

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en Atrofia Muscular Espinal

IPT, 11/2022. V1

Fecha de publicación: 01 de febrero de 2022¹

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad autosómica recesiva producida por degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular que ocasionan debilidad y atrofia muscular progresiva de predominio proximal y de amplio espectro de gravedad. La causa más frecuente es la alteración del gen *SMN1* (Survival Motor Neuron 1), localizado en la región cromosómica 5q13, que codifica 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 (1, 2).

Por otro lado, el ser humano tiene un número variable de copias (de 0 a 8 copias) del gen homólogo *SMN2* en la misma región, que presenta algunas diferencias en sus nucleótidos con respecto al *SMN1*. Como consecuencia de estas diferencias se suprime el ensamblaje del exón 7 en la mayoría (60-90%) de los transcritos del *SMN2*, por lo que se produce una proteína completa y funcionante sólo en bajo porcentaje (10-40%) según los distintos tejidos. El número de copias del gen *SMN2* es un indicador importante (aunque no absoluto) de la gravedad de la enfermedad, de forma que los pacientes con mayor número de copias pueden presentar con mayor frecuencia una forma menos grave de la enfermedad ya que poseen una mayor cantidad de proteína normal, aunque también se acompaña de discapacidad (3-6).

Aunque la AME es una enfermedad rara, representa la causa genética más frecuente de mortalidad infantil (7, 8). Afecta a ambos sexos por igual, con una incidencia aproximada entre 1/6000 y 1/10000 nacidos vivos, y una frecuencia de portadores entre 1/40 a 1/60 (7). El Registro de Pacientes de AME España de la asociación de pacientes FundAME incluye a 31 de mayo de 2021, 310 casos de afectados identificados. Expertos clínicos estiman que el número de pacientes oscilaría entre 300 y 350. Sin embargo, la prevalencia estimada es de 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes (3), lo que haría la prevalencia estimada fuera de 950 casos.

La AME es una enfermedad progresiva y se clasifica clínicamente en cuatro grandes grupos, en función de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y las capacidades motoras máximas que el paciente puede alcanzar(1, 2, 4, 9-12),

si bien la enfermedad se concibe como un *continuum* desde las formas más graves a las más leves.

- Tipo 0 o Forma congénita, muy grave, en la que los pacientes suelen contar con 1 copia del gen *SMN2*. Puede manifestarse con artrogriposis, cardiopatía y trastornos vasculares que evoluciona a la muerte en pocas semanas (4,5)
- Tipo I o Forma infantil (50-60% de casos): Se manifiesta durante los primeros seis meses de vida. Los pacientes suelen tener en un 7% de los casos 1 copia del gen *SMN2*, en un 73% 2 copias, en un 20% 3 copias, y en <1% 4 copias *SMN2*. (6) Los niños presentan debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada. No hay compromiso sensitivo aparente y la debilidad es tal que algunos no llegan a sostener la cabeza y nunca consiguen la sedestación pasiva. Sin soporte ventilatorio y nutricional suelen fallecer antes de cumplir 2 años en más del 80% de los casos, la mayoría como consecuencia de complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración). El tipo I se divide a su vez en tipo IA, IB y IC en función del tiempo de aparición de los síntomas, que en general se correlaciona con el número de copias de *SMN2* (13,14).
- Tipo II o Forma intermedia (30%): Los síntomas aparecen entre los 6 y los 18 meses. Los pacientes tienen 2 copias del gen *SMN2* en un 16% de los casos, 3 copias en 78% y 4 copias en el 5%. Los niños consiguen la sedestación pasiva, pero no llegan a deambular. Las complicaciones respiratorias y la escoliosis son los problemas más importantes en esta forma de la enfermedad. La expectativa de vida de estos pacientes es variable [dos tercios de pacientes con AME tipo II pueden llegar a adultos de 25 años (15)] y esto ha mejorado en los últimos años gracias a medidas proactivas y mejor manejo de las complicaciones, la rehabilitación, cirugía para la escoliosis y la ventilación mecánica no invasiva.
- Tipo III (10-20%): Los síntomas suelen manifestarse a partir de los 18 meses, los pacientes llegan a deambular y en general alcanzan la edad adulta. La gran mayoría de los pacientes presentan 3 o 4 copias del gen *SMN2*. Los pacientes de este grupo que manifiestan más precozmente la enfermedad (antes de los 3 años) pierden luego la capacidad de bipedestación y deambulación y están confinados más precozmente a silla de ruedas (tipo IIIa) mientras que los del grupo que comienza más allá de los 3 años (tipo IIIb) pueden mantener la deambulación por más tiempo incluso décadas (16).
- Tipo IV o Forma adulta (1-5%): Aparece en la tercera década de la vida, los pacientes tienen capacidad de caminar sin ayuda y en general presentan una afectación clínica, menos grave pero progresiva y discapacitante. Suelen tener 4 o más copias del gen *SMN2* (17).

Ante la sospecha clínica de AME el análisis genético permite confirmar el diagnóstico así como la identificación de familiares afectados durante la fase presintomática y la detección de portadores de la enfermedad. Actualmente no se realiza cribado rutinario a pacientes recién nacidos, por lo que

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 23 de septiembre de 2021.

la identificación de pacientes presintomáticos sin familiares afectados es difícil.

Su tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y se fundamenta en el soporte respiratorio y nutricional, así como el manejo de la escoliosis neuromuscular y las contracturas musculotendinosas mediante órtesis, terapia física y cirugía. La optimización del tratamiento de soporte, con el uso sistemático de ventilación no invasiva, manejo de las secreciones y técnicas de mejora de la tos, y las medidas nutricionales han permitido mejorar la supervivencia de los pacientes con AME tipo I (18-20).

Se considera esencial el seguimiento integral por un equipo multidisciplinar.

En los pacientes con AME tipo I el objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia, evitar o ralentizar la necesidad de asistencia respiratoria permanente y mejorar la función motora con el fin de alcanzar y mantener el máximo posible de hitos motores propios de la edad. En los pacientes con AME tipo II y III el objetivo del tratamiento es conseguir y mantener una mejoría relevante de la función motora y respiratoria, que implique ganancia de la calidad de vida para el paciente. De igual forma, en los pacientes AME tipo IV el objetivo del tratamiento es una estabilización que contenga el deterioro progresivo y que implique ganancia de la calidad de vida para el paciente. (21)

En 2017 se aprobó nusinersen (Spinraza®), el primer medicamento autorizado para el tratamiento de los pacientes con atrofia muscular espinal 5q. Nusinersen es un oligonucleótido antisentido que bloquea la región del intrón 7 que aloja un inhibidor del proceso de corte y ensamblaje intrónico e incrementa la proporción de inclusión del exon 7 en los transcritos del mRNA del *SMN2*, lo que resulta en una proteína SMN completa funcional (22). Se administra cada 4 meses por vía intratecal, tras 4 dosis de carga iniciales.

En febrero de 2021 la EMA ha aprobado risdiplam (Evrysdi®) un modificador de empalme del gen *SMN2*, administrado por vía oral. indicado para el tratamiento de pacientes con AME 5q con 2 meses de edad o mayores, con un diagnóstico clínico de AME tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o que tienen entre una y cuatro copias del gen *SMN2* (23).

Aún a pesar de la estandarización y mejora de los cuidados, y la disponibilidad de nuevos tratamientos, la debilidad muscular y la insuficiencia respiratoria son progresivas, resultando en una muerte prematura en las formas más graves y distintos grados de morbilidad en las formas que alcanzan la edad adulta (19-21).

ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC (ZOLGENSMA®)

Onasemnogen abeparvec (Zolgensma®) es un medicamento de terapia génica indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con AME ligada al cromosoma 5q con mutación bialélica en el gen *SMN1* y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o
- Pacientes con AME ligada al cromosoma 5q con mutación bialélica en el gen *SMN1* y hasta 3 copias del gen *SMN2*.

Este medicamento tiene designación de medicamento huérfano y se ha autorizado con una aprobación condicional.

Se presenta en forma de solución inyectable con una concentración de 2×10^{13} copias del genoma del vector/mL para administración por vía intravenosa. Se administra una dosis única de $1,1 \times 10^{14}$ vg (genomas virales)/kg en perfusión durante 60 minutos. Se recomienda administrar corticoides (prednisolona oral) para reducir la respuesta inmunitaria desde 24 horas antes hasta 30 días después de la administración seguido de la reducción gradual en los 28 días siguientes (24).

Farmacología

Onasemnogen abeparvec (AVXS-101) es un vector de transferencia genética que utiliza la cápside de un vector viral adenoasociado de serotipo 9 (AAV9) como vehículo para introducir una copia funcional del gen de supervivencia de las motoneuronas (*SMN1*) en las células transducidas, y aumentar los niveles de expresión de la proteína SMN en las motoneuronas. Este vector no posee capacidad de replicación o integración en el cromosoma del paciente.

Eficacia

La eficacia de onasemnogen abeparvec en el tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal está sustentada fundamentalmente en los resultados de un ensayo pivotal Fase III en pacientes con AME sintomática Tipo I (Estudio CL-303), junto con los del estudio inicial CL-101. Se consideraron también los resultados disponibles de otros estudios en marcha en el momento del análisis de los datos (Diciembre 2019). (24,25)

Estudio CL-303

Ensayo fase III, no controlado, en el que se evaluó la administración intravenosa de una dosis de onasemnogen abeparvec ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Se incluyeron un total de 22 pacientes con AME tipo 1 y una o dos copias de *SMN2* (sin la mutación modificadora del gen *SMN2* c.859G>C que produce fenotipos más leves), menores de 6 meses y sintomáticos, procedentes de centros en Estados Unidos. Los pacientes recibieron tratamiento (pre- y post-dosis) con corticoides (prednisolona oral 1 mg/kg/día).

Se excluyeron pacientes con saturación de oxígeno < 96% sin suplemento de oxígeno, traqueostomizados o con necesidad de ventilación no invasiva ≥ 6 horas diarias, o aquéllos con signos de aspiración o incapacidad para tolerar líquidos.

Las variables principales de eficacia fueron la supervivencia (definida como tiempo hasta la muerte o hasta la necesidad de apoyo ventilatorio permanente) a los 14 meses de edad y el porcentaje de pacientes que podían permanecer sentados manteniendo la cabeza al menos 30 segundos a los 18 meses de edad, mediante la escala Bayley de desarrollo de lactantes y niños pequeños.

Entre las variables secundarias se evaluó el porcentaje de pacientes que mantenían la capacidad de medro (definida como la capacidad para tolerar líquidos y mantener el peso acorde a su edad sin necesitar gastrostomía u otro apoyo nutricional mecánico o no oral) y el porcentaje de pacientes independientes de apoyo ventilatorio (medido a los 18 meses de edad).

Se incluyeron como variables exploratorias la mejora de la función motora y la fuerza muscular según lo determinado por el logro de hitos de desarrollo significativos durante el estudio y cambios desde el momento basal en la escala Bayley y CHOP-INTEND.

Al inicio los 22 pacientes (54,5% mujeres) tenían una edad media de 3,73 meses (min 0,5- max 5,9 meses) y un peso medio de 5,82 kg, sin necesidad de apoyo ventilatorio y manteniendo todos la capacidad de tragar líquidos. La puntuación basal media de la escala CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) fue 32,0 (min 17-max 52). Se trata de una escala validada en pacientes con AME que valora la actividad motora mediante 16 ítems, puntuados entre 0 y 4, con un máximo de 64 puntos (función óptima).

De los 22 pacientes inicialmente incluidos y tratados, un paciente falleció con 7,8 meses de edad en día 171 de estudio, un caso se retiró del estudio (vivo en la fecha de análisis, con necesidad de ventilación no invasiva ≥ 16 horas) y otro retiró el consentimiento por efecto adverso, por lo que 19 pacientes completaron el estudio

Los resultados de supervivencia se compararon con los datos de un estudio de historia natural de la enfermedad (Paediatric Neuromuscular Clinical Research Database; PNCr). Su base de datos contiene datos prospectivos y retrospectivos de 337 pacientes con AME incluidos entre mayo de 2005 y abril de 2009, de los que se seleccionó una cohorte de 23 pacientes con delección bialélica de SMN1 y 2 copias de SMN2 e inicio de los síntomas ≤ 6 meses. (26) La supervivencia a los 13,6 meses fue aproximadamente del 25%; la mediana de supervivencia fue de 10,5 meses. Ninguno de los pacientes de esta cohorte llegó a sentarse sin ayuda durante más de 10 segundos; ninguno logró una puntuación en la escala CHOP INTEND mayor de 40 puntos a los 6 meses (a excepción de una medida aislada transitoria).

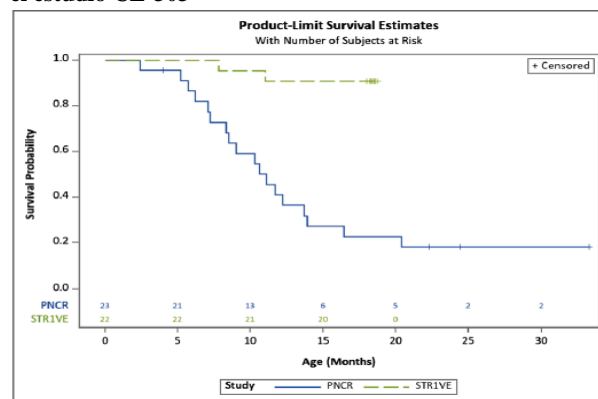
Se utilizaron también como referencia para algunos análisis adicionales los resultados del estudio NeuroNext (27). De este estudio prospectivo de historia natural que incluyó 26 pacientes con <6 meses se seleccionaron 16 pacientes como cohorte de control. Los pacientes se incluyeron durante el período de diciembre de 2012 a septiembre de 2014. En esta cohorte, ningún niño consiguió la sedestación (con o sin ayuda), el gateo, mantenerse de pie (con o sin ayuda) o caminar (con o sin ayuda). Tampoco alcanzaron una puntuación superior a 33 en la escala CHOP INTEND a partir de los 6 meses; ningún paciente tuvo incrementos en esa escala, presentando un declive medio de 10,7 puntos entre los 6 y los 12 meses de edad.

Resultados

Supervivencia: Un total de 20 de los 22 pacientes (90,9%) cumplieron el criterio de supervivencia a los 14 meses de edad (figura 1).

Estos datos se correlacionan con la variable secundaria, necesidad de apoyo ventilatorio: un total de 18 de los 22 pacientes (81,8%) fueron independientes de apoyo ventilatorio a los 18 meses de edad y 15/22 pacientes (68,1%) no precisaron ningún apoyo ventilatorio no invasivo durante del estudio.

Figura 1: Kaplan Meier de supervivencia libre de evento en el estudio CL-303



Source: Study CL-303 Figure 14.2.4.1.1

Hitos motores

La variable primaria de sedestación independiente a los 18 meses durante al menos 30 segundos la alcanzaron 13 pacientes (59%).

