

PROTOCOLO FARMACOLÓGICO DEL TRATAMIENTO CON ONASEMNOGÉN ABEPARVOVEC (ZOLGENSMA®) EN PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

08/04/2022

Expertos que han participado en la elaboración del protocolo ordenados alfabéticamente por primer apellido):

Vicente Arocas Casañ. Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

José Carlos Cabrera López. Representante de Canarias

Sandra Espinosa García. Representante de Sociedad Española de Rehabilitación Infantil

Joaquín Alejandro Fernández Ramos. Representante de Andalucía

Manuel Fontanet Sacristán. Representante de Cataluña

Ángela Gil Martín. Representante de Madrid

David Gómez Andrés. Representante de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica

M^a Victoria Hernández Sánchez. Representante de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Aránzazu Pedrosa Naudín. Representante de Castilla y León

Inmaculada Pitarch Castellano. Representante de Comunidad Valenciana

Dolores Sardina González. Representante de Extremadura

Andrea Sariego Jamardo. Representante de Cantabria

Antoni Vallano Ferraz. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

Coordinado por M^a Dolores Fraga Fuentes. Subdirectora General Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Ha participado en el diseño del protocolo para su implementación en VALTERMED: Juan Luis Moreno González. Subdirección General de Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

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

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO	13
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES	13
4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON ONASEMNOGÉN ABEPARVOVEC	14
5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO	19
6. ANEXOS.....	25
7. BIBLIOGRAFÍA	27

1. INTRODUCCIÓN

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad rara de afectación neurológica genética de herencia autosómica recesiva producida por una degeneración progresiva e irreversible de las motoneuronas del asta anterior medular y del tronco cerebral que ocasiona debilidad y atrofia muscular progresiva de predominio proximal y que presenta un amplio espectro de gravedad.^{1 2 3}

Aunque existen otras enfermedades de motoneuronas genéticas similares, la forma ligada a SMN1 es por mucho la más frecuente. Se produce por mutaciones que producen la pérdida de función del gen *SMN1* (Survival Motor Neuron 1), localizado en la región cromosómica 5q13 y que codifica la proteína *SMN*. El 95-98% de los pacientes presentan una delección en homocigosis que incluye al menos al exón 7 del gen *SMN1*. El resto se produce por la combinación de una mutación puntual con una delección o por 2 mutaciones puntuales en homo- o heterocigosis compuesta. El diagnóstico de AME es genético.

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 funcional sólo en bajo porcentaje (10-40%) según los distintos tejidos. El número de copias del gen *SMN2* es un indicador (importante pero 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^{4 5 6}

Es una enfermedad rara, si bien representa la causa genética más frecuente de mortalidad infantil, con una incidencia aproximada de 1/6000 a 1/10.000 nacidos vivos, y una frecuencia de portadores entre 1/40 a 1/60⁷. 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.

Tradicionalmente, la AME ha sido clasificada en cinco grupos, de acuerdo a la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y su evolución, tabla 1. Aunque actualmente esta clasificación se sigue utilizando, el fenotipo de la AME se entiende como un continuo fenotípico. Además, el fenotipo de cada paciente depende del momento de la evolución concreto de la enfermedad.

Tabla 1. Clasificación AME

Tipo	Edad de aparición	Requiere soporte respiratorio en el nacimiento	Sedestación	Bipedestación	Capacidad para caminar	Esperanza de vida	Copias SMN2 ⁸
0	Prenatal	Sí	No	No	No	<6 meses	1 >> 2
1	<6 meses	No	No	No	No	<2 años	2 (73%) 3 (20%) 1 (7%)
2	6-18 meses	No	Sí	No	No	10-40 años	3 (78%) 2 (16%) 4 (5%)
3	>18 meses	No	Sí	Sí	Con ayuda	Edad adulta	3 (49%) 4 (44%) 2 (5%) > 4 (3%)
4	>10 años	No	Sí	Sí	Sí	Edad adulta	>4

Fuente: modificada de Butchbatch et al, 2016⁹

Los tipos 0 y 4 son poco frecuentes, existiendo información limitada respecto a su incidencia. En general, los pacientes con AME tipo 1 representan el 50-60% de los casos, el tipo 2 sobre el 30% y el tipo 3 el entre el 10-20%.

