

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La administración de nusinersen mejora la supervivencia y la clínica en los lactantes con atrofia muscular espinal

Ochoa Sangrador C¹, Andrés de Llano JM²

¹Servicio de Pediatría. Complejo Asistencia de Zamora. España.

²Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas@meditex.es

Palabras clave en español: atrofia muscular espinal; lactantes; nusinersen.

Palabras clave en inglés: spinal muscular atrophy; infants; nusinersen.

Fecha de recepción: 6 de julio de 2018 • **Fecha de aceptación:** 11 de julio de 2018

Fecha de publicación del artículo: 18 de julio de 2018

Evid Pediatr. 2018;14:10.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ochoa Sangrador C, Andrés de Llano JM. La administración de nusinersen mejora la supervivencia y la clínica en los lactantes con atrofia muscular espinal. Evid Pediatr. 2018;14:10.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2018;14:10>

©2005-18 • ISSN: 1885-7388

La administración de nusinersen mejora la supervivencia y la clínica en los lactantes con atrofia muscular espinal

Ochoa Sangrador C¹, Andrés de Llano JM²

¹Servicio de Pediatría. Complejo Asistencia de Zamora. España.

²Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas@meditex.es

Artículo original: 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;377:1723-32.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: los lactantes con atrofia muscular espinal, tratados con nusinersen tienen más probabilidades de sobrevivir y mejor función motora que los del grupo de control. El tratamiento temprano maximiza el beneficio del medicamento.

Comentario de los revisores: nusinersen intratecal mejora la supervivencia libre de ventilación mecánica en lactantes con atrofia muscular espinal. Considerando la gravedad de la enfermedad podría ser aceptable tanto el procedimiento de administración como el alto coste del medicamento. No obstante, serían deseables estudios que valoren la evolución a medio-largo plazo con el tratamiento y su relación coste-beneficio.

Palabras clave: atrofia muscular espinal; lactantes; nusinersen.

The administration of nusinersen improves survival and clinical symptoms in infants with spinal muscular atrophy

Abstract

Authors' conclusions: among infants with spinal muscular atrophy, those who received nusinersen were more likely to be alive and have improvements in motor function than those in the control group. Early treatment may be necessary to maximize the benefit of the drug.

Reviewers' comment: intrathecal nusinersen improves survival free of mechanical ventilation in infants with spinal muscular atrophy. Considering the severity of the disease, both the administration procedure and the high cost of the medication, could be acceptable. Nevertheless, studies that assess the medium and long-term evolution and the cost-benefit ratio of the treatment would be desirable.

Key words: spinal muscular atrophy; infants; nusinersen.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia clínica y seguridad del nusinersen en lactantes con diagnóstico genético de atrofia muscular espinal, portadores de dos copias del gen *SMN2* y síntomas clínicos a los 6 meses de edad.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA) en fase 3, doble ciego y controlado con simulación en la administración intratecal del tratamiento.

Emplazamiento: es un estudio multicéntrico internacional en 31 centros.

Población de estudio: niños en los que se había documentado una delección o mutación homocigótica en el gen *SMN1*. También tenían dos copias del gen *SMN2* y habían presentado síntomas clínicos que eran consistentes con atrofia muscular espinal a los 6 meses de edad o menos o procedían del cribado antes de los 7 meses de edad. Se excluyeron los pacientes con baja saturación de oxígeno. El estudio se realizó entre agosto de 2014 y noviembre de 2016.

Intervención: los recién nacidos elegibles (121) fueron asignados aleatoriamente, en una proporción de 2:1 (80 fueron asignados al grupo del nusinersen y 41 al grupo control) para someterse a la administración intratecal de nusinersen (grupo

del nusinersen) o un procedimiento simulado (grupo control). Las dosis de nusinersen (1, 15, 29, 64, 183 y 302 días) se ajustaron de acuerdo con el volumen estimado de líquido cefalorraquídeo para la edad del lactante el día de la administración. La aleatorización se estratificó de acuerdo con la duración de la enfermedad desde el cribado al inicio de los síntomas (≤ 12 semanas o > 12 semanas).

Medición del resultado: los resultados principales fueron: respuesta motriz, definida según los resultados del examen neurológico infantil de Hammersmith (HINE) y supervivencia libre de eventos (tiempo hasta la muerte o uso permanente de ventilación asistida) en un seguimiento de 13 meses. Los resultados finales secundarios incluyeron la supervivencia general y análisis de subgrupos de supervivencia libre de eventos de acuerdo con la duración de la enfermedad. Solo para el resultado final primario se realizó un análisis intermedio preestablecido.

