Function Measure 32-item
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura
ROBIS	Risk of Bias in Systematic Reviews
ROBINS-I	Riesgo Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions
RULM	Revised Upper Limb Module
SNIP	Sniff Nasal Inspiratory Pressure
SMN	Survival of Motor Neuron
STC	Simulated Treatment Comparison

## 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 acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica- Keralty, 2023, incluyendo estudios clínicos (con o sin aleatorización) y revisiones sistemáticas publicadas hasta febrero de 2025.

**Resultados:** En los estudios clínicos, Risdiplam demostró eficacia en pacientes con AME tipo 1. A los 12 meses, el 29,3 % logró sentarse sin apoyo, el 56,1 % alcanzó una puntuación  $\geq 40$  en la escala CHOP-INTEND y el 85,4 % sobrevivió sin ventilación permanente. Estos beneficios se mantuvieron a los 24 meses, aunque sin alcanzar otros hitos como caminar. En pacientes con AME tipo 2 y 3 no ambulantes, el estudio SUNFISH mostró una diferencia significativa en la escala MFM32 de 1,55 puntos frente a placebo (IC95%: 0,30 a 2,81;  $p=0,0156$ ), aunque clínicamente se considera un cambio menor. En las revisiones sistemáticas, se identificaron comparaciones indirectas con Nusinersen y Onasemnogene abeparvovec. Frente a Nusinersen, Risdiplam mostró menor riesgo de eventos adversos graves (OR ajustado 0,38; IC95%: 0,15 a 0,97) y una mayor probabilidad de alcanzar hitos motores como la sedestación sin apoyo en AME tipo 1 (OR 4,29; IC95%: 1,14 a 14,90). Sin embargo, en AME tipo 2 y 3, ambas terapias mostraron mejoras similares en escalas funcionales como HFMSE, RULM y MFM32, sin diferencias estadísticamente significativas. Respecto a Onasemnogene abeparvovec, no se identificaron diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos en AME tipo 1 (HR 0,94; IC95%: 0,03 a 4,06), pero las comparaciones estuvieron limitadas por diferencias basales entre los grupos de pacientes. En términos de seguridad, Risdiplam presentó un perfil aceptable y consistente con los estudios pivotales, siendo los efectos adversos más comunes las infecciones respiratorias, diarrea y erupciones cutáneas.

**Conclusiones:** Nusinersén sigue siendo el tratamiento de primera línea para AME, cuyos lineamientos de uso están definidos por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Para pacientes con AME tipo 1, Risdiplam podría ser una alternativa, aunque la evidencia se basa en ensayos con calidad metodológica limitada. Se requieren ensayos clínicos adicionales para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de Risdiplam en este grupo. En pacientes con AME tipo 2 y 3 no ambulantes, Risdiplam ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en la función motora frente a placebo; sin embargo, la magnitud del cambio fue inferior al umbral de relevancia clínica previamente establecido. Esto sugiere que, aunque el tratamiento puede estabilizar o ralentizar el deterioro, su impacto funcional es limitado en este grupo.

Los datos a 24 meses sugieren mantenimiento de los efectos, pero aún con alto grado de incertidumbre. Las comparaciones indirectas de Risdiplam con Nusinersen muestran eficacia comparable, sin evidencia concluyente de superioridad entre ambos. En cuanto a Onasemnogene abeparvovec, la heterogeneidad de las poblaciones impide establecer comparaciones sólidas. El perfil de seguridad de Risdiplam es aceptable, predominando eventos leves a moderados, aunque se requiere más evidencia sobre su seguridad a largo plazo.

**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 Risdiplam, 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; tratamiento estándar; otras moléculas
<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).

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 espermia 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.

## 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 primera búsqueda el 5 de octubre de 2023, la cual fue actualizada el 27 de febrero de 2025, 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**.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda complementaria el 27 de febrero de 2025, con el propósito de incluir revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis que evaluaran estudios clínicos y datos de la vida real (real-world data). Esta búsqueda también incorporó comparaciones con moléculas como Nusinersen, utilizadas en el manejo de AME, asegurando una evaluación más integral de Risdiplam. Los resultados de esta búsqueda complementaria se integraron al análisis global, destacando su relevancia para la evaluación de Risdiplam en el manejo de AME.

### 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 y seleccionada (9 estudios clínicos y 7 RSL) 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**). Para las RSL se usó la herramienta ROBIS (**Anexo 3**). La evaluación de la evidencia 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(16), presentaron alto riesgo de sesgo debido a sesgo de confusión y de selección.

En cuanto al ECA SUNFISH (Mercuri et al, en 2022(17), Mercuri et al, en 2022(18), Oskoui et al, en 2023 (19), 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.

La evaluación de siete RSL mediante la herramienta ROBIS reveló un riesgo de sesgo no claro a alto en la mayoría de las dimensiones metodológicas analizadas. En cuanto a los criterios de elegibilidad, el 57,1 % de los estudios estableció criterios bien definidos, mientras que en el 42,9 % la claridad en la selección fue insuficiente, lo que introduce incertidumbre sobre la aplicabilidad de los resultados. La identificación y selección de estudios presentó un 100 % de riesgo no claro, ya que ninguna revisión especificó si la selección fue revisada por pares o si se incluyó literatura gris, lo que aumenta la posibilidad de sesgo de publicación. En la recolección y evaluación de datos, el 85,7 % de los estudios no proporcionó detalles suficientes sobre cómo se extrajeron y validaron los datos, lo que genera preocupación sobre la precisión de la información utilizada en los análisis. Además, en la síntesis y evaluación de resultados, el 85,7 % de las revisiones presentó alto riesgo de sesgo, principalmente debido a la heterogeneidad en los estudios incluidos, la falta de metaanálisis y la ausencia de análisis de sensibilidad o de sesgo de publicación. Las RSL evaluadas muestran deficiencias metodológicas significativas, con limitaciones en la selección de estudios, la extracción de datos y la síntesis de la evidencia. Estas limitaciones afectan la robustez de las conclusiones, lo que sugiere que los hallazgos deben interpretarse con cautela.

## 5. Resultados

### 5.1. Búsqueda, tamización y selección

Los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia se presentan en el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**. Se identificaron 11 artículos de estudios clínicos, de los cuales 9 fueron incluidos en este resumen de evidencia. Cinco estudios se obtuvieron a partir de la búsqueda realizada en pubmed y seis mediante la revisión de las referencias de los estudios incluidos inicialmente. Adicionalmente, en la búsqueda complementaria se identificaron 47 artículos de RSL, de los cuales se incluyeron siete en este documento.

### 5.2. Síntesis de la evidencia

Se incluyeron un total de 16 estudios en esta evaluación, compuestos por 9 estudios clínicos y 7 RSL.

En cuanto a los estudios clínicos, uno corresponde a un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (SUNFISH), mientras que los demás son estudios clínicos abiertos, de un solo brazo. Dentro de estos, dos estudios son considerados pivótales (FIREFISH y SUNFISH), con seis de ellos reportando resultados en sus partes 1 y 2.

