



**La salud
es de todos**

Minsalud

**Lineamientos para el desarrollo de una
estrategia de uso adecuado de Nusinersen en
Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil
de seguridad)**

**Dirección de Medicamentos y Tecnologías e
Salud
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –
IETS**



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fernando Ruiz Gómez
Ministro de Salud y Protección Social

Luis Alexander Moscoso Osorio
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

María Andrea Godoy Casadiego
Viceministra de Protección Social

Gerardo Burgos Bernal
Secretario General

Leonardo Arregoces Castillo
Director de Medicamentos y Tecnologías en Salud

INSTITUTO DE EVALUACION TECNOLÓGICA EN SALUD

Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva



El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas - ACSC.

Autores

Choconta Piraquive Luz Angela. Médica, especialista en Epidemiología Clínica, MsC. Economía de la Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Cortes, Ani Julieth. Bacterióloga, MsC. Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Pardo Cardozo, Nathalia. Médico, Especialista en Neuropediatría. Asociación Colombiana de Neurología Infantil- ASCONI.

Marente, Alba Lucia. Médico, Especialista en Neurología. Asociación Colombiana de Neurología – ACN.

Millan, Sonia Patricia. Especialista en Neurología. Asociación Colombiana de Neurología – ACN.

Rivera Nieto, Carolina. Médico, Msc en Ciencias con énfasis en Genética Humana. Asociación Colombiana de Genética Humana –ACGH.

Suárez Obando, Fernando. Médico, especialista en Genética. Asociación Colombiana de Genética Humana –ACGH.

Rodríguez Guevara, Camila. Terapeuta Ocupacional, Msc en Epidemiología. Colegio colombiano de Terapia Ocupacional – CCTO.

Ruiz Ospina, Edicson. Médico, Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Instituto Roosevelt.

Gómez, Juan Fernando. Médico, Especialista en Neuropediatría. Fundación Valle de Lili

Dirección técnica

Estrada-Orozco, Kelly Patricia. Médica Cirujana, MSc Neurociencias y biología del comportamiento, MSc Epidemiología clínica, Experta en Mejoramiento continuo de la Calidad, PhD (c) Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Revisión por pares

León Guzmán, Erika. Odontóloga. Especialista en Epidemiología. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Entidad que solicita la evaluación

Este lineamiento sobre el uso racional de Nusinersen se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 727 de 2019.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este Análisis de Impacto Presupuestal.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.



Citación

Choconta Luz, Cortes Ani, Pardo Nathalia, Marente Alba, Milan Sonia, Rivera Carolina, Suárez- Obando Fernando, Rodríguez Camila, Ruiz Edicson, Gómez Juan F. Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. IETS 2019

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Carrera 49 A # 91-91
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co
© Ministerio de Salud y Protección Social, 2019.



Contenido

Lista de abreviaturas y siglas	8
1. Objetivo y alcance	9
2. Introducción.....	10
3. Metodología	15
3.1 Construcción de preguntas de investigación orientadoras	15
3.1.1 Refinamiento de las preguntas de investigación orientadoras.....	15
3.1.2 Preguntas de investigación orientadoras	16
3.2 Búsqueda y síntesis de literatura	17
3.2.1 Criterios de elegibilidad de la literatura	17
3.2.2 Tamización de referencias y selección de documentos	18
3.2.3 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos.....	18
3.3 Consenso de Expertos.....	19
3.3.1 Metodología del consenso	19
3.3.2 Desarrollo del consenso formal de expertos.....	19
4. Resultados	21
4.1 Búsqueda y síntesis de la literatura.....	21
4.1.1 Tamización de referencias y selección de documentos	21
4.1.2 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos.	24
4.1.3 Extracción de información.....	25
4.1.4 Síntesis de evidencia	26
4.2 Consenso de expertos.....	43
4.2.1 Pregunta 1. ¿Cuáles son los criterios para iniciar el tratamiento con Nusinersen en pacientes con diagnóstico de AME?	45
4.2.2 Pregunta 2. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con Nusinersen para pacientes con diagnóstico de AME?	47
4.2.3 Pregunta 3. ¿Cuál(es) es/son la(s) vía(s) de administración del Nusinersen para el tratamiento de pacientes con AME?	48



4.2.4	Pregunta 4. ¿Qué especialistas médicos pueden prescribir y hacer seguimiento al tratamiento con Nusinersen y qué nivel de complejidad se requiere en la institución en donde se administra el medicamento?.....	49
4.2.5	Pregunta 5. ¿Cuáles son los criterios que deben ser evaluados para el mantenimiento o suspensión de la terapia con Nusinersen en pacientes con AME? y ¿cuál es el perfil de seguridad del medicamento actualmente?	50
5.	Lineamientos de uso adecuado de Nusinersen en AME tipo I, II y III	56
6.	Algoritmos del uso adecuado de Nusinersen en AME tipo I, II y III	61
7.	Referencias Bibliográficas.....	66
8.	Anexos	69
	Anexo 1. Proceso de participación.....	69
	Anexo 2. Evaluación de calidad ensayos clínicos con herramienta Riesgo de sesgo de Cochrane (RoB)	76
	Anexo 3. Evaluación de los estudios de series de casos con herramienta de Joanna Briggs Institute.....	77



Lista de abreviaturas y siglas

AEMPS	Agencia española de medicamentos y productos sanitarios
AME	Atrofia muscular espinal
ATC	Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CHOP	
INTEND	Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GPC	Guía de Práctica Clínica
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ITR	Infecciones del Tracto Respiratorio
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OAS	Oligonucleótido antisentido
PAMC	Potencial de acción muscular compuesto
PL	Punción lumbar
ROM	Range of motion
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura
RULM	Revised upper limb module
SNM	Supervivencia de la neurona motora

1. Objetivo y alcance

Objetivo General

Generar lineamientos para el uso racional de Nusinersen en pacientes con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal (AME) con delección o mutación homocigótica del gen SMN1, o mutación heterocigota compuesta, de acuerdo con la evidencia científica disponible y consenso con expertos.

Objetivos específicos

1. Construir preguntas orientadoras de investigación para la elaboración del lineamiento.
2. Recopilar la evidencia científica disponible para dar respuesta a cada una de las preguntas orientadoras.
3. Consensuar con expertos sobre la evidencia encontrada y a partir de esta, formular los lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en AME (incluyendo el perfil de seguridad).

Alcance

La aplicación de los lineamientos que se presentarán en este documento se delimita únicamente a los servicios de medicina especializada que manejan casos de AME (neurología, neurología pediátrica, pediatría, fisiatría y rehabilitación y genética).

Este lineamiento no tratará los siguientes aspectos:

- Indicaciones dirigidas a pacientes.
- Manejo de la AME con otras tecnologías en salud o intervenciones.
- Manejo de las complicaciones derivadas del tratamiento de la AME con Nusinersen.
- Aspectos de cobertura y financiación de tecnologías o servicios en salud.



2. Introducción

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva producida por degeneración de las motoneuronas de la asta anterior medular que ocasionan debilidad y atrofia muscular progresiva de predominio proximal y de amplio espectro de gravedad. La causa más frecuente es producida por la alteración del gen SMN1 (Survival Motor Neuron 1), localizado en la región cromosómica 5q13, que codifica para la proteína SMN. El 95-98% de los pacientes presentan ausencia en homocigosis del gen SMN1, detectable por estudio molecular del exón 7 y que confirma genéticamente el diagnóstico de AME. Aunque la AME es una enfermedad huérfana, representa la causa genética más frecuente de mortalidad infantil y afecta a ambos sexos por igual (1).

El número de estudios que han estimado la prevalencia o incidencia de la AME es limitado, la mayoría de estos fueron realizados antes del año 2000 y se basaron en criterios diagnósticos clínicos y no en pruebas genéticas. En una reciente revisión sistemática de la literatura (RSL) (2) se encontraron 21 artículos que estimaron la prevalencia y 17 que estimaron la incidencia de AME 5q. La mayoría de los estudios se realizaron en países europeos, solo uno en Latinoamérica. Las prevalencias varían de acuerdo al país, si bien la mayoría de los estudios reportan prevalencias que oscilan entre 1 a 3 casos por 100.000 nacidos vivos, en Arabia Saudita se reportó la prevalencia más alta, 13,3 casos por 100.000 para el tipo I y 8,8 por 100.000 para el tipo II, en alrededor de la mitad de los casos se observó consanguinidad. Respecto a la incidencia de la AME, en la RSL los autores identificaron 17 estudios que reportan incidencias entre 1 a 18 casos por 100.000. En Cuba, en un estudio poblacional realizado en 2001, se estimó la incidencia de AME tipo I de 8 por 100.000 en blancos, 0,8 en afrodescendientes y ,0,96 en personas de etnicidad mixta (2). De acuerdo con la etnicidad, la frecuencia de AME es mayor en población caucásica y asiática y menor en hispanos y afrodescendientes (2). En Colombia, no existen estudios de prevalencia o incidencia de AME. Un estudio descriptivo de los pacientes atendidos del Hospital San Vicente en Medellín, muestra que el tipo más frecuente de AME tratado en esta institución es el tipo II con el 62% de los casos, seguido del tipo I (24,1%) (3).

La clasificación tradicional de AME se basa en la identificación del tipo números romanos (I, II, III y IV). La AME tipo I, es la forma más frecuente y la más severa, los síntomas aparecen después del nacimiento y antes de los 6 meses de edad y, la sobrevivencia promedio es de 2 años, aunque con intervenciones médicas agresivas puede ser mayor, la AME tipo II corresponde al 20% de los casos y tiene una sobrevivencia promedio de 25 años, aunque también puede ser mayor con intervenciones médicas agresivas. El tipo III se presenta en el 30% de los casos y se desarrolla después de los 18 meses, la presentación de la enfermedad es menos severa y los pacientes tienen una expectativa de vida normal. El tipo IV corresponde a menos del 5% de los casos y clínicamente no difiere del tipo III, excepto en que aparece después de los 30 años de vida. Recientemente, se ha descrito una AME tipo 0, la cual es muy poco común, observada en recién



nacidos; los síntomas inician antes del nacimiento y la sobrevida es muy corta, generalmente de semanas (4).

Otros expertos utilizan una clasificación diferente, en la que en vez de existir un tipo 0 dividen el tipo I en tres subtipos, a, b y c, de acuerdo a la severidad y momento de inicio de los síntomas, siendo el tipo a equivalente al tipo 0, la forma más agresiva de AME que se presentan al nacimiento y cuya sobrevida es muy corta. Los tipos b y c hacen referencia a si los signos y síntomas de AME aparecen antes o después de los tres meses y al alcance de diferentes hitos motores de acuerdo al autor (5).

El cuadro clínico de un paciente con AME se presenta por lo general con hipotonía, debilidad progresiva proximal y distal de los miembros superiores e inferiores, debilidad de los músculos intercostales, aunque la función del diafragma se preserva. El diagnóstico se realiza a través de pruebas genéticas; el patrón de oro es el análisis cuantitativo de SMN1 y SMN2. La ausencia de dos copias funcionales del gen SMN1, determina el diagnóstico de AME, si se detecta una delección del exón 7 en un solo alelo, se debe secuenciar el otro alelo de SMN1 para buscar mutaciones (6).

Recientemente el tratamiento de la AME ha incluido la rehabilitación y los cuidados paliativos, dado que no existía ningún tratamiento farmacológico específico hasta la aparición de Nusinersen, un oligonucleótido antisentido cuyo blanco es el gen SMN2 para aumentar la producción de proteínas SMN (1).

La evidencia científica disponible a la fecha sobre la seguridad y eficacia del medicamento *Nusinersen* no es conclusiva; aún existen dudas sobre el impacto real en la historia natural de la enfermedad, así como su potencial perfil de seguridad, debido a que se trata de una tecnología reciente, que es empleada en un número reducido de pacientes, con ensayos clínicos en curso que aún abordan aspectos fundamentales de la terapia. A pesar de esto, la FDA aprobó Spinraza (*Nusinersen*) en diciembre de 2016 y EMA aprobó su uso en mayo de 2017. En Colombia, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) otorgó el registro sanitario en abril de 2019.

Entendiendo el uso adecuado de los medicamentos como aquel en el que los pacientes reciben la medicación adecuada para sus necesidades, en las dosis recomendadas, por el periodo de tiempo requerido, al menor costo posible para ellos y para la comunidad (OMS 1985), y en vista de lo mencionado previamente, se observa un potencial riesgo de incumplir con estos principios básicos en el uso del medicamento *nusinersen*; se hace entonces necesario que la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud (DMTS) del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), cuente con insumos técnicos para definir el uso adecuado del medicamento, que garanticen la satisfacción de las necesidades clínicas de los pacientes con AME, en las dosis correspondientes, durante un periodo de tiempo adecuado.



Identificación y descripción del medicamento:

La información sobre las propiedades farmacológicas, de utilización y de seguridad del medicamento fue consultado en las fuentes de información de Lexicomp y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra el registro de autorización sanitario en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology para la obtención de la información de clasificación (ATC).

Tipo de búsqueda	Información farmacológica de la tecnología
Base de datos	Lexicomp, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)-CIMA, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)
Fecha de búsqueda	25/10/2019
Término de búsqueda	Nusinersen

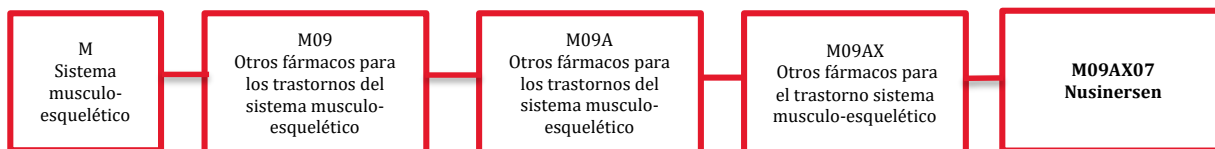
Mecanismo de acción

El Nusinersen es un oligonucleótido antisentido (OAS) usado para tratar la AME causada por mutaciones en el cromosoma 5q, que genera deficiencia de la proteína SMN. Este oligonucleótido aumenta la proporción de inclusión del exón 7 en la transcripción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del gen de supervivencia de la neurona motora 2 (SMN2) al unirse a un sitio ISS-N1 (silenciador del proceso de corte y empalme intrónico) localizado en el intrón 7 del precursor del ácido ribonucleico mensajero (pre-ARNm) del SMN2. Al unirse, el OAS desplaza los factores de corte y empalme del ARNm lo cual produce la retención del exón 7 en el ARNm del SMN2 y, por consiguiente, se puede traducir en su proteína SMN funcional (10).

Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, el Nusinersen pertenece al sistema muscular-esquelético, específicamente, al grupo de otros fármacos para los trastornos del sistema musculoesquelético (**Figura 1**)

Figura 1. Clasificación ATC del Nusinersen



Fuente: elaborado a partir del Norgewian Institute of Public Health (7).

Indicación autorizada en Colombia

El medicamento nusinersen está indicado para iniciar tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q tipo 1 (werdning-hoffman) en menores de 6 meses y en pacientes con atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y 3 con escala funcional motora de hammersmith mayor o igual que 10 y menor o igual que 54 hasta los 6 años (incluyendo pacientes que no hayan cumplido los 7 años) en ambos casos confirmados con diagnóstico genético. no hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. en la atrofia espinal 5q tipo 1 se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento mediante las escalas chop-intend y hine y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente. en la atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y 3 se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento mediante escala funcional motora de hammersmith y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente (8).

Información de comercialización

Tipo de búsqueda	Información productos comercializados a nivel mundial
Bases de datos	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), U.S. Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA).
Fecha de búsqueda	25/10/2019 actualizada el 24/11/2020
Término de búsqueda	Nusinersen

INVIMA: En la base de datos de la agencia regulatoria nacional, se evidencia un registro sanitario vigente para el Nusinersen (8):

Registro sanitario	Nombre del producto	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Titular	Indicación	CUM
2019M-0018946	SPINRAZA	Vigente	Solución inyectable	Caja plegadiza con un vial de vidrio tipo I transparente con 5 mL de solución inyectable, con tapón de caucho gris de bromobutilo con cubierta de polímero fluorado en la superficie de contacto con el producto y con cubierta B2	Biogen idec limited	El medicamento nusinersen está indicado para iniciar tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q tipo 1 (werdning-hoffman) en menores de 6 meses y en pacientes con atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y 3 con escala funcional motora de hammersmith mayor o igual que 10 y menor o igual que 54 hasta los 6 años (incluyendo pacientes que no hayan cumplido los 7 años) en ambos casos confirmados con diagnóstico genético. no hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. en la atrofia espinal 5q tipo 1 se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento mediante las escalas chop-intend y hine y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente. en la atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y 3 se debe revisar periódicamente la	201345-13-01



Registro sanitario	Nombre del producto	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Titular	Indicación	CUM
						necesidad de continuar con el tratamiento mediante escala funcional motora de hammersmith y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.	

EMA: En la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos (también de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), figura el medicamento Spinraza ® como el producto comercializado con principio activo Nusinersen (9,10).

FDA: En la base de datos de la U.S. Food and Drug Administration (FDA), figura el medicamento Spinraza ® como el producto comercializado con principio activo Nusinersen (11).



3. Metodología

3.1 Construcción de preguntas de investigación orientadoras

Se configuraron y estructuraron cinco (5) preguntas de investigación orientadoras para que, a partir de sus respuestas, se pudiesen construir los lineamientos para el uso racional de Nusinersen para el tratamiento de la AME. Los tópicos considerados para la construcción de las preguntas se basaron en los siguientes aspectos:

- Criterios para el tratamiento con Nusinersen
- Esquema de tratamiento
- Vías de administración del medicamento
- Especialidades médicas y ámbito hospitalario relacionado con la prescripción del medicamento
- Criterios que deben ser evaluados para el mantenimiento o suspensión de la terapia.

