



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 647

Nusinersen versus placebo en atrofia muscular espinal tipo I

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Nusinersen versus placebo en atrofia muscular espinal tipo II

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que sugieren que no debería ser incorporada. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Klappenbach R, González L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Nusinersen en atrofia muscular espinal**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 647, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad proveniente de un solo ensayo clínico aleatorizado con seguimiento a un año muestra que nusinersen para atrofia muscular espinal tipo I disminuye la mortalidad y el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, así como mejora la función motora permitiendo el desarrollo y la adquisición de ciertas habilidades (sentarse, permanecer de pie, caminar, etc.). Evidencia de alta calidad sobre el uso de nusinersen en atrofia muscular espinal tipo II muestra una mejora en la función motora a los 15 meses de tratamiento, aunque no se encontró evidencia sobre efectos en la mortalidad, el requerimiento de asistencia respiratoria o la calidad de vida. No se encontró evidencia sobre el uso de nusinersen en pacientes con atrofia muscular de inicio luego de los 20 meses de edad (tipos III y IV).

No se encuentra autorizado por ANMAT, pudiendo importarse como medicamento de uso compasivo. La Agencia Canadiense de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y el Centro Nacional de Farmacoeconomía de Irlanda consideran a nusinersen no costo-efectivo y con un alto impacto presupuestario. Solo Alemania, Australia y los financiadores de Estados Unidos contemplan su cobertura, con restricciones en su indicación y/o luego de una reducción sustancial de precios.

NUSINERSEN SPINAL MUSCULAR ATROPHY**CONCLUSIONS**

High-quality evidence from only one randomized clinical trial with a one-year follow-up shows that nusinersen for type I spinal muscular atrophy decreases mortality and the need for assisted mechanical ventilation. It also improves motor function allowing for the development and acquisition of certain abilities (sitting, remaining standing, walking, etc.). High-quality evidence on nusinersen use for type II spinal muscular atrophy shows improvement in motor function at 15 months of treatment, although no evidence was found on its effect on mortality, requirement for assisted mechanical ventilation or quality of life. No evidence was found on the use of nusinersen for patients with initial muscle atrophy after 20 months old (Types II and IV).

It is not authorized by ANMAT, but it can be imported for compassionate use. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health and the Irish National Center for Pharmacoeconomics consider that nusinersen is not cost-effective and it has a high budgetary impact. Only sponsors from Germany, Australia and the United States consider covering it with restrictions for its indication and/or after a substantial price reduction.

To cite this document in English: Klappenbach R, González L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Nusinersen in spinal muscular atrophy*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 647, Buenos Aires, Argentina. May 2018. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La Atrofia Muscular Espinal (AME) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas hereditarias caracterizadas por la degeneración y pérdida de las neuronas motoras de la médula espinal. Con una incidencia de 1 cada 25.000 nacidos vivos constituye la principal causa de mortalidad infantil por una enfermedad genética.^{1,2}

Es una enfermedad autosómica recesiva provocada en el 90% de los casos por la delección/mutación homocigota del gen de sobrevida de la motoneurona 1 (SMN, del inglés Survival of Motor Neuron) localizado en el cromosoma 5q.¹ Si bien se desconoce la función de la proteína transcrita por el gen, parecería estar involucrada en múltiples funciones esenciales de las neuronas motoras (metabolismo del ARN, su procesamiento y empalme, apoptosis, transporte axonal).¹

La proteína SMN puede ser sintetizada a partir de la transcripción de otro gen, el SMN2. Ambos genes son altamente homólogos y se diferencian por cinco nucleótidos. Sin embargo, esta diferencia es crítica ya que da lugar a un proceso de corte y empalme (splicing) alternativo en el 90% de los transcritos, produciendo una proteína no funcional. Debido a que este proceso no es total, una fracción de los transcritos (aproximadamente un 10-15%) termina codificando la proteína normal siendo insuficiente para compensar la pérdida del gen SMN1, pero provocando cierta variabilidad clínica entre los individuos afectados. El gen SMN2 suele estar presente en número de 1 a 5 copias, cuantas más copias de SMN2 más benigno el fenotipo.¹