Por otro lado, las 7 RSL incluidas proporcionan una visión global de la eficacia y seguridad de Risdiplam en la AME, a través del análisis de estudios clínicos y datos de vida real. Estas revisiones abordan la comparación indirecta con otras terapias aprobadas, incluyendo Nusinersen y onasemnogene abeparvovec, así como la

evaluación del impacto de Risdiplam en la función motora y la supervivencia de los pacientes con AME.

Estos estudios serán descritos brevemente en los siguientes apartados. Además, el **Anexo 4** contiene un resumen detallado de las características generales de la población incluida en los estudios y los resultados reportados.

### ***Estudios clínicos***

**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/kg/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 90%: 0 a 7) o caminar solo (0; IC90%: 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 con apoyo; 7= aguantan su peso]	0/24 <sup>b</sup>	
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	
a. Kolb et al, 2017(20)			
b. De Sanctis et al, 2016 (21)			

**Mercuri et al, en 2022(17)**, publicaron los resultados de un 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**(18), 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** (19), 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; IC95% -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 HFMS <sup>e</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 puntuación de la capacidad vital forzada	5,16% (1,40%)	-3,11% (1,94%)	p = 0,3804 (p=0,3902)*
	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 $\geq 12$ años)	n= 43 1,04 (0,65)	n= 23 -0,40 (0,86)	p = 0,1778 valor sin ajustar
	Diferencia vs placebo: media 1,45 (IC 95% -0,68, 3,57)		
Cambio desde el inicio hasta el mes 12 en la escala de independencia	1,65 (0,50)	-0,91 (0,67)	p = 0,0022 (p=0,3902)*

de la AME informada por el cuidador	Diferencia vs placebo: media 2,55 (IC 95%: 0,93, 4,17)	
1) se excluyeron del análisis 6 pacientes (grupo experimental n = 115; grupo control con placebo n = 59) 2) se excluyeron del análisis 3 pacientes (grupo experimental n = 119; grupo control con placebo n = 58) *Valor ajustado ** 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.		

**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.

**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**(16), 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.

#### Desenlaces de seguridad:

En cuanto a la seguridad, se evidenció, 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.

### **Revisiones sistemáticas de la literatura**

**Ribero et al, en 2022**(22) realizaron una revisión sistemática y comparaciones indirectas para evaluar la efectividad y seguridad de Risdiplam frente a Nusinersen y onasemnogene abeparvovec en el tratamiento de la AME tipos 1, 2 y 3. La revisión incluyó un total de 64 estudios primarios, compuestos por 26 ensayos clínicos y 38 estudios observacionales. Los tratamientos fueron evaluados utilizando métodos como el Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) y el Simulated Treatment Comparison (STC) para ajustar las diferencias poblacionales entre estudios y reducir sesgos.

En pacientes con AME tipo 1, los datos del ensayo FIREFISH sobre Risdiplam se compararon con los de ENDEAR (Nusinersen) y STR1VE-US (onasemnogene abeparvovec). La supervivencia libre de eventos favoreció a Risdiplam frente a Nusinersen, con una razón de riesgo (HR) de 0,20 (IC 95%: 0,06 a 0,42) en el análisis ajustado. Además, la probabilidad de alcanzar hitos motores medidos por la escala HINE-2, como el control de la cabeza y sentarse sin apoyo, también fue mayor con Risdiplam. Por ejemplo, el porcentaje de pacientes que lograron sentarse sin apoyo fue del 28% con Risdiplam frente al 8% con Nusinersen, con una razón de probabilidades (OR) de 4,29 (IC95%: 1,14 a 14,90). En términos de seguridad, Risdiplam mostró una menor incidencia de eventos adversos graves, con un OR ajustado de 0,38 (IC 95%: 0,15 a 0,97) frente a Nusinersen.

Para AME tipos 2 y 3, los datos del ensayo SUNFISH (Risdiplam) se compararon con los del estudio CHERISH (Nusinersen). En estas poblaciones, el cambio promedio desde la línea basal en la puntuación de la escala HFMSE fue de +1,55 puntos (IC 95%: 0,19–2,91) con Risdiplam, mientras que en el grupo placebo de CHERISH fue de +0,8 puntos (IC 95%: 0,27–1,33). Aunque los resultados mostraron una tendencia favorable para Risdiplam, los intervalos de confianza amplios limitaron la interpretación estadística. Además, en la escala RULM, el cambio promedio desde la línea basal con Risdiplam fue de +2,01 puntos (IC 95%: 1,39–2,63), en comparación con +1,36 puntos (IC 95%: 0,91–1,81) en Nusinersen.

La comparación con onasemnogene abeparvovec en AME tipo 1 fue más desafiante debido a diferencias significativas en las características basales de los pacientes. En el ensayo STR1VE-US, los pacientes tratados con onasemnogene abeparvovec tenían una mayor puntuación media inicial en CHOP-INTEND (32 frente a 22,47 en FIREFISH) y menor necesidad de soporte ventilatorio (0 % frente a 29 % en FIREFISH). Esto reflejó una población con mejor función motora inicial en STR1VE-US. Aunque el análisis ajustado sugirió una probabilidad de supervivencia libre de eventos del 93% con Risdiplam y del 91% con onasemnogene abeparvovec a los 14 meses, los

intervalos de confianza (HR: 0,94; IC95%: 0,03 a 4,06) indicaron una alta incertidumbre en las comparaciones. Por tanto, no se lograron conclusiones sólidas sobre la superioridad de un tratamiento frente al otro.

**Pascual-Morena et al, en 2023** (23) realizaron una revisión sistemática con meta-análisis para evaluar la eficacia y seguridad de Risdiplam en el tratamiento de la AME en los fenotipos 1, 2 y 3. Se incluyeron 11 estudios, todos ellos pre-post, que evaluaron los efectos de Risdiplam en monoterapia o combinado con otras terapias como Nusinersen u onasemnogene abeparvovec. Los estudios incluidos fueron FIREFISH (Partes 1 y 2), SUNFISH (Partes 1 y 2), JEWELFISH, RAINBOWFISH, y varios estudios observacionales y pre-post relacionados con datos del mundo real. Los estudios fueron realizados en América, Asia y Europa, e incluyeron pacientes tanto con tratamiento previo como sin él. Investigaron principalmente la función motora mediante escalas como CHOP-INTEND, MFM32, RULM y HFMSE, además de la función respiratoria y la incidencia de eventos adversos.

En pacientes con AME tipo 1, el meta-análisis reveló que, tras 12 meses de tratamiento, el 57% de los participantes alcanzó una puntuación de  $\geq 40$  en la escala CHOP-INTEND (IC95%: 44 a 70), mientras que el 85 % podía alimentarse oralmente (IC95%: 76 a 94), el 53 % mantenía control de la cabeza (IC95 %: 41 a 66), y el 32 % logró sentarse sin apoyo durante más de 5 segundos (IC95 %: 20 a 44). Estos resultados representan un avance significativo en comparación con cohortes históricas, en las que estos hitos rara vez se alcanzaban.