3.1.1 Refinamiento de las preguntas de investigación orientadoras

Se realizó una consulta vía correo electrónico a diez (10) expertos delegados por las diferentes asociaciones científicas que los representan y, que aceptaron ser parte del desarrollo de estos lineamientos), además de expertos de Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) con experiencia en el manejo de AME (El proceso de convocatoria de expertos se describe en detalle en el **Anexo 1**: tablas 1 y 2), a los cuales se les invitó a comentar sobre las preguntas orientadoras planteadas inicialmente y, si tenían literatura que consideraran relevante para apoyar el proceso de revisión. Se obtuvo respuesta de cuatro expertos en las especialidades de neurología clínica, neurología pediátrica, genética y fisiatría y rehabilitación; como únicos respondedores del proceso; se determinó que dado que había por lo menos un (1) representante de cada área de interés vinculada al desarrollo de los lineamientos, se podía realizar el refinamiento de las preguntas orientadoras con sus consideraciones.

Las preguntas propuestas en el refinamiento con expertos fueron las siguientes:

1. *¿Cuáles son los criterios clínicos para iniciar el tratamiento con Nusinersen en pacientes con diagnóstico de AME?*
2. *¿Cuál es el esquema de tratamiento con Nusinersen para pacientes con diagnóstico de AME?*
3. *¿Cuál(es) es/son la(s) vía(s) de administración del Nusinersen para el tratamiento de pacientes con AME?*
4. *¿Qué especialistas médicos pueden prescribir y hacer seguimiento al tratamiento con Nusinersen?*
5. *¿Cuáles son los criterios que deben ser evaluados para el mantenimiento o suspensión de la terapia con Nusinersen en pacientes con AME?*



Los comentarios recibidos fueron revisados y ajustados para el refinamiento de las preguntas orientadoras (**Tabla 1**).

Tabla 1. Consulta virtual a expertos

Pregunta	Experto 1 Neurología infantil	Experto 2 Genética	Experto 3 Medicina Física y Rehabilitación	Experto 4 Neurología clínica	Resultados
1	Tener en cuenta que hay otros criterios para iniciar el tratamiento además de los clínicos	Tener en cuenta que hay otros criterios para iniciar el tratamiento además de los clínicos	Sin comentarios	Tener en cuenta que hay otros criterios para iniciar el tratamiento además de los clínicos	Se eliminó la palabra “clínicos” para incluir todos los criterios
2	Sin comentarios	Sin comentarios	Sin comentarios	Sin comentarios	Sin cambios
3	Sin comentarios	Sin comentarios	Sin comentarios	Sin comentarios	Sin cambios
4	Incluir el nivel de complejidad de la institución donde debe administrarse el medicamento	Sin comentarios	Sin comentarios	Sin comentarios	Se agregó a la pregunta el nivel de complejidad que debería tener la institución
5	Sin comentarios	Sin comentarios	Inclusión de efectos secundarios más frecuentes y criterios de mantenimiento y suspensión	Sin comentarios	Se incluye en la pregunta el perfil de seguridad del medicamento

Fuente: Elaboración propia.

3.1.2 Preguntas de investigación orientadoras

Una vez revisadas y refinadas las preguntas orientadoras con los expertos temáticos, se generaron cinco (5) preguntas (**Tabla 2**), para que a partir de la evidencia encontrada se construyeran los lineamientos técnicos para informar una estrategia de uso adecuado de Nusinersen para el tratamiento de la AME.

Tabla 2. Preguntas de investigación que orientaron el desarrollo del lineamiento

N° de pregunta	Pregunta
1	¿Cuáles son los criterios para iniciar el tratamiento con Nusinersen en pacientes con diagnóstico de AME?
2	¿Cuál es el esquema de tratamiento con Nusinersen para pacientes con diagnóstico de AME?
3	¿Cuál(es) es/son la(s) vía(s) de administración del Nusinersen para el tratamiento de pacientes con AME?



4	¿Qué especialistas médicos pueden prescribir y hacer seguimiento del tratamiento con Nusinersen, en qué nivel de complejidad y con qué servicios debe contar la institución en donde se administra el medicamento?
5	¿Cuáles son los criterios que deben ser evaluados para el mantenimiento o suspensión del tratamiento con Nusinersen en pacientes con AME? y ¿Cuál es el perfil de seguridad del medicamento actualmente?

Fuente: Elaboración propia.

3.2 Búsqueda y síntesis de literatura

Para identificar estudios y documentos relevantes que respondieran a las preguntas orientadoras planteadas, se realizó una búsqueda sistemática de literatura.

Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se realizaron búsquedas en Medline vía PubMed, en la biblioteca de Cochrane y en Google Académico (en las 10 primeras páginas de la búsqueda y con restricciones de haberse publicado en los últimos cinco años y por idioma); adicionalmente, se buscó en los sitios de agencias regulatorias e internacionales. Este paso se complementó con una búsqueda de publicaciones adicionales empleando la metodología en “bola de nieve” y con los documentos aportados por los expertos temáticos.

Las referencias bibliográficas identificadas fueron descargadas en una biblioteca del programa *Mendeley* y los resultados de esta fase se presentan mediante el diagrama de flujo *PRISMA* que se presenta en la sección de resultados.

3.2.1 Criterios de elegibilidad de la literatura

Se incluyeron todos los documentos que podían responder de forma parcial o completa a las cinco preguntas orientadoras establecidas. En este punto, se consideraron:

Criterios de inclusión

- Artículos científicos tipo RSL de ensayos clínicos controlados o estudios observacionales; bajo este formato, se aceptaban revisiones sistemáticas que hicieran parte de reportes de evaluación de tecnología.



- Guías de práctica clínica (GPC) y protocolos clínicos para manejo de pacientes con diagnóstico de AME y con indicación del uso de Nusinersen.
- Ensayos clínicos, estudios de cohortes, casos y controles o series de casos de pacientes tratados con Nusinersen.
- Documentos técnicos.
- Documentos en inglés, español o portugués.
- Artículos científicos disponibles en texto completo.
- Temporalidad: no hubo restricción de tiempo, solo en la búsqueda en Google se restringió a los últimos 5 años.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron los resúmenes de congresos, comunicaciones breves, cartas al editor.
- Estudios publicados exclusivamente en formato de resumen no fueron elegibles debido a que la información reportada era insuficiente para evaluar su calidad metodológica. Adicionalmente, era posible que los resultados de los estudios, además de estar incompletos, pudiesen cambiar significativamente entre la publicación preliminar y la definitiva.

3.2.2 Tamización de referencias y selección de documentos

El total de referencias identificadas en las búsquedas fueron tamizadas por un revisor a través de la lectura de los títulos y resúmenes. En la siguiente fase, a partir del grupo de referencias preseleccionadas por título y resumen, se realizó la selección final de documentos mediante la lectura de los textos completos.

3.2.3 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos

Se realizó una valoración de la calidad metodológica teniendo en cuenta el tipo de documento seleccionado. Para los ensayos clínicos se empleó la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane y para series de casos o estudios cualitativos se utilizaron las herramientas de Joanna Briggs Institute. Si el documento no se ajustaba a uno de los diseños anteriores, se declaró que el documento no fue objeto de evaluación de calidad metodológica.

3.3 Consenso de Expertos

3.3.1 Metodología del consenso

Se realizó un consenso formal de expertos (CFE), mediante la metodología Delphi modificado descrito en la Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.

Se reunió a un grupo de personas con experiencia, habilidad o determinados conocimientos científicos, técnicos y prácticos en un área específica de interés (manejo de pacientes que están en tratamiento o que pueden requerir las administración de Nusinersen) y adoptar una decisión de común acuerdo empleando métodos sistemáticos y procesos estructurados (12).

3.3.2 Desarrollo del consenso formal de expertos

El consenso de expertos, se desarrolló con la participación en modalidad presencial y virtual (el detalle de proceso de convocatoria de expertos para el consenso se describe en el **Anexo 1**: tablas 3 y 4),

El consenso inició con la presentación de los participantes, la declaración de sus conflictos de intereses y consentimientos para la grabación de la sesión, posteriormente se realizó una introducción general a la temática de los lineamientos y la lectura de los objetivos y alcances. Mediante un proceso de discusión en rondas, se presentó a los expertos la metodología realizada para la búsqueda de la literatura y en cada una de las cinco preguntas, se presentaron los estudios o documentos encontrados para responderla y una propuesta de los lineamientos.

Bajo la moderación de un facilitador, encargado de la coordinación de la discusión en torno a las ideas presentadas para cada pregunta, se determinó una ruta de trabajo para su desarrollo y la votación para lograr consenso de la siguiente manera:

1. Presentación de la pregunta orientadora
2. Presentación de la evidencia consultada
3. Presentación de propuesta preliminar del lineamiento
4. Consenso y/o discusión: se nombró un moderador del grupo de expertos quien dirigía la discusión, asignando el turno de cada experto quien planteaba su punto de vista relacionado con el lineamiento propuesto y se discutía en torno a estos comentarios.
5. Ajustes del lineamiento en caso que los hubiera
6. Votación
7. Resultados de la votación
8. Replanteamiento del lineamiento en caso de no alcanzar acuerdo
9. Nueva votación.



En cada ronda de discusión, los expertos de forma individual analizaron y calificaron cada uno de los lineamientos mediante una votación on-line anonimizada, utilizando una escala tipo Likert, entre uno (1) y nueve (9) donde, 1 era “Totalmente en desacuerdo” y 9 “Totalmente de acuerdo (

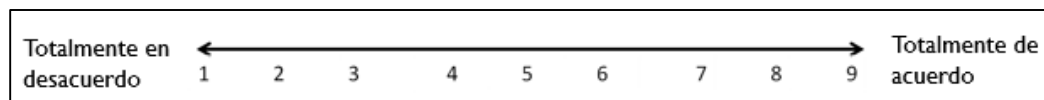
Figura 2), teniendo en cuenta la evidencia científica disponible y la experiencia clínica.

Posteriormente, se realizó el análisis de la votación presentando los resultados obtenidos al grupo de expertos, analizados en términos de porcentaje y mediana con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Las posibilidades de resultado se interpretaron de la siguiente manera:

- Los puntajes entre 7 y 9 de más del 80% de los expertos y/o una mediana de 8 IC95% entre 7 y 9 (se consideró válido pasar alguna de las 2 opciones): se aprobaban los lineamientos.
- Los puntajes entre 1 y 3 de más del 80% de los expertos y/o una mediana de 2 IC95% entre 1 y 3 (se consideró válido pasar alguna de las 2 opciones): no se aprobaban los lineamientos.
- En los casos en que no se alcanzó alguna de las 2 condiciones anteriores, se replantearon los lineamientos mediante una discusión en una segunda ronda con el grupo de expertos, quienes tuvieron la posibilidad de reestructurar los puntos críticos y volver a realizar la votación; hasta no lograr consenso en la pregunta no se pasó a la siguiente.

Los resultados de las votaciones se procesaron, analizaron y presentaron a los expertos mediante el uso del software Stata v14.

Figura 2. Escala usada para el proceso de votación



Fuente: Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Bogotá 2010(12).



4. Resultados

4.1 Búsqueda y síntesis de la literatura

4.1.1 Tamización de referencias y selección de documentos

Un total de 332 referencias fueron identificadas, 122 referencias a través de bases electrónicas y 210 referencias a partir de métodos complementarios de búsqueda (literatura gris y evidencia aportada por expertos temáticos) (**Tabla 3**), los cuales fueron tamizados por un revisor a través de la lectura de los títulos y resúmenes, seleccionando un total de 29 referencias de las cuales se excluyeron 6 y se obtuvieron 23 como insumo para la síntesis de la evidencia. El detalle y proceso de tamización y selección de documentos se presentan en el diagrama PRISMA (

Figura 3).

Tabla 3. Bitácora de búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica No.1	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	26/10/2019
Rango de fecha de búsqueda	Sin limite



Restricciones de lenguaje	no
Otros límites	no
Estrategia de búsqueda (resultados)	Nusinersen [Title/Abstract]
Referencias identificadas	93

Reporte de búsqueda electrónica No.2	
Tipo de búsqueda	No sistemática
Base de datos	Google académico
Plataforma	google
Fecha de búsqueda	29/10/2019
Rango de fecha de búsqueda	2016-2019
Restricciones de lenguaje	Español, inglés, portugués
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	allintitle: "Nusinersen"
Referencias identificadas	198

Reporte de búsqueda electrónica No.3	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Cochrane library
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	29/10/2019
Rango de fecha de búsqueda	Sin limite
Restricciones de lenguaje	no
Otros límites	no
Estrategia de búsqueda (resultados)	Nusinersen
Referencias identificadas	29 ensayos clínicos 0 revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica No.4	
Tipo de búsqueda	No sistemática
Base de datos	Organismos desarrolladores y compiladores de GPC y evaluación de tecnologías
Plataforma	Página web de cada organismo
Fecha de búsqueda	25/10/2019
Rango de fecha de búsqueda	NA
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Nusinersen y/o atrofia muscular espinal buscadas en: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>National Guideline Clearinghouse</i> (NGC) http://www.guideline.gov/index.aspx ▪ <i>Guidelines International Network</i> (GIN) http://www.g-i-n.net/gin ▪ <i>New Zealand Guidelines Group</i> (NZGG) http://www.health.govt.nz/ ▪ <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> (SIGN) http://www.sign.ac.uk/index.html ▪ Ministerio de Salud y Protección Social - IETS



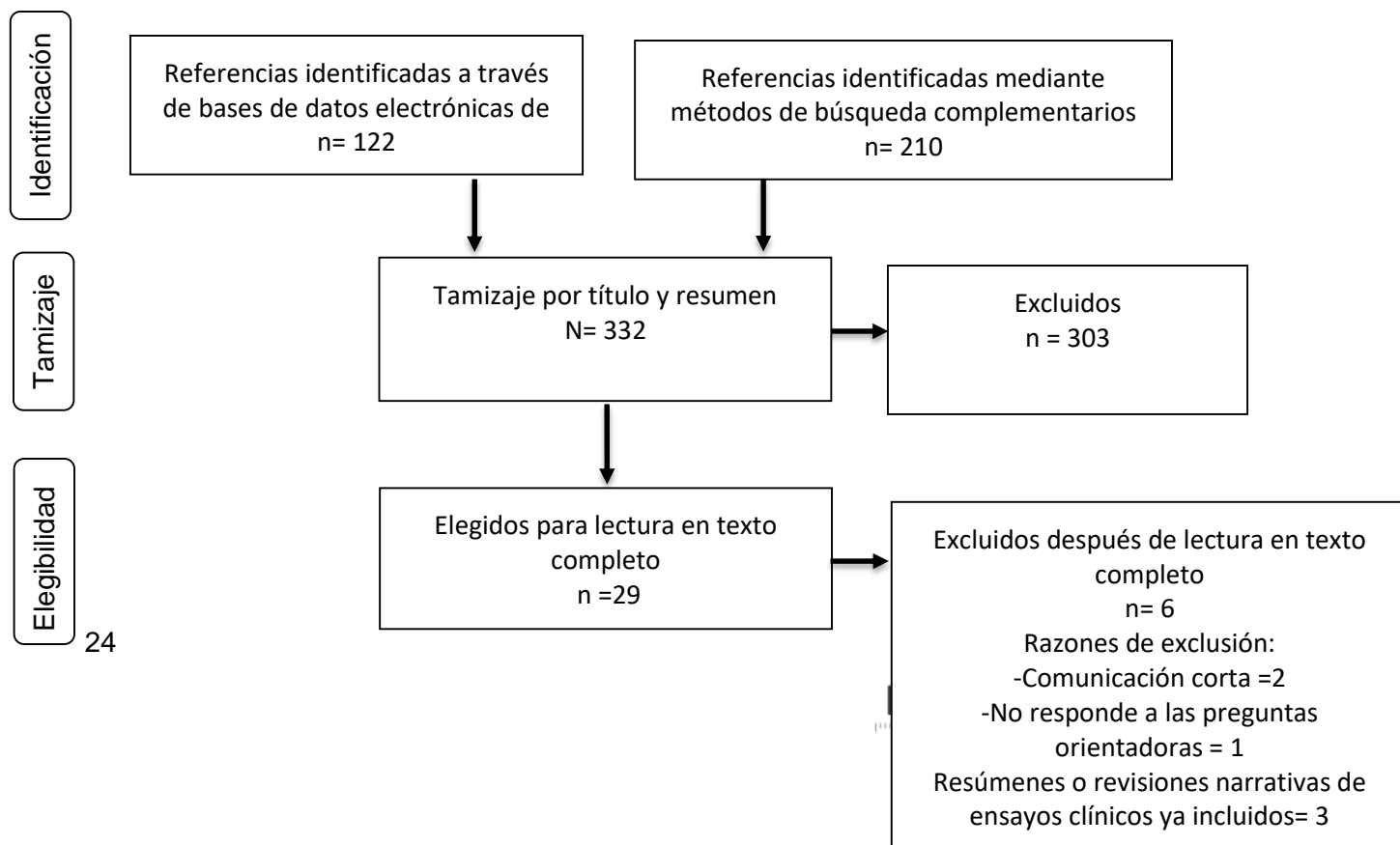
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ http://www.iets.org.co/ ▪ GuíaSalud ▪ https://portal.guiasalud.es/ ▪ Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) ▪ https://www.gob.mx/salud/cenetec ▪ GuíaSalud ▪ https://portal.guiasalud.es/ ▪ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ▪ https://www.nice.org.uk/ ▪ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ▪ https://www.cadth.ca/
Referencias identificadas	2

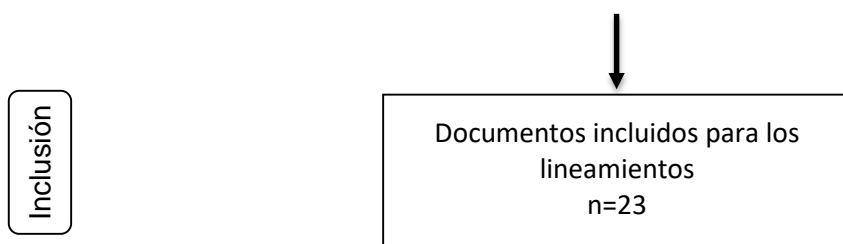
Reporte de búsqueda electrónica No.5	
Tipo de búsqueda	No sistemática
Base de datos	Agencias regulatorias
Plataforma	Página web de cada agencia
Fecha de búsqueda	25/10/2019
Rango de fecha de búsqueda	NA
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Nusinersen <ul style="list-style-type: none"> ▪ U.S. Food and Drug Administration (FDA) ▪ https://www.fda.gov/ ▪ European Medicines Agency (EMA) ▪ https://www.ema.europa.eu/en ▪ Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) ▪ https://www.invima.gov.co/ ▪ VigiAccess ▪ http://www.vigiaccess.org/ ▪ Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA ▪ https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html
Referencias identificadas	4

Reporte de búsqueda electrónica No.6	
Tipo de búsqueda	No sistemática
Base de datos	Invima, Datos fabricante, FDA, EMA, Upssala Monitoring Centre
Plataforma	Invima, Datos fabricante, FDA, EMA, Upssala Monitoring Centre
Fecha de búsqueda	25/10/2019
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Español, inglés, portugués
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Vigilancia post comercialización (alertas sanitarias, alertas de seguridad) de la tecnología Nusinersen
Referencias identificadas	4



Figura 3. Diagrama PRISMA





4.1.2 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos

Dada la limitada literatura que existe para este medicamento, la calidad no se consideró como un criterio de elegibilidad, pero esta se evaluó en los casos que fuera posible de la siguiente manera:

De las 23 referencias seleccionadas, tres correspondieron a ensayos clínicos como la mejor evidencia disponible en la búsqueda realizada, de estos, dos ensayos clínicos se evaluaron usando la herramienta de evaluación de riesgo de Cochrane (RoB) (13), el CHERISH de Mercuri et al., (14) y el ENDEAR de Finkel et al. (15), (

Anexo 2), los cuales a pesar de presentar un alto riesgo de sesgo atribuido a la falta de claridad en aspectos claves de la metodología de los ensayos, como son el cegamiento de los evaluadores, el ocultamiento de la asignación a los participantes, y la intervención del financiador en aspectos claves del diseño metodológico de los estudios; el tercer ensayo clínico, fue el estudio NURTURE de De Vivo, et al, (16) que al ser un estudio de un solo brazo, no aplica valoración con el RoB, dado que los autores consideraron que no era ético tener un grupo control. Estos ensayos clínicos se usaron para responder 3 de las 5 preguntas propuestas.

