

# Monodosis

## RISDIPLAM: EL PRIMER TRATAMIENTO POR VÍA ORAL PARA LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

La atrofia muscular espinal tipo 1 (AME I) es una enfermedad neuromuscular rara y progresivamente degenerativa, causada por niveles bajos de expresión de la proteína de supervivencia funcional de la neurona motora (SMN), para la cual actualmente solo se dispone de dos tratamientos autorizados en la UE –el oligonucleótido antisentido nusinersén y el fármaco de terapia génica onasemnogén abeparvovec– ambos de administración intravenosa a nivel hospitalario. Pero la investigación en este campo está siendo intensa en los últimos años, fruto de la cual se han divulgado recientemente los resultados de la primera parte de un estudio pivotal abierto de fase 2-3 y con dos partes, en el que se ha evaluado un novedoso tratamiento de administración por vía oral, risdiplam (una molécula pequeña que modifica el empalme del ARN pre-mensajero del gen SMN2 y aumenta los niveles de proteína SMN funcional), en bebés de 1 a 7 meses de edad con AME I, que se caracteriza porque el bebé no es capaz de sentarse sin apoyo.

En la primera parte, el ensayo incluyó un total de 21 lactantes (media de edad de 6,7 meses, con aparición de los primeros síntomas entre los 28 días y los 3 meses), 4 de los cuales conformaron la cohorte de dosis baja y recibieron una dosis final de risdiplam en el mes 12 de 0,08 mg/kg/día, mientras que los otros 17 fueron tratados con una dosis más alta, de 0,2 mg/kg/día al mes 12. Partiendo de valores basales de concentración de la proteína SMN en sangre de 1,31 ng/ml en la cohorte de dosis baja y 2,54 ng/ml en la cohorte de dosis alta,

el tratamiento con risdiplam –duración media de 14,8 meses– indujo un aumento de los niveles de SMN hasta 3,05 ng/ml y 5,66 ng/ml, respectivamente, lo que representó una mediana de incremento de 3,0 y 1,9 veces los valores iniciales. El análisis exploratorio de eficacia reveló que risdiplam permitió que el 90% de los bebés tratados (19/21) sobreviviera a los 12 meses sin necesidad de ventilación permanente; además, 7 bebés de la cohorte de dosis alta (33%) podían sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos (un hito motor que no se ve normalmente en el curso natural de la enfermedad), frente a ninguno en la cohorte de dosis baja. De modo interesante, un bebé de la cohorte de dosis alta fue capaz de ponerse de pie y hasta 9 controlaban la cabeza en posición vertical. Ninguno de los bebés perdió la capacidad de tragar durante el estudio, por lo que se pudo administrar el tratamiento por vía oral. A la vista de esos resultados, la dosis más alta del fármaco (0,2 mg/kg/día) se ha seleccionado para la parte 2 del estudio, ahora en marcha.

Hasta la fecha de la publicación, 4 bebés habían muerto por complicaciones respiratorias, no relacionadas con el fármaco. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: pirexia (52%), infecciones de las vías respiratorias superiores (43%), diarrea (29%), vómitos (24%), tos (24%) y neumonía (19%). Entre los eventos adversos graves relacionados con el uso del fármaco sobresalieron: neumonía, infección del tracto respiratorio e insuficiencia respiratoria aguda.

El desarrollo experimental de risdiplam ha continuado, incluyendo el tratamiento de pacientes adultos con AME y exhibiendo un favorable perfil beneficio-riesgo; por ejemplo, en niños y adultos ha demostrado una mejora clínica y estadísticamente

significativa de la función motora y de las extremidades superiores a los 12 meses en comparación con placebo. Cabe destacar que, tras la autorización por parte de la FDA estadounidense, la evaluación de los datos clínicos por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (European Medicines Agency) ha concluido con la recomendación a finales de febrero de 2021 de autorización de risdiplam para el tratamiento de pacientes de 2 meses de edad y mayores con AME 5q de tipo I, II o III, o 1 a 4 copias del gen SMN2, por lo que es previsible su autorización en la UE próximamente y su disponibilidad en España a corto-medio plazo. Resulta relevante el hecho de que se trata de un tratamiento de administración por vía oral y que, por tanto, podría ser administrado en la casa del propio paciente, evitando los inconvenientes derivados de las visitas al hospital y facilitando la adherencia terapéutica, de modo que podría llegar a erigirse como el tratamiento de elección para los pacientes con AME.

Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R *et al.* Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2009965.

## PROMETEDORAS POSIBILIDADES DE LAS VACUNAS DE ARNm EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

A grandes rasgos, la esclerosis múltiple (EM) o *enfermedad de las mil caras*, como ejemplo de patología autoinmune, es el resultado de una desregulación de la auto-tolerancia inmunitaria y del daño tisular por linfocitos T autorreactivos que específicamente “atacan” a la vaina de mielina protectora de los nervios. Los tratamientos actualmente disponibles tienen como principal desventaja el riesgo de inmu-