En pacientes con AME tipos 2 y 3, los resultados del meta-análisis mostraron mejoras significativas en la función motora después de 12 meses de tratamiento con Risdiplam. En la escala MFM32, el cambio promedio fue de 2,09 puntos (IC95%:1,17 a 3,01), mientras que en RULM fue de 1,73 puntos (IC 95 %:1,25 a 2,20) y en HFMSE fue de 1,00 punto (IC95%:0,40 a 1,59). Estas mejoras se mantuvieron o aumentaron a los 24 meses: en MFM32 el cambio promedio fue de 2,13 puntos (IC95%: 1,24 a 3.02) y en RULM fue de 2.67 puntos (IC95%:2.05 a 3.28). Sin embargo, los resultados en la función respiratoria fueron mixtos. La FVC mostró una disminución promedio de  $-2,34\%$  (IC95%:  $-7,93$  a  $3,24$ ) a los 12 meses y  $-5,18\%$  (IC95%:  $-10,47$  a  $0,11$ ) a los 24 meses, mientras que el SNIP mejoró en un promedio de  $4,41\%$  (IC95%:1,63 a 7,19).

En términos de seguridad, los eventos adversos relacionados con Risdiplam ocurrieron en el 16% (IC95%: 12 a 21) y el 19% (IC95%: 13 a 24) de los participantes a los 12 y 24 meses, respectivamente. Los eventos adversos graves fueron pocos frecuentes y no requirieron modificaciones de dosis en la mayoría de los casos. Los eventos adversos más comunes incluyeron alteraciones gastrointestinales, fotosensibilidad en la piel y elevaciones de transaminasas.

**Qiao et al, en 2023**(24) realizaron un meta-análisis que incluyó seis ensayos clínicos para evaluar y comparar la eficacia y seguridad de Nusinersen y Risdiplam en pacientes con AME, abarcando los fenotipos 1, 2 y 3. Los estudios analizados incluyeron datos de FIREFISH, SUNFISH, EMBRACE, ENDEAR y otros ensayos

relevantes, con pacientes provenientes de diferentes regiones geográficas. Los desenlaces principales fueron cambios en la función motora (CHOP-INTEND, HFMSE y RULM), supervivencia libre de eventos y seguridad.

En pacientes con AME tipo 1, el metanálisis mostró que, tras 12 meses de tratamiento, los pacientes tratados con Risdiplam alcanzaron un cambio promedio en CHOP-INTEND de +17,4 puntos (IC95%: 15,1 a 19,7), mientras que los tratados con Nusinersen lograron un cambio promedio de +15,5 puntos (IC95%: 12,8 a 18,2). En términos de supervivencia libre de eventos, ambos tratamientos mostraron tasas superiores al 90% a los 12 meses, sin diferencias significativas entre ellos.

En pacientes con AME tipos 2 y 3, Risdiplam y Nusinersen mostraron mejoras similares en las escalas funcionales. En la escala HFMSE, el cambio promedio fue de +2,55 puntos (IC95%: 1,90 a 3,20) con Risdiplam y +2,34 puntos (IC95%: 1,58 a 3,10) con Nusinersen a los 12 meses. En la escala RULM, los cambios promedio fueron de +2,0 puntos y +1,8 puntos, respectivamente. Estas diferencias fueron mínimas y no alcanzaron significancia estadística.

En términos de seguridad, los eventos adversos graves ocurrieron en el 16% (IC95%: 12 a 21) de los pacientes tratados con Risdiplam y en el 18% (IC95%: 14 a 22) de los tratados con Nusinersen. Los eventos adversos más comunes incluyeron infecciones respiratorias, elevaciones de transaminasas y alteraciones gastrointestinales. Una limitación importante del tratamiento con Nusinersen es la necesidad de punciones lumbares repetidas, lo que puede influir en la preferencia del tratamiento.

**Chen Bo et al, en 2024**(25) realizaron una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó seis ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de Nusinersen y Risdiplam en pacientes con AME tipos 2 y 3. En total, participaron 719 individuos, con 268 asignados a Nusinersen y 451 a Risdiplam. Los desenlaces principales incluyeron cambios en la función motora, especialmente mediante escalas como HFMSE, RULM, MFM y HINE-2, así como la incidencia de eventos adversos.

En términos de eficacia, ambos tratamientos lograron mejoras significativas en las escalas motoras en comparación con los grupos de control, aunque el desempeño varió según la escala. En la escala HFMSE, Nusinersen mostró un cambio promedio de +3,9 puntos (IC95%: 0,49 a 4,08), superando el desempeño de Risdiplam, que presentó un cambio promedio de +0,95 puntos (IC95%: 0,37 a 3,65). En la escala RULM, Risdiplam alcanzó un cambio promedio de +2,8 puntos (IC95%: 0,9 a 4,9), mientras que Nusinersen presentó una mejora ligeramente mayor de +4,2 puntos (IC95%: 0,5 a 3,84).

Por otro lado, en la escala MFM, que mide la función motora global, Nusinersen también mostró un desempeño superior con un cambio promedio de +2,4 puntos (IC 95%: 1,2 a 3,6), frente a +1,36 puntos (IC95%: -0,19 a 4,06) con Risdiplam. Aunque ambas terapias demostraron ser efectivas, Nusinersen presentó resultados consistentemente mejores en estas métricas específicas de función motora.

En términos de seguridad, los eventos adversos graves fueron similares entre ambos tratamientos. Los eventos más comunes incluyeron complicaciones respiratorias (32% de los casos en Risdiplam) y elevación de transaminasas. Sin embargo, Risdiplam, al ser administrado por vía oral, eliminó la necesidad de punciones lumbares repetidas, que están asociadas a Nusinersen y pueden ocasionar complicaciones como el síndrome post-punción.

El análisis destacó que ambos tratamientos mejoraron significativamente la función motora en comparación con los grupos de control, donde se observaron descensos notables en las escalas motoras. No se identificaron diferencias significativas en la incidencia general de eventos adversos entre los tratamientos (WMD = 0,3; IC95%: 0,05 a 1,7;  $p > 0,05$ ).

**Chongmelaxme B et al, en 2024**(26) llevaron a cabo un meta-análisis que incluyó datos de 39 estudios para evaluar la eficacia y seguridad de las terapias aprobadas para la atrofia muscular espinal (AME) tipos 1 y 2. Dentro del análisis, se destacaron los resultados de Risdiplam en comparación con Nusinersen y onasemnogene abeparvovec. Los desenlaces principales incluyeron mejoras en la función motora, la supervivencia libre de eventos y la seguridad.

En términos de supervivencia libre de eventos, Risdiplam mostró una tasa del 86% (IC95%: 76 a 94) a los 12 meses. Este resultado fue superior al de Nusinersen, que presentó una tasa del 60% (IC95%: 50 a 70), pero menor en comparación con onasemnogene abeparvovec, que alcanzó el 95 % (IC95%: 88 a 100). Esto posiciona a Risdiplam como una terapia efectiva para reducir los eventos graves asociados con la progresión de la enfermedad en pacientes tratados tempranamente.

En cuanto a las mejoras motoras, el 90% (IC95%: 77 a 97) de los pacientes tratados con Risdiplam lograron una mejora significativa en la escala CHOP-INTEND ( $\geq 4$  puntos). Este porcentaje fue comparable al de onasemnogene abeparvovec, que presentó un 92% (IC95%: 62 a 100), y superior al de Nusinersen, que logró un 74 % (IC95%: 66 a 81). Estos resultados destacan la eficacia de Risdiplam en la recuperación de hitos motores clave en pacientes con AME.