Seguido de los 3 ensayos clínicos, 11 series de casos fueron considerados en la síntesis de la literatura. Para la evaluación de la calidad metodológica de estos, se utilizó la herramienta del Joanna Briggs Institute(17), la cual no otorga un puntaje para establecer una valoración global, ni tampoco tiene un punto de corte, solo especifica que entre más ítems negativos presente el estudio más pobre es su calidad. En la **tabla 4**, se precisan las valoraciones de calidad como ítems negativos; en algunos estudios, por ejemplo, no se realizó análisis estadístico por lo tanto el ítem correspondiente no se tuvo en cuenta. El grupo desarrollador de los lineamientos consideró que la mayoría de los estudios presentaron una calidad deficiente, principalmente por no tener claridad en el estándar para las intervenciones y las mediciones de los desenlaces, así como no poder garantizar la reproducibilidad (18-27). Sólo dos estudios (25,28) presentaron una calidad aceptable al no presentar ningún ítem negativo (

Anexo 2. Evaluación de calidad ensayos clínicos con herramienta Riesgo de sesgo de Cochrane (RoB)



Dominio	CHERISH Mercuri 2018 (14)	ENDEAR Finkel 2017 (15)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo	No claro ⁵
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo	Alto ⁶
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	No claro ¹	Bajo ⁷
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo	Alto
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	No claro ²	Alto
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Alto ³	No claro
Otras fuentes de sesgo	Alto ⁴	No claro
Resumen del riesgo de sesgo ††	Alto	Alto

El estudio realizó la aleatorización por medio de un sistema de voz interactivo.

¹Aunque los padres y los evaluadores de los desenlaces no conocieron la asignación y los participantes fueron sedados para evitar la conciencia del procedimiento, no lo fueron quienes hicieron la administración del tratamiento; no es claro en el estudio otra participación de este personal, por lo que no se puede descartar la presencia de sesgo de realización.

²Se reporta el seguimiento a 15 meses solo para el 79% en el grupo asignado a Nusinersen y 80% del grupo asignado al sham. Los autores declaran que todos los pacientes permanecieron en el estudio y en el protocolo se menciona que luego del análisis interino se asignaría a intervención, por razones éticas, a todos los pacientes. Sin embargo, no se discute si esta disminución cambió el poder del estudio.

³No todos los desenlaces propuestos en NCT02292537 son reportados en el manuscrito debido a que no se alcanzó significancia estadística en el segundo desenlace secundario; aunque no se haya alcanzado significancia, no se conocen los valores obtenidos en número de metas logradas, proporción de pacientes que logran pararse solos y de sujetos que caminan con ayuda a los 15 meses.

⁴Hay alta participación del patrocinador en aspectos clave del estudio: la evaluación de la seguridad y de los resultados del análisis interino fue realizada por un comité independiente pero también por el patrocinador, quien además revisó el manuscrito preliminar y retroalimentó a los autores. Debido a que no todos los niños habían completado 15 meses de seguimiento cuando se realizó el análisis interino se hizo una imputación múltiple para dar cuenta de valores perdidos después de la evaluación en línea de base.

⁵No se describe el detalle del método utilizado para generar la secuencia de asignación por lo que se evaluó como riesgo “no claro”.

⁶No se describió el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación lo que se consideró como riesgo alto.

⁷No se describe si se utilizó alguna medida para cegar a los evaluadores del resultado del estudio.

⁸El cegamiento de los participantes y del personal fue evaluado como riesgo bajo porque para mantener el cegamiento, la administración de Nusinersen o el procedimiento simulado fue realizado por personal de ensayo dedicado que conocía las asignaciones grupales, mientras que los padres del bebé y el personal clave del ensayo que fueron responsables de las evaluaciones desconocían las tareas grupales y no estuvieron presentes para el procedimiento.



†† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios). Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

Anexo 3).

Los cinco (5) documentos, (29–33) al ser evaluaciones de tecnología, acuerdos de gestión del medicamento y protocolos clínicos, no fueron objeto de evaluación de calidad metodológica, ya que no existen herramientas específicas para la evaluación metodológica de este tipo de documentos.

Para la vigilancia post-comercialización, se obtuvo información de las agencias regulatorias: INVIMA, AEMPS, FDA y VigiAccess (34–37); de igual manera, no se cuenta con herramienta para la evaluación de calidad de documentos técnicos.

4.1.3 Extracción de información

La extracción de la información la realizó un revisor a partir de las publicaciones originales de los documentos seleccionados. Dado el tipo de información extraída no se usó ningún software ni matriz de Excel. Este proceso, se enfocó en los contenidos presentados como recomendaciones, indicaciones, orientaciones, lineamientos y consejos, en consonancia con las preguntas de investigación orientadoras y el alcance de los lineamientos.

Tabla 4. Documentos incluidos en la síntesis de evidencia

Autor	Tipo de documento	Preguntas	Valoración de calidad
Mercuri, et al. (14)	Ensayo clínico	1, 2, 5	Alto riesgo de sesgo
Finkel et al (15)	Ensayo clínico	1, 2, 5	Alto riesgo de sesgo
De Vivo (16)	Ensayo clínico de un solo brazo	1, 2, 5	NA
Farrar et al (26)	Serie de casos*	1, 5	2/9
Pechmann et al (27)		1, 2, 5	4/9
Mousa et al (18)		3, 4	4/8
Hache et al (19)		3	4/9
Pechmann et al (28)		3	0
Bortolani et al (20)		3	4/8
Weaver et al (21)		3	4/7



Wurster et al (22)		3	4/9
Veerapandiyan et al (23)		3	4/8
Sansone et al (24)		5	8/8
Chiriboga et al (25)		5	1/6
Protocolo farmacoclínico Spinraza® (33)	Protocolo	1, 4, 5	NA
NICE (29)	ETA	1, 2, 5	NA
CADTH (30)	ETA	1, 2, 4, 5	NA
Glascock (31)	Consenso de expertos	1	NA
LEXICOMP (32)	Página web	2, 5	NA
(AEMPS-CIMA) (38)	Documento técnico	3, 5	NA
INVIMA (39)		5	NA
FDA (36)		5	NA
WHO - Uppsala Monitoring Centre (37)		5	NA

*En las series de casos, se describe el total de atributos valorados negativamente (no o, no es claro) del total de atributos excluyendo los que no aplicaban para cada estudio.

Fuente: Elaboración propia

4.1.4 Síntesis de evidencia

A partir de las referencias seleccionadas, se resumió la evidencia que daba respuesta a cada una de las preguntas de investigación; el detalle de esta síntesis se presenta a continuación:

Pregunta 1

¿Cuáles son los criterios para iniciar el tratamiento con Nusinersen en pacientes con diagnóstico de AME?

Para responder a esta pregunta se usó la información de los tres ensayos clínicos, dos con alto riesgo de sesgo y uno sin valoración, dos series de casos de baja y aceptable calidad, dos evaluaciones de tecnología y dos protocolos de manejo. En la **Tabla 5** se presentan los resultados.



Tabla 5. Síntesis de evidencia- Pregunta 1

Documento (nombre referencia) y Tipo de estudio	Criterios de inicio de tratamiento	Contraindicaciones	Observaciones
Farrar et al (26)	<ul style="list-style-type: none"> • Deleción homocigótica del gen SMN1 o mutación heterocigota compuesta • Inicío de signos clínicos y síntomas antes de los 6 meses de edad • Incapacidad de sentarse independientemente (AME tipo I) 	No especifica	Ninguna
Pechmann et al (27)	<ul style="list-style-type: none"> • AME 5q confirmada genéticamente • Inicío de signos clínicos y síntomas antes de los 6 meses de edad • Incapacidad de sentarse independientemente 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cerebral o de la médula espinal que interfiera con la PL o con la circulación del LCR • Presencia de un implante o catéter para derivación del LCR. 	Ninguna
Mercuri et al (14)	<ul style="list-style-type: none"> • Documentación genética de la deleción homocigótica del gen 5q SMN1, • mutación homocigótica o heterocigota compuesta. • Inicío de síntomas antes de los 6 meses de edad. • Edad de 2 a 12 años • Habilidad de sentarse independientemente • Sin historia de caminar independientemente • Puntaje de 10 a 54 en la HFMSE. 	<ul style="list-style-type: none"> • Contracturas severas • Escoliosis severa (curvatura con ángulo Cobb > 40 grados) • Insuficiencia respiratoria • Tubo gástrico 	Ninguna
Finkel et al (15)	<ul style="list-style-type: none"> • Documentación genética de la deleción homocigótica o mutación del gen 5q SMN1. • Dos copias del gen SMN2 • Inicío de síntomas antes de los 6 meses de edad. • Mayores de 7 meses durante el tamizaje • Sin saturación de oxígeno periférica baja. 	No especifica	Ninguna
De Vivo (16)	<ul style="list-style-type: none"> • Edad < 6 semanas a la primera dosis. 	No especifica	Ninguna



Documento (nombre y referencia) Tipo de estudio	Criterios de inicio de tratamiento	Contraindicaciones	Observaciones
	<ul style="list-style-type: none"> • Documentación genética de la delección bialélica o mutación inhabilitante de la proteína del gen SMN1. • Dos o tres copias del gen SMN2. • Potencial de acción muscular compuesto (PAMC) ulnar, amplitud ≥ 1 mV. • Ausencia de hipoxemia • Ausencia de síntomas y signos de AME. 		
<p>Protocolo farmacoclínico de tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal 5q con el medicamento Spinraza® (33)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Documentación genética de la delección homocigótica del gen 5q SMN1, mutación homocigótica o heterocigota compuesta. • Tener al menos 2 copias del gen SMN2. • Pacientes pre sintomáticos o pacientes sintomáticos Ib o Ic (algunos autores usan esta clasificación, dividen el tipo I en a, b, c. El tipo Ia corresponde a la forma más severa equivalente al tipo 0) • Recibir cuidados que cumplen, y que se espera que continúen cumpliendo, con las directrices establecidas en la Declaración de Consenso de Normas para el Cuidado de la Atrofia Muscular Espinal, incluyendo vacunas, profilaxis del virus respiratorio sincitial, apoyo nutricional, respiratorio y fisioterapia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con necesidad de ventilación mecánica invasiva permanente no debida a un episodio agudo. (>16 horas/día ventilación continua durante >21 días en ausencia de episodio agudo reversible, o traqueostomía) • Situaciones clínicas que puedan impedir la punción lumbar (por ejemplo, en los pacientes en los que la fusión vertebral impide el acceso al espacio intervertebral para poder practicar la administración) o que puedan plantear complicaciones importantes. • Historial de enfermedad cerebral o de la médula espinal que podría interferir con los procedimientos de punción lumbar o con la circulación de líquido cefalorraquídeo. • Situaciones clínicas muy avanzadas (por ejemplo, pacientes con mínima actividad funcional, traqueostomía, etc.) que a juicio clínico no sean 	<p>Ninguna</p>



Documento (nombre y referencia) Tipo de estudio	Criterios de inicio de tratamiento	Contraindicaciones	Observaciones
		reversibles ni se espere que puedan recibir un beneficio relevante con el tratamiento.	
NICE (29)	<ul style="list-style-type: none"> • AME Tipos I, II y III y pre sintomáticos (genéticamente destinados a desarrollar la enfermedad). • Sin ventilación permanente (> 16h/día por más de 21 días consecutivos) o con traqueotomía. • La inyección intratecal debe ser viable y no estar contraindicada • No debe haber recibido cirugía de fusión vertebral por escoliosis si de acuerdo al médico tratando impide la administración del medicamento • No debe tener contracturas severas 	<ul style="list-style-type: none"> • AME tipos 0 o IV • Pacientes diagnosticados con otras enfermedades limitantes progresivas, en los que Nusinersen no generaría beneficio a largo plazo. • Falta de consentimiento a participar en el monitoreo 	Ninguna
CADTH (30)	<ul style="list-style-type: none"> • Documentación genética de la delección homocigótica del gen 5q SMN1, mutación homocigótica o heterocigota compuesta. • Tener 2 copias del gen SMN2. • Enfermedad con duración menor a 26 semanas con signos y síntomas que iniciaron en la primera semana posterior al nacimiento y/o hasta los 7 meses. • Paciente que no requiere ventilación invasiva. 	No especifica	Ninguna
Glascocock (31) de Consenso de expertos	<p>El tratamiento se recomienda de acuerdo al número de copias del gen SMN2</p> <p>1 copia- probable AME tipo 0. Tratar si es verdaderamente asintomático, si tiene síntomas tratamiento a discreción del tratante.</p> <p>2 y 3 copias: Tratar de inmediato</p>	No especifica	El objetivo del consenso fue desarrollar una guía de tratamiento basada en el tamizaje al recién nacido



Documento (nombre y referencia) Tipo de estudio	Criterios de inicio de tratamiento	Contraindicaciones	Observaciones
	4 o más copias: esperar para tratar. Monitoreo y tratamiento de los síntomas.		

Fuente: Elaboración propia

Pregunta 2

¿Cuál es el esquema de tratamiento con Nusinersen para pacientes con diagnóstico de AME?

Para responder a esta pregunta se usó la información extraída de los tres ensayos clínicos, dos de alto riesgo de sesgo, uno que no se evaluó, dos evaluaciones de tecnología, un documento técnico y una serie de casos de calidad aceptable. En la **Tabla 6** se presentan los resultados.

Tabla 6. Síntesis de evidencia- Pregunta 2

Documento (nombre y referencia)	Esquema	Observaciones
Finkel et al (15)	Dosis ajustada al volumen de LCR para la edad Carga: 4 dosis a los 1, 15, 29 y 64 días. Mantenimiento: 183 y 302 días.	Dosis inicialmente ajustadas antes de la aprobación del medicamento
Mercuri et al (14)	Dosis: 12 mg Carga: 3 dosis a los 1, 29 y 85 días. Mantenimiento: una dosis el día 274	Dosis antes de la aprobación del medicamento
Pechmann et al (27)	Dosis ajustada al volumen de LCR para la edad y de 12 mg después de la aprobación Cinco dosis a los 1, 15, 30, 60 y 180 días.	Ninguna
CADTH (30)	Dosis: 12 mg Carga: 4 dosis a los 0, 14, 28 y 63 días Mantenimiento: 12 mg cada 4 meses	Recomendaciones del fabricante
NICE (29)	Dosis: 12 mg Carga: 4 dosis a los 0, 14, 28 y 63 días Mantenimiento: 12 mg cada 4 meses	Recomendaciones del fabricante
De Vivo (16)	Dosis: 12 mg Carga: 4 dosis a los 1, 15, 29 y 64 días. Mantenimiento: 12 mg cada 119 días.	Estudio en curso
LEXICOMP (32)	<u>Adultos:</u> Administración intratecal: dosis de carga: 12 mg una vez cada 14 días durante 3 dosis; luego 12 mg una vez 30 días después	Ninguna



Documento (nombre referencia)	Esquema	Observaciones
	<p>de la tercera dosis. Dosis de mantenimiento: 12 mg una vez cada 4 meses (6).</p> <p><u>Pediatría (bebés, niños y adolescentes):</u> Dosis de carga: intratecal: 12 mg una vez cada 14 días durante 3 dosis; luego 12 mg una vez 30 días después de la tercera dosis. Dosis de mantenimiento: intratecal: 12 mg una vez cada 4 meses (6).</p> <p><u>Poblaciones especiales:</u> No se ha estudiado el uso de Nusinersen en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática. No se reporta necesidad de ajuste de dosis (3,6).</p>	

Fuente: Elaboración propia

Pregunta 3

¿Cuál(es) es/son la(s) vía(s) de administración del Nusinersen para el tratamiento de pacientes con AME?