La AME se clasifica en cuatro grupos sobre la base de la gravedad, la edad de aparición y evolución de los síntomas y del número de copias del gen SMN2 (ver Anexo I).³ En su forma más frecuente y severa (60% de los casos), denominada AME tipo I o enfermedad de Werdnig Hoffmann, los pacientes presentan síntomas antes de los 6 meses de vida con una marcada disminución de los movimientos musculares proximales y del tono muscular (hipotonía generalizada), y nunca llegan a permanecer sentados sin ayuda. La afección de las neuronas motoras bulbares, puede provocar fasciculación de la lengua y problemas de deglución o succión. Sumado al compromiso de los músculos respiratorios, estos pacientes dependen de alimentación enteral y asistencia respiratoria mecánica, siendo la sobrevida promedio menor a dos años. En la AME tipo II-III, también denominada de inicio tardío, los síntomas de la enfermedad suelen comenzar después de los 6 meses de edad.¹ La AME es una enfermedad incapacitante que no afecta el aspecto cognitivo, por lo que los pacientes son conscientes de su deterioro. La enfermedad tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Actualmente no existe cura ni tratamiento específico para la AME. Las intervenciones terapéuticas disponibles se basan en la implementación de medidas de rehabilitación motora y tratamiento sintomático.^{4,5}

Se postula que la terapia con nusinersen podría aumentar la sobrevida global, mejorar la fuerza muscular y permitir la adquisición y el desarrollo de funciones motoras en pacientes con AME.

2. Tecnología

El nusinersen (Spinraza®, Biogen Inc.) es un oligonucleótido antisentido de administración intratecal. Las pequeñas moléculas de ARN que lo componen están diseñadas para unirse a secuencias complementarias del gen SMN2 lo que provocaría la inhibición del proceso de splicing alternativo y un incremento en los niveles de proteína SMN funcional.⁶

El tratamiento se administra por vía intratecal, con una secuencia que se inicia con tres aplicaciones cada 15 días y una cuarta 30 días después de la tercera dosis (0, 15, 30, 60 días). Estas cuatro aplicaciones constituyen la fase de carga. Posteriormente se continúa con una fase de mantenimiento con una dosis cada cuatro meses (la primera a los 180 días). La dosis recomendada es de 12 mg (5ml) por aplicación.⁶ Si bien no existen datos publicados sobre la eficacia a largo plazo, se recomienda revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento, recomendándose continuar mientras resulte beneficioso para el paciente.

La Administración de Drogas y Medicamentos de EE.UU. (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) autorizaron su comercialización para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de AME.^{6,7} En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) no lo ha aprobado hasta la fecha y puede importarse como un medicamento de uso compasivo.⁸

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso nusinersen para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de atrofia muscular espinal.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con diagnóstico de atrofia muscular espinal.
Intervención	Nusinersen.
Comparador	Placebo.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: supervivencia global, supervivencia libre asistencia respiratoria mecánica, mejoría en las habilidades motoras. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos ECA, cinco documentos de ETS, tres guías de práctica clínica y 14 documentos referentes a políticas de cobertura.

No se encontraron ECAs que evaluaran nusinersen en pacientes con inicio de los síntomas luego de los 20 meses (AME tipo III y IV).

5.1 Eficacia y seguridad

Finkel y cols. publicaron en 2017 un ECA (estudio denominado ENDEAR) en el que incluyeron pacientes con AME tipo I sintomáticos aleatorizados a recibir nusinersen (n=80) o la simulación de la inyección intratecal (n=41).⁹ Los pacientes debían poseer menos de 7 meses de edad al inicio del estudio y al menos dos copias del gen SMN2. Los pacientes aleatorizados a nusinersen tenían peor pronóstico que el grupo placebo (respiración paradójica, antecedentes de neumonía o síntomas respiratorios, dificultad para tragar o alimentarse, necesidad de apoyo respiratorio, e inicio de los síntomas antes de los tres primeros meses de vida). Los pacientes tratados con nusinersen presentaron una mayor supervivencia (HR: 0,37; IC 95%: 0,18 - 0,77; p<0,01), con una mortalidad al año de 17,3% en el grupo nusinersen versus 41,9% en el grupo placebo. Nusinersen mostró una mejoría en el desenlace compuesto de mortalidad o requerimiento de asistencia respiratoria mecánica al año de tratamiento (nusinersen 44,7% versus placebo 73,5%), con una mediana de tiempo hasta el evento no alcanzado en el grupo nusinersen y 22,6 semanas en grupo placebo (HR: 0,53; IC 95%: 0,31 - 0,89; p<0,01). Nusinersen también mostró que el 51% de los pacientes presentaron una mejoría en las habilidades motoras a los 6 meses medidas con la sección 2 de la escala de examen neurológico infantil de Hammersmith (HINE-2, del inglés *Hammersmith Infant Neurological Examination*; escala de 0 [peor función motora] a 26 [mejor función motora], **Anexo III**), en comparación con ninguno del grupo placebo (p <0,01), diferencia que se mantuvo al año de seguimiento. Al evaluar las habilidades motoras a través de la escala específica para AME tipo I denominada CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; escala de 0 [sin habilidades motoras] a 64