En términos de seguridad, Risdiplam demostró un perfil favorable. Los eventos adversos más comunes incluyeron complicaciones respiratorias, presentes en aproximadamente el 32% de los casos, junto con elevación de transaminasas y síntomas gastrointestinales como vómitos. Los eventos adversos graves fueron infrecuentes y no llevaron a la interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos. Además, la administración oral de Risdiplam eliminó la necesidad de procedimientos invasivos, como las punciones lumbares asociadas con Nusinersen, y los cuidados intensivos que pueden ser necesarios con onasemnogene abeparvovec.

**Kokaliaris et al, en 2024**(27) realizaron una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de Risdiplam en comparación con Nusinersen en el tratamiento de la AME tipo 1. La revisión incluyó datos de tres ensayos principales: FIREFISH (Partes 1 y 2, Risdiplam), ENDEAR y SHINE (Nusinersen). Los estudios abarcaron

poblaciones con edades entre 1 y 7 meses al ingreso y seguimientos de entre 36 y 43 meses, lo que permitió realizar un análisis indirecto ajustado mediante MAIC.

En términos de desenlaces, Risdiplam mostró una reducción del 78% en la tasa de mortalidad (HR:0,22; IC95%:0,04 a 0,47) y una reducción del 81% en la combinación de mortalidad o ventilación permanente (HR:0,19; IC95%: 0,07 a 0,35) en comparación con Nusinersen. En el ámbito motor, los pacientes tratados con Risdiplam tuvieron un 4% más de probabilidad de alcanzar hitos motores clave según la escala HINE-2 (HR:1,45; IC95%:1,21 a 1,80) y un incremento del 186% en la probabilidad de mejoras significativas en CHOP-INTEND ( $\geq 4$  puntos; HR:2,86; IC95 %: 2,18 a 4,48). Además, en términos de seguridad, Risdiplam redujo un 57% la incidencia de eventos adversos graves (HR:0,43; IC95%: 0,30 a 0,59).

**Giess et al, en 2024**(28), evaluaron la eficacia y seguridad de nusinersen, onasemnogene abeparvovec y risdiplam en pacientes con AME tipos 1 a 4, incluyendo 21 estudios con seguimientos de hasta 48 meses para nusinersen y onasemnogene abeparvovec, y 12-24 meses para risdiplam. En términos de función motora, el 100% de los pacientes con AME tipo 1 tratados con nusinersen lograron mejoras significativas en CHOP-INTEND ( $\geq 4$  puntos), con mejores resultados en quienes iniciaron tratamiento antes de los 210 días de vida (100% logró sentarse sin apoyo, comparado con 17.5% si el tratamiento comenzó después de los 2 años). En AME tipo 2 y 3, el 78% y 34% de los pacientes con nusinersen alcanzaron la mejora mínima clínicamente importante (MCID) en HFMSE, mientras que el 92% de los tratados con onasemnogene abeparvovec mantuvieron puntajes CHOP-INTEND por encima de 40 puntos y el 75% logró sentarse tras 24 meses de tratamiento. En pacientes con AME tipo 2 y 3 tratados con risdiplam, se observaron mejoras significativas en MFM32 y RULM a los 12 y 24 meses, con un 80% de los pacientes logrando estabilización motora frente al 32% en el grupo placebo (OR: 2.35 a 12 meses y OR: 2.5 a 24 meses). Sin embargo, en los desenlaces respiratorios, la necesidad de ventilación no invasiva aumentó del 29% al 80% tras 24 meses con nusinersen, sin mejoras significativas con onasemnogene abeparvovec o risdiplam. En términos nutricionales, solo un paciente adicional requirió soporte tras onasemnogene abeparvovec, mientras que no se documentaron mejoras con nusinersen ni risdiplam. La calidad de vida fue poco evaluada, con mejoras reportadas en Escala de Calificación Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica - Revisada (ALSFRS-R) en el 50% de los pacientes con nusinersen y en EK2 en el 83%, pero sin diferencias significativas con risdiplam, ni evaluaciones claras en onasemnogene abeparvovec. En cuanto a seguridad, los eventos adversos fueron frecuentes (80 a 100%), pero rara vez atribuidos directamente a los tratamientos, salvo el síndrome postpunción lumbar con nusinersen y eventos adversos graves en el 83% de los tratados con onasemnogene abeparvovec, aunque sin interrupción del tratamiento

## 6. Conclusiones

De acuerdo al cuerpo de evidencia reportado en este documento sobre la eficacia y seguridad de Risdiplam en personas con AME, se concluye lo siguiente:

La eficacia y seguridad de Risdiplam en AME tipos 1, 2 y 3 se ha evaluado fundamentalmente, en dos 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 no ambulantes (SUNFISH). La eficacia se midió mediante escalas funcionales motoras, permitiendo valorar la evolución de la enfermedad.

En AME tipo 1, FIREFISH mostró que, tras 12 meses de tratamiento con Risdiplam, el 29,3% de los pacientes logró sentarse sin apoyo (IC 90%: 17,8 a 43,1), el 85,4 % sobrevivió sin ventilación permanente, y el 56,1% alcanzó una puntuación  $\geq 40$  en la escala CHOP-INTEND. Las RSL han intentado comparar indirectamente Risdiplam y Onasemnogene Apeparvovec, mostrando tasas de supervivencia similares ( $\sim 93$  % vs. 91 % a los 14 meses; HR: 0,94; IC 95%: 0,03 a 4,06), aunque con intervalos de confianza amplios, lo que genera incertidumbre en la comparación.

En AME tipo 2 y 3 no ambulantes, SUNFISH demostró mejoras modestas pero significativas en función motora. A los 12 meses, el cambio en MFM32 fue de +1,55 puntos (IC 95%: 0,30 a 2,81;  $p=0,0156$ ). También se reportaron mejoras en RULM (+2,0 puntos) y HFMSE (+1,0 punto), aunque sin alcanzar el umbral clínicamente relevante de  $\geq 3$  puntos. Las RSL indican que Risdiplam y Nusinersen tienen una eficacia comparable en AME tipo 2 y 3 no ambulantes. En HFMSE, la mejora con Risdiplam fue de +2,55 puntos (IC 95%: 1,90 a 3,20) y con Nusinersen de +2,34 puntos (IC 95%: 1,58 a 3,10), sin diferencias significativas. Sin embargo, en MFM32, Nusinersen mostró una mejora de +3,9 puntos (IC 95%: 0,49 a 4,08) en comparación con +0,95 puntos con Risdiplam (IC 95%: 0,37 a 3,65), lo que sugiere un mejor desempeño de Nusinersen en esta escala.

En cuanto a seguridad, los datos integrados de FIREFISH, SUNFISH y JEWELFISH, no informaron hallazgos que condujeran a la suspensión del tratamiento con Risdiplam en un seguimiento a 38,9 meses en 465 pacientes. Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones respiratorias, síntomas gastrointestinales y trastornos del sistema nervioso, con un perfil de seguridad al de Nusinersen. Sin embargo, se desconoce la seguridad de Risdiplam a largo plazo.