Sin embargo, tal y como se ha establecido en un reciente consenso de expertos¹⁰, existe cierta superposición entre los distintos tipos de AME. Dado que es una enfermedad progresiva, el estado clínico de cada paciente individual, no depende únicamente del tipo de AME sino también del estadio de la enfermedad. Por otro lado, tras la introducción de los nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad, algunos pacientes con tipo 1 o 2 han adquirido la capacidad de sentarse o deambular, y por tanto no se ajustan a las características establecidas en la clasificación tradicional.

Para la valoración de la gravedad y de su evolución se emplean escalas validadas que permiten valorar en los ensayos clínicos y en estudios de investigación si mejoran las capacidades motoras. Para AME tipo 1, se utiliza mayoritariamente La escala CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular disorders*) es una escala validada para la AME tipo 1, consta de 16 ítems, cada ítem tiene una puntuación de 0-4, la puntuación máxima de la escala es 64. En los ensayos clínicos se ha considerado el

incremento de 4 puntos en la escala CHOP-INTEND respecto a la valoración basal (a un año de la intervención) como mejora motora en respuesta al fármaco. Es una escala que requiere entrenamiento previo del evaluador para su aplicación.

La escala Bayley consta de una batería de 5 subescalas: cognitiva, motora, lenguaje, socioemocional y comportamiento adaptativo. Consiste en 72 ítems puntuados en una escala de 2 puntos para medir si los pacientes son capaces de realizar los ítems evaluados. La escala motora gruesa evalúa el logro de los hitos motores, incluidos la posición estática (control de la cabeza, mantenerse sentado), movimiento dinámico que incluye locomoción (gatear), calidad del movimiento (patadas), equilibrio y planificación motora.

Otra escala de valoración de hitos motores es la Sección 2 del examen neurológico infantil de Hammersmith (HINE-2),^{11,12} implica solo 8 ítems, que valoran la adquisición de hitos del desarrollo motor infantil, hasta el punto de deambulación independiente, y puede ser fácilmente administrado de manera confiable y segura. Las puntuaciones son de 0 a 26, a mayor puntuación mejor función motora.

Respecto a las opciones terapéuticas para estos pacientes, cabe destacar que, hasta la autorización en el año 2017 de nusinersén (Spinraza®), no existía ningún tratamiento específico. El abordaje terapéutico se fundamentaba en el soporte respiratorio y nutricional, así como el manejo de la escoliosis neuromuscular y las contracturas musculotendinosas mediante órtesis, terapia física y cirugía. Aún a pesar de la estandarización y mejora de los cuidados¹³ 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.

Nusinersén es un oligonucleótido antisentido indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q que se administra vía intratecal mediante punción lumbar. El tratamiento con nusinersén se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico con 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses. En nuestro país, se encuentra disponible desde el 01/02/2018 y su financiación se ha restringido para el tratamiento de los pacientes diagnosticados de atrofia muscular espinal 5q excluyendo los pacientes pertenecientes a los tipos 0, 1A y 4.

Asimismo, desde el 26 de marzo de 2021 risdiplam dispone de autorización de comercialización por la Comisión Europea (CE) para el tratamiento de la AME en pacientes a partir de los 2 meses de edad y con diagnóstico de AME tipo 1,2 ó 3 y de 1 a 4 copias SMN2. Se trata de un modificador de ensamble del gen SMN2 que se presenta en forma de solución oral para su administración diaria.

Ambos medicamentos tienen designación de medicamento huérfano y se han autorizado con una aprobación acelerada.

Onasemnogén abeparvovec (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. Está financiado en base a un acuerdo de pago por resultados desde el 1 de diciembre de 2021.

La eficacia de onasemnogén abeparvovec 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 STR1VE), junto con los del estudio inicial CL-101 (START). Se consideraron también los resultados disponibles de otros estudios en marcha en el momento del análisis de los datos, donde lactantes pre-sintomáticos con AME y hasta tres copias del gen *SMN2* reciben onasemnogén abeparvovec^{14 15}, ver tabla 2.

En un análisis conjunto de datos, a 31 de diciembre de 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). 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%)¹⁶.