[mejor], **Anexo III**), nusinersen mostró una mejoría clínicamente significativa (≥ 4 puntos) en el 71% de los pacientes versus el 3% del grupo placebo ($p < 0,001$). Luego de estos resultados, el estudio fue detenido, permitiendo el cruzamiento de los pacientes no tratados a la rama nusinersen.

Mercuri y cols. publicaron en 2018 un ECA (denominado CHERISH) en el que incluyeron pacientes con AME de inicio tardío aleatorizados a recibir nusinersen ($n=84$) o la simulación de la inyección intratecal ($n=42$).¹⁰ La dosis de mantenimiento fue cada seis meses, lo que difiere de lo aprobado por FDA y EMA. La mediana de edad al momento de enrolamiento fue de 3 años y la mediana de edad del comienzo de los signos/síntomas fue de 11 meses (rango 6 a 20 meses), lo cual correspondería a AME tipo II. En el grupo aleatorizado a recibir nusinersen se incluyó una menor proporción de pacientes que en algún momento habían logrado ponerse de pie sin ayuda (13% vs. 29%) o de andar con ayuda (24% vs. 33%). El estudio fue interrumpido prematuramente al observar en un análisis interino un beneficio con nusinersen en el desenlace primario (mejoría en la escala HFMSE desde el basal); en ese momento el 80% de los pacientes habían cumplido los 15 meses de tratamiento, y el 20% restante continuó el estudio en forma abierta sin cegamiento. El grupo que recibió nusinersen mostró una mejoría con respecto a la medición basal en la Escala de Función Motora de Hammersmith Ampliada (HFMSE, del inglés *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*; escala del 0 [peor función motora] a 66 [mejor función motora], **Anexo III**) en comparación con placebo (nusinersen +4 puntos versus placebo -1,9 puntos; diferencia 5,9 puntos [IC 95%: 3,7 a 8,1]). La proporción de pacientes respondedores (mejoría de al menos tres puntos en HFMSE, considerado por los autores como diferencia mínima clínicamente significativa) fue 57,3% con nusinersen y 20,5% con placebo ($p < 0,001$). La proporción de pacientes con algún hito motor nuevo a los 15 meses no mostró una diferencia estadísticamente significativa (nusinersen 20% versus placebo 6%; $p=0,08$).

Actualmente se aguardan los resultados de dos estudios no aleatorizados en curso: uno de ellos en recién nacidos con menos de 6 semanas de vida (NURTURE/ NCT02386553), y otro en el cual se incorporaron aquellos pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión de los estudios ENDEAR y CHERISH (EMBRACE/ NCT02462759).^{11,12}

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Un documento de ETS desarrollado por la ANMAT en el año 2016 concluye que el nusinersen constituye un tratamiento experimental, destinado al uso compasivo, exclusivamente a los pocos pacientes con AME tipo I, II ó III.⁸ Debe controlarse su efectividad durante el tratamiento y la aparición de efectos adversos inmediatos y de largo plazo, antes de decidir una nueva aplicación.

La Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías Médicas (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó una ETS en 2018 en la que considera beneficioso el uso de nusinersen en pacientes con AME tipo 1.¹³ Restringe la indicación a aquellos pacientes con inicio de la enfermedad entre la primera semana y los siete meses de edad, no más de 26 semanas de evolución y sin ventilación invasiva permanente. La continuación del tratamiento se reevalúa cada seis meses y se suspende en caso de que no haya un mantenimiento o mejora en las habilidades motoras o que requiera ventilación invasiva permanente. CADTH no considera el uso de nusinersen para pacientes con AME tipo 2 debido a que el esquema de tratamiento del estudio CHERISH no se ajusta al aprobado en Canadá y por lo tanto asume una falta de evidencia para estos pacientes. La evaluación económica revela que nusinersen no es costo-efectiva para Canadá al precio actual. El costo de un año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado con nusinersen es de CAD 9,2 millones (dólares canadienses) para AME tipo 1 y CAD 24,4 millones para AME tipo 2, lo cual se encuentra muy por encima del umbral de voluntad de pago habitualmente considerado en ese país (CAD 20.000-100.000). Aún si se aplicara una

reducción del 95% del precio, nusinersen no sería considerado costo-efectivo, con un costo por AVAC ganado superior a CAD 400.000

El Centro Nacional de Farmacoeconomía de Irlanda (NCPE, del inglés *National Centre for Pharmacoeconomics*) publicó en 2017 una evaluación económica con impacto presupuestario en el que encontraron que nusinersen no es costo-efectivo al precio de venta actual.¹⁴ Para AME tipo I, el costo incremental por AVAC ganado fue € 501.069/AVAC y el impacto presupuestario € 19,57 millones; para que sea considerado costo-efectivo se requeriría una reducción de 10 veces el precio actual de nusinersen. Para AME tipo II, el costo por AVAC ganado fue € 2.107.108 y el impacto presupuestario fue € 18,61 millones, y se requeriría una reducción de 20 veces el precio de nusinersen para considerarlo costo-efectivo.

El Instituto para la Calidad y Eficiencia en el Cuidado de la Salud (IQWiG, del alemán *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) y el Comité Federal Conjunto (G-BA, del alemán *Der Gemeinsame Bundesausschuss*) de Alemania en 2017 establecieron que nusinersen brinda un beneficio neto mayor para AME tipo 1 y considerable para AME tipo 2, siendo incierto para los otros tipos debido a falta de evidencia.^{15,16} Estimaron que habría entre 70 y 120 pacientes con AME tipo 1, y entre 360 y 440 pacientes con AME tipo 2 pasibles de tratamiento con nusinersen. El costo anual del tratamiento por paciente se estimó en € 621.354 para el primer año y en € 310.667 anual para los años subsiguientes.

El Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos de Australia (PBAC, del inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) realizó una evaluación en 2017 en la que, incluyendo una reducción sustancial del precio (confidencial), estimó un impacto presupuestario de AUD 60-100 millones (dólares australianos) el primer año y más de AUD 100 millones en el sexto año. En ese momento el PBAC recomendó no incluir nusinersen.¹⁷ Luego de una nueva aplicación por parte del productor de la tecnología en 2018 PBAC recomendó la incorporación de nusinersen en un programa especial para pacientes con AME tipo I, II o IIIa, ≤ 18 años y con inicio de la enfermedad antes de los 3 años de edad, aclarando que, a pesar de la reducción sustancial de precio, seguía existiendo incertidumbre sobre los efectos a largo plazo y recomendaron proseguir con las negociaciones para lograr que sea costo-efectivo.¹⁸

5.3 Costos de la tecnología

En Argentina, el precio de lista de un vial en origen conteniendo 12 mg de nusinersen es de EUR 89.600 (euros julio/2017) equivalentes a ARS 2.338.560 (pesos argentinos/abril 2018). Por lo que el costo de administración en el primer año de tratamiento de un paciente ascendería a EUR 537.600, equivalentes a ARS 14.031.360.^{19,20} Posteriormente, el costo anual por paciente sería EUR 268.800, equivalentes a ARS 7.015.680.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

El Comité Federal Conjunto de Alemania (G-BA, su sigla del alemán *Gemeinsame Bundesausschuss*), según la legislación vigente de ese país, brinda cobertura a nusinersen por ser considerada una droga huérfana.¹⁵ Las aseguradoras estadounidenses cubren nusinersen para atrofia muscular espinal, estableciendo restricciones variables en la indicación (edad de inicio de síntomas, edad actual, número de copias de SMN2 o asistencia ventilatoria invasiva permanente) y en la continuación del tratamiento.²¹⁻²⁴ El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, su sigla del inglés

National Institute for Health and Clinical Excellence) de Reino Unido y el gobierno de Ontario de Canadá se encuentran en proceso de evaluación de la eficacia, seguridad y costo-efectividad del fármaco.²⁵