Para responder a esta pregunta se extrajo la información de siete series de casos de calidad deficiente y un documento técnico. En la



Tabla 7 se presentan los resultados.



Tabla 7. Síntesis de evidencia- Pregunta 3

Documento (nombre y referencia)	Vías de administración	Observaciones
Mousa et al (18)	Intratecal (n= 104 procedimientos en 26 pacientes) 60 con la técnica estándar sin necesidad de imágenes (L2-S1) 44 en casos complejos (escoliosis o instrumentación espinal) que requirieron imágenes. <ul style="list-style-type: none"> • 19 (L2- S1) • 22 (L3- L5) • 3 (occipucio – C2) 	Ninguna
Hache et al (19)	Intratecal (n= 73 procedimientos en 28 pacientes) <ul style="list-style-type: none"> • 17 (L2-L3) • 32 (L3-L4) • 21 (L4-L5) • 3 (L5- S1) <p>En 32 la PL fue guiada por fluoroscopia</p>	Ninguna
Pechmann et al (28)	Intratecal (= 84 procedimientos en 20 pacientes) <ul style="list-style-type: none"> • 14 (L4- L5) • 56 (L3- L4) • 14 (L2- L3) 	Ninguna
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS-CIMA) (10)	Inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos, utilizando una aguja de anestesia raquídea. No se debe administrar la inyección en áreas de la piel con signos de infección o inflamación. Se recomienda extraer el volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) equivalente al volumen de Nusinersen a inyectar antes de su administración.	Ninguna
Bortolani et al (20)	Transforaminal (n=7) o interlaminar (n=5) guiada por TAC en pacientes adolescentes y adultos con escoliosis. Tasa de éxito del 97,8% en 47 inyecciones. Se presentó un evento adverso en el grupo interlaminar y 4 en el grupo de aplicación transforaminal, incluyeron un evento serio (hemorragia subaracnoidea).	Ninguna
Weaver et al (21)	Transforaminal guiada por tomografía computarizada de haz cónico en adolescentes con fusión espinal extensa y múltiples intervenciones. 15 inyecciones en cuatro adolescentes de 13 a 17 años, todas exitosas y sin complicaciones.	Ninguna
Wurster et al (22)	Intratecal en 20 pacientes con AME tipos 2 y 3 entre 11 a 60 años. 93 inyecciones, 12 de 20 pacientes requirieron PL guiada por TAC por rotoescoliosis y cirugías previas.	Ninguna



Documento (nombre y referencia)	Vías de administración	Observaciones
Veerapandiyan et al (23)	Punción cervical con fluoroscopia en tres pacientes con fusión espinal lumbosacara y torácica. 15 inyecciones en total, exitosas y sin complicaciones.	Ninguna

Fuente: Elaboración propia

Pregunta 4

¿Qué especialistas médicos pueden prescribir y hacer seguimiento al tratamiento con Nusinersen y qué nivel de complejidad se requiere en la institución en donde se administra el medicamento?

Para responder a esta pregunta se usó la información de una evaluación de tecnología, una serie de casos de calidad deficiente y un protocolo de manejo además de consultar los datos del observatorio de talento humano para orientar la discusión. En la **Tabla 8** se presentan los resultados.

Tabla 8. Síntesis de evidencia - Pregunta 4

Documento (nombre y referencia)	Criterios	Observaciones
CADTH (30)	Especialista con experiencia en el diagnóstico y manejo de la AME	Es una condición para pagar el medicamento
Protocolo farmacoclínico de tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal 5q con el medicamento Spinraza® (33)	Es necesario que la administración de este medicamento y el seguimiento clínico se realice en los centros que indiquen las Comunidades Autónomas (entidades administrativas de España), y que dispongan del equipo multidisciplinar necesario y especializado en el manejo de estos pacientes.	Ninguna
Mousa et al (18)	Manejo y seguimiento a cargo de neurología	
Observatorio de Talento Humano en Salud (40).	Según datos del Observatorio de Talento Humano en Salud, para el año 2017 se estimaban 350 neurólogos en Colombia (no hay una cifra de neurólogos pediatras), 330 neurocirujanos y 22 especialistas en genética médica.	ninguna

Pregunta 5

¿Cuáles son los criterios que deben ser evaluados para el mantenimiento o suspensión de la terapia con Nusinersen en pacientes con AME? Y ¿cuál es el perfil de seguridad del medicamento actualmente?

Para responder a esta pregunta se usó la información de los tres ensayos clínicos, dos de alto riesgo de sesgo, uno que no se evaluó, dos evaluaciones de tecnología, un protocolo de manejo, dos series de casos de calidad aceptable y dos de baja calidad.

La información sobre los eventos adversos más frecuentes se extrajo de tres estudios clínicos, dos de alto riesgo de sesgo, uno que no se evaluó, un documento técnico y tres series de casos, dos de calidad aceptable y una de baja calidad. En la



Tabla 9 se presentan los resultados.



Tabla 9. Síntesis de evidencia- Pregunta 5

Documento (nombre y referencia)	Criterios de mantenimiento y suspensión	Observaciones
CADTH (30)	<p>El tratamiento debe ser discontinuado si antes de la quinta dosis o subsecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se demuestra mantenimiento de la función motora evaluada con la escala HINE sección 2 o • Si no se demuestra mejoría en la función motora evaluada con la escala HINE sección 2 o <p>Si se requiere ventilación invasiva permanente</p>	Ninguna
NICE (29)	<p>Seguimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hitos del desarrollo motor grueso (OMS) incluyendo una escala apropiada de acuerdo con la habilidad motora del paciente (HINE, RHS, CHOP INTEND, RULM). Se elegirá una escala que idealmente deberá ser usada desde el inicio y duración del. Si se cambia, entonces se debe registrar el resultado final de la escala, al mismo tiempo que la primera lectura con la nueva escala. • Vigilar la incidencia, duración y tipo de ventilación. • Evaluar recuperación de la deambulación dentro del primer año de inicio de Nusinersen. • Evaluar escoliosis y efectos de cirugía de fusión espinal. <p>Suspensión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empeoramiento en el puntaje de la escala usada corroborado con dos medidas consecutivas. • > dos puntos en la patada horizontal o un punto en otro ítem de la HINE excluyendo el agarre voluntario. • > 4 puntos en la escala CHOP INTEND • > 3 puntos en la escala RHS • Ventilación permanente (> 16h/día por 21 días consecutivos en la ausencia de infección aguda reversible) o traqueostomía • Inhabilidad de recuperar la deambulación 12 meses después del inicio de Nusinersen. <p>Imposibilidad de administrar Nusinersen intratecal por cirugía de fusión espinal.</p>	Ninguna
Protocolo farmacoclínico de tratamiento pacientes con AME 5q con el medicamento Spinraza® (33)	<p>Objetivo del tratamiento: Mejoría relevante de la función motora y respiratoria que implique ganancia de calidad de vida para el paciente</p> <p>Seguimiento cada cuatro meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hitos motores de la OMS - Sostiene cabeza si/no 	Ninguna



Documento (nombre y referencia)	Criterios de mantenimiento y suspensión	Observaciones
	<p>- Sedestación si/no - Deambulaci3n si/no</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secci3n 2: Seguimiento por puntos de mejora o empeoramiento. • Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND): Seguimiento por puntos de mejora o empeoramiento. <p>- Horas de soporte ventilatorio al d3a - Otros:</p> <p>-Nº episodios infecciones respiratorias de v3as bajas desde visita previa - Necesidad de ingresos hospitalarios por infecciones respiratorias y/o por otros motivos - Reacciones adversas</p> <p>Descontinuaci3n del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hay un empeoramiento en la funci3n motora (medida en la escala HINE secci3n dos) o respiratoria (medido como cambios en la ventilaci3n). Se considera empeoramiento en la funci3n motora, la p3rdida de 1 punto en cualquiera de los hitos motores de la escala HINE secci3n dos (control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar), excepto en la categor3a de capacidad de pateo en la que el empeoramiento significativo se considera la p3rdida de 2 puntos. Se considera empeoramiento en la funci3n pulmonar la instauraci3n de ventilaci3n permanente (>16 horas/d3a ventilaci3n continua durante >21 d3as en ausencia de episodio agudo reversible o traqueotom3a) • En el caso de pacientes, que no han experimentado ni empeoramiento ni mejor3a en la funci3n motora (seg3n los criterios de respuesta aplicando la escala HINE secci3n 2), se administraran 2 dosis m3s (8 meses de tratamiento) antes de valorar la discontinuaci3n del tratamiento. Si transcurrido este tiempo no se ha producido alguna mejor3a en la escala HINE secci3n 2 (el paciente est3 estable respecto de la dosis 6^a), se discontinuar3 la medicaci3n con Nusinersen. • Si se produce un empeoramiento que se pudiera relacionar con el cese del tratamiento (a los 8 meses de la discontinuaci3n se produce la p3rdida de 1 punto en cualquiera de los hitos motores de la escala HINE: control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, excepto en la categor3a de 	



Documento (nombre y referencia)	Criterios de mantenimiento y suspensión	Observaciones
	<p>capacidad de pateo en la que el empeoramiento significativo se considera la pérdida de 2 puntos), se valorará volver a instaurar el tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • En caso de mejora, se mantendrá el tratamiento y se realizará seguimiento previo a la administración cada cuatro meses. Se valorará la discontinuación del tratamiento cuando existan dos pérdidas consecutivas en la función motora respecto a la valoración anterior. • Si el paciente presenta efectos adversos graves asociados a la administración del medicamento. • Puede existir la necesidad interrumpir el tratamiento si los padres o tutores consideran que la progresión de la discapacidad, o los efectos adversos del procedimiento de administración de Nusinersen, o los efectos secundarios del fármaco, producen un deterioro de la calidad de vida del paciente. • Si el médico considera que, según el estado clínico del paciente y por la técnica de administración del tratamiento, una nueva dosis puede suponer un riesgo importante que ponga en peligro su vida. • Si se producen circunstancias imprevistas adicionales que supongan un empeoramiento del estado clínico, lo cual podría requerir una discusión con los padres o tutores para suspender el tratamiento con Nusinersen. 	
Finkel et al (15)	<p>Desenlaces primarios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta en hitos motores SI: Mejoría en al menos una categoría y mayor número de categorías con mejoría que con empeoramiento (aumento ≥ 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, siempre que, de entre los 7 hitos haya más categorías con mejoría que empeoramiento). • Tiempo libre de eventos, muerte o ventilación permanente (traqueostomía o soporte ventilatorio (≥ 16 horas/día ventilación continua durante >21 días en ausencia de episodio agudo reversible) <p>Desenlaces secundarios</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHOP INTEND Aumento de al menos 4 puntos respecto al inicio (en las visitas a los días 183, 302 y 394) • Respuesta PAMC incremento en la amplitud del PAMC del peroneo de al menos 1mV (o mantenimiento de la amplitud mayor a 1mV) en las visitas a los días 183, 302 y 394 	Desenlaces del ensayo clínico



Documento (nombre y referencia)	Criterios de mantenimiento y suspensión	Observaciones
	<ul style="list-style-type: none"> • Otros como signos vitales, laboratorios y exámenes neurológicos) 	
Mercuri et al (15)	<p>Desenlace primario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambio en la media ajustada a los 15 meses en el puntaje total de la escala HFMSE (se evaluó al inicio, a los 3, 6, 9, 12 y 15 meses). Se considera significativo cualquier cambio de al menos 3 puntos. (esta media ajustada es para estudios no para el seguimiento individual) • Alcanzar un nuevo hito motor OMS (de un total de 6) • Cualquier cambio en el RULM. 	Ninguna
Pechmann et al (27)	<ul style="list-style-type: none"> • El desenlace de interés principal es el cambio en el puntaje del CHOP INTEND comparado con el de base, medido a los 60 y 180 días posteriores al inicio del tratamiento. • El desenlace secundario fue la evaluación del hito motor con la HINE-2, evaluando siete categorías excepto el agarre voluntario (aumento ≥ 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, siempre que, de entre los 7 hitos haya más categorías con mejoría que empeoramiento). • Cambios en la función respiratoria y el estado nutricional • Percepción de los padres respecto a la mejoría motora y respiratoria con la escala de Likert con cinco categorías (mejoría marcada, leve mejoría, sin cambio, leve empeoramiento, empeoramiento marcado). 	Ninguna
Sansone et al (24)	Evaluación inicial con escalas de acuerdo a la edad (CHOP INTEND, HIME-2, ROM), medidas antropométricas (longitud cubital, peso, circunferencia craneal y torácica) y a los 15, 30 y 60 días y luego cada 4 meses. Se tomó registro en video de los pacientes. Oximetría nocturna y CO ₂ transcutáneo al inicio y a los 6 meses. Radiografía de columna.	Ninguna
Farrar et al (26)	<p>Desenlaces</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo libre de evento (soporte ventilatorio ≥ 16 horas/día o muerte) • Cambio en el puntaje de la escala HINE-2 (todas las categorías excepto agarre voluntario) 	Ninguna
Chiriboga et al (25)	<p>Desenlaces</p> <ul style="list-style-type: none"> • HFMSE al inicio, y a los 29, 85 días, 9 y 14 meses. • Cuestionario PedsQL 4.0 genérico y el módulo neuromuscular 3.0 	Ninguna
De vivo et al (16)	<p>Desenlaces</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hitos motores de OMS 	Ninguna



Documento (nombre referencia)	Criterios de mantenimiento y suspensión	Observaciones
	<ul style="list-style-type: none">• Puntaje HINE 1, HINE- 2• CHOP INTEND hasta alcanzar puntaje de 64• Respuesta PAMC cubital	



Documento (nombre y referencia)	Efectos adversos más frecuentes reportados	Observaciones
Chiriboga et al (25)	<ul style="list-style-type: none"> Ningún evento adverso serio Cefalea (39%) Síndrome post PL (21%) Dolor lumbar (18%) Fiebre (14%) Estreñimiento (11%) IRA (11%) Nausea (11%) Vomito (11%) <ul style="list-style-type: none"> Dos casos presentaron EA potencialmente relacionados con Nusinersen, un reporte de parestesia moderada y un reporte de palpitations, ambos resolvieron sin secuela. No se observaron cambios en el electrocardiograma, paraclínicos (conteo celular, proteínas, glucosa ni citoquinas) 	Ninguna
Sansone et al (24)	<p>3/50 elevación de la temperatura, cefalea y nausea. 2/50 enrojecimiento postural y edema. 6/50 bradicardia o taquicardia transitoria, sin significancia clínica Ningún EA serio y ninguno que los investigadores consideraran relacionado con Nusinersen.</p>	Ninguna
Mercuri et al (15)	<p>78 (93%) algún EA 46 (46%) EA moderados 4 (5%) EA severos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neumonía 2 (2%) - Dificultad respiratoria 2 (2%) <ul style="list-style-type: none"> EA con incidencia 5% más elevada en el grupo de Nusinersen que en el control <p>Fiebre 36 (43%) Cefalea 24 (29%) Vómito 24 (29%) Dolor lumbar 21 (25%) Epistaxis 6 (7%)</p>	Ninguna
Pechmann et al (27)	<p>EA serios 29 (54.7%) EA severos 24 (45.3%) Infecciones respiratorias 31 (58.5%) Falla respiratoria aguda 8 (15.1%) Otras infecciones 4 (7.5%) Síndrome post PL 3 (5.7%)</p>	Ninguna



Documento (nombre y referencia)	Efectos adversos más frecuentes reportados	Observaciones
	Reacción cutánea 3 (5.7%) Convulsiones 1 (1.9%) Hipoglicemia 1 (1.9%) Neutropenia 1 (1.9%) Edema y pérdida de cabello 1 (1.9%)	
Finkel et al (15)	Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los participantes Fiebre 45 (56%) Estreñimiento 28 (35%) 9 IRA de vías superiores 24 (30%) Neumonía 23 (29%) Dificultad respiratoria 21 (26%) Falla respiratoria 20 (25%) Atelectasia 18 (22%) Vómito 14 (18%) Falla respiratoria aguda 11 (14%) Reflujo gastroesofágico 10 (12%) Baja saturación de oxígeno 10 (12%) Tos 9 (11%) Disfagia 9 (11%)	Ninguna
De Vivo et al (16)	Cualquier EA 25/25 (100%) EA serio 12 (48%) EA severo 5 (20%) Eventos potencialmente relacionados con Nusinersen 8/25 (32%) (se resolvieron sin secuela) Proteinuria 2 (8%) Aumento de la fosfatasa alcalina y el calcio 1 (4%) Debilidad muscular, dificultad para soportar peso, respuesta extensora plantar, clonus 1 (4%) Hiperreflexia y taquicardia 1 (4%) Fiebre, aumento de ALT/AST, eosinófilos, linfocitos y conteo de células blancas 1 (4%) Aumento del conteo de plaquetas 1 (4%) Rash 1 (4%)	Ninguna
LEXICOMP (32)	Reacciones adversas. > 10%: Sistema nervioso central: dolor de cabeza (29%). Gastrointestinales: estreñimiento (35%), vómitos (29%), período de desarrollo dental (18%). Genitourinario: proteinuria (58%). Hematológicos y oncológicos: trombocitopenia (16%). Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda (25%).	Ninguna



Documento (nombre y referencia)	Efectos adversos más frecuentes reportados	Observaciones
	<p>Respiratorio: infección del tracto respiratorio inferior (55%), atelectasia (18%). Varios: fiebre (43%). 1% a 10%: Sistema nervioso central: caídas (5%). Endocrino y metabólico: pérdida de peso (5%). Gastrointestinales: Flatulencia (5%). Genitourinario: infección del tracto urinario (9%). Hipersensibilidad: alergia estacional (5%). Inmunológico: desarrollo de anticuerpos (6%). Ótica: infección ótica (6%). Respiratorio: congestión respiratoria (5%; tracto superior: 8%), epistaxis (7%).</p> <p><1%: Vigilancia post-comercialización y/o informes de casos: angioedema, meningitis aséptica, hidrocefalia, reacción de hipersensibilidad, erupción maculopapular, meningitis, infección grave, erupción cutánea.</p>	

Información vigilancia post comercialización Nusinersen		
Agencia sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA https://app.invima.gov.co/alertas/medicamentos-productos-biologicos(34)	No se encontró información relacionada	Fecha de consulta: 25 de octubre de 2019
AEMPS - BIOGEN https://sinaem.aged.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2018/Carta_Spinraza_Nusinersen_DHPC_Julio_2018.pdf (35)	Se han notificado casos de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis ni a hemorragia en pacientes (incluyendo niños) tratados con Nusinersen. Varios de estos pacientes fueron tratados mediante la colocación de una válvula de derivación ventrículo peritoneal (VDVP).	Fecha de consulta: Julio de 2018
FDA https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-	No se encontró información relacionada	Fecha de consulta: 25 de octubre de 2019



Información vigilancia post comercialización Nusinersen		
alerts-and-statements (36)		
WHO - Uppsala Monitoring Centre (37)	<p>Los resultados de la búsqueda en la base de datos de la OMS arrojan un total de 2830 reportes de reacciones adversas a medicamentos (RAM) para Nusinersen, agrupadas en un total <u>de</u> 26 categorías, siendo las principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desordenes generales y condiciones del sitio de administración (755 reportes) • Infecciones e infestaciones (658 reportes) • Desordenes del sistema nervioso (619 reportes) <p>Respecto a distribución geográfica, la Región de las Américas representó el 76% de los reportes (2151). En la distribución por género, se observa un 45% de reportes en mujeres y un 47% en hombres. Finalmente, en cuanto a distribución por grupo etario, el mayor porcentaje se dio en la clasificación "desconocido" (1217 reportes (43%)), seguido del rango de 2-11 años (584 reportes (21%)).</p>	Fecha de consulta: 25 de octubre de 2019

Fuente: Elaboración propia.