En términos de calidad metodológica, FIREFISH( Baranello et al. en 2021(11), Darras et al en 2021(12), Masson et al en 2022(13)) presenta alto riesgo de sesgo, lo que limita la precisión de los resultados y la magnitud del beneficio estimado. Además, 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(16), presentaron alto riesgo de sesgo debido a confusión y de selección, lo que introduce incertidumbre en los hallazgos reportados. Por otro lado, SUNFISH (Mercuri et al, en 2022(17), Mercuri et al, en 2022(18), Oskoui et al, en 2023 (19), presenta un bajo riesgo de sesgo, pero sus

efectos en AME tipo 2 y 3 fueron modestos y no alcanzaron la relevancia clínica predefinida.

Las RSL también presentan limitaciones metodológicas importantes. No existen estudios comparativos directos entre Risdiplam, Nusinersen y Onasemnogene Apeparvovec, por lo que las conclusiones dependen de comparaciones indirectas con alta heterogeneidad en las poblaciones evaluadas. Algunas revisiones no especificaron el riesgo de sesgo en los estudios primarios, ni realizaron análisis de sensibilidad ni evaluación del sesgo de publicación, lo que debilita la solidez de sus conclusiones.

De acuerdo a lo anterior, Risdiplam ha demostrado ser una alternativa efectiva en AME tipo 1 y en AME tipo 2 y 3 no ambulantes, con beneficios en función motora y supervivencia. Sin embargo, su eficacia es comparable a la de Nusinersen. La falta de estudios comparativos directos sigue siendo la principal limitación de la evidencia disponible, lo que impide establecer con certeza la superioridad de uno sobre otro.

## 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 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(29). 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(29).

Un análisis de impacto presupuestario en Colombia indicó que Risdiplam podría generar ahorros en el costo de medicamentos durante el primer año en comparación con Nusinersen, ofreciendo un impacto presupuestario más estable para el sistema de salud colombiano(30).

## 8. Recomendaciones

- Se recomienda que la evaluación integral de los pacientes con Atrofia Muscular Espinal (AME) se realice bajo los principios del cuidado centrado en la persona, sustentada en una historia clínica completa y rigurosa que integre de forma explícita las necesidades multidimensionales del paciente. Asimismo, deberá fundamentarse en los principios de la práctica clínica basada en la evidencia, mediante el uso sistemático de herramientas diagnósticas validadas, protocolos estandarizados de seguimiento y metas terapéuticas claramente definidas, apoyadas en indicadores clínicos, funcionales y de calidad de vida.
- Se recomienda que todos los casos clínicos de Atrofia Muscular Espinal (AME) sean presentados y evaluados en el marco de una Junta Clínica Interdisciplinaria, conforme a los lineamientos establecidos en el Manual

Metodológico para la Conformación de Juntas de Enfermedades Huérfanas (2024). Esta instancia deberá garantizar que cada caso sea presentado con toda la información pertinente que permita un análisis objetivo del estado clínico y funcional del paciente, así como de los criterios que sustentan la indicación terapéutica, delimitando de manera concreta las metas del tratamiento y el plan de seguimiento, en coherencia con los principios de la práctica clínica basada en la evidencia y el cuidado centrado en la persona.

- Se sugiere considerar Risdiplam como alternativa para el tratamiento de AME tipo 1 en poblaciones específicas con características clínicas semejantes a las incluidas en los estudios clínicos tales como:
  - ✓ Diagnóstico genético confirmado de SMA 5q (ausencia o disfunción del gen *SMN1*)(12,13).
  - ✓ Dos copias del gen *SMN2*)(12,13).
  - ✓ Edad al inicio / inicio de síntomas compatibles)(12,13):
    - La indicación en AME tipo 1 se basa en pacientes con inicio de síntomas entre 28 días y 3 meses (período clásico de AME tipo 1).
    - En los estudios FIREFISH, los sujetos con tipo 1 tenían mediana de inicio de síntomas de aproximadamente 2 meses.
  - ✓ Estado funcional / respiratorio(12,13):
    - Los pacientes no deben estar en ventilación invasiva permanente ni tener traqueostomía.
    - En los ensayos, “ventilación permanente” se define como uso de ventilación no invasiva  $\geq 16$  horas/día o intubación continua por  $> 21$  días (no reversible).
  - ✓ Aspectos adicionales:
    - La eficacia de Risdiplam en pacientes con AME tipo 1 está basada en estudios abiertos (FIREFISH) en pacientes sintomáticos (12,13).
- Se sugiere considerar Risdiplam en pacientes con AME tipos 2 y 3 no ambulantes, en casos en que la terapia con Nusinersen no sea viable por contraindicaciones o dificultades en la administración intratecal, dado que ofrece beneficios funcionales modestos y comparables a Nusinersen.
- Se recomienda que los pacientes que inicien terapia con Risdiplam sean evaluados de manera periódica y sistemática, con el fin de determinar el cumplimiento de las metas terapéuticas establecidas, así como la presencia de posibles eventos adversos. Estas evaluaciones deberán permitir la toma de decisiones informadas sobre la continuidad o suspensión del tratamiento, conforme a los criterios clínicos previamente definidos en la Junta Interdisciplinaria.
- Se recomienda que la elección del tratamiento en AME sea individualizada, considerando el principio de justicia distributiva, el costo del medicamento, la disponibilidad en cada contexto, la viabilidad de administración y el análisis riesgo-beneficio esperado para el paciente.

- Se sugiere fortalecer en el marco de la ruta de mantenimiento y promoción de la salud infantil los criterios para la identificación y remisión temprana de casos sospechosos (Opinión de expertos).
- Se recomienda la realización de estudios comparativos directos y seguimientos a largo plazo para definir con mayor claridad el posicionamiento (lugar) de Risdiplam en la estrategia terapéutica.
- Se recomienda la realización de estudios con alta calidad metodológica que permitan evaluar rigurosamente la efectividad y seguridad a largo plazo, así como su impacto en desenlaces clínicos de alto valor, calidad de vida y satisfacción del paciente. Así mismo, es imperativo, incorporar análisis de costo-efectividad e impacto presupuestal adaptados a los contextos específicos, con el fin de sustentar decisiones basadas en valor, que maximicen el beneficio para el paciente y su familia, y contribuyan a la sostenibilidad del sistema de salud.

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

- A pesar de los avances logrados con las terapias modificadoras dependientes de SMN, persiste incertidumbre sobre la respuesta al tratamiento y los resultados a largo plazo en pacientes con AME. Si bien los tratamientos actualmente aprobados representan un avance terapéutico significativo, existen necesidades clínicas insatisfechas que deben considerarse al momento de indicar la terapia. Factores como la calidad de vida y la rentabilidad deben ser evaluados en cada paciente. Menos de la mitad de los pacientes en ensayos clínicos han mostrado progresos sostenidos a lo largo del tratamiento (31).
- Es fundamental considerar que los dilemas éticos asociados con la administración del tratamiento se reducen cuando la terapia se inicia tempranamente. Diversos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento temprano en AME se asocia con mejores resultados clínicos y funcionales (32). Incluso en pacientes tratados desde etapas tempranas, existe incertidumbre sobre si se alcanzan niveles suficientes de proteína SMN en todas las neuronas motoras para detener la neurodegeneración. Además, aún no está claro si la disfunción neuronal generada antes del tratamiento es completamente reversible (31).
- La AME sigue siendo un trastorno altamente discapacitante para muchos pacientes, a pesar del uso de terapias basadas en la restauración de SMN, como Nusinersen o Risdiplam. Estas terapias no cubren todas las necesidades clínicas, lo que resalta la importancia de explorar y desarrollar tratamientos independientes de SMN, que puedan abordar otros mecanismos de la enfermedad (31).