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiator o Institución	País	Año	Nusinersen en atrofia muscular espinal
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{26,27}	Argentina	2016	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS(#) ²⁸	Brasil	2018	NM*
	Agência Nacional de Saúde Suplementar(#) ²⁹	Brasil	2018	NM*
	Garantías Explícitas en Salud (#) ³⁰	Chile	2018	NM*
	POS (#) ³¹	Colombia	2018	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³²	México	2018	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³³	Uruguay	2018	NM*
	OTROS PAÍSES			
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³⁴	Reino Unido	2018	NM†
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ¹⁵	Alemania	2017	Sí
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ¹⁸	Australia	2018	Sí
	Provincial Funding Summary ³⁵	Canadá	2018	NM†
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹³	Canadá	2018	No
	Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁶	Francia	2018	NM
Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ²¹	EE.UU.	2017	Sí	
Aetna ²²	EE.UU.	2017	Sí	
Anthem ²³	EE.UU.	2017	Sí	
UnitedHealthCare ²⁴	EE.UU.	2017	Sí	
Guías de práctica	National Clinical Guideline Centre ⁴	Reino Unido	2016	NM
	Ministerio de Salud ³⁷	Francia	2012	NM
	Consenso de Expertos Internacionales ⁵	--	2007	NM

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. † Instituciones en las cuales el nusinersen se encuentra en proceso de evaluación de la eficacia, seguridad y costo-efectividad.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Neurológica Argentina, Sociedad Argentina de Neurología Infantil y a FAME Argentina.

Informe de Respuesta Rápida

Nusinersen en atrofia muscular espinal

Actualización del documento N° 583

Fecha de realización: Mayo del 2018

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

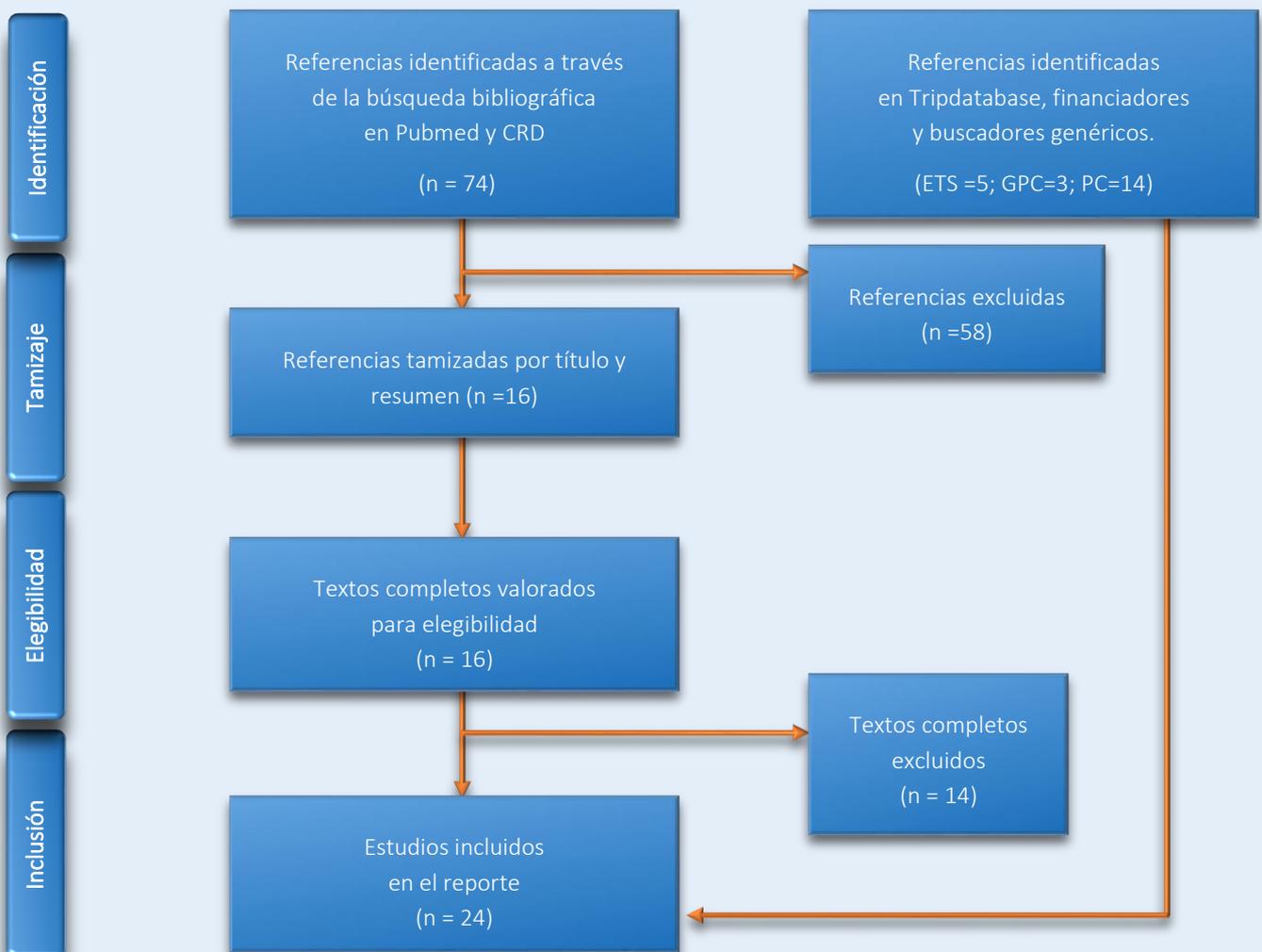
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 14 de abril de 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(nusinersen [tiab] OR spinraza [tiab] OR ISIS-SMN Rx [tiab] OR ISIS 396443 [tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