El resto de hitos explorados (confirmados por video) aparecen en la tabla 1:

Tabla 1: Hitos Motores del Desarrollo (análisis datos 31 Dic 2019)

Hito	Nº pacientes que logran el hito n/N (%)	Edad mediana del logro del hito (meses)
Control cabeza*	17/20 (85)	6,8
Rodar hacia los lados	13/22 (59)	11,5
Sentarse 30 seg sin apoyo (Bayley)	14/22 (64)	12,5
Caminar solo	1/22	15,3

*2 pacientes tenían control de la cabeza en la medida basal.

Las subescalas de desarrollo motor fino y grueso de la escala Bayley III se midieron mensualmente. El cambio medio de los valores máximos alcanzados con respecto a la medida basal fueron 23,9 (SD 6,60) para la actividad motora fina y 16,0 (SD 9,19) para la motora gruesa.

Apoyo nutricional y capacidad de medro

Un total de 15 pacientes (68,1%) no requirieron apoyo de alimentación no oral en ningún momento del estudio. De los 7 que lo precisaron, 4 lo hicieron de forma intermitente o transitoria. Al final del estudio 19 de los 22 pacientes (86,3%) se alimentaban sin apoyo mecánico, 2 pacientes necesitaron la colocación de un tubo en G y uno se retiró prematuramente, con apoyo de alimentación en el momento de la retirada.

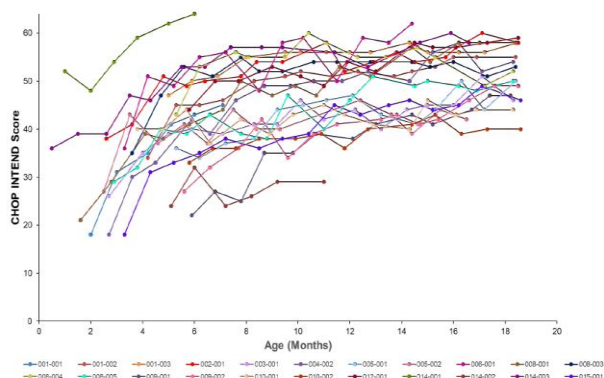
La capacidad de medro a los 18 meses se mantuvo en 9/22 pacientes (40,9%). Respecto a los componentes de la definición por separado, 54,5% mantuvieron la capacidad de tolerar líquidos, 86,3% no precisaron nutrición mediante apoyo mecánico y 63,6% mantuvieron un peso acorde con su edad.

Escala CHOP-INTEND

En la fecha de finalización del estudio se disponía de la medida de esta escala a los 18 meses de edad en 16 de los 22 niños incluidos en el estudio. La puntuación media total (SD) fue de 51,2 (5,67) puntos, con un cambio medio con respecto a

la puntuación basal de 19,3 (9,13) puntos. Todos incrementaron la puntuación durante el ensayo, presentando el 95,5% de los pacientes ≥ 40 , 63,6% ≥ 50 y 22,7% (n=5) ≥ 60 . Los trayectos individuales están representados en la figura 2.

Figura 2: Puntuaciones individuales escala CHOP-INTEND en estudio CL-303



Estudio CL-101

En este estudio de fase I, no controlado, participaron 15 pacientes con AME tipo I (2 copias SMN2), de los cuales 3 pacientes (Cohorte 1) recibieron una dosis de 6,7 E13 vg/kg (dosis baja) y 12 pacientes (Cohorte 2) recibieron una dosis de 2,0E14 vg/kg por vía intravenosa.

Los pacientes tenían una edad media de 4 meses (entre 0,9 y 7,9 meses) y un peso medio de 5,9 kg en el momento de recibir el tratamiento. Habían iniciado los síntomas a los 1,5 meses de edad como media, el 53,3% ya necesitaban soporte alimentario no oral y el 33% apoyo ventilatorio.

La evaluación primaria de eficacia fue la supervivencia definida de la misma manera que en el estudio CL-303. Todos los pacientes (100%) sobrevivieron sin ventilación permanente a los 13,6 meses de edad (comparado con el 25% estimado en la historia natural, $p < 0,001$). A los 24 meses todos continuaban vivos y (excepto uno) sin ventilación permanente.

La evaluación de la escala CHOP-INTEND (variable secundaria) mostró que a los 24 meses post dosis todos los pacientes habían mejorado ≥ 4 puntos. En la Cohorte 2 durante el estudio 11 de 12 pacientes alcanzaron puntuaciones de la escala CHOP-INTEND ≥ 40 , 10 de 11 pacientes puntuaron ≥ 50 , y 3 de 11 ≥ 60 .

Respecto a los hitos motores (variable secundaria) ningún paciente en la Cohorte 1 alcanzó ningún hito motor significativo. En la Cohorte 2 a los 13,6 meses de edad 11 fueron capaces de controlar la cabeza al menos 3 segundos, 9 rodaban hacia los lados, 5 se sentaban sin apoyo ≥ 30 segundos y 2 caminaban solos; en el seguimiento posterior a los 24 meses 11 pacientes fueron capaces de controlar la cabeza, 9 rodaban hacia los lados, 9 se sentaban sin apoyo ≥ 30 segundos (comparado con 0% en la historia natural) y 2 caminaban solos. En los 7 pacientes que al inicio no precisaban apoyo nutricional, 6 mantuvieron a los 14 meses la capacidad de medro (toleraban líquidos y no precisaron sonda) y 5 a los 24 meses.

Todos los pacientes en la Cohorte 1 y 6 pacientes en la Cohorte 2 necesitaron apoyo ventilatorio no invasivo (variable

exploratoria). En esta última 2 pacientes iniciaron el estudio con apoyo.

Otros estudios

- Estudio LT-001, extensión a largo plazo del estudio CL-101 en el que participan 13 de los 15 participantes (3 de la cohorte 1 y 10 de la cohorte 2). Tras visitas anuales durante 5 años los pacientes continúan con seguimiento anual telefónico durante 10 años más. En el momento del análisis de los datos un total de 11 pacientes habían completado 1 año de seguimiento y 7 pacientes 2 años de seguimiento. Todos los pacientes de la Cohorte 1 y 4 de 10 pacientes de la Cohorte 2 iniciaron tratamiento con nusinersen (los datos limitados no permiten establecer el beneficio del tratamiento conjunto). En el momento del análisis de los datos (Dic 2019) todos los pacientes del estudio (n= 13) estaban vivos, 12 no habían precisado ventilación permanente, y 5 de 10 pacientes de la Cohorte 2 no necesitaban apoyo ventilatorio. Dos de los pacientes con un seguimiento >1 año podían sentarse con ayuda, no habiendo recibido ninguno de ellos nusinersen de manera concomitante.

- Estudio CL-302 es el estudio europeo Fase III en el que se han incluido 33 pacientes < 6 meses con una mutación bialelica del gen SMN1 y 1-2 copias del SMN2. Los pacientes recibieron una única dosis intravenosa de 1,1E14 vg/kg (equivalente a la administrada en el estudio CL-303) La variable primaria evaluó la sedestación sin asistencia durante 10 segundos a los 18 meses, alcanzada por 6 de 32 pacientes (18,8%). Los hitos motores de este estudio se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Hitos motores del desarrollo en Estudio CL-302

Hito	Nº pacientes que logran el hito n /N (%)
Control cabeza 3 segs	20/33 (62,5)
Rodar hacia los lados	8/32 (25,0)
Sentarse 30 seg sin apoyo	8/32 (25,0)
Estar de pie sin ayuda	1/32 (3,1)

Un total de 32 de los 33 pacientes del estudio (93,6%) sobrevivieron sin ventilación permanente en el momento del análisis. De ellos, 18 (56,3%) tenían ≥ 14 meses de edad y 4 (12,5%) ≥ 18 meses de edad.