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 con 2 copias de *SMN2* necesitaron apoyo ventilatorio en el momento de la inclusión y 23 (28,4%) 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. Un total de 62 (76,5%) pacientes con 2 copias de SMN2 no necesitaron apoyo nutricional.

Los datos del ensayo pivotal sugieren que el onasemnogén abeparvovec prolonga la supervivencia (a los 14 meses 91% (20/22) vs. 25% control de historia natural), independiente de ventilación permanente, así como un efecto positivo sobre el estado nutricional y función motora.

No existen datos de comparación directa con nusinersén¹⁷ tratamiento estándar en la actualidad, ni con risdiplam, por lo que se desconoce la eficacia comparativa entre estos fármacos, y tampoco es posible realizar una comparación indirecta ajustada de calidad de los mismos. Los resultados descritos con onasemnogén abeparvovec sugieren un beneficio relevante. Asimismo, el tratamiento con onasemnogén abeparvovec permitiría obviar la administración intratecal u oral crónica. Se desconoce, con evidencia de alta calidad,¹⁸ si el tratamiento secuencial con nusinersen podría representar algún beneficio superior al de los tratamientos individuales y los riesgos que ello conllevaría^{16,19}.

No existe evidencia sobre la eficacia del tratamiento en pacientes tratados por encima de los dos años de edad (aunque hay ensayos clínicos en el momento actual en marcha)²⁰ 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 alta calidad de la eficacia de onasemnogén abeparvovec en el tratamiento de pacientes con solo 1 copia de SMN2, ni con un peso > 13,5 kg, ya que no se han incluido en los estudios¹⁶.

En pacientes pre-sintomáticos los datos preliminares parecen favorables, si bien se está a la espera de disponer de los resultados definitivos.

La evidencia es limitada en otros contextos de la AME (pacientes con 1 copia de SMN2²¹, pesos entre 13,5Kg-15 Kg o tratamiento secuencial²²) ya que proviene de casos clínicos aislados o experiencia en vida real¹⁹.

En cuanto a la seguridad, la afectación hepática (aumento de transaminasas así como se han reportado casos de fallo hepático agudo)²³ 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. Se han descrito casos poco frecuentes pero clínicamente relevantes de microangiopatía trombótica.²⁴ Asimismo, 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

onasemnogén abeparvovec a largo plazo incluyendo el riesgo potencial de carcinogenicidad, es limitada¹⁶ .

Tabla 2. Desarrollo clínico de Onasemnogén abeparvovec

Características	STR1VE-US (CL-303)	START (CL-101)	LT-001	STR1VE-EU (CL-302)	SPR1NT (CL-304)
Fase	Fase III	Fase I/IIa	Extensión a largo plazo de START	Fase III	Fase III
Diseño	Abierto	Abierto	Abierto	Abierto	Abierto
Población	Sintomática (n=22)	Sintomática (n=15)	Sintomática (n=13)	Sintomática (n=33)	Pre-sintomática (n=29)
Tipo AME	Tipo 1	Tipo 1	Tipo 1	Tipo 1	Diagnóstico genético y presintomáticos con AME
Nº de copias de SMN2	2 copias	2 copias, sin modificación c.859G>c en el exón 7	2 copias, sin modificación c.859G>C en el exón 7	2 copias	2 copias (Cohorte 1) 3 copias (Cohorte 2)
Intervención(s) y comparador(s)	Intervención: Onasemnogén abeparvovec $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Comparador: Cohorte de historia natural	Intervención: onasemnogén abeparvovec: Cohorte 1 recibe dosis inferior a la terapéutica $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg (n=3); Cohorte 2 recibe dosis terapéutica $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg (n=12) Comparador: Cohorte de historia natural	El fármaco del estudio no se administró en LT-001; los niños fueron tratados en el START	Intervención: onasemnogéne abeparvovec $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Comparador: Cohorte de historia natural	Intervención: onasemnogéne abeparvovec $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Comparador: Cohorte de historia natural