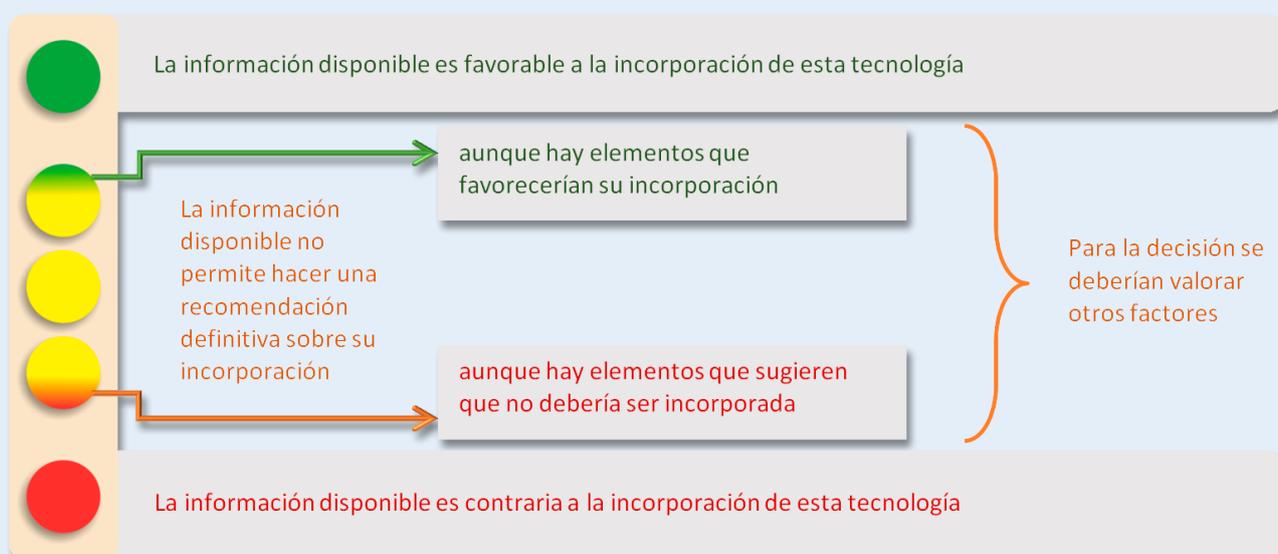
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. *IQWiG General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Nusinersen en atrofia muscular espinal

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma. El mismo está basado en políticas de cobertura de países de altos ingresos que cubren la tecnología.^{13,22-24}



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Ej: Niños con diagnóstico de atrofia muscular espinal que cumplan con todos los siguientes requisitos:

- Test diagnósticos que confirmen la ausencia de copias de neurona motora I (SMN1) o delección/mutación homocigota o mutación heterocigota compuesta del gen 5q SMA.
- Test genético que confirme dos o más copias de SMN2.
- Documentación que confirmen la presencia signos y síntomas compatibles con Atrofia Muscular Espinal de inicio antes de los 20 meses de edad.
- No más de 26 semanas de evolución de la enfermedad.
- El paciente no requiere ventilación asistida permanente.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Ej: Nusinersen tres viales conteniendo 12 mg (5ml) para ser administrados una cada 15 días, y una cuarta 30 días después de la tercera dosis (0,15,30,60 días) lo que constituyen la fase de carga.