## 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. Ñungo Garzón NC, Pitarch Castellano I, Sevilla T, Vázquez-Costa JF. Risdiplam in non-sitter patients aged 16 years and older with 5q spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2023 May;67(5):407–11.
17. 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.
18. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2022 Jan;21(1):42–52.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res.* 2022 Apr;11(5):347–70.
23. Pascual-Morena C, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I, Martínez-García I, Moreno-Herráiz N, Álvarez-Bueno C, et al. Efficacy of risdiplam in spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2024 Jan;44(1):97–105.
24. Qiao Y, Chi Y, Gu J, Ma Y. Safety and Efficacy of Nusinersen and Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Brain Sci.* 2023 Oct;13(10).
25. Chen B, Gong Y, Zhou T. The Impact of Nusinersen and Risdiplam on Motor Function for Spinal Muscular Atrophy Type 2 and 3: A Meta-Analysis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2024 Aug;34(8):948–55.
26. Chongmelaxme B, Yodsurang V, Vichayachaiapat P, Srimatimanon T, Sanmaneechai O. Gene-based therapy for the treatment of spinal muscular

- atrophy types 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Gene Ther.* 2024 Nov;
27. Kokaliaris C, Evans R, Hawkins N, Mahajan A, Scott DA, Sutherland CS, et al. Long-Term Comparative Efficacy and Safety of Risdiplam and Nusinersen in Children with Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *Adv Ther.* 2024 Jun;41(6):2414–34.
  28. Giess D, Erdos J, Wild C. An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2024 Jul;51:84–92.
  29. National Institute for Health and Care Excellence. Risdiplam for treating spinal muscular atrophy. 2021;(December 2021).
  30. Vásquez E, Lasalvia P, Suárez F, Quitian D. EE397 Budget Impact Analysis of Risdiplam for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy in Colombia. *Value Heal [Internet].* 2022;25(12, Supplement):S133. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301522028479>
  31. 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.
  32. 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. Estrategias de búsqueda

#### Estrategia y resultados de búsqueda de estudios clínicos en Pubmed

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	<b>PubMed</b>
Fecha de búsqueda	Primera búsqueda 5/10/2023 Actualización: 27/02/2025
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	12

Fuente: Elaboración propia

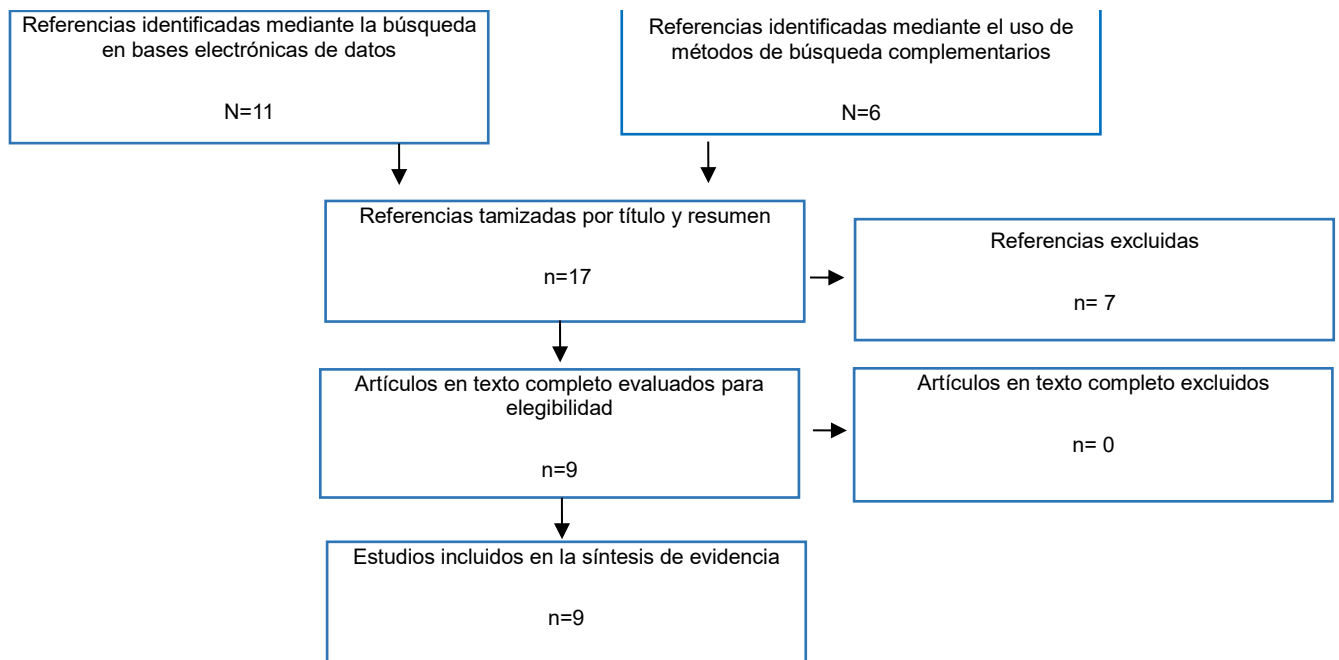
## Estrategia y resultados de búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura en Pubmed

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	27/02/2025
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Filters: (("real-world data" OR "real-world evidence" OR "observational study" OR "cohort study" OR "registry" OR "retrospective study" OR "claims data" OR "health records") OR ("systematic review" OR "meta-analysis" OR "systematic reviews" OR "meta-analyses"))
Estrategia de búsqueda	("spinal muscular atrophy" OR "spinal muscular atrophy type 1" OR "spinal muscular atrophy type 2" OR "spinal muscular atrophy type 3" OR "sma") AND ("Risdiplam" OR "Evrysdi") AND (("real-world data" OR "real-world evidence" OR "observational study" OR "cohort study" OR "registry" OR "retrospective study" OR "claims data" OR "health records") OR ("systematic review" OR "meta-analysis" OR "systematic reviews" OR "meta-analyses"))
Referencias identificadas	47