4.2 Consenso de expertos

Se contó con la participación de ocho (8) expertos quienes declararon no tener conflictos de interés (**Tabla 10**).

Tabla 10. Participantes en consenso de expertos

Experto	Especialidad
Natalia Pardo	Médico, Especialista en Neuropediatría.
Alba Lucia Marente	Médico, Especialista en Neurología.
Sonia Patricia Millan	Médico, Especialista en Neurología.
Carolina Rivera Nieto	Médico, Msc en Ciencias con énfasis en Genética Humana.



Fernando Suárez Obando	Médico, especialista en Genética.
Camila Rodríguez Guevara	Terapeuta Ocupacional, Magíster en Epidemiología.
Edicson Ruiz Ospina	Médico, Especialista en Medicina Física y Rehabilitación.
Juan Fernando Gómez	Médico, Especialista en Neuropediatría.

Fuente: Elaboración propia

La discusión y votación para los lineamientos correspondientes a las preguntas 1 a 4, se llevó a cabo el 13 de noviembre de 2019. Para la pregunta 1, se obtuvo un porcentaje de votos entre 7 y 9 del 87.5%, con una mediana de 8 IC95%(6.7-9.0) a favor del lineamiento, en la pregunta 2, el porcentaje de acuerdo entre 7 y 9 fue del 100% con una mediana: 8.7 IC95%(8.7-9.0) a favor del lineamiento; en la pregunta 3, el porcentaje de acuerdo entre 7 y 9, fue del 100% con una mediana: 9.0 IC95%(9.0-9.0) a favor del lineamiento, y, en la pregunta 4 el porcentaje de acuerdo entre 7 y 9 fue del 100% con una mediana: 9.0 IC95%(7.7-9.0) a favor del lineamiento.

Dado que la discusión de los lineamientos de la pregunta 5 se prolongó, su discusión y votación se realizó entre el 14 y 15 de noviembre de 2019. Se decidió que la moderadora planteará la propuesta final del lineamiento sobre la cual se realizó la discusión. Se obtuvo un porcentaje de votación entre 7 y 9 del 64.5% y entre 4 y 6 del 12.5%, con una mediana de 7 IC95%(1.0-8.3) no habiendo consenso y llevando al hecho de tener que replantear el lineamiento; para este proceso los expertos comentaron sobre los diferentes puntos del lineamiento y con estas observaciones se ajustó y llevo a una segunda ronda de votación, donde el porcentaje de acuerdo entre 7 y 9 fue del 87.5% con una mediana: 8.5 IC95%(7.0-9.0) a favor del lineamiento.

En la **Tabla 11** se presentan los resultados de votación individual para cada pregunta, el detallado del proceso para cada pregunta se presenta entre los numerales 4.2.1 y 4.2.5. Después de realizado el panel y replanteamiento de los lineamientos (en los casos requeridos), se establecieron los lineamientos de uso adecuado de Nusinersen en AME que se presentan en el numeral 5.

Tabla 11. Resultados de la votación

Votante	Pregunta 1	Pregunta 2	Pregunta 3	Pregunta 4	Pregunta 5 Ronda 1	Pregunta 5 Ronda 2
Experto 1	9	9	9	9	9	5
Experto 2	9	8	9	8	8	9



Votante	Pregunta 1	Pregunta 2	Pregunta 3	Pregunta 4	Pregunta 5 Ronda 1	Pregunta 5 Ronda 2
Experto 3	9	9	9	8	6	8
Experto 4	8	9	9	9	7	9
Experto 5	6	9	9	8	8	9
Experto 6	8	9	9	7	1	8
Experto 7	7	9	9	8	1	8
Experto 8	8	9	9	9	7	9

Fuente: Elaboración propia

4.2.1 Pregunta 1. ¿Cuáles son los criterios para iniciar el tratamiento con Nusinersen en pacientes con diagnóstico de AME?

Lineamiento propuesto para discusión:

Para considerar el tratamiento con Nusinersen:

- En todo caso de AME debe confirmarse la delección o mutación homocigótica del gen 5q SMN1, o mutación heterocigota compuesta.
- Tener al menos 2 copias del gen SMN2.
- Todo caso debe ser sintomático.
- Inicio de signos clínicos y síntomas antes de los 6 meses de edad
- La función motora antes del inicio del tratamiento debe ser evaluada mediante una escala adecuada para la edad y el tipo de AME.
 - HINE 2 para pacientes de 2 meses a 2 años con AME tipo I
 - HFMSE para pacientes con AME tipo II o III
 - CHOP INTEND para pacientes de 4 meses a <4 años con AME tipo I

Contraindicaciones para el Inicio

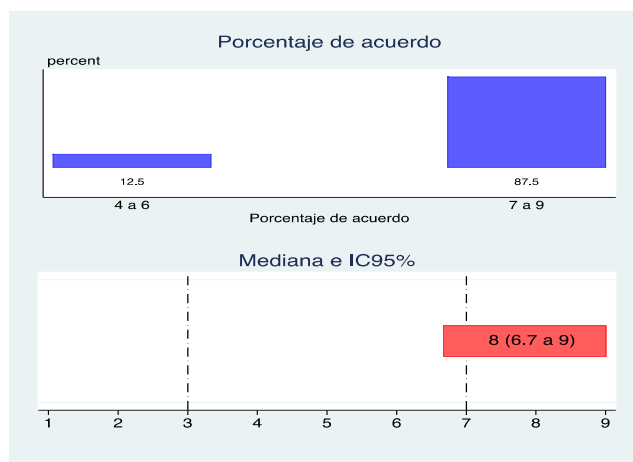
- En las siguientes situaciones está contraindicado el inicio de tratamiento con Nusinersen:
 - Pacientes con necesidad de ventilación mecánica invasiva permanente no debida a un episodio agudo (>16 horas/día de ventilación continua durante >21 días, en ausencia de episodio agudo reversible o traqueostomía).
 - Que, a juicio de los tratantes del paciente, haya situaciones clínicas que no sean reversibles, ni se espere que puedan recibir un beneficio relevante con el tratamiento.



Discusión:

- No hay evidencia del uso de Nusinersen en AME tipo IV (AME en adultos) y no se consideran candidatos a tratamiento.
- Se aclara la diferencia entre los casos de AME tipo 0 y los casos de AME pre sintomático que van a ser tipo I y que en algunos casos podrían detectarse antes del desarrollo de los síntomas, estos pacientes si pueden ser candidatos a tratamiento con Nusinersen, los casos de AME tipo 0 con menos de dos copias del gen SMN2 no responderían al tratamiento con Nusinersen.
- Se propone eliminar lo de “5q” de la definición y mencionar solo el gen y el exón, ya que esta deleción sólo ocurre en este gen.
- La indicación de inicio de síntomas antes de los 6 meses de edad es para los AME tipo I, los expertos sugieren que debe ser antes de los 3 años, ya que se incluirían los casos con AME tipos I, II y III.
- Con respecto a mutaciones en el gen SMN2 (dado que es un caso atípico), no hay evidencia y no se considera proponer un lineamiento al respecto.
- Respecto al punto de corte de la escala de HFSME para pacientes con AME tipo II y III, se deben usar los de los ensayos clínicos, dado que es la única evidencia disponible en la actualidad.
- Respecto a las contraindicaciones, se discute la inclusión de la gastrostomía y proponen que se realice una prueba funcional de la función deglutoria.

Figura 4. Resultados votación pregunta 1



Dado que más del 80% de los expertos votaron entre 7 y 9, **el lineamiento fue aprobado.**

4.2.2 Pregunta 2. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con Nusinersen para pacientes con diagnóstico de AME?

Lineamiento propuesto para discusión:

El esquema de tratamiento de Nusinersen, para pacientes con AME SMN1 debe realizarse de la siguiente manera:

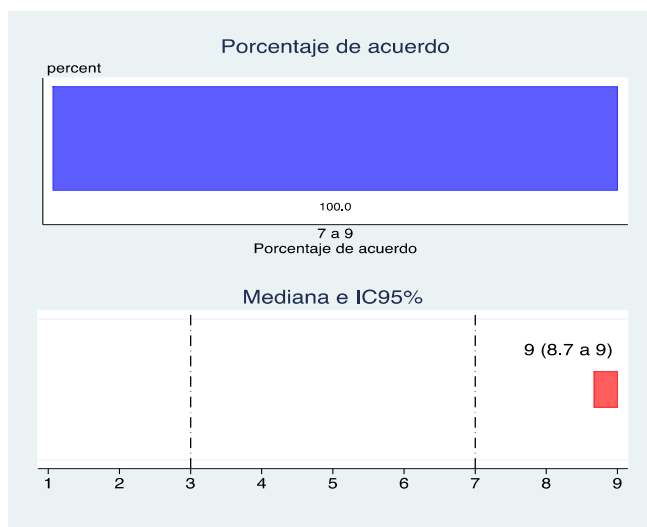
Esquema de carga (4 dosis): 12 mg a los 0, 14, 28 y 63 días
 Esquema de mantenimiento: 12 mg cada 4 meses

El esquema de tratamiento con Nusinersen, no requiere ser ajustado por peso, por edad, tipo de AME u otra característica.

Discusión:

Los expertos no presentaron objeciones y se procedió a votar

Figura 5. Resultados votación pregunta 2



Dado que más del 80% de los expertos votaron entre 7 y 9, **el lineamiento fue aprobado.**

4.2.3 Pregunta 3. ¿Cuál(es) es/son la(s) vía(s) de administración del Nusinersen para el tratamiento de pacientes con AME?

Lineamiento propuesto para discusión:

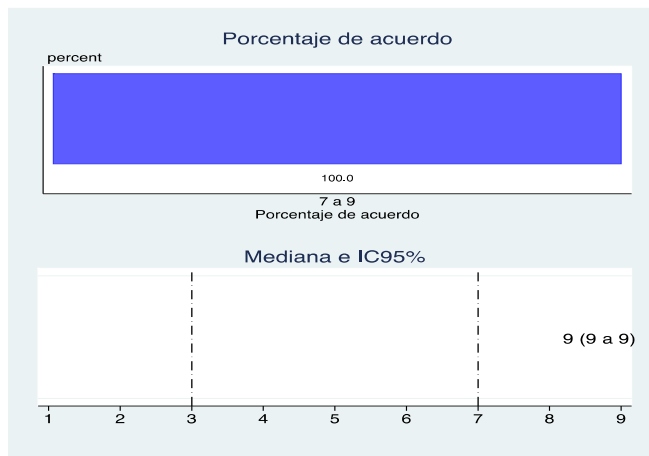
La vía de administración de Nusinersen es únicamente intratecal. El médico especialista responsable de administrar el medicamento deberá definir la técnica para el abordaje intratecal, de acuerdo con las características del paciente.

Intratecal: Administración en el líquido cefalorraquídeo en cualquier nivel medular, incluyendo inyección en los ventrículos cerebrales.

Discusión:

Los expertos no presentaron objeciones y se procedió a votar.

Figura 6. Resultados votación pregunta 3



Dado que más del 80% de los expertos votaron entre 7 y 9, **el lineamiento fue aprobado.**

4.2.4 Pregunta 4. ¿Qué especialistas médicos pueden prescribir y hacer seguimiento al tratamiento con Nusinersen y qué nivel de complejidad se requiere en la institución en donde se administra el medicamento?

Lineamiento propuesto para discusión:

La prescripción de Nusinersen y seguimiento de los pacientes en tratamiento, debe ser realizado por un profesional en medicina y especialista en neurología, con experiencia en el diagnóstico y manejo de la AME.

La administración del medicamento debe hacerse en instituciones de nivel III o IV, con equipos de profesionales especializados y con experiencia en administración de medicamentos por vía intratecal.

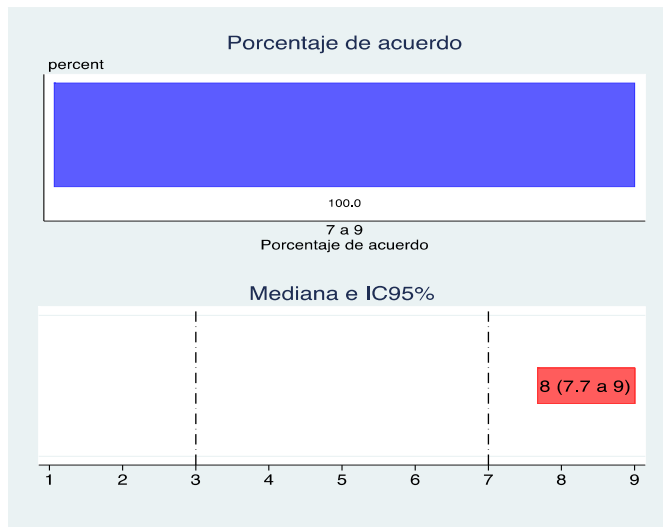
La institución que realice el manejo de pacientes con AME y que vayan a recibir el medicamento, debe contar con un protocolo de manejo de medicamentos de alto riesgo.

Es necesario que la administración de este medicamento y el seguimiento clínico se realicen disponiendo de un equipo interdisciplinario necesario y especializado en el manejo de estos pacientes.

Discusión:

Durante la discusión, se plantea que la decisión de iniciar el tratamiento con Nusinersen no debe ser tomada por un solo profesional, sino por un equipo interdisciplinario, por lo cual se hace el respectivo ajuste. Los expertos consideran importante hacer énfasis en la atención prioritaria de los pacientes, por lo cual se agrega un lineamiento específico al respecto.

Figura 7. Resultados votación pregunta 4



Dado que más del 80% de los expertos votaron entre 7 y 9, **el lineamiento fue aprobado.**

4.2.5 Pregunta 5. ¿Cuáles son los criterios que deben ser evaluados para el mantenimiento o suspensión de la terapia con Nusinersen en pacientes con AME? y ¿cuál es el perfil de seguridad del medicamento actualmente?

Lineamiento propuesto para discusión

La evaluación para el mantenimiento de la terapia deberá hacerse finalizado el esquema de carga, es decir posterior a la cuarta dosis, antes de la quinta.

El seguimiento a la función motora se llevará a cabo cada cuatro meses, antes de la nueva dosis de Nusinersen.

La evaluación deberá realizarse con la misma escala durante todo el tratamiento. Si se cambia, entonces se debe registrar el resultado final de la escala inicial, al mismo tiempo que la primera lectura con la nueva escala.



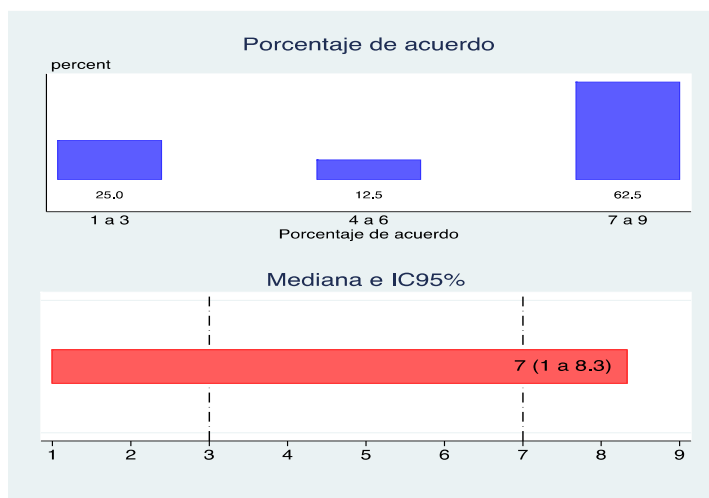
Criterios de suspensión:

- Si antes de la quinta dosis (es decir finalizado el esquema de carga) no se observa mejoría o al menos mantenimiento de la función motora.
- En los pacientes que no presentan ni mejoría ni empeoramiento, se aplicarán dos dosis más, si no se observa mejoría en el puntaje de la escala, se suspenderá el tratamiento.
- En cualquier momento si hay pérdida de 1 punto en los hitos motores de la HINE 2 excepto, en la categoría de capacidad de pateo en la que el empeoramiento significativo se considera pérdida de 2 puntos.
- Empeoramiento en la función respiratoria: instauración de ventilación mecánica invasiva permanente, no debida a un episodio agudo (>16 horas/día de ventilación continua durante >21 días, en ausencia de episodio agudo reversible, o traqueostomía).
- Evento adverso grave asociado a la administración del medicamento.
- Independiente de la función motora si se percibe por los cuidadores un empeoramiento en la calidad de vida del paciente, asociado a la aplicación de Nusinersen.
- Inhabilidad de recuperar la deambulación 12 meses después del inicio de Nusinersen.