Criterios de mantenimiento y de suspensión: se reevaluará cada 6 meses. Se suspenderá el tratamiento si no se demuestra un mantenimiento o mejoría de las habilidades motoras o si el paciente requiere ventilación asistida permanente.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: Para la cobertura de los tratamientos el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos: resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en neurología que dé constancia de fecha de diagnóstico, evaluación de la función motora con escala de HINE o HFMSE, así como del tipo de Atrofia muscular Espinal, lo cual deberá ser respaldados por resultados de estudios genéticos.

Anexo III. Clasificación de la Atrofia Muscular Espinal

Clasificación de la Atrofia Muscular Espinal. ³					
Tipo	Edad de Aparición de los síntomas	Función motora alcanzada	Sobrevida	Nº copias del gen SMN2*	
0	Prenatal	Insuficiencia respiratoria	< 1 mes	1	
I	0 a 6 meses	No llegan a permanecer sentados	< 2 años	2	
II	< 18 meses	No llegan a permanecer de pie	> 2 años	3	
III	A	18 meses a 3 años	Capacidad de deambular	Adulto	3-4
	B	> 3 años	Capacidad de deambular	Adulto	3-4
IV	> 21 años	Capacidad de deambular	Adulto	4 o más	

* el número de copias del gen SMN2 refleja la mayoría de los casos observados en cada tipo de AME aunque la correlación no es absoluta

Escalas Funcionales

- Escala de examen neurológico infantil de Hammersmith, sección 2 (HINE-2, del inglés *Hammersmith Infant Neurological Examination*):
 - Ocho categorías de hitos motores: control cefálico, sentarse, agarrar voluntariamente, patear, rodar, gatear, pararse, caminar. El ítem agarrar voluntariamente fue excluido para el estudio ENDEAR.
 - Rango de escala: de 0 [peor función motora] a 26 [mejor función motora]).
- CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*)
 - 16 ítems: movimiento espontáneo de miembro superior, movimiento espontáneo de miembro inferior, agarre, cabeza en la línea media ante un estímulo visual, aducción de cadera, rodar con los brazos, rodar con las piernas, flexión de hombros y codos, extensión de rodilla, flexión de cadera y dorsiflexión del pie, control de la cabeza, flexión del codo, flexión del cuello, extensión del cuello, encorvadura espinal.
 - Cada ítem con valoración de 0 a 4.
 - Escala de 0 [peor habilidades motoras] a 64 [mejor habilidades motoras].
 - Diferencia mínima clínicamente significativa: ≥ 4 puntos.
- Escala de Función Motora de Hammersmith Ampliada (HFMSE, del inglés *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*)
 - 33 ítems sobre 7 dominios: sentarse, rodar, gatear, pararse, arrodillarse, agacharse/saltar, subir escaleras.
 - Cada ítem con valoración de 0 a 2.
 - Escala del 0 [peor función motora] a 66 [mejor función motora]).
 - Diferencia mínima clínicamente significativa: ≥ 3 puntos. Según lo reportado por Mercuri y cols. y criticado por PBAC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157-167.
2. Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet*. 1978;15(6):409-413.
3. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol*. 1995;52(5):518-523.
4. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. *Motor Neurone Disease: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2016.; 2016.
5. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027-1049.
6. Food and Drug Administration(FDA). SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use. New Drug Application (NDA): 209531. United State; 2016:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf Accessed April, 2018.
7. European Medicines Agency (EMA). Spinraza/nusinersen sodium. Agency product number: EMEA/H/C/004312. London. United Kingdom; 2017:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf. Accessed April, 2018.
8. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Programa de Evaluación de Tecnología Sanitaria: Nusinersen. Argentina; 2016:
http://www.anmat.gov.ar/ets/Nusinersen_05-12-16.pdf. Accessed April, 2018.
9. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1723-1732.
10. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2018;378(7):625-635.
11. National Institutes of Health. NCT02386553: A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE). U.S. Department of Health and Human Services; 2015:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553?term=NCT02386553&rank=1>. Accessed March 27, 2017.
12. National Institutes of Health. NCT02462759: A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA). U.S. Department of Health and Human Services; 2014:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02462759?term=NCT02462759&rank=1>. Accessed March 27, 2017.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Nusinersen (Spinraza-Biogen Canada Inc.). Ontario2018: <https://www.cadth.ca/nusinersen>. Accessed April 2018.
14. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Cost-effectiveness of Nusinersen (Spinraza) for the treatment of 5q spinal muscular atrophy (SMA). Dublin2017: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/08/Summary-Nusinersen.pdf>. Accessed May 2018.
15. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen. Germany; 2017: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/298/>. Accessed August 14, 2017.
16. Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nusinersen (5q-assozierte spinale Muskelatrophie). Köln2017: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g17-05-nusinersen-spinal-muscular-atrophy-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-10-social-code-book-v.7922.html>. Accessed April 2018.
17. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). November 2017 PBAC Meeting. *Nusinersen*. SL2017: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/nusinersen-psd-november-2017.pdf>. Accessed May 2018.
18. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). March 2018 PBAC Meeting. SL2018: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-03/positive-recommendations-03-2018.pdf>. Accessed May 2018.
19. Superintendencia de Servicios de Salud. Acuerdo con Laboratorio Biogen Ministerio de Salud de la Nación. Argentina; 2017: http://www.sssalud.gov.ar/archivos/web/documentos/5353_3014.pdf. Accessed August 14, 2017.
20. Banco Central de la República. Cotizaciones por fecha. Buenos Aires2018: http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones_por_fecha_2.asp. Accessed April 21, 2018.

21. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Formulary Guidance: Nusinersen. United State; 2017: https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html. Accessed August 20, 2017.
22. Aetna, Inc. Nusinersen (Spinraza): Policy Number: 0915. United State; 2017: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/900_999/0915.html. Accessed August 14, 2017.
23. Anthem, Inc. Nusinersen (SPINRAZA™) Policy #: DRUG.00104. United State; 2017: https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_c194560.htm. Accessed March 27, 2017.
24. UnitedHealthcare, Inc. Spinraza™(nusinersen). Policy Number: 2017D0059A. United State; 2017: <http://www.curesma.org/documents/united-spinraza-policy.pdf> Accessed August 14, 2017.
25. Australian Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme: Olaparib. Australia; 2017: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/11034R-11050N>. Accessed March 27, 2017.
26. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud.Programa Médico Obligatorio (PMO). *Resolución 201/2002*. Argentina2002: http://www.sssalud.gov.ar/pmo/res_s_02_201.pdf. Accessed March 25, 2017.
27. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 400/2016. Argentina; 2016: <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/null>. Accessed March 25, 2017.
28. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias No Sus (CONITEC). Brasil; 2017: <http://conitec.gov.br/>. Accessed March 27, 2017.
29. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Verificar cobertura de plano: NUSINERSEN. Brasil; 2017: <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano>. Accessed August 20, 2017.
30. Ministerio de Salud. Normativas AUGÉ: Listado Específico de Prestaciones (LEP) Chile; 2017: http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf Accessed August 20, 2017.
31. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS): Cobertura Medicamentos. Colombia; 2017: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/paginas/HomeMedicamentos.aspx> Accessed August 20, 2017.
32. Consejo de Salubridad General. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Edición 2016. México; 2016: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf Accessed August 20, 2017.
33. Fondo Nacional de Recursos. Medicamentos Cubiertos. Uruguay; 2017: http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos. Accessed August 20, 2017.
34. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Proposed Health Technology Appraisal: Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. *ID number 1069*: United Kingdom; 2017: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisal-guidance/proposed-technology-appraisals/nusinersen-spinal-muscular-atrophy-draft-scope.pdf>. Accessed March 27, 2017.
35. Ontario Public Drug Programs. Nusinersen. Ontario2018: http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/spinraza.pdf. Accessed April 2018.
36. Haute Autorité de Santé (HAS). Opinions on medicines. France; 2017: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/Home-page. Accessed August 20, 2017.
37. Cuisset JM, Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(12):902-909.