Fuente: Elaboración propia

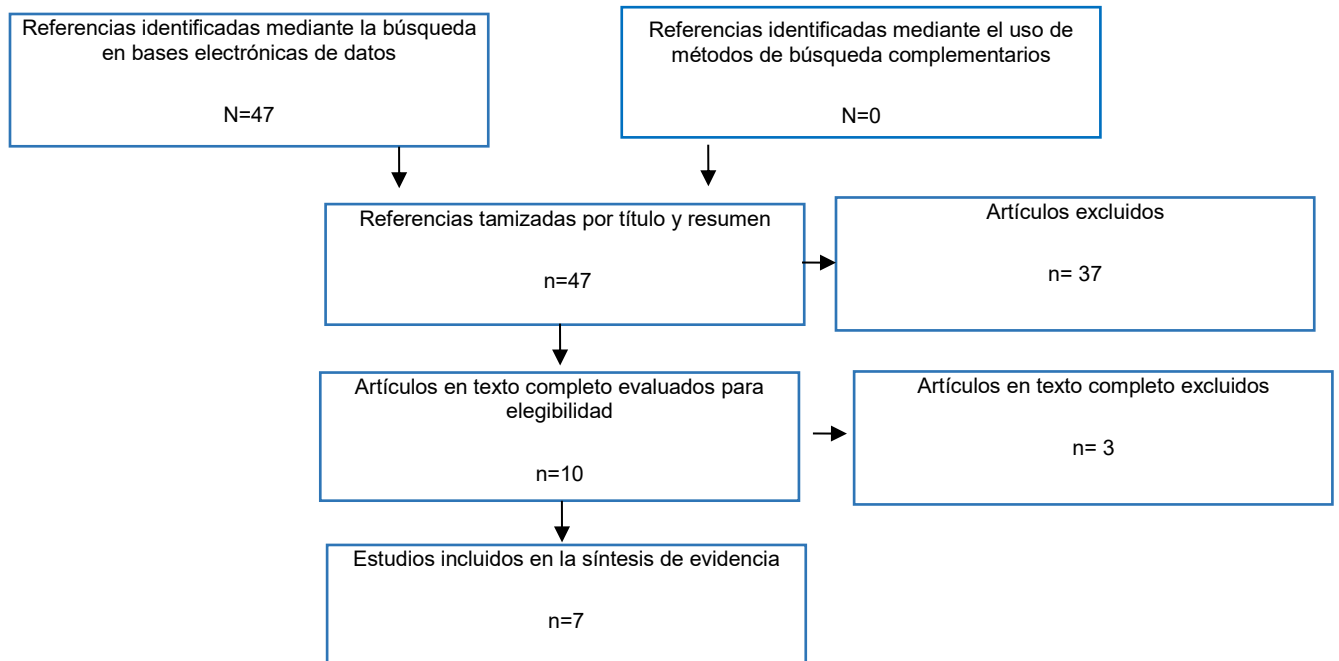
## Anexo 2. Diagrama PRISMA

### Flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios clínicos.



Fuente: Elaboración propia

## Flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas de la literatura



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 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.

<b>Autor Año</b>	<b>Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios</b>	<b>Dominio 2: identificación y selección de los estudios</b>	<b>Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios</b>	<b>Dominio 4: síntesis y resultados</b>	<b>Riego de sesgo global</b>
Ribero et al., 2022 (1)	?	?	?	⊗	?
Pascual-Morena et al, 2023(2)	⊕	?	?	⊗	?
Qiao et al. 2023(3)	⊕	?	?	⊗	?
Chen Bo et al, 2024 (4)	⊕	?	?	⊗	?
Chongmelaxme B et al, en 2024 (5)	⊕	?	?	⊗	?
Kokaliaris et al, 2024 (6)	?	?	?	⊗	?
Giess et al. (2024) (7)	?	?	⊗	?	?

---

(1). El estudio presenta un riesgo de sesgo no claro en varios dominios clave debido a: Restricciones en los criterios de selección (idioma y tipo de estudios); incertidumbre en los ajustes por diferencias poblacionales. Se recomienda interpretar los resultados con cautela, especialmente en las comparaciones indirectas y en los desenlaces con amplios intervalos de confianza.

las búsquedas fueron sistemáticas en bases de datos reconocidas, la selección de estudios no especificó si fue revisada por pares de manera independiente, lo que introduce incertidumbre en el proceso. La inclusión de solo 11 estudios, debido al desarrollo reciente de Risdiplam, limita la generalización de los resultados. Además, aunque se emplearon herramientas reconocidas para evaluar el riesgo de sesgo y se realizaron metanálisis, no se llevaron a cabo análisis de sensibilidad, metarregresiones ni evaluaciones de sesgo de publicación, lo que debilita la solidez estadística de las conclusiones. La falta de acceso a datos individuales y la exclusión de estudios con datos insuficientes también redujeron la calidad de la síntesis. Finalmente, si bien los resultados están claramente reportados, no se abordaron de manera adecuada las implicaciones de la heterogeneidad ni las limitaciones de los estudios incluidos. Estas restricciones metodológicas sugieren que los hallazgos deben interpretarse con cautela y complementarse con investigaciones futuras más robustas.

(2). las búsquedas fueron sistemáticas en bases de datos reconocidas, la selección de estudios no especificó si fue revisada por pares de manera independiente, lo que introduce incertidumbre en el proceso. Además, aunque se emplearon herramientas reconocidas para evaluar el riesgo de sesgo y se realizaron metanálisis, no se llevaron a cabo análisis de sensibilidad, metarregresiones ni evaluaciones de sesgo de publicación, lo que debilita la solidez estadística de las conclusiones. La falta de acceso a datos individuales y la exclusión de estudios con datos insuficientes también redujeron la calidad de la síntesis. Finalmente, si bien los resultados están claramente reportados, no se abordaron de manera adecuada las implicaciones de la heterogeneidad ni las limitaciones de los estudios incluidos. Estas restricciones metodológicas sugieren que los hallazgos deben interpretarse con cautela y complementarse con investigaciones futuras más robustas.

(3). No se especifica si la selección de estudios fue revisada por múltiples evaluadores, lo que introduce incertidumbre en la validez del proceso. En la recopilación de datos, aunque los datos fueron recopilados por revisores independientes, la falta de acceso a datos individuales limitó la calidad de la síntesis y dependió exclusivamente de los datos publicados en los estudios incluidos. En el análisis y síntesis, si bien se realizaron metanálisis con modelos de efectos aleatorios y análisis de sensibilidad, la ausencia de estudios que comparen directamente Nusinersen y Risdiplam dificultó una evaluación directa entre los tratamientos. También se identificaron diferencias en las características basales de los participantes entre estudios, lo que afectó la comparabilidad y aumentó la heterogeneidad. Finalmente, aunque los resultados están claramente reportados, no se discutieron de manera suficiente las implicaciones de estas limitaciones metodológicas, como la heterogeneidad y las diferencias en las poblaciones estudiadas. Estas limitaciones sugieren que los resultados deben interpretarse con precaución y complementarse con futuros ensayos comparativos directos y un enfoque más inclusivo.

(4). No se especifica si la selección de estudios fue revisada por múltiples evaluadores. La recopilación de datos carece de detalles sobre la verificación de información y el manejo de datos faltantes. Además, aunque se realizaron metanálisis robustos, no se discutió completamente la heterogeneidad clínica ni se llevaron a cabo análisis de sensibilidad o evaluaciones de sesgo de publicación. Finalmente, aunque los resultados están claramente reportados, no se profundizó en las implicaciones de las limitaciones metodológicas, lo que requiere interpretar los hallazgos con cautela y destaca la necesidad de estudios adicionales más integrales.