Discusión:

- Se discute el tiempo apropiado de seguimiento a los pacientes en tratamiento con Nusinersen para evaluar la evolución clínica y decidir si se continua o se suspende este medicamento; este tiempo es diferente para las AME tipo I y para la AME tipo II y III en las que se requeriría un tiempo más prolongado de tratamiento, inicialmente se acuerda que el tiempo de seguimiento sea de seis (6) meses para AME tipo I y de un (1) año para AME tipo II y III, lo cual equivaldría a una valoración antes de la 2ª dosis en AME tipo I y antes de la 4ª dosis en AME tipo II y III.
- Los expertos también discuten las herramientas de seguimiento para cada tipo de AME, idealmente, el mismo profesional debería continuar con la evaluación motora todas las veces o, si debería existir un registro en video de la aplicación de las escalas.
- Se discute el número de dosis que deberían administrarse antes de tomar la decisión de suspender y, el número de estas que deberían darse ante la no mejoría, pero tampoco empeoramiento según el tipo de AME. Se acuerda dar 1 dosis más en AME tipo I y dos dosis más en AME tipo II y III.

Figura 8. Resultados votación pregunta 5 ronda 1



Dado que solo el 57,14 % de los expertos votaron entre 7 y 9, no se logró consenso y el **lineamiento fue rechazado.**

Discusión:

Los principales puntos de desacuerdo consistieron en los límites para el seguimiento y evaluación para continuar o retirar el Nusinersen en pacientes con AME tipo I y la decisión de reiniciar el manejo con Nusinersen en caso de deterioro motor en un paciente en el que se había suspendido el tratamiento. Los expertos discuten nuevamente sobre el tiempo de seguimiento, que debe establecerse en número de dosis y no en periodo de tiempo y que definitivamente no debe reiniciarse el tratamiento con Nusinersen en caso de deterioro. También se sugiere ampliar los posibles eventos adversos específicos del medicamento a pesar de ser poco frecuentes.

Lineamiento replanteado para discusión:

Los siguientes criterios se consideran causal de retiro del tratamiento farmacológico con Nusinersen en pacientes con AME tipo I, II y III en cualquier momento durante su administración:

1. Muerte.
2. Efectos adversos graves asociados a la administración del medicamento.
3. Si los padres o tutores consideran que la progresión de la discapacidad, o los efectos adversos del procedimiento de administración de Nusinersen, o los efectos secundarios



- del medicamento producen un deterioro de la calidad de vida del paciente que sobrepasa a los beneficios obtenidos.
4. Si el equipo médico considera que la administración intratecal del medicamento pone en riesgo la vida del paciente.
 5. Deterioro de la función respiratoria medida como cambios en la ventilación: instauración de ventilación permanente (>16 horas/día de ventilación continua durante >21 días, en ausencia de episodio agudo reversible o traqueostomía).
 6. Deterioro de la función deglutoria con requerimiento de alimentación por gastrostomía o sonda nasogástrica permanente, determinado por estudio funcional deglutorio seleccionada de acuerdo al criterio de grupo interdisciplinario, en ausencia de episodio agudo reversible.

Los criterios para el mantenimiento y retiro del tratamiento farmacológico con Nusinersen en función de los cambios en la función motora serán considerados de acuerdo con el tipo de AME de la siguiente manera:

Pacientes con AME tipo I:

La evaluación para determinar el mantenimiento o retiro del tratamiento debe realizarse de manera previa a la administración de la tercera dosis de mantenimiento, equivalente a la séptima dosis total desde el inicio del tratamiento, y a partir de este momento en la valoración clínica que se realiza cada 4 meses previa a la administración del Nusinersen.

- La evaluación deberá realizarse idealmente con la misma escala durante resultado final de la escala inicial de manera simultánea a la primera lectura de la nueva escala. Se empleará el HINE 2 para pacientes de 2 meses a 2 años y el CHOP INTEND podrá ser utilizado en pacientes de 4 meses a 4 años.
- El tratamiento con Nusinersen deberá ser continuado en caso de mejoría de la función motora, definida como una ganancia de 1 punto en cualquiera de los hitos del HINE - 2, salvo en el ítem de pataleo donde se requiere ganancia de 2 puntos, o un aumento de mínimo 4 puntos en el CHOP INTEND.
- Se suspenderá el tratamiento farmacológico con Nusinersen, cuando existan dos pérdidas consecutivas en la función motora respecto a la valoración anterior en el HINE 2, definido como la pérdida de 1 punto en cualquiera de los hitos motores salvo en el hito de pataleo donde se requiere la pérdida de 2 puntos.
- Se valorará la suspensión del Nusinersen en ausencia de mejoría en la función motora, en este caso se administrará una dosis de mantenimiento adicional, si posterior a esto no se documenta mejoría, será suspendido el medicamento.

Pacientes con AME tipo II y III



La evaluación para determinar el mantenimiento o retiro del tratamiento debe realizarse de manera previa a la administración de la cuarta dosis de mantenimiento, equivalente a la octava dosis total desde el inicio del tratamiento y a partir de este momento, en la valoración clínica que se realiza cada 4 meses previa a la administración del Nusinersen, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

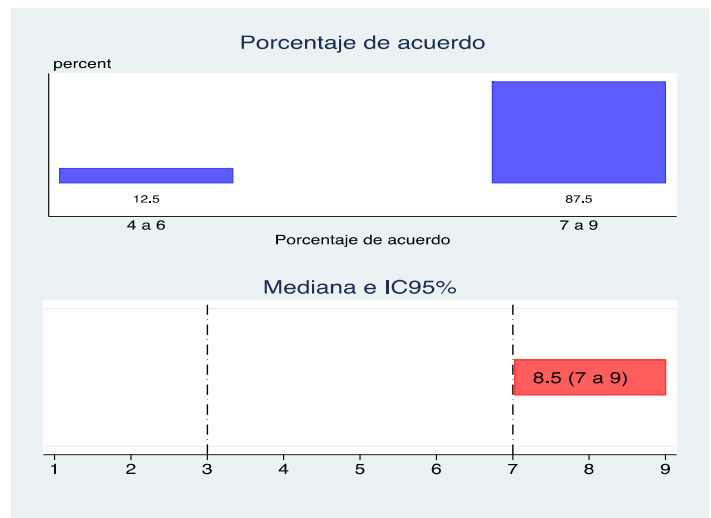
- La evaluación deberá realizarse idealmente con las mismas escalas durante todo el tratamiento, en caso de ser necesario su cambio, se registrará el resultado final de la escala inicial de manera simultánea a la primera lectura de la nueva escala. Se empleará el HFMSE en todos los pacientes con AME II y III, en los pacientes con capacidad de caminar se realizará adicionalmente la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) y en pacientes no ambulatorios, la escala revisada de miembros superiores (RULM).
- Se continuará el tratamiento farmacológico con Nusinersen si se obtiene ganancia funcional motora definida de la siguiente manera:
 - En pacientes con capacidad de caminar: un incremento ≥ 3 puntos en la HFMSE o un incremento de la distancia caminada en el 6 MWT > 30 metros.
 - En pacientes sin capacidad de caminar: un incremento ≥ 3 puntos en la HFMSE o un aumento > 2 puntos en la RULM.
- Si no se obtiene ganancia funcional motora, se administrarán dos dosis de mantenimiento adicionales, si a pesar de esto el paciente no logra los objetivos se hará retiro de la medicación.
- Si después de una mejoría motora se produce una pérdida hasta el nivel funcional basal o inferior, se administrarán dos dosis adicionales; en ausencia de mejoría en la función motora el tratamiento farmacológico con Nusinersen será suspendido.

En cuanto al perfil de seguridad del medicamento

- Es importante que el grupo interdisciplinario tratante del paciente con Nusinersen tenga en cuenta que el perfil de seguridad incluye:
 - Los eventos adversos derivados de la administración intratecal, principalmente cefalea postpunción.
 - Los eventos adversos relacionados con el medicamento en sí mismo (vigilancia de posibles eventos adversos), se ha reportado trastornos de la coagulación, hemorragias y equimosis, afectación de la función renal, neuroinfección, todos descritos en baja frecuencia, considerándose un medicamento seguro.
- La vigilancia de posibles eventos adversos se debe realizar con pruebas de laboratorio complementarias para el monitoreo del paciente.
- Las pruebas se deben realizar de manera previa a la administración de la primera dosis del esquema de carga y posteriormente, antes de la administración de cada dosis de mantenimiento cada 4 meses incluyendo:
 - Pruebas hematológicas: hemograma con recuento de hematíes, hematocrito, hemoglobina, recuento leucocitario (neutrófilos) y recuento plaquetario.

- Tiempos de coagulación: Tiempo de trombina (PT), tiempo de tromboplastina (PTT) y el INR (índice internacional normalizado).
- Pruebas de función hepática: Alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubinas.
- Pruebas de función renal: creatinina, nitrógeno ureico, proteinuria.

Figura 9. Resultados votación pregunta 5 ronda 2



Dado que más del 80% de los expertos votaron entre 7 y 9, el lineamiento fue aprobado.



5. Lineamientos de uso adecuado de Nusinersen en AME tipo I, II y III

Consideraciones para el inicio del tratamiento con Nusinersen en AME tipo I, II y III

- En todo caso de AME debe confirmarse la delección homocigota del exón 7 en el gen SMN1 o mutación homocigótica del gen SMN1 exón 7, o mutación heterocigota compuesta del gen SMN1 y tener al menos dos copias del gen SMN2.
- Inicio de signos clínicos y síntomas antes de los 3 años de edad.
- La función motora antes del inicio del tratamiento debe ser evaluada mediante una escala adecuada para la edad y el tipo de AME.
 - HINE 2 para pacientes de 2 meses a 2 años con AME tipo I
 - HFMSE para pacientes con AME tipo II o III. Punto de corte: ≥ 10 y ≤ 54 .
 - CHOP INTEND para pacientes de 4 meses a < 4 años con AME tipo I.
 - Escala funcional motora de Hammersmith expandido ≥ 10 y ≤ 54 en pacientes hasta los 6 años (incluyendo pacientes que no hayan cumplido los 7 años).

Contraindicaciones para el tratamiento con Nusinersen en AME tipo I, II y III

En las siguientes situaciones está contraindicado el inicio del tratamiento con Nusinersen:

- Pacientes con necesidad de ventilación mecánica invasiva permanente no debida a un episodio agudo (> 16 horas/día de ventilación continua durante > 21 días en ausencia de episodio agudo reversible, o traqueostomía).
- Que, a juicio de los tratantes del paciente, haya situaciones clínicas que no sean reversibles, ni se espere que puedan recibir un beneficio relevante con el tratamiento.
- Pacientes con gastrostomía o alimentación por sonda nasogástrica o con indicación para su realización, documentado por estudio funcional definido por grupo interdisciplinario tratante, en ausencia de episodio agudo reversible.
- Imposibilidad para administración intratecal del medicamento como: escoliosis severa, cirugía de fusión espinal o enfermedad del SNC o medula espinal. Esto debe considerarse a criterio del grupo interdisciplinario.

Esquema de tratamiento con Nusinersen en pacientes con diagnóstico de AME tipo I, II y III

El esquema de tratamiento de Nusinersen, para pacientes con AME SMN1 debe realizarse de la siguiente manera:

Esquema de carga (4 dosis): 12 mg a los 0, 14, 28 y 63 días

Esquema de mantenimiento: 12 mg cada 4 meses



El esquema de tratamiento de Nusinersen, no requiere ser ajustado por peso, por edad, tipo de AME u otra característica.

Vía de administración del Nusinersen para el tratamiento de pacientes con AME tipo I, II y III

La vía de administración de Nusinersen es únicamente intratecal. El médico especialista responsable de administrar el medicamento deberá definir la técnica para el abordaje intratecal de acuerdo con las características del paciente.

Intratecal: Administración en el líquido cefalorraquídeo en cualquier nivel de medular, incluyendo inyección en los ventrículos cerebrales¹

Criterios para la prescripción y seguimiento de pacientes con AME tipo I, II y III

La prescripción de inicio y seguimiento de Nusinersen de los pacientes en tratamiento, debe ser realizada por un grupo interdisciplinario conformado con una representación mínima de neuropediatría, genética y fisioterapia, con experiencia en el diagnóstico y manejo de AME.

El no tratamiento oportuno puede significar un riesgo vital para los pacientes, por lo que se recomienda que la atención de estos pacientes sea prioritaria.

La administración del medicamento debe hacerse en instituciones de III o IV nivel de complejidad, con equipos de profesionales especializados y con experiencia en administración de medicamentos vía intratecal.

La institución que realice el manejo de pacientes con AME y que vaya a administrar el medicamento, debe contar con un protocolo de manejo de medicamentos de alto riesgo.

Criterios para el mantenimiento o suspensión de la terapia con Nusinersen en pacientes con AME tipo I, II y III

Los siguientes criterios se consideran causal de retiro del tratamiento farmacológico con Nusinersen en pacientes con AME tipo I, II y III en cualquier momento durante su administración:

- a) Muerte.
- b) Efectos adversos graves asociados a la administración del medicamento.
- c) Si los padres o tutores consideran que la progresión de la discapacidad, o los efectos adversos del procedimiento de administración de Nusinersen, o los efectos secundarios del fármaco, producen un deterioro de la calidad de vida del paciente que sobrepasa a los beneficios obtenidos.
- d) Si el equipo médico considera que la administración intratecal del fármaco pone en riesgo la vida del paciente.

¹ <http://www.medicamentosauclinc.gov.co/contenidos/tabla.pdf>



- e) Deterioro de la función respiratoria medida como cambios en la ventilación: instauración de ventilación permanente (>16 horas/día de ventilación continua durante >21 días, en ausencia de episodio agudo reversible o traqueostomía.
- f) Deterioro de la función deglutoria con requerimiento de alimentación por gastrostomía o sonda nasogástrica permanente, determinado por estudio funcional deglutorio a criterio de grupo interdisciplinario, en ausencia de episodio agudo reversible.

Los criterios para el mantenimiento y retiro del tratamiento farmacológico con Nusinersen en función de los cambios en la función motora serán considerados de acuerdo con el tipo de AME de la siguiente manera:

Pacientes con AME tipo I:

La evaluación para determinar el mantenimiento o retiro del tratamiento, debe realizarse de manera previa a la administración de la tercera dosis de mantenimiento, equivalente a la séptima dosis total desde el inicio del tratamiento, y a partir de este momento en la valoración clínica que se realiza cada 4 meses previa a la administración del Nusinersen:

- a) La evaluación deberá realizarse idealmente con la misma escala durante todo el tratamiento, en caso de ser necesario su cambio, se registrará el resultado final de la escala inicial de manera simultánea a la primera lectura de la nueva escala. Se empleará el HINE 2 para pacientes de 2 meses a 2 años y el CHOP INTEND podrá ser utilizado en pacientes de 4 meses a 4 años.
- b) El tratamiento con Nusinersen deberá ser continuado en caso de mejoría de la función motora definida como: una ganancia de 1 punto en cualquiera de los hitos del HINE – 2, salvo en el ítem de pataleo donde se requiere ganancia de 2 puntos o un aumento de mínimo 4 puntos en el CHOP INTEND.
- c) Se suspenderá el tratamiento farmacológico con Nusinersen cuando existan dos pérdidas consecutivas en la función motora respecto a la valoración anterior en el HINE 2, definido como la pérdida de 1 punto en cualquiera de los hitos motores salvo en el hito de pataleo donde se requiere la pérdida de 2 puntos.
- d) Se valorará la suspensión del Nusinersen en ausencia de mejoría en la función motora, en este caso se administrará una dosis de mantenimiento adicional, si posterior a esto no se documenta mejoría será suspendido el medicamento.

Pacientes con AME tipo II y III

La evaluación para determinar el mantenimiento o retiro del tratamiento debe realizarse de manera previa a la administración de la cuarta dosis de mantenimiento, equivalente a la octava dosis total desde el inicio del tratamiento y a partir de este momento en la valoración clínica que se realiza cada 4 meses previa a la administración del Nusinersen, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:



- a) La evaluación deberá realizarse idealmente con las mismas escalas durante todo el tratamiento, en caso de ser necesario su cambio, se registrará el resultado final de la escala inicial de manera simultánea a la primera lectura de la nueva escala. Se empleará el HFMSE en todos los pacientes con AME II y III; en los pacientes con capacidad de caminar, se realizará adicionalmente la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) y en pacientes no ambulatorios la escala revisada de miembros superiores (RULM).
- b) Se continuará el tratamiento farmacológico con Nusinersen si se obtiene ganancia funcional motora definida de la siguiente manera:
- En pacientes con capacidad de caminar: un incremento ≥ 3 puntos en la HFMSE o un incremento de la distancia caminada en el 6 MWT > 30 metros.
 - En pacientes sin capacidad de caminar: un incremento ≥ 3 puntos en la HFMSE o un aumento > 2 puntos en la RULM.
 - Si no se obtiene ganancia funcional motora, se administrarán dos dosis de mantenimiento adicionales, si a pesar de esto el paciente no logra los objetivos, se hará retiro de la medicación.
 - Si después de una mejoría motora se produce una pérdida hasta el nivel funcional basal o inferior, se administrarán dos dosis adicionales; en ausencia de mejoría en la función motora, el tratamiento farmacológico será suspendido.