Escala CHOP-INTEND

La puntuación basal de la escala CHOP-INTEND fue 27,5 (rango 14 a 55) con una mediana de 27,5. Esta medida fue inferior a la de los pacientes que se incluyeron en el estudio CL-303.

Los incrementos medios con respecto a la medida basal en el mes 1 (n=31), mes 3 (n=29), y mes 6 (n=27) fueron 5,9 (SD 5,48), 10,1 (SD 6,32), y 13,3 (SD 6,54) puntos, respectivamente. En el momento del análisis, 21 pacientes (63,6%) presentaban una puntuación ≥ 40 en la escala CHOP INTEND, 12 pacientes (36,4%) ≥ 50 y 1 alcanzó ≥ 60 puntos.

- El estudio CL-304 es un estudio Fase III en el que se administra la dosis de 1,1E14 vg/kg (equivalente a la dosis

terapéutica de la Cohorte 2 del estudio CL-101) a pacientes presintomáticos con delección bialélica de *SMN1* y 2-3 copias de *SMN2* sin el modificador genético (c.895G>C). En el momento del análisis se habían incluido 14 pacientes con 2 copias *SMN2* (cohorte 1) con un seguimiento de 10,5 meses (5,1-18 meses) y 15 pacientes con 3 copias *SMN2* (cohorte 2) seguidos 8,74 meses (2-13,9 meses). Todos vivos y sin ventilación permanente.

Entre los hitos motores alcanzados por los 14 pacientes de la Cohorte 1, 8 (57%) pacientes se sentaban sin ayuda durante al menos 30 segundos (variable primaria), 14 sostenían la cabeza al menos 3 segundos sin ayuda, 8 rodaban hacia los lados, 5 aguantaban su peso durante al menos 2 segundos y podían caminar con ayuda y 4 caminaban solos.

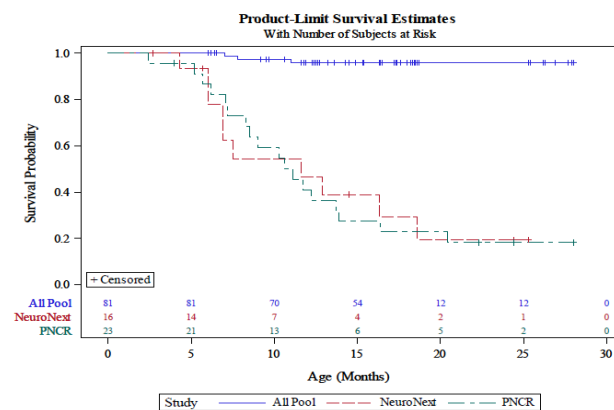
Entre los 15 pacientes de la Cohorte 2, 15 (100%) sostenían la cabeza al menos 3 segundos sin ayuda (variable primaria), 9 rodaban hacia los lados, 10 se sentaban sin ayuda durante al menos 30 segundos, 9 se mantenían en pie con ayuda, 4 se impulsaban para levantarse, 7 podían caminar con ayuda y 3 caminaban solos.

Con respecto a las escalas Bayley, el 97% de los niños de la Cohorte 1 (2 copias) y el 100% de los incluidos en la Cohorte 2 (3 copias) presentaban puntuaciones dentro de las 2 desviaciones estándar de la media de los niños de su edad.

Análisis conjunto

En el momento del análisis (31 Dic 2019) en los ensayos realizados o en marcha se habían tratado 81 pacientes con 2 copias de *SMN2* durante una media de 14,21 meses (rango 1,8-25,7 meses). El análisis de supervivencia frente a los resultados de los controles históricos no tratados PNCR y NeuroNEXT mostró superioridad estadísticamente significativa de onasemnogen abeparvovec ($p < 0,0001$).

Figura 3: Curva supervivencia del pool de pacientes con 2 copias SMN2, estudios NeuroNEXT, y PNCR



Con respecto al logro de hitos motores en las escalas Bayley, 58 consiguieron el control de cabeza (71,6%), 39 se sentaron sin ayuda (48,1%), 38 fueron capaces de rodar hacia los lados (46,9%), 8 caminaron con ayuda (9,9%), 7 se quedaron de pie sin ayuda (8,6%), 5 caminaron solos (6,2%), 7 de 69 se pusieron

de pie sin ayuda (10,1%), 4 de 69 se impulsaban para levantarse (5,8%) y 3 gateaban (4,3%).

La puntuación en la escala CHOP-INTEND se incrementó una media (\pm SD) de +6,5 (\pm 5,91) 1 mes tras la dosis, +11,8 (\pm 6,93) a los 3 meses, +15,4 (\pm 8,14) a los 6 meses y +19,9 (\pm 8,54) a los 12 meses post-dosis. La puntuación media (\pm SD) en la visita más reciente antes del corte de los datos fue de 49,8 (\pm 10,54) para los pacientes con 2 copias de *SMN2*.

Respecto a las necesidades de ventilación, 11 de 81 pacientes (13,5%) del grupo de 2 copias de *SMN2* necesitaron apoyo ventilatorio en el momento de la inclusión y 23 iniciaron ventilación durante el estudio. Finalmente 33 de los 81 (40,7%) utilizaron ventilación durante los estudios y 48 (59,3%) permanecieron libres de ventilador.

Un total de 19 pacientes (23,5%) necesitaron apoyo en la alimentación durante los estudios, incluyendo los 15 que ya la necesitaban al inicio de los estudios. Un total de 62 (76,5%) pacientes con 2 copias de *SMN2* no necesitaron apoyo nutricional.

Seguridad

La seguridad de onasemnogen abeparvovec se ha evaluado en un total de 101 pacientes, 98 con la dosis propuesta y 86 con el producto bajo las condiciones definitivas de fabricación. Estos 98 pacientes constituirían la base de datos de seguridad en el momento de la evaluación. Se excluyó uno (el único paciente incluido hasta la fecha en el estudio CL-306) por lo que en el análisis global se consideraron un total de 97 pacientes. En ese momento además, 32 pacientes habían recibido onasemnogen abeparvovec por vía intratecal (Diciembre 2019).

Los 15 pacientes tratados inicialmente (estudio CL-101) se han seguido entre 49-68 meses.

De los 97 pacientes, 99% experimentaron al menos un acontecimiento adverso y 56 pacientes (58%) comunicaron un acontecimiento considerado relacionado con el medicamento.

Entre los notificados, los más frecuentes ($\geq 10,0\%$) fueron fiebre (47 pacientes, 48,5%), infecciones de la vía aérea superior (36 pacientes, 37,1%), vómitos (24 pacientes, 24,7%), estreñimiento (22 pacientes, 22,7%), tos (20 pacientes, 20,6%), reflujo gastroesofágico (17 pacientes, 17,5%), diarrea, (15 pacientes, 15,5%), neumonía (15 pacientes, 15,5%), rash (14 pacientes, 14,4%), incremento de transaminasas (12 pacientes 12,4%), congestión nasal y escoliosis (cada uno 11 pacientes, 11,3%) y gastroenteritis (10 pacientes, 10,3%).

Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el medicamento son el incremento global de transaminasas (12,4%), incremento de aspartato aminotransferasa (9,3%), incremento de alanina aminotransferasa (8,2%), vómitos (8,2%), trombocitopenia (8,2%), fiebre (4,1%), reflujo gastroesofágico (4,1%), rash (4,1%), incremento de plaquetas (3,1%), incremento de troponina (3,1%), incremento de γ -glutamilttransferasa (3,1%) y trastorno vascular (3,1%).

Un total de 45 pacientes (46%) sufrieron un acontecimiento grave y en 39 (40%) la gravedad fue de Grado 3 o superior. Tres pacientes se retiraron de los estudios por acontecimientos adversos. Entre los acontecimientos graves más frecuentes se encuentran neumonía, infección de vías respiratorias superiores (13,4%) y bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (6,2%).

En el momento del análisis de los datos habían tenido lugar dos muertes:

- un paciente murió cinco meses y medio después de recibir onasemnogen abeparvovec a los 2 meses de edad debido a un fallo respiratorio por debilidad muscular; que no se consideró relacionado con el tratamiento

- un paciente de 5 meses falleció 52 días después de recibir el tratamiento por un probable daño cerebral hipóxico-isquémico como complicación de una infección respiratoria.

En ambos casos la autopsia evidenció expresión de la proteína SMN en las regiones analizadas del cerebro y de la médula espinal, a un nivel similar al de pacientes sin AME. Las motoneuronas fueron análogas (en cuanto a tamaño y forma) a las de los sujetos sin AME.

Se detectaron en la mayoría de los pacientes descensos transitorios del recuento de plaquetas aproximadamente 7 días tras la administración del tratamiento, recuperándose alrededor de 7 días más tarde. Este acontecimiento adverso se considera frecuente en la ficha técnica. También se ha descrito la reducción del recuento de linfocitos, sin que se hayan observado consecuencias clínicas.

En Marzo 2021 el laboratorio comunicó el riesgo de sufrir microangiopatía trombótica, asociado al tratamiento con onasemnogen abeparvovec principalmente durante las primeras semanas tras su administración. Se trata de una afectación potencialmente mortal que cursa con trombocitopenia, anemia hemolítica y lesión renal aguda. La evaluación requerida antes del tratamiento deberá incluir hemograma completo y niveles de creatinina plasmática junto con una monitorización del recuento de plaquetas y de signos clínicos después de ser tratados (28).

La mayoría de los pacientes experimentaron incrementos de las transaminasas dos semanas después de la administración, que fueron habitualmente transitorios; en 3 casos (3,1%) se consideró grave. Este acontecimiento se describe como muy frecuente en la ficha técnica. Ningún paciente cumplió criterios de ley de Hy. En total 14 pacientes tuvieron aumentos de la bilirrubina.

Durante los ensayos se detectaron elevaciones de los marcadores cardíacos (CK-MB y troponina I) en la mayoría de los pacientes. En un porcentaje de ellos existían elevaciones previas al tratamiento y no se ha podido establecer un patrón asociado a la administración de onasemnogen abeparvovec. Estas alteraciones se han descrito asociadas a la propia enfermedad (29), sin embargo los hallazgos preclínicos (entre ellos trombosis atrial en ratones) no permiten descartar que se trate de una señal de toxicidad cardíaca.

Respecto a la inmunogenicidad, a pesar del régimen de corticoides y de la exclusión de pacientes con títulos de anticuerpos frente al AAV-9 (> 1:50) se detectó respuesta inmune, con formación de anticuerpos frente a la cápside del vector viral y respuesta celular. No se detectó respuesta inmune frente a la proteína transgénica.

Entre los acontecimientos de especial interés que requieren atención están los siguientes:

- Hidrocefalia en un paciente de 7 meses de edad con AME tipo 1 (2 copias SMN2), desarrollada cuatro meses después de

la administración de onasemnogen abeparvovec, que precisó derivación ventrículo-peritoneal y se consideró probablemente relacionado con el tratamiento. Durante el período postcomercialización se comunicó un caso de quiste cerebral congénito y aumento de la presión intracraneal en una paciente de 5 meses con antecedentes de hidrocefalia que recibió Zolgensma IV y nusinersen. No pudo establecerse la causalidad en este segundo caso; la hidrocefalia se consideró como no relacionada.

- Fallo hepático agudo en un paciente de 6 meses que recibió onasemnogen abeparvovec conjuntamente con nusinersen y presentaba incremento basal de las transaminasas. Desarrolló el fallo hepático 51 días después del tratamiento y se recuperó con tratamiento adicional con esteroides.

- Toxicidad en las raíces de los ganglios dorsales en monos (con inflamación de células mononucleares, degeneración o pérdida de los cuerpos neuronales) tras administración intratecal. El examen en las dos autopsias realizadas en los pacientes tratados por vía intravenosa mostraron ausencia de datos patológicos en un caso y hallazgos patológicos en otro con pérdida celular ganglionar, células inflamatorias crónicas y cierta activación de la microglía. Se han considerado como posibles causas la propia enfermedad, o bien una lesión hipóxico-isquémica en estadios terminales de la enfermedad o que sea secundario al tratamiento. Por tanto en la actualidad no puede atribuirse un papel causal pero tampoco descartarlo.

No se dispone de seguimiento a largo plazo de los acontecimientos adversos. Mientras que no se esperan consecuencias de la respuesta inmune sobre la seguridad a largo plazo, el efecto sobre la expresión génica es menos claro. En principio el riesgo de carcinogenicidad se considera bajo porque el vector viral no se integra en el genoma del huésped. No obstante, debe confirmarse con un seguimiento a largo plazo (al menos 15 años).

DISCUSIÓN

Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma®) es el primer medicamento de terapia génica destinado al tratamiento de la atrofia muscular espinal tipo 1 sintomática o de aquellos pacientes que presentan hasta 3 copias del gen *SMN2*. Este medicamento se ha autorizado con una aprobación condicional, haciéndose necesario un seguimiento de los resultados de eficacia y seguridad de los estudios en marcha.

Se trata de una enfermedad rara y grave, de evolución fatal y precoz, con una supervivencia que, sin tratamiento, no suele superar los 2 años en la forma infantil (15,18). La gravedad de la enfermedad viene determinada por la afectación motora que conduce a debilidad muscular de miembros y tronco, el deterioro de la deglución, la función pulmonar y bulbar (infecciones respiratorias e insuficiencia respiratoria), y la evolución fatal en sus formas de aparición temprana.

El tratamiento es fundamentalmente sintomático, basado en la fisioterapia, la asistencia nutricional y ventilatoria, con intervenciones ortopédicas para mejorar las contracturas y favorecer la fisioterapia. Los abordajes farmacológicos actuales se dirigen fundamentalmente a aumentar la cantidad de proteína SMN bien mediante el aumento de la producción de ARN mensajero completo del gen *SMN2*, bien por reemplazo del gen

SMN1 (30). Desde 2017 está autorizado nusinersen con administración cada 4 meses por vía intratecal, habiendo demostrado estabilización y/o mejoría en las escalas de función motora en pacientes con AME tipo 1, 2 y 3, y un aumento de supervivencia en AME tipo 1.

Onasemnogen abeparvovec representa el primer tratamiento dirigido a la corrección del defecto primario del gen *SMN1* al insertar un gen funcional que aumenta los niveles de expresión de la proteína deficitaria SMN, tras una única administración intravenosa.