Tabla 2 (continuación). Desarrollo clínico de Onasemnogén abeparvovec

Características	STRIVE-US (CL-303)	START (CL-101)	LT-001	STRIVE-EU (CL-302)	SPRINT (CL-304)
Variable(s) principal(es) de eficacia	Proporción de lactantes que logran la capacidad funcional de permanecer sentados sin apoyo durante ≥ 30 segundos ^{††} en la visita de de los 18 meses de edad del estudio. Supervivencia a los 14 meses de edad	No (seguridad)	exámenes físicos para evaluar los hitos del desarrollo. Los nuevos hitos demostrados por los bebés que no se documentaron durante el START deben estar respaldados por evidencia en video	Proporción de lactantes que alcanzan el hito de estar sentados sin apoyo durante al menos 10 segundos y >18 meses de edad (hito del desarrollo motor de la OMS)	Dos copias de SMN2: proporción de lactantes que logran la capacidad funcional de sentarse sin apoyo durante ≥ 30 segundos hasta los 18 meses de edad Tres copias de SMN2: proporción de lactantes que logran la capacidad de ponerse de pie sin apoyo durante ≥ 3 segundos hasta los 24 meses de edad
Variable(s) secundarias de eficacia	Capacidad de medrar a los 18 meses de edad y capacidad para permanecer libre de soporte ventilatorio a los 18 meses de edad	Supervivencia	No	Supervivencia a los 14 meses de edad	<ul style="list-style-type: none"> • Dos copias de SMN2: supervivencia libre de soporte ventilatorio permanente en ausencia de enfermedad aguda y peri-operatoriamente, a los 14 meses de edad; Capacidad de mantener el peso en el tercer percentil o más, sin necesidad de soporte nutricional ni oral/mecánico hasta los 18 meses de edad • Tres copias de SMN2: capacidad de caminar solo



Tabla 2 (continuación). Desarrollo clínico de Onasemnogén abeparvovec

Características	STRIVE-US (CL-303)	START (CL-101)	LT-001	STRIVE-EU (CL-302)	SPRINT (CL-304)
Variables de seguridad	Desarrollo de toxicidad inaceptable (definida como AA de grado ≥ 3 inesperado relacionado con el tratamiento)	AA de grado ≥ 3 relacionado con el tratamiento (objetivo principal). Otros: evaluaciones de laboratorio, daño hepático inducido por fármacos, signos vitales, ECG, respuesta inmunitaria	Principal de seguridad: evaluaciones de laboratorio; evaluaciones pulmonares; eco y ECG, monitorización electrocardiográfica ambulatoria Holter	Desarrollo de toxicidad inaceptable (definida como AA de grado ≥ 3 de CTCAE inesperado relacionado con el tratamiento)	Incidencia de AA y / o AA graves y cambios desde las valoraciones iniciales en los parámetros de laboratorio clínico
Lactantes incluidos	22 (19 completaron el estudio)	3 (Cohorte 1) 12 (Cohorte 2)	3 (Cohorte 1) 10 (Cohorte 2)	33	14 (Cohorte 1) 15 (Cohorte 2)
Período de seguimiento	18 meses de edad	24 meses post dosis	15 años	18 meses de edad	18 meses de edad (Cohorte 1) 24 meses de edad (Cohorte 2)

2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

El objetivo global del tratamiento con Onasemnogén Abeparvovec para el tratamiento de pacientes con AME es conseguir una mejora de la función motora y/o mantenimiento de los hitos motores ya alcanzados a largo plazo, así como una mejora de la función respiratoria y/o bulbar, para aumentar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Se valorará la efectividad del tratamiento a través de la monitorización de la supervivencia, la necesidad de ventilación mecánica y la consecución de los hitos motores.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Se consideran candidatos^a a iniciar el tratamiento con Onasemnogén abeparvovec los pacientes que cumplan **todos los criterios** indicados a continuación, que deberán ser adecuadamente documentados:

Pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y un diagnóstico clínico de AME tipo 1

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de AME tipo 1 confirmado mediante diagnóstico clínico y genético (presencia de la mutación bialélica del gen *SMN1*).
2. Dos o tres copias del gen *SMN2* (incluyendo la mutación del gen modificador *SMN2* –c.859G>C2).
3. < 9 meses de edad en el momento del tratamiento y un peso corporal de hasta 13.5 Kg.
4. Anticuerpos anti AAV9 por debajo de 1:50^b

Criterios de exclusión

1. Saturación de oxígeno < 96% sin oxígeno suplementario o apoyo respiratorio en los 7 días previos a la fecha de tratamiento.
2. Traqueostomía, uso actual o necesidad de soporte ventilatorio no invasivo ≥ 6 horas/día en las dos semanas previas a la infusión.
3. Pacientes con signos de aspiración o incapacidad para tolerar líquidos no densos.

