



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

**Evidencia que promueve Confianza**

# **Protocolo para la evaluación rápida de la efectividad clínica y seguridad del nusinersen en el tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal 5q**

**Versión 02**

**Julio de 2018**

**Miembro de:**



*International Network of Agencies  
for Health Technology  
Assessment*



Red de Evaluación de  
Tecnologías en Salud de las  
Américas

**Centro Asociado**



## **Objetivo y alcance de la evaluación**

Esta evaluación tiene como propósito determinar la efectividad clínica y la seguridad comparativas del uso del nusinersen en el tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal 5q.

El alcance de la presente evaluación es netamente consultivo. Este reporte no tiene como propósito concluir o recomendar si la tecnología bajo estudio debería ser incluida en el plan de beneficios en salud o si debería financiarse con recursos públicos asignados a la salud, tampoco tiene como objetivo formular recomendaciones para la práctica clínica.

## Pregunta de investigación en estructura PICOT

Cada uno de los elementos que componen la pregunta de la presente revisión, fueron validados por el grupo desarrollador, integrado por neurólogos infantiles y un epidemiólogo clínico experto en síntesis de evidencia.

En la formulación de la pregunta también se capturaron las preferencias de los pacientes y sus cuidadores, en términos de los desenlaces críticos para la evaluación del nusinersen. Para este grupo, los desenlaces reconocidos de especial interés fueron: progresión de la enfermedad (entendida como: movilidad, capacidad respiratoria, debilidad y complicaciones tipo escoliosis), mortalidad, calidad de vida, y eventos adversos serios (principalmente, a nivel hepático y renal).

<p><b>Población</b></p> <p>Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio</p>	<p>Pacientes con diagnóstico confirmado de Atrofia Muscular Espinal (AME) 5q, que cuenten con cuantificación del número de copias de los genes <i>SMN1</i> (gen de la supervivencia de las neuronas motoras) y <i>SMN2</i>, y con genotipificación. Esta población se considerará elegible independientemente del sexo, la edad y comorbilidades.</p> <p>Bajo lo definido previamente, se aceptarán las diferentes definiciones diagnósticas de AME 5q, aplicadas en los estudios identificados.</p>
<p><b>Intervenciones</b></p> <p>Las tecnologías en salud de interés</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nusinersen.</li> </ul> <p>Administrado como monoterapia, considerando cualquier presentación, forma farmacéutica, dosis, concentración, vía y frecuencia de administración, y duración del tratamiento, según la evidencia disponible en los estudios identificados.</p>
<p><b>Comparación</b></p> <p>Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con las tecnologías de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejor cuidado de soporte.</li> <li>Control simulado (<i>sham control</i>).</li> </ul>
<p><b>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>)</b></p> <p>Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo</p>	<p>El listado preliminar de desenlaces que se presenta en esta versión del protocolo, es propuesto sin conocer <i>a priori</i> la dirección, la significancia estadística y clínica, y la magnitud de los efectos, así como la calidad de la evidencia disponible.</p>

<p>los efectos benéficos y dañinos)</p>	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <p>Se determinará mediante los siguientes desenlaces, según la evidencia disponible:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Función motora (definida de acuerdo con los resultados del instrumento <i>Hammersmith Infant Neurological Examination - HINE</i>).</li> <li>▪ Función respiratoria.</li> <li>▪ Complicaciones de la atrofia muscular espinal (incluyendo, por ejemplo, escoliosis y contracturas musculares).</li> <li>▪ Resistencia.</li> <li>▪ Fatiga.</li> <li>▪ Mortalidad.</li> <li>▪ Calidad de vida relacionada con la salud.</li> <li>▪ Necesidad de ventilación invasiva o no invasiva.</li> <li>▪ Tiempo requerido de ventilación.</li> <li>▪ Requerimiento de gastrostomía.</li> <li>▪ Necesidad de traqueostomía.</li> </ul> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Se determinará mediante los siguientes desenlaces, según la evidencia disponible:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eventos adversos leves, moderados y serios, relacionados con el nusinersen.</li> <li>▪ Eventos adversos reportados durante la vigilancia post-comercialización del nusinersen.</li> </ul> <p>Para cada una de las variables de resultado se aceptarán las diferentes definiciones diagnósticas adoptadas por los estudios identificados. Se tomará en cuenta cualquier tiempo de seguimiento y de medición de los desenlaces, según la evidencia disponible en los estudios identificados.</p> <p>Al final, solo se tendrán en cuenta aquellos resultados en salud clasificados como desenlaces críticos para la toma de decisiones, los cuales serán identificados a partir del método <i>GRADE</i> (1).</p>
<p>Subgrupos de interés</p>	<p>Si la evidencia disponible lo permite, se analizarán subgrupos basados en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edad.</li> <li>▪ Tipo de atrofia muscular espinal.</li> <li>▪ Genotipo.</li> <li>▪ Gravedad.</li> <li>▪ Edad de comienzo de la enfermedad.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tiempo de evolución de la enfermedad antes del tratamiento con nusinersen.</li> <li>▪ Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de la enfermedad y el inicio del tratamiento con nusinersen.</li> <li>▪ Tiempo entre la edad cronológica del paciente y el inicio del tratamiento con nusinersen (en pacientes asintomáticos).</li> </ul> <p>No se consideró de interés ningún subgrupo basado en las características de la intervención.</p>
<p><b>Tipo de estudio</b></p> <p>Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación</p>	<p>De acuerdo con los hallazgos de la revisión exploratoria realizada por el grupo a cargo de la evaluación, se priorizará la selección de estudios con los siguientes diseños:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados o de estudios observacionales, con o sin metanálisis (incluyendo comparaciones directas, indirectas o en red). Bajo este formato, se aceptarán revisiones sistemáticas que hagan parte de reportes de evaluación de tecnología o guías de práctica clínica.</li> <li>▪ Ensayos clínicos controlados.</li> </ul>
<p>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta</p> <p>-</p>	

## Criterios de elegibilidad de los estudios

<b>Criterios de inclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Población, intervención, comparación, desenlaces y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.</li> <li>▪ Reporte de resultados: se considerarán estudios que presenten estimaciones del efecto individuales (por cada estudio primario), rangos de estimaciones o estimaciones combinadas (metanálisis), que sean atribuibles específicamente a la tecnología de interés, para al menos un desenlace, según la pregunta PICOT previamente descrita.</li> <li>▪ Formato de publicación: únicamente se tendrán en cuenta aquellos estudios disponibles como artículo científico. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no serán elegibles debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la publicación preliminar y la definitiva.</li> <li>▪ Estado de publicación: se incluirán estudios publicados, en prensa, en curso con resultados preliminares publicados, o estudios que existan como literatura gris.</li> <li>▪ Idioma de publicación: inglés o español.</li> <li>▪ Fecha de publicación de los estudios: sin restricción.</li> </ul>
<b>Criterios de exclusión</b>	<p>Ninguno.</p>

### **Preguntas de consulta pública**

¿Existen estudios que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo?  
Por favor, mediante un correo a [contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co), cite las fuentes correspondientes o remita las publicaciones en texto completo.

Nota: la información suministrada será analizada por el grupo desarrollador de la evaluación. Su consideración en el reporte final será a discreción del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS.

### **Referencias bibliográficas**

1. The GRADE working group. GRADE working group 2005-2013. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>.





Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

***Evidencia que promueve Confianza***



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



Carrera 49 a No. 91 - 91  
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)