Perfil de seguridad de Nusinersen en pacientes con AME tipo I, II y III

Es importante que el grupo interdisciplinario tratante del paciente con Nusinersen tenga en cuenta que el perfil de seguridad incluye:

- a) Los eventos adversos derivados de la administración intratecal, principalmente cefalea postpunción.
- b) Los eventos adversos relacionados con el medicamento en sí mismo (vigilancia de posibles eventos adversos), que se han reportado son trastornos de la coagulación, hemorragias y equimosis, afectación de la función renal, neuroinfección, todos descritos en baja frecuencia, considerándose un medicamento seguro.
- La vigilancia de posibles eventos adversos se debe realizar con pruebas de laboratorio complementarias para el monitoreo del paciente.
 - Las pruebas se deben realizar de manera previa a la administración de la primera dosis del esquema de carga y posteriormente, antes de la administración de cada dosis de mantenimiento cada 4 meses.
 - Las pruebas para el monitoreo del paciente son:



- a) Pruebas hematológicas: hemograma con recuento hematíes, hematocrito, hemoglobina, recuento leucocitario (neutrófilos) y recuento plaquetario.
- b) Tiempos de coagulación: Tiempo de trombina (PT), tiempo de tromboplastina (PTT) y el INR (índice internacional normalizado).
- c) Pruebas de función hepática: Alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubinas.
- d) Pruebas de función renal: creatinina, nitrógeno ureico, proteinuria.

6. Algoritmos del uso adecuado de Nusinersen en AME tipo I, II y III
Algoritmo 1. Inicio de tratamiento con Nusinersen



Paciente con diagnóstico de Atrofia Medular Espinal

En todo caso debe confirmarse:

- Documentación genética:
 - ✓ Delección homocigótica del exón 7 en el gen **SMN1** o
 - ✓ Mutación homocigótica del gen **SMN1** exón 7 o
 - ✓ Mutación heterocigótica compuesta del gen **SMN1** y
 - ✓ Tener al menos 2 copias del gen **SMN2**
- Inicio de signos clínicos y síntomas antes de los 3 años de edad.
- La función motora antes del inicio del tratamiento debe ser evaluada mediante una escala adecuada para la edad y el tipo de **AME**:
 - ✓ **HINE 2** para pacientes de 2 meses a 2 años con AME tipo 1.
 - ✓ **HFMSSE** para pacientes con AME tipo 2 o 3. Punto de corte ≥ 10 y ≤ 54 .
 - ✓ **CHOP INTEND** para pacientes de 4 meses a <4 años con AME tipo 1.
 - ✓ **Escala funcional motora de Hammersmith expandido** ≥ 10 y ≤ 54 en pacientes hasta los 6 años (incluyendo pacientes que no hayan cumplido los 7 años).



¿Tiene criterios para iniciar

NO

Evaluar otras opciones de tratamiento

SI

Contraindicaciones para el inicio de tratamiento con Nusinersen:

- Necesidad de ventilación mecánica invasiva permanente no debida a un episodio agudo
- Situaciones clínicas que no sean reversibles ni se espere recibir un beneficio relevante
- Pacientes con gastrostomía o alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía en un episodio agudo reversible
- Imposibilidad para administrar el medicamento: escoliosis, cirugía fusión espinal o enfermedad del SNC o medula espinal



Realizar valoración por un grupo interdisciplinario que cuente mínimo con especialistas en neurología, pediátrica, genética y fisiatría para:

- Evaluar contraindicaciones inicio Nusinersen
- Iniciar prescripción de Nusinersen
- Realizar seguimiento de Nusinersen

Las siguientes pruebas de laboratorio deben realizarse como parte del monitoreo del paciente de manera previa a la administración de la primera dosis del esquema de carga y antes de la administración de cada dosis de mantenimiento cada 4 meses:

- **Hematología:** hemograma con recuento hematies, hematocrito, hemoglobina, recuento leucocitario (neutrófilos) y recuento plaquetario
- **Tiempos de coagulación:** Tiempo de trombina (PT), tiempo de tromboplastina (PTT) y INR (índice internacional normalizado)
- **Pruebas de función hepática:** Alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubinas
- **Pruebas de función renal:** creatinina, urea, proteinuria,

¿Tiene contraindicaciones para iniciar tratamiento con Nusinersen?

SI

Evaluar otras opciones de tratamiento

NO

Iniciar tratamiento con Nusinersen

AME tipo I, II y III

- Iniciar con esquema de carga (4 dosis): 12mg a los 0, 14, 28 y 63 días
- Esquema de mantenimiento: 12 mg cada 4 meses

Administrar medicamento en instituciones de III o IV nivel de complejidad*
*Cada institución debe contar con un protocolo de manejo de medicamentos de alto riesgo

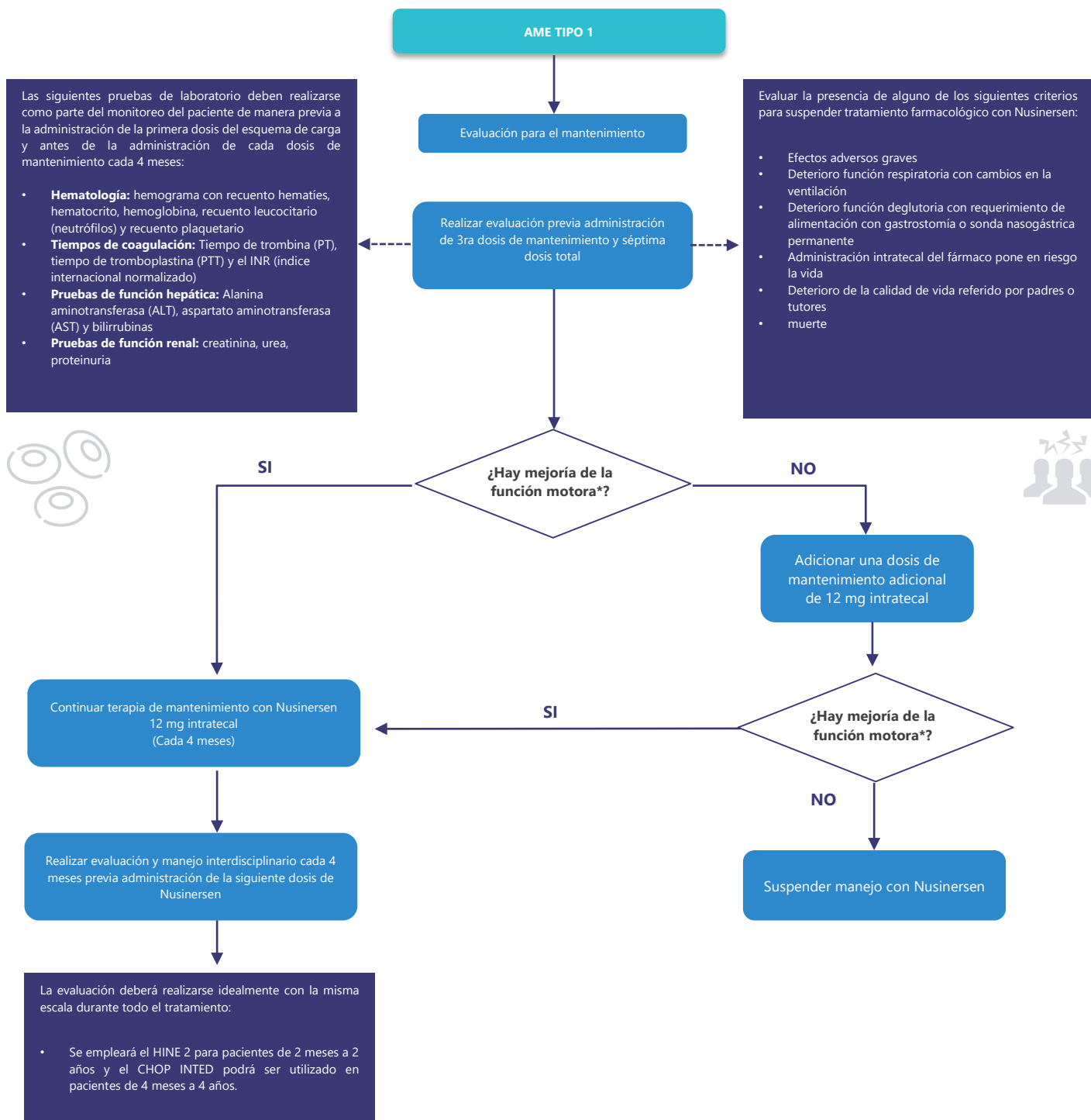
En caso de presentar alguno de los siguientes criterios suspender tratamiento farmacológico con Nusinersen:

- Efectos adversos graves
- Deterioro función respiratoria con cambios en la ventilación
- Deterioro función deglutoria con requerimiento de alimentación con gastrostomía o sonda permanente
- Administración intratecal del fármaco pone en riesgo la vida
- Deterioro de la calidad de vida referido por padres o tutores
- Muerte





Algoritmo 2. Mantenimiento y/o suspensión del tratamiento con Nusinersen en AME



*Mejoría de la función motora definida: ganancia de 1 punto en cualquiera de los hitos de HINE – 2, salvo en el ítem de pataleo donde se requiere ganancia de 2 puntos o un aumento de mínimo 4 puntos en el CHOP INTEND.



Tipo 1

Algoritmo 3. Mantenimiento y/o suspensión del tratamiento con Nusinersen en AME tipo II y III

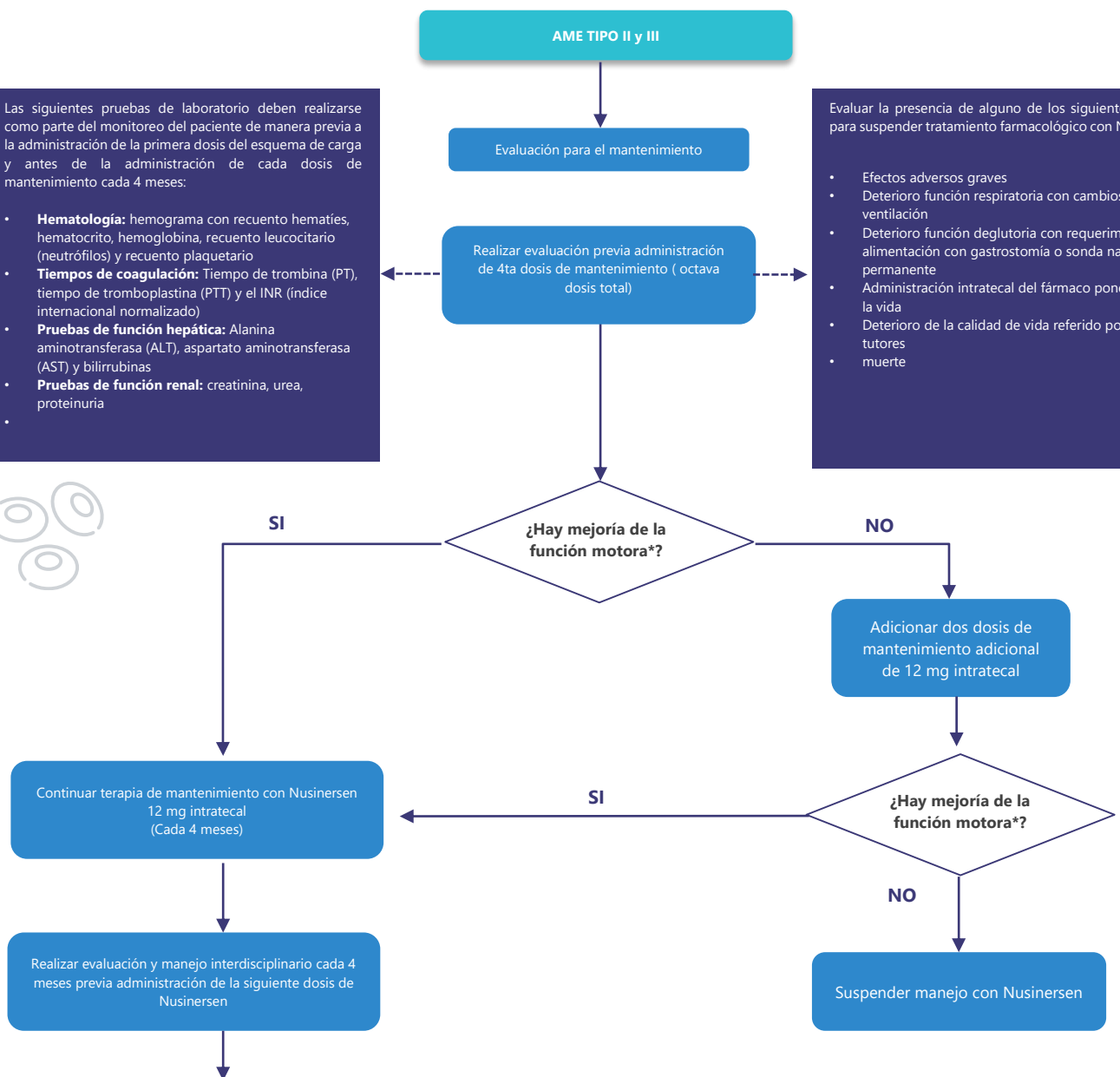


Las siguientes pruebas de laboratorio deben realizarse como parte del monitoreo del paciente de manera previa a la administración de la primera dosis del esquema de carga y antes de la administración de cada dosis de mantenimiento cada 4 meses:

- **Hematología:** hemograma con recuento hematíes, hematocrito, hemoglobina, recuento leucocitario (neutrófilos) y recuento plaquetario
- **Tiempos de coagulación:** Tiempo de trombina (PT), tiempo de tromboplastina (PTT) y el INR (índice internacional normalizado)
- **Pruebas de función hepática:** Alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubinas
- **Pruebas de función renal:** creatinina, urea, proteinuria

Evaluar la presencia de alguno de los siguientes criterios para suspender tratamiento farmacológico con Nusinersen:

- Efectos adversos graves
- Deterioro función respiratoria con cambios en la ventilación
- Deterioro función deglutoria con requerimiento de alimentación con gastrostomía o sonda nasogástrica permanente
- Administración intratecal del fármaco pone en riesgo la vida
- Deterioro de la calidad de vida referido por padres o tutores
- muerte



La evaluación deberá realizarse idealmente con la misma escala durante todo el tratamiento:

- Se empleará el HFMSE en todos los pacientes con AME II y III; en los pacientes con capacidad de caminar, se realizará adicionalmente la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) y en pacientes no ambulatorios la escala revisada de miembros superior (RULM)

*En pacientes con capacidad de caminar: un incremento de ≥ 3 puntos en la HFMSE o un incremento de la distancia caminada en el 6 MWT > 30 metros.
 En pacientes sin capacidad de caminar: un incremento de ≥ 3 puntos en la HFMSE o un aumento > 2 puntos en la RULM



7. Referencias Bibliográficas

1. Adam Moser, Kevin Range and DMY. Spinal Muscular Atrophy: A Timely Review. *Bone*. 2008;23(1):1-7.
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1-15.
3. Valencia HD, Rendón Muñoz J, Pineda N, Ortiz B, Montoya JH, Cornejo JW. Características clínicas de los pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal en Medellín, 2008 - 2013. *Acta Neurológica Colomb*. 2016;32(1):9-17.
4. Arnold WD, Kassam D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle and Nerve*. 2015;51(2):157-67.
5. Spinal Muscular Atrophy Type 1 Subtypes - HCP - SMA News Today.
6. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(2):103-15.
7. Methodology. WHOCC for DS. ATC/DDD Index 2019 [Internet]. Available from: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology
8. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Trámites en Línea - Consultas Publicas. 2020.
9. European Medicines Agency. European Medicines Agency - SPINRAZA.
10. (AEMPS) A española de medicamentos y productos sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA.
11. US Food and Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2016 | FDA.
12. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz A, Alviar K, Muñoz O, Guerrero R. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano Versión completa final. Bogotá,.
13. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* ve.
14. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-35.
15. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-32.
16. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;
17. Porritt K, Gomersall J, Lockwood C. JBI's systematic reviews: study selection and critical appraisal. *AJN Am J Nurs*. 2014;114(6):47-52.
18. Mousa MA, Aria DJ, Schaefer CM, Kaye RD, Abruzzo TA, Bernes SM, et al. A comprehensive institutional overview of intrathecal nusinersen injections for spinal muscular atrophy. *Pediatr Radiol*. 2018;48(12):1797-805.



19. Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, et al. Intrathecal Injections in Children with Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol.* 2016;31(7):899–906.
20. Bortolani S, Stura G, Ventili G, Vercelli L, Rolle E, Ricci F, et al. Intrathecal administration of nusinersen in adult and adolescent patients with spinal muscular atrophy and scoliosis: Transforaminal versus conventional approach. *Neuromuscul Disord.* 2019;
21. Weaver JJ, Natarajan N, Shaw DWW, Apkon SD, Koo KSH, Shivaram GM, et al. Transforaminal intrathecal delivery of nusinersen using cone-beam computed tomography for children with spinal muscular atrophy and extensive surgical instrumentation: early results of technical success and safety. *Pediatr Radiol.* 2018;48(3):392–7.
22. Wurster CD, Winter B, Wollinsky K, Ludolph AC, Uzelac Z, Witzel S, et al. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. *J Neurol.* 2019;266(1):183–94.
23. Veerapandiyam A, Pal R, D'Ambrosio S, Young I, Eichinger K, Collins E, et al. Cervical puncture to deliver nusinersen in patients with spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2018;91(7):e620–4.
24. Sansone VA, Albamonte E, Salmin F, Casiraghi J, Pirola A, Bettinelli M, et al. Intrathecal nusinersen treatment for SMA in a dedicated neuromuscular clinic: an example of multidisciplinary and integrated care. *Neurol Sci.* 2019;40(2):327–32.
25. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN Rx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2016;86(10):890–7.
26. Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, Cairns A, Forbes R, Herbert K, et al. Nusinersen for SMA: Expanded access programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(9):937–42.
27. Pechmann A, Langer T, Schorling D, Stein S, Vogt S, Schara U, et al. Evaluation of children with SMA Type 1 under treatment with nusinersen within the expanded access program in Germany. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):135–43.
28. Pechmann A, Langer T, Wider S, Kirschner J. Single-center experience with intrathecal administration of Nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(1):122–7.
29. National Institute for Health and Care Excellence. Managed Access Agreement – nusinersen 5q SMA. 2018;(April):1–104.
30. CADTH. CADTH Drug Reimbursement Recommendation. Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada Inc.) Indication: Treatment of 5q Spinal Muscular Atrophy. 2017;(1):9.
31. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):145–58.
32. Wolters Kluwer. Lexicomp.
33. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Protocolo farmacoclínico de tratamiento pacientes con atrofia muscular espinal 5q con el medicamento Spinraza®. Madrid, España; 2017. p. 1–10.
34. INVIMA. IN de V de M y A-. Alertas sanitarias [Internet]. 2019 [citado 5 de julio de 2019]. [Internet]. Available from: <https://app.invima.gov.co/alertas/medicamentos-productos-biologicos>



35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS. Alertas farmacéuticas. 2019.
36. US Food and Drug Administration. Drug Alerts and Statements/FDA.
37. (WHO). WHO. VigiAccess [Internet]. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
38. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Alertas medicamentos uso humano. 2019;
39. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Alertas sanitarias medicamentos y productos biológicos (Invima - Alertas Sanitarias).
40. Ministerio de Salud y Protección Social. Indicadores básicos para el seguimiento del talento humano en salud. 2019.
41. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K MP-F. Checklist for Case Series. In: Aromataris E, Munn Z, editors. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2016 edition. The Joanna Briggs Institute; 2017.



8. Anexos

Anexo 1. Proceso de participación

INFORME DEL PROCESO DE PARTICIPACIÓN

Lineamiento para el tratamiento con Nusinersen en pacientes con AME

Introducción

El presente informe describe el proceso de construcción de los Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad).

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, elaboró unos lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso racional de Nusinersen en AME, en el marco del contrato 727 de 2019 interadministrativo suscrito con el Ministerio de Salud y Protección Social.

Un lineamiento se define como una herramienta para consolidar y difundir las acciones (indicaciones) a implementar frente a una situación de salud específica, teniendo como fundamento las mejores recomendaciones, orientaciones de manejo y puntos de buena práctica disponibles en guías de práctica clínica, protocolos, vías/rutas clínicas y demás documentos técnicos relacionados.

En este documento se presentan los actores clave identificados, invitados y participantes del proceso de consenso de acuerdo a su área de experticia y conocimiento.

Objetivo

Generar a través de un consenso de expertos los lineamientos para uso de nusinersen informados en la evidencia y experticia clínica

Metodología

Este proceso se realizó mediante metodología tipo consenso de expertos. Este se basó en un proceso sistemático, transparente y participativo, cuya ejecución estuvo a cargo de un grupo desarrollador conformado por expertos temáticos y expertos en síntesis de evidencia científica. En este ejercicio se identificó la mejor información disponible que junto con las experiencias de la práctica clínica que permitieron generar las indicaciones más adecuadas, por lo que fue fundamental contar con el acompañamiento de expertos en el tema.

Trazabilidad.



Identificación y convocatoria de actores clave

Se identificaron entidades y profesionales con experiencia y conocimiento en el tema.

Tabla 1. Asociaciones y delegados invitados al proceso participativo Lineamiento de Nusinersen como grupo desarrollador.

Entidad invitada	Fecha de invitación	Fecha de delegación	Delegado	Cargo	Participó SI/NO
Asociación Colombiana de Neurología Infantil ASCONI	6/11/2019	25/06/2019	Graciela del Pilar Guerrero	MD., Neurólogo, Pediatra	NO
			Natalia Pardo	MD., Neuropediatría	SI
Asociación Colombiana de Neurología ACN	6/11/2019	13/06/2019	Alba Lucía Marentes	MD., Neuróloga	SI
			Sonia Millán	MD., Neuróloga	SI
			Jesús Rodríguez	MD., Neurólogo, Neurofisiología.	NO
Asociación Colombiana de Genética Humana ACGH	6/11/2019	21/06/2019	Carolina Rivera Nieto	MD., Genetista	SI
			Fernando Suárez Obando	MD., Genetista	SI
Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación	6/11/2019	18/06/2019	Doris Valencia	MD., Fisiatra	NO
Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional - CCTO	6/11/2019	28/06/2019	Camila Rodríguez Guevara	Terapia ocupacional	SI
Instituto Roosevelt	09/07/2019	11/07/2019	Edicson Ruiz Ospina	MD., Medicina física y Rehabilitación.	SI
Hospital Pablo Tobón	09/07/2019	12/07/2019	Carolina Baquero Montoya	MD., Pediatra, genetista	NO
Fundación Valle de Lili	24/10/2019	07/11/2019	Dr. Harry Pachajoa	MD. Genetista	NO
			Ximena García	Cuidado paliativo pediátrico	NO
			Dr. Juan Fernando Gómez	Neurología Pediátrica	SI



Tabla 2. Expertos delegados invitados a participar en consenso para los Lineamientos Nusinersen.

Asociación	Panel Lineamiento Nusinersen 13 Noviembre De 2019	Fecha de envío de cartas	Modo Asistencia	Confirma Asistencia Panel 13/10/2019	Participó Si/No
Asociación Colombiana de Neurología Infantil - ASCONI	Natalia Pardo Médico con especialidad en Neurología infantil	30/10/2019	Presencial	SI	SI
Asociación Colombiana de Neurología ACN	Alba Lucia Marentes Médico con especialidad en Neurología	30/10/2019	Presencial	SI	SI
	Jesús Rodríguez Médico y Cirujano Especialista en Neurología Clínica	30/10/2019	ninguna	NO	NO
	Sonia Millán Médico con Master en Neuroinmunología Neurología Clínica. Neurofisiología Clínica, Medicina Familiar.	30/10/2019	Presencial	SI	SI
Asociación Colombiana de Genética Humana ACGH	Carolina Rivera Nieto Médico, Magister en Ciencias con énfasis en Genética Humana y especialista en Gerencia de la Calidad en Salud	30/10/2019	Virtual	SI	SI
	Fernando Suárez Obando Médico genetista, epidemiólogo, investigación epidemiológica y gestión de datos e información.	30/10/2019	Virtual	SI	SI
Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación	Doris Valencia Medico en Medicina Física y rehabilitación infantil	30/10/2019	ninguna	NO	NO
Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional - CCTO	Camila Rodríguez Guevara Magister rehabilitación funcional de personas con enfermedades agudas y crónicas.	30/10/2019	Virtual	SI	SI
Instituto Roosevelt	Edicson Ruiz Ospina Médico fisiatra	30/10/2019	Virtual	SI	SI
Hospital Pablo Tobón	Carolina Baquero Montoya Hospital Pablo Tobón Médico especialista en Pediatra y Genética Médica	30/10/2019	ninguna	NO	NO
Fundación Valle del Lilli	Harry Pachajoa	24/10/2019	ninguna	NO	NO
	Juan Fernando Gómez	24/10/2019	Virtual	SI	SI
	Ximena García	24/10/2019	Virtual	SI	SI
MSPS	Johanna Aponte	05/11/2019	Presencial (observadora)	SI	SI
ASCONI	cebolanos@gmail.com	13/11/2019	Virtual	NO	NO



	informacionasconi@gmail.com	13/11/2019	Virtual	NO	NO
	lolyped2010@yahoo.com	13/11/2019	Virtual	NO	NO
	nurysabel@yahoo.com	13/11/2019	Virtual	NO	NO

Tabla 3. Trazabilidad de convocatoria al consenso para los Lineamientos Nusinersen.

Asociación	Panel Lineamiento Nusinersen 13 De noviembre De 2019	Fecha Envío De Cartas De Solicitud	Trazabilidad
Asociación Colombiana de Neurología Infantil - ASCONI	Natalia Pardo Médico con especialidad en Neurología infantil	30/10/2019	31/10/2019 Confirma participación PRESENCIAL por medio de correo electrónico
Asociación Colombiana de Neurología ACN	Alba Lucia Marentes Médico con especialidad en Neurología	30/10/2019	31/10/2019 Confirma participación PRESENCIAL por medio de correo electrónico
	Jesús Rodríguez Médico y Cirujano Especialista en Neurología Clínica	30/10/2019	01/11/2019 No contesta 13/11/2019 No contesta
	Sonia Millán "Médico con Master en Neuro inmunología Neurología Clínica, Neurofisiología Clínica, Medicina Familiar.	30/10/2019	31/10/2019 Confirma participación, queda pendiente su forma, virtual o presencial. 13/11/2019 No contesta
Asociación Colombiana de Genética Humana ACGH	Carolina Rivera Nieto Médico magister en Ciencias con énfasis en Genética Humana y especialista en Gerencia de la Calidad en Salud	30/10/2019	01/11/2019 No contesta 06/11/2019 Confirma por correo que asistirá de manera Virtual
	Fernando Suárez Obando Médico genetista, epidemiólogo, investigación epidemiológica y gestión de datos e información.	30/10/2019	01/11/2019 No contesta 12/11/2019 Confirma asistencia por correo electrónico
Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación	Doris Valencia Médico con especialidad en medicina Física y Rehabilitación infantil	30/10/2019	01/11/2019 No contesta 01/11/2019 El número registrado que nos envió la asociación no es de la Dra. Valencia, en la asociación no indicó el número correcto.
Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional - CCTO	Camila Rodríguez Guevara "Magíster rehabilitación funcional de personas con enfermedades agudas y crónicas.	30/10/2019	01/11/2019 Confirma asistencia, pero hasta las 06:30 p.m.



Instituto Roosevelt	Edicson Ruiz Ospina Médico fisiatra	30/10/2019	01/11/2019 Confirma asistencia 13/11/2019 Envía correo indicando que no podrá asistir de manera presencial, asistirá de manera virtual
Hospital Pablo Tobón	Carolina Baquero Montoya Hospital Pablo Tobón Médico especialista en Pediatría y Genética Médica	30/10/2019	01/11/2019 No contesta 01/11/2019 Contesta informa que no puede asistir por falta de tiempo
Fundación Valle de Lili	Dr. Harry Pachajoa	24/10/2019	13/11/2019 Contesta, pero indica que tendría que cancelar una reunión, pero que si no lo logra no podrá participar." 13/11/2019 Se realizaron varias llamadas para verificar si podía hacer parte del panel, pero no contestó.
	Ximena García	24/10/2019	13/11/2019 Contesta correo, hace declaración de conflictos, pero no participa.
	Juan Fernando Gómez	24/10/2019	14/11/2019 14/11/2019 Confirma asistencia de manera virtual.
MSPS	Johanna Aponte	05/11/2019	07/11/2019 Confirma asistencia
ASCONI	cebolanos@gmail.com	13/11/2019	13/11/2019
	informacionasconi@gmail.com	13/11/2019	
	lolyped2010@yahoo.com	13/11/2019	
	nurysabel@yahoo.com	13/11/2019	

Política de transparencia

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo, se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos, la persona deberá anexar una copia de su hoja de vida actualizada.



Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación determina la participación de los actores en el proceso.

Según el Reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del IETS, disponible en el siguiente enlace: <http://www.iets.org.co/quienes-somos/Documents/Reglamento%20Conflicto.pdf>.

Calificación de intereses declarados

La siguiente fue la calificación emitida por el Comité de conflictos de intereses a la información referida por los expertos que participaron.

Tabla 4. Calificación de intereses declarados de participantes en consenso de expertos.

Entidad	Delegado	Calificación
Asociación Colombiana de Neurología Infantil - ASCONI	Natalia Pardo	A
Asociación Colombiana de Neurología ACN	Alba Lucia Marentes	P



	Sonia Millán	A
Asociación Colombiana de Genética Humana ACGH	Carolina Rivera Nieto	A
	Fernando Suárez Obando	A
Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional - CCTO	Camila Rodríguez Guevara	A
Instituto Roosevelt	Edicson Ruiz Ospina	A
Fundación Valle de Lili	Juan Fernando Gómez	A

Tabla 5. Calificación de intereses declarados de participantes grupo desarrollador IETS

	Evaluados	Calificación
1	Ani Julieth Cortés Muñoz	A
2	Luz Angela Choconta Piraquive	A
3	Kelly Patricia Estrada Orozco	A
4	Luz Karime Osorio Arango	A
5	Erika León Guzmán	A
6	Fabio Alexander Sierra Matamoros	A
7	Diana Marcela Segura Sandino	A



Anexo 2. Evaluación de calidad ensayos clínicos con herramienta Riesgo de sesgo de Cochrane (RoB)

Dominio	CHERISH Mercuri 2018 (14)	ENDEAR Finkel 2017 (15)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo	No claro ⁵
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo	Alto ⁶
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	No claro ¹	Bajo ⁷
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo	Alto
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	No claro ²	Alto
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Alto ³	No claro
Otras fuentes de sesgo	Alto ⁴	No claro
Resumen del riesgo de sesgo ††	Alto	Alto

El estudio realizó la aleatorización por medio de un sistema de voz interactivo.

¹Aunque los padres y los evaluadores de los desenlaces no conocieron la asignación y los participantes fueron sedados para evitar la conciencia del procedimiento, no lo fueron quienes hicieron la administración del tratamiento; no es claro en el estudio otra participación de este personal, por lo que no se puede descartar la presencia de sesgo de realización.

²Se reporta el seguimiento a 15 meses solo para el 79% en el grupo asignado a Nusinersen y 80% del grupo asignado al sham. Los autores declaran que todos los pacientes permanecieron en el estudio y en el protocolo se menciona que luego del análisis interino se asignaría a intervención, por razones éticas, a todos los pacientes. Sin embargo, no se discute si esta disminución cambió el poder del estudio.

³No todos los desenlaces propuestos en NCT02292537 son reportados en el manuscrito debido a que no se alcanzó significancia estadística en el segundo desenlace secundario; aunque no se haya alcanzado significancia, no se conocen los valores obtenidos en número de metas logradas, proporción de pacientes que logran pararse solos y de sujetos que caminan con ayuda a los 15 meses.

⁴Hay alta participación del patrocinador en aspectos clave del estudio: la evaluación de la seguridad y de los resultados del análisis interino fue realizada por un comité independiente pero también por el patrocinador, quien además revisó el manuscrito preliminar y retroalimentó a los autores. Debido a que no todos los niños habían completado 15 meses de seguimiento cuando se realizó el análisis interino se hizo una imputación múltiple para dar cuenta de valores perdidos después de la evaluación en línea de base.

⁵No se describe el detalle del método utilizado para generar la secuencia de asignación por lo que se evaluó como riesgo “no claro”.

⁶No se describió el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación lo que se consideró como riesgo alto.

⁷No se describe si se utilizó alguna medida para cegar a los evaluadores del resultado del estudio.

⁸El cegamiento de los participantes y del personal fue evaluado como riesgo bajo porque para mantener el cegamiento, la administración de Nusinersen o el procedimiento simulado fue realizado por personal de ensayo dedicado que conocía las asignaciones grupales, mientras que los padres del bebé y el personal clave del ensayo que fueron responsables de las evaluaciones desconocían las tareas grupales y no estuvieron presentes para el procedimiento.

†† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.



Anexo 3. Evaluación de los estudios de series de casos con herramienta de Joanna Briggs Institute

Aunque las series de casos constituyen evidencia tipo IV, se evaluaron usando la herramienta propuesta por el Joanna Briggs Institute (41).

1. ¿Los criterios de inclusión fueron claros para la serie de casos?
2. ¿La condición fue medida en una forma estandarizada y reproducible para todos los participantes incluidos en la serie de casos?
3. ¿Se usaron métodos válidos para la identificación de las condiciones en todos los participantes incluidos en la serie de casos?
4. ¿En la serie de casos los participantes se incluyeron de manera consecutiva?
5. ¿Fueron incluidos todos los participantes en la serie de casos?
6. ¿Se reportó claramente la información demográfica de los participantes?
7. ¿Se reportó claramente la información clínica de los participantes?
8. ¿Se reportaron claramente los resultados de desenlaces o seguimiento?
9. ¿Se reportó claramente la información demográfica del sitio/clínica?
10. ¿Fue adecuado el análisis estadístico?

Autor/pregunta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mousa et al (18)	No	No	No es claro	Si	Si	Si	No	Si	NA	NA	4/8
Hache et al (19)	Si	No	No es claro	No	No	Si	Si	Si	NA	Si	4/9
Pechmann et al (27)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	NA	Si	0/9
Bortolani et al (20)	No	No es claro	No es claro	No es claro	Si	Si	Si	Si	NA	NA	4/8
Weaver et al (21)	Si	No es claro	No es claro	NA	Si	No	No	Si	NA	NA	4/7
Wurster et al (22)	Si	No es claro	No es claro	No es claro	No es claro	Si	Si	Si	NA	Si	4/9
Veerapandiyan et al (23)	No	No es claro	No es claro	No es claro	Si	Si	Si	Si	NA	NA	4/8
Sansone et al (24)	No	No es claro	No es claro	No es claro	No es claro	No	No	No	NA	NA	8/8
Chiriboga et al (25)	Si	Si	No es claro	NA	NA	Si	Si	Si	NA	Si	1/6
Farrar et al (26)	Si	Si	Si	No es claro	No es claro	Si	Si	Si	NA	Si	2/9





Autor/pregunta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pechmann et al (27)	Si	No es claro	No es claro	No es claro	No es claro	Si	Si	Si	NA	Si	4/9

NA= no aplica



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

-
-  www.iets.org.co
 -  Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia
 -  (+571) 3770100
 -  contacto@iets.org.co
 -  @ietscolombia
 -  ietscolombia