^a De acuerdo a las conclusiones del IPT¹⁶ y al acuerdo de la financiación

^b Existe posibilidad de reevaluación tras 3-4 semanas para descartar el traspaso de anticuerpos transplacentarios

4. Infección viral activa (VIH, serología positiva para hepatitis B, C o virus del Zika).
5. Enfermedades no respiratorias graves que requieran tratamiento sistémico u hospitalización^c.
6. Haber recibido tratamiento previo con otro tratamiento específico para la AME.

Pacientes con AME presintomáticos en 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1*

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de AME pre-sintomática y 2 copias del gen *SMN2*
2. Edad ≤ 6 semanas (≤ 42 días)
3. Edad gestacional de 35 a 42 semanas
4. Anticuerpos anti AAV por debajo de 1:50^d

Criterios de exclusión

1. Saturación de oxígeno $< 96\%$ sin oxígeno suplementario o apoyo respiratorio en los 7 días previos a la fecha de tratamiento.
2. Traqueostomía, uso profiláctico o necesidad de soporte ventilatorio no invasivo de cualquier duración.
3. Pacientes con signos de aspiración o incapacidad para tolerar líquidos no densos.
4. Peso inferior a 2 kg
5. Enfermedades no respiratorias graves que requieran tratamiento sistémico u hospitalización^c.
6. Infección viral activa en la madre biológica (VIH, serología positiva para hepatitis B, C o virus del Zika).
7. Haber recibido tratamiento previo con otro tratamiento específico para la AME.

4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON ONASEMNOGÉN ABEPARVOVEC

El tratamiento debe ser iniciado y administrado en centros clínicos de referencia y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con AME.

^c enfermedades graves oncológicas u otras enfermedades neurodegenerativas que no tengan tratamiento

^d Existe posibilidad de reevaluación tras 3-4 semanas para descartar el traspaso de anticuerpos transplacentarios

Antes de la administración de onasemnogén abeparvovec, se requieren pruebas de laboratorio basales, que incluirán:

- pruebas de anticuerpos anti AAV9 utilizando un método debidamente validado
- función hepática: alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total,
- creatinina,
- recuento sanguíneo completo (incluyendo hemoglobina y recuento de plaquetas)
- troponina I.

Se recomienda: ECG (electrocardiograma) +/- Ecocardiografía/valoración cardiólogo infantil

Se debe considerar la necesidad de una vigilancia estrecha de la función hepática, recuento de plaquetas y troponina I tras la administración, y la necesidad de tratamiento con corticosteroides al establecer el momento del tratamiento con onasemnogén abeparvovec.

En caso de infecciones activas agudas o crónicas no controladas, debe posponerse el tratamiento hasta que la infección se haya resuelto o esté controlada.

Posología

El tratamiento con onasemnogén abeparvovec consiste en una dosis única.

Los pacientes recibirán una dosis nominal de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg de onasemnogén abeparvovec. El volumen total se determina en función del peso corporal del paciente.

Tabla 3. Dosis recomendada en función del peso corporal del paciente

Rango de peso del paciente (kg)	Dosis (vg)	Volumen total de dosis ^a (ml)
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3

9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3

a NOTA: La cantidad de viales por kit y la cantidad necesaria de kits dependen del peso. El volumen de la dosis se calcula utilizando el límite superior del rango de peso del paciente.

Régimen inmunomodulador

Tras la administración de onasemnogén abeparvovec se produce una respuesta inmunitaria frente a la cápside del AAV9, lo que puede provocar elevaciones en las aminotransferasas hepáticas, elevaciones de troponina I, o una disminución de los recuentos de plaquetas. Para reducir esta respuesta inmunitaria, se recomienda la inmunomodulación