Su eficacia se ha evaluado fundamentalmente en pacientes con AME tipo 1 con 2 copias *SMN2* (n=81), con una edad inferior a 6 meses de edad en el momento de la administración y manifestaciones clínicas de la enfermedad. Asimismo se han tratado 15 pacientes con 3 copias de *SMN2*; no se ha tratado ninguno con 1 copia de *SMN2*. En el desarrollo clínico se están estudiando otras poblaciones pero los ensayos están aún en marcha y únicamente se dispone de datos parciales, sin que se hayan evaluado sus resultados finales.

La evidencia disponible sugiere que onasemnogen abeparvovec aumenta la supervivencia (definida como estar vivo o no necesitar de apoyo ventilatorio permanente). El 91% de los pacientes del estudio CL-303 (realizado en niños que inicialmente no precisaban apoyo ventilatorio y que mantenían la capacidad de tragar líquidos) estaban vivos a los 14 meses y el 100% de los incluidos en el estudio CL-101 sobrevivieron a los 24 meses. Como referencia, en los estudios de historia natural utilizados como controles, el 25% de los pacientes sobrevivieron a los 13,6 meses y 8% a los 20 meses.

Esta mejoría también se observó en las necesidades ventilatorias. La mayoría de los pacientes no precisaron apoyo ventilatorio permanente durante el tiempo de estudio: el 82% de los pacientes del estudio CL-303 a los 18 meses y el 93% de los pacientes del estudio CL-101 en el seguimiento a los 24 meses. Por otro lado, la capacidad de medro a los 18 meses fue del 40,9% en el estudio CL-303 frente al 0% de la historia natural.

En cuanto a la función motora, el 59% de los niños fue capaz de mantenerse sentado sin ayuda durante 30 segundos a los 18 meses de edad (variable principal del estudio pivotal) a diferencia de los estudios de historia natural en los que ningún niño fue capaz de hacerlo. La mayoría de los pacientes tratados consiguieron el control de la cabeza durante al menos 3 segundos (85% en el estudio CL-303 y 92% de los 12 pacientes de la Cohorte 2, que recibió la dosis terapéutica), la sedestación (64% y 42%, respectivamente) o fueron capaces de voltearse (59% y 75%, respectivamente) en la evaluación de los 18 y 13,6 meses respectivamente. Tres pacientes (1 en el estudio CL-303 y 2 del estudio CL-101) consiguieron caminar solos. La mejoría en la motricidad fina fue mayor que en la motricidad gruesa. De acuerdo con el curso natural de la enfermedad no se espera la adquisición de hitos de desarrollo motor en pacientes con AME tipo 1. Esta mejoría de la función motora también se objetivó en la escala CHOP-INTEND con incrementos de la puntuación, frente al declive esperado en los pacientes sin tratamiento (29).

Entre las limitaciones de los estudios hay que señalar que el número de pacientes tratados en los ensayos que aportan evidencia (Estudio CL-303 y CL-101) es reducido al ser una enfermedad poco frecuente, y el hecho de no contar con un

grupo control concomitante no tratado (recibiendo el tratamiento de soporte estándar) o tratado con la opción terapéutica actualmente disponible (nusinersen), no permite una comparación directa. Esto es debido a que durante la planificación y realización de los estudios nusinersen estaba aún en desarrollo y el carácter rápidamente progresivo y fatal de las formas estudiadas no hace viable el uso de placebo. Se han tomado como grupo control (en un comparación planificada a priori) dos estudios de historia natural, PNCR y NeuroNext, aunque es probable que sean pacientes menos graves atendiendo su edad más avanzada. Una comparación indirecta en este caso presentaría múltiples limitaciones metodológicas. Aunque la evolución de los pacientes estudiados puede considerarse razonablemente predecible y la historia natural de ambos grupos podría ser superponible a grandes rasgos, el diferente manejo de los pacientes en el momento en que se realizaron los estudios, el seguimiento no simultáneo de los grupos, la variabilidad de las intervenciones terapéuticas, las posibles diferencias en medidas de eficacia y seguridad y, sobre todo, la ausencia de grupo control en el estudio de onasemnogen abeparvovec que impide realizar un ajuste y análisis estadístico del resultado, no permiten una comparación cuantitativa metodológicamente aceptable. En cualquier caso, los resultados de onasemnogen abeparvovec en los 22 pacientes del estudio pivotal (9,1% de mortalidad a 14 meses, 18,2% de pacientes fallecidos o con ventilación mecánica, 95,5% con mejora en la escala CHOP-INTEND igual o superior a 40 puntos) pueden considerarse satisfactorios teniendo en cuenta la previsible evolución dramática de la enfermedad sin tratamiento en estos pacientes. Los resultados del ensayo clínico frente a placebo de nusinersen (15 vs. 32% en mortalidad, 34 vs. 49% de muerte o necesidad de ventilación mecánica y 71 vs. 3% de respuesta en la escala CHOP-INTEND, respectivamente), sugieren un beneficio de inferior magnitud al alcanzado con onasemnogene abeparvovec.

Los resultados establecen una supervivencia que se aparta de la historia natural (ver Fig.3). Respecto a la función motora debe tenerse en cuenta que los niños diagnosticados de AME tipo 1 rara vez adquieren hitos del desarrollo motor (31), por lo que el alcance de logros motores evidencian el efecto positivo del tratamiento.

Se realizó una comparación indirecta basada en los resultados del estudio ENDEAR (nusinersen) y CL-101 (onasemnogen abeparvovec) (32). El estudio ENDEAR fue un estudio Fase III, aleatorizado 2:1 y doble ciego (33). La poblaciones incluidas en los estudios eran similares en edad y número de copias del gen *SMN2* aunque la población del estudio ENDEAR tienen un cierto mayor grado de deterioro basal (necesidad de soporte ventilatorio 26%, dificultades de deglución 51%, puntuación mediana de la escala CHOP INTEND 27,5 y el análisis se hizo con menor tiempo de evolución). Los resultados de supervivencia fueron estadísticamente significativos a favor de nusinersen frente a placebo (HR=0,38, IC 95% 0,17 – 0,77, $p=0,0041$). Aunque los datos se deben interpretar con precaución, sugieren que el tratamiento con onasemnogen abeparvovec se podría asociar a mayores beneficios clínicos que los observados con nusinersen. Deben señalarse las diferencias entre los estudios CL-101 y ENDEAR, como la edad media a la primera dosis (3,4 vs 5,3 meses, respectivamente), la proporción de pacientes con

dependencia de soporte ventilatorio (17% vs 26%), dificultades de deglución (32% vs 51%) y puntuación mediana de la escala CHOP INTEND (32% vs. 27,5%) (34).

Respecto a la seguridad, nusinersen requiere control clínico, incluida la trombocitopenia, toxicidad renal, anomalías de la coagulación y complicaciones hemorrágicas de la punción lumbar y la extracción del líquido cefalorraquídeo. La necesidad de repetir las punciones lumbares representa un inconveniente ya que es probable que los pacientes con AME desarrollen escoliosis, contracturas y, a menudo, requieran cirugías de fusión espinal. El tratamiento con nusinersen supone una carga significativa para el paciente, ya que requiere una administración crónica intratecal, con los riesgos de seguridad asociados.

El seguimiento es limitado tanto en número de pacientes como en el tiempo de seguimiento, y existe incertidumbre sobre la persistencia de los efectos a largo plazo. Es de especial relevancia conocer si los pacientes continúan teniendo opción a mejora o se producirá una estabilización de la ganancia, y si habrá atenuación (o no) del efecto a largo plazo. El hecho de que el vector no se integre en el genoma podría llevar a una dilución del efecto en mitosis sucesivas en las células con capacidad de división (35).