(5) La selección de estudios se basó en criterios de elegibilidad bien definidos, sin embargo, la identificación y selección de estudios presenta incertidumbre, ya que no se detalló de manera clara todo el proceso. En la recolección y análisis de datos se identificaron inconsistencias en la extracción y falta de transparencia en el manejo de datos faltantes. La evaluación del riesgo de sesgo en los estudios primarios se realizó con herramientas reconocidas, pero en algunos casos no se detalló su impacto en la síntesis de la evidencia. La síntesis y evaluación de resultados muestra alto riesgo de sesgo, ya que la heterogeneidad de los estudios incluidos y el uso de comparaciones indirectas sin ajustes adecuados afectan la precisión de las conclusiones. Además, la interpretación de los hallazgos es limitada, pues no se abordan de manera adecuada las limitaciones metodológicas ni la aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica.

(6). El estudio presenta un riesgo de sesgo no claro en varios dominios clave debido a: no se especificó si la selección de estudios se realizó por revisores independientes, lo que genera incertidumbre en el proceso. El análisis de datos utilizó métodos avanzados como el MAIC, pero la falta de acceso a datos

---

---

individuales en algunos casos y la ausencia de un metanálisis formal limitan la robustez de las conclusiones. También se identificó que la heterogeneidad entre las poblaciones basales no fue completamente abordada y que las implicaciones metodológicas no se discutieron en profundidad. Por tanto, aunque los resultados son valiosos y destacan ventajas de Risdiplam, deben interpretarse con cautela debido al riesgo de sesgo no claro y la necesidad de ensayos comparativos directos.

(7). En la RSL predomina la inclusión de estudios observacionales sin comparadores adecuados, la heterogeneidad en los datos y la falta de un metaanálisis que permita cuantificar los efectos de los tratamientos evaluados. Si bien proporciona información valiosa sobre la eficacia y seguridad de nusinersen, onasemnogene abeparvovec y risdiplam en AME, las limitaciones metodológicas identificadas generan incertidumbre sobre la robustez de sus conclusiones. Se requieren estudios adicionales con comparaciones directas y análisis más rigurosos para reducir la incertidumbre sobre la magnitud del beneficio de cada tratamiento.

---

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

### Estudios clínicos

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	Increase CHOP-INTEND ≥4 puntos	MFM 32	RUL M	HFM SE	Se arrastra	Se alimenta por vía oral	control de cabeza	Respuesta de HINE-2	Sentado >5 s	Sentado >30 s	Se para/levanta solo	Camina	Sin ventilación permanente	FVC	FEV1	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 paciente s de 12 a 25 años de edad)			1.64 (- 0.02, 3.30)	1.05 (0.1 8, 1.92 )	0.05 (- 1.62, 1.72)	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
Mercuri et al. (2022)	America Asia Europa	NCT02908 685 (SUNFISH 2)	AME 2 y AME 3	Risdipl am	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 (1.5 2, 3.44 )	0.60 (- 0.63, 1.83)	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
				Placebo	60									--	--	--	--	--	--	--	--	--			
Oskoui et al. (2023)	America Asia Europa	NCT02908 685 (SUNFISH 2)	AME 2 y AME 3	Risdipl am	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 (2.0 0, 3.60 )	2.20 (1.20 , 3.20)	--	--	--	--	--	--	--	--	0.5 0 (- 2.0 5, 3.0 5)	- 3.8 0 (- 7.2 0,- 0.4 0)	0.8 0 (- 1.4 0, 3.0 0)	4.00 (0.7 0, 7.30 )
				Placebo	60									--	--	--	--	--	--	--	--	--			
Chiribo ga et al. (2023)	America Europa	NCT03032 172 (JEWELFIS H)	AME 1; AME 2 y AME 3	Risdipl am	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	NCT04256 265	AME 2	Risdipl am	6	6	33.0 ± 12.2 a ños	0.25 mg /kg (<20 kg)	12 meses	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.5 0 (- 2.0 5, 3.0 5)	--	--	--
								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.

## Revisiones sistemáticas de la literatura

Autor/Año	Número de estudios / Tipo de estudios	Desenlaces	Resultados
Ribero et al., 2022	64 estudios (26 ensayos clínicos y 38 estudios observacionales)	Supervivencia libre de eventos, hitos motores (HINE-2), seguridad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AME tipo 1: Supervivencia libre de eventos (HR: 0,20; IC 95 %: 0,06 a 0,42).</li> <li>- Hitos motores: 28 % de los pacientes tratados con Risdiplam lograron sentarse sin apoyo vs. 8 % con Nusinersen (OR: 4,29; IC 95 %: 1,14 a 14,90).</li> <li>- Seguridad: Menor incidencia de eventos adversos graves con Risdiplam (OR: 0,38; IC 95 %: 0,15 a 0,97).</li> </ul>
Pascual-Morena et al., 2024	11 estudios (FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH, RAINBOWFISH, observacionales)	Mejoras motoras (CHOP-INTEND, RULM, HFMSE, MFM32), función respiratoria, seguridad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AME tipo 1: 57 % alcanzó CHOP-INTEND <math>\geq</math>40; 32 % se sentaron sin apoyo (IC 95 %: 20–44).</li> <li>- AME tipos 2 y 3: HFMSE (+1,00; IC 95 %: 0,40 a 1,59) y RULM (+1,73; IC 95 %: 1,25 a 2,20).</li> <li>- Seguridad: Eventos adversos graves en el 16 % (IC 95 %: 12–21) a los 12 meses.</li> </ul>
Qiao et al., 2024	6 ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCTs)	Mejoras motoras (CHOP-INTEND, RULM, HFMSE), supervivencia libre de eventos, seguridad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AME tipo 1: CHOP-INTEND (+17,4; IC 95 %: 15,1 a 19,7) vs. Nusinersen (+15,5; IC 95 %: 12,8 a 18,2).</li> <li>- AME tipos 2 y 3: HFMSE (+2,55; IC 95 %: 1,90 a 3,20) y RULM (+2,0 puntos vs. +1,8 puntos para Nusinersen).</li> <li>- Seguridad: SAE en 16 % (IC 95 %: 12–21) con Risdiplam vs. 18 % (IC 95 %: 14–22) con Nusinersen.</li> </ul>
Chen Bo et al., 2024	6 ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCTs)	Mejoras motoras (HFMSE, RULM, MFM), seguridad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HFMSE: Risdiplam (+0,95; IC 95 %: 0,37 a 3,65) vs. Nusinersen (+3,9; IC 95 %: 0,49 a 4,08).</li> <li>- MFM: Risdiplam (+1,36; IC 95 %: -0,19 a 4,06) vs. Nusinersen (+2,4; IC 95 %: 1,2 a 3,6).</li> <li>- Seguridad: SAE similares entre ambos; complicaciones respiratorias en 32 % con Risdiplam.</li> </ul>
Chongmelaxme et al., 2024	39 estudios (RCTs, estudios observacionales y de cohorte)	Supervivencia libre de eventos, mejoras motoras (CHOP-INTEND, RULM), seguridad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Supervivencia libre de eventos: 86 % (IC 95 %: 76–94) para Risdiplam vs. 60 % (IC 95 %: 50–70) para Nusinersen.</li> <li>- Mejoras motoras (CHOP-INTEND): 90 % (IC 95 %: 77–97) para Risdiplam vs. 74 % (IC 95 %: 66–81) para Nusinersen.</li> <li>- Seguridad: Complicaciones respiratorias (32 %), elevación de transaminasas y vómitos.</li> </ul>