Resultados: las características iniciales fueron equilibradas entre los dos grupos, excepto en que en el grupo del nusinersen tuvieron un inicio más temprano de los síntomas y una mayor carga de la enfermedad que los lactantes en el grupo control. Al inicio del estudio, todos los niños eran sintomáticos, hipotónicos y débiles sugiriendo un fenotipo de atrofia muscular espinal tipo I. La duración media de la enfermedad desde el cribado fue de 13,1 semanas.

En el análisis intermedio, los lactantes del grupo del nusinersen tuvieron una mejor respuesta motriz, respecto al grupo de control (41% frente al 0%, $p < 0,001$). Estos resultados provocaron la finalización anticipada del ensayo. En el análisis final, el 51% de los lactantes en el grupo nusinersen tuvieron una respuesta motriz (el 22% de los niños alcanzó el control total de la cabeza, el 10% pudo darse la vuelta, el 8% pudo sentarse de forma independiente y el 1% pudo ponerse de pie) por ningún caso en el grupo de control. El riesgo de muerte o el uso de ventilación asistida permanente fue menor (cociente de riesgos instantáneos [CRI]: 0,53; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,32 a 0,89) y la probabilidad de supervivencia global fue mayor en el grupo del nusinersen (CRI 0,37; IC 95: 0,18 a 0,77). El 23% de los neonatos en el grupo del nusinersen y el 32% en el grupo de control recibieron ventilación asistida permanente (CRI 0,66; IC 95: 0,32 a 1,37). La mediana del tiempo hasta la muerte o el uso permanente de ventilación asistida fue de 22,6 semanas en el grupo control y no se alcanzó en el grupo del nusinersen.

La probabilidad de supervivencia libre de eventos fue mayor entre los lactantes que tenían una duración más corta de la enfermedad.

La incidencia global de eventos adversos fue similar en el grupo del nusinersen y en el grupo control (96% y 98%, respectivamente).

Conclusión: en lactantes con atrofia muscular espinal, el nusinersen intratecal mejora la función motora y la supervivencia sin el uso de ventilación asistida permanente. El tratamiento temprano mejora el beneficio del medicamento.

Conflicto de intereses: la mayoría de los autores declaran haber recibido becas o financiación de las compañías que promueven el estudio.

Fuente de financiación: estudio financiado por Biogen e Ionis Pharmaceuticals.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: los pacientes con atrofia muscular espinal tipo I se manifiestan habitualmente antes de los 6 meses de edad y tienen una esperanza de vida libre de soporte ventilatorio menor de 2 años. La enfermedad se produce por una disminución en la expresión de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras, por una mutación o delección del gen que regula su producción (*SMN1*). El nusinersen es un oligonucleótido antisentido que modifica la expresión de otro gen relacionado (*SMN2*), aumentando la producción de la proteína afectada¹. Este trabajo presenta los resultados del estudio ENDEAR, que analiza la eficacia y seguridad de este tratamiento.

Validez o rigor científico: es un ensayo clínico bien diseñado, con una adecuada definición de la población de estudio, la intervención y las medidas de resultado. Se ha realizado una aleatorización ajustada a la duración de la enfermedad, aunque no se indica si se han empleado procedimientos de ocultación de la secuencia. La aleatorización se realizó en una relación 2:1, tratando de minimizar la proporción de casos sin intervención. Se ha tratado de mantener el enmascaramiento en la intervención y medición de resultados, recurriendo a un equipo independiente que administraba o simulaba la administración de tratamiento. Apenas hay pérdidas en el seguimiento. El estudio fue cancelado tras un análisis interino de eficacia, considerando las diferencias entre grupos de forma justificada. Todos menos un paciente recibieron la intervención asignada.

Interés o importancia clínica: el nusinersen ha mostrado una alta eficacia para reducir el riesgo de muerte o uso de ventilación asistida permanente en un seguimiento de 13 meses. El riesgo se reduce casi a la mitad, debiendo tratar a tres o cuatro pacientes para evitar un evento (número necesario a tratar: 3,4). Considerando la trascendencia de la medida de resultado, el efecto es clínicamente importante, aunque el seguimiento sea solo de 13 meses. También resulta importante comprobar que el tratamiento es más eficaz cuando se usa precozmente. Solo podemos comparar los resultados con estudios de cohortes que describen la historia natural de la enfermedad, que permiten entender el impacto del tratamiento². El tratamiento requiere la realización de procedimientos invasivos y resulta muy caro; no contamos con estudios que hayan valorado su coste-beneficio.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el tratamiento parece aplicable en nuestro medio por las características de los pacientes, condiciones de aplicación y eficacia esperada. Considerando la gravedad de la enfermedad, podría ser aceptable

tanto el procedimiento de administración como el alto coste del medicamento. No obstante, serían deseables estudios que valoren la evolución a medio-largo plazo del tratamiento, su factibilidad y aceptación por parte de las familias y su relación coste-beneficio.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;377:1723-32.
2. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, *et al.* Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:754-9.