Además de las incertidumbres sobre qué dosis sería la óptima desde el punto de la eficacia y la seguridad, otros aspectos pendientes de resolver serían la posibilidad de administrar una segunda dosis (con los riesgos derivados de la respuesta inmune que podrían producirse) o el límite máximo de dosis que se puede administrar. El peso medio de los pacientes incluidos en los ensayos fue de 5,82 kg, con un número reducido de pacientes tratados por encima de ese límite. Existen algunos datos de tratamientos en pacientes hasta los 2 años (y 13,5 kg de peso); no obstante, dado que el riesgo de la terapia génica aumenta con la dosis administrada y que la dosis es directamente proporcional al peso, los pacientes de más de 13,5 kg solo deben ser tratados en circunstancias específicas. El incremento de carga viral y los riesgos que conlleva están aún por definir (36-38).

No existe información disponible sobre el desarrollo cognitivo de los pacientes con AME tratados con onasemnogén abeparvovec, si bien los datos y su análisis serán presentados en el informe clínico completo del estudio CL-303.

Los pacientes tratados con onasemnogén abeparvovec que presentan mejor evolución son aquéllos tratados antes del inicio de los síntomas o con una duración de enfermedad muy corta (38). Se desconoce el efecto del tratamiento en pacientes mayores de 6 meses con AME tipo I si bien podría ser posible que éstos, teniendo un grado de evolución de la enfermedad similar a la de los niños incluidos en los EC se pudieran beneficiar del tratamiento con onasemnogén abeparvovec. Es previsible que pacientes con AME tipo I que presenten situaciones clínicas muy avanzadas (por ejemplo, pacientes con mínima actividad funcional, hipoxemia, traqueostomía y ventilación invasiva permanente) que no sean reversibles ni incluso susceptibles de ser estabilizadas con el tratamiento, no sean candidatos a recibir tratamiento con onasemnogén abeparvovec. Tampoco hay datos suficientes para demostrar beneficio en pacientes con 1 copia de *SMN2*, siendo poco

probable que estos pacientes con una afectación tan grave puedan conseguir hitos motores significativos, por lo que el tratamiento a estos pacientes debería valorarse cuidadosamente.

Siendo evidente que el diagnóstico y tratamiento temprano (idealmente presintomático) contribuye a mejorar el estado general del paciente y la respuesta a los tratamientos, existe incertidumbre sobre el efecto de onasemnogén abeparvovec en esta población y su duración. Los resultados preliminares del ensayo clínico CL-304 en marcha en pacientes presintomáticos con 2-3 copias *SMN2* parecen indicar que se adquieren funciones próximas a los límites de la normalidad, si bien hay que tener en cuenta que el corto periodo de seguimiento, en particular en los casos con 3 copias de *SMN2*, es insuficiente para valorar por el momento el alcance de la mejora a largo plazo. El análisis final de los resultados proporcionará evidencia suficiente de los efectos en esta población.

No existe evidencia disponible sobre la asociación del tratamiento con onasemnogén abeparvovec y nusinersen y que el beneficio sea superior al alcanzado con uno de ellos, mientras que puede existir algún indicio de incremento del riesgo. Recientemente se ha publicado un documento de consenso de expertos en AME en relación con la terapia de reemplazo genético, en el que se señala que el tratamiento combinado no debería ser un tratamiento habitual en estos pacientes por el momento, mientras no haya experiencia al respecto (38).

La seguridad de onasemnogén abeparvovec viene determinada fundamentalmente por la afectación hepática (aumento de transaminasas), y plaquetaria (trombocitopenia) asociada al tratamiento, siendo en general transitorias y normalmente controladas con el uso de corticoides. De especial relevancia es el riesgo de microangiopatía trombótica, en especial durante las primeras semanas tras la administración del medicamento. El resto de los acontecimientos adversos más frecuentes podrían estar relacionados fundamentalmente con la propia enfermedad o la edad de los pacientes. El 46% sufrieron un acontecimiento grave y en el 40% fue de grado 3 o superior, siendo la neumonía el acontecimiento adverso grave más frecuente.

El número reducido de pacientes tratados representa una de las principales limitaciones para definir adecuadamente el perfil de seguridad de onasemnogén abeparvovec y las incertidumbres sobre el riesgo asociado a la terapia génica.

Estas incertidumbres afectan al potencial riesgo de toxicidad cardíaca, y la afectación inflamatoria de las raíces nerviosas dorsales observadas en los estudios de toxicidad animal. En lo que respecta a los hallazgos cardíacos, se han comunicado anomalías estructurales y del flujo cardíaco en pacientes con AME tipo I (29), aunque otros autores lo han atribuido a una sobrecarga cardíaca secundaria a la insuficiencia respiratoria (39). La ausencia de un grupo control concomitante no permite establecer la relación de forma adecuada. En relación con la posible afectación de las raíces nerviosas dorsales, los hallazgos anatomopatológicos disponibles en humanos (autopsias realizadas) no permiten descartar el efecto. En los estudios clínicos en marcha se incluirá una evaluación de posibles alteraciones sensitivas o de aparición de dolor, insensibilidad o parestesias en el examen neurológico.

La afectación hepatobiliar y hematológica derivadas de la respuesta inmune humoral y celular hacen necesario la administración de un curso de corticoides junto con el medicamento. A pesar de ello la afectación bioquímica hepática fue muy frecuente, en tres casos supuso un acontecimiento grave, y se ha descrito un caso de fallo hepático (pudiendo tener un papel en él el tratamiento concomitante con nusinersen). Asimismo se produjeron reducciones del recuento plaquetario, se han descrito casos de microangiopatía trombótica asociados al tratamiento y aumento de los niveles de troponina I cardíaca. Por ello, es precisa la monitorización de los niveles de anticuerpos frente al AAV-9 así como de transaminasas hepáticas, plaquetas, creatinina plasmática y troponina I antes de iniciar el tratamiento y en los meses posteriores.

Respecto a la seguridad a largo plazo del tratamiento con vectores virales deberá evaluarse en los próximos años, en especial el riesgo de carcinogenicidad de los pacientes tratados.

CONCLUSIÓN

Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma®) es el primer medicamento de terapia génica que se autoriza para el tratamiento de la atrofia muscular espinal, una enfermedad neuromuscular grave y progresiva que conduce a la muerte prematura en las formas más graves y con diferentes grados de morbilidad en las formas que alcanzan la edad adulta. En la actualidad el tratamiento se fundamenta en el soporte respiratorio, nutricional y neuromuscular, estando autorizado nusinersen, un oligonucleótido antisentido que se administra cada cuatro meses por vía intratecal. En concreto, onasemnogen abeparvovec está indicado en pacientes con diagnóstico genético de mutación bialélica en 5q con AME tipo I o con hasta 3 copias del gen SMN2.

Los datos del ensayo pivotal, que incluyeron a pacientes con AME tipo 1 sintomática con 2 copias SMN2, con una edad inferior a 6 meses de edad que inicialmente no precisaban apoyo ventilatorio y que mantenían la capacidad de tragar líquidos, sugieren que el onasemnogen abeparvovec prolonga la supervivencia (a los 14 meses 91% vs. 25% control de historia natural), independiente de ventilación permanente, así como un efecto positivo sobre el estado nutricional y función motora.

No existe comparación con nusinersen, tratamiento estándar en la actualidad, por lo que se desconoce la eficacia comparativa entre ambos fármacos, y tampoco es posible realizar una comparación indirecta ajustada de los mismos. Los resultados descritos con onasemnogen abeparvovec sugieren, teniendo en cuenta la evolución previsible de la enfermedad, que el efecto observado en pacientes de tipo I con dos copias de SMN2, tanto en términos de supervivencia como de necesidades ventilatorias y nutricionales, junto con la mejora de función motora en algunos pacientes, supone un beneficio relevante. Asimismo, el tratamiento con onasemnogen abeparvovec permitiría obviar la administración intratecal repetida y sus complicaciones derivadas.

No existe evidencia sobre la eficacia del tratamiento en pacientes tratados por encima de los dos años de edad y se dispone de datos limitados en aquéllos por encima de los 6 meses de edad y/o en situación avanzada de la enfermedad, ya que no han sido incluidos en los ensayos clínicos, junto con la incertidumbre de la administración de una mayor dosis total (y

carga viral) y los potenciales riesgos de seguridad asociados a la respuesta inmune. Tampoco existe evidencia de la eficacia de onasemnogen abeparvovec en el tratamiento de pacientes con solo 1 copia de SMN2, ya que no se han incluido en los estudios.

De otras situaciones clínicas, como los pacientes presintomáticos se dispondrá de resultados definitivos en los próximos meses, si bien los datos preliminares parecen favorables. De acuerdo a los resultados disponibles se sugiere que la administración más precoz proporcionaría la respuesta más favorable. Esto también se observó en el desarrollo clínico de nusinersen.

Se desconoce si el tratamiento asociado con nusinersen podría representar algún beneficio superior al de los tratamientos individuales y los riesgos que el tratamiento conjunto conllevaría, por lo que en principio no debería considerarse una opción terapéutica.

En cuanto a la seguridad, la afectación hepática (aumento de transaminasas) y hematológica (fundamentalmente disminución del número de plaquetas) tienen carácter transitorio en la mayoría de los casos con el tratamiento concomitante inicial con corticoides. Sin embargo, existe incertidumbre sobre el riesgo de aparición de toxicidad cardíaca y lesión en las raíces nerviosas dorsales. Así mismo, debido al número reducido de pacientes incluidos en los estudios, unido a un corto periodo de seguimiento es limitada la información sobre la seguridad de onasemnogen abeparvovec a largo plazo incluyendo el riesgo potencial de carcinogenicidad

Onasemnogen abeparvovec ha recibido la autorización de comercialización condicional, se necesitan los datos finales de los distintos estudios, principalmente el pivotal, para confirmar que se mantienen los beneficios iniciales observados, así como su seguridad y tolerabilidad, y para proporcionar información adicional sobre el tratamiento a largo plazo y en otras situaciones clínicas (por ejemplo, pacientes presintomáticos).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para Zolgensma®, restringida para el tratamiento de pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo I, así como para pacientes con AME presintomáticos en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1, mediante un acuerdo de pago por resultados bajo las condiciones y objetivos del Protocolo Farmacoclínico del uso onasemnogen abeparvovec en el SNS.

Dicho protocolo se elaborará por la DGCCSSNSYF y se publicará en la página web del Ministerio de Sanidad, a través del siguiente enlace:
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>

La elección entre Zolgensma® (onasemnogen abeparvovec) y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Pascual-Pascual SI, García-Romero M. Posibilidades de tratamiento en la atrofia espinal infantil. *Rev Neurol* 2017; 64(Supl 3): S19-S24.
2. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: Molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Hum Genet* 2009;125:29–39.
3. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *NeurolClin*. 2015 November ; 33(4): 831–846.
4. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther* 2017; Sep;24(9):529-533. doi: 10.1038/gt.2017.52. Epub 2017 Jul 23.
5. Feldkotter, M. et al. (2002) Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 70, 358–368.
6. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, Aller E, Fernández RM, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Cuscó I, Fuentes-Prior P, Tizzano EF. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018 Mar;28(3):208-215.
7. Pearn JH. The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type 1). A totalpopulation survey in North-East England. *Journal of medical genetics*. 1973;10(3):260-5.
8. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet*.2012;20(1):27-32.
9. FundAME. Qué es la Atrofia Muscular Espinal. (<http://www.fundame.net/sobre-ame/que-es-la-ame.html>).
10. Tizzano E. Atrofia Muscular Espinal Infantil. *Procdiagnterpediatr* 2010; 1:125-30.
11. Ogino S and Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 4(1), 15–29 (2004).
12. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region:simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet*.2004;12(12):1015-23.
13. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends in Molecular Medicine* 2013; 19(1): 40 – 50.
14. Grotto S, Cuisset JM,Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, Desguerre I, Flurin V, Grebille AG, Guerrot AM, Journel H,Morin G, Plessis G, Renolleau S, Roume J, Simon-Bouy B, Touraine R,Willems M, Frébourg T, Verspyck E, Saugier-veber P. Type 0 SpinalMuscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *J Neuromuscul Dis*. 2016 Nov 29;3(4):487-495. PubMed PMID: 2791133.
15. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 1997 Feb 27;146(1):67-72. PubMed PMID: 9077498.
16. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 1995;52:518–23.
17. Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmüller H, Blick S, Baasner A, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet* 2006;119:422–8.
18. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhoodspinal muscular atrophy: controversies and challenges. *LancetNeurol*. 2012;11:443-52.
19. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007; 22:1027-49.
20. Finkel RK, Mercuri E, Group ESWS. Revisiting the consensus on standards of care in SMA. *Neuromuscul Disord* 2017;Naarden, The Netherlands 19-21 February 2016.
21. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscular Disorders*. 2017 May;27(5):428–38.
22. Spinraza. Ficha Técnica. En https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171188001/FT_1171188001.html
23. Evrysdi. Ficha Técnica. En https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_es.pdf
24. Zolgensma. Ficha Técnica. En https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_es.pdf
25. Zolgensma. Informe Público Europeo (EPAR) En https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf
26. Finkel RS et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* Aug 2014, 83 (9) 810-817.
27. Kolb SJ et al. Natural History of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *Ann Neurol*. 2017 December ; 82(6): 883–891.
28. Zolgensma (onasemnogene abeparovec): risk for thrombotic microangiopathy. Direct Healthcare Professional Communication. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/zolgensma-onasemnogene-abeparovec-risk-thrombotic-microangiopathy>
29. Wijngaarde et al. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:67

30. Tizzano EF. La atrofia muscular espinal en el nuevo escenario terapéutico. Rev Med Clin Condes 2018; 29(5): 512-520.

31. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 2016; 26(11):754-759.

32. Dabbous O et al., Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. Adv Ther (2019) 36:1164–76

33. 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 Nov 2;377(18):1723-32.

34. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. En <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informePublicos/docs/IPT-nusinersen-Spinraza-atrofia-muscular-espinal.pdf?x91809>

35. Hensel N, Kubinski S and Claus P. The Need for SMN-Independent Treatments of Spinal Muscular Atrophy (SMA) to Complement SMN-Enhancing Drugs. Front Neurol 2020; 11:45.

36. Zolgensma FDA label. En <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>

37. D. Zafeiriou, Gene therapy for spinal muscular atrophy: Solomon's consensus in Covid times, European Journal of PaediatricNeurology, <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.08.005>

38. J. Kirschner et al., European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy, European Journal of Paediatric Neurology, <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001>

39. Palladino A et al. Cardiac involvement in patients with Spinal Muscular Atrophies. Acta Myologica (2011) 30(3):175-8

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Pediatría, la Asociación Española de Genética humana, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Neurología Pediátrica, la Sociedad Española de Rehabilitación Infantil y la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Fundación Atrofia Muscular Espinal (FundAME), han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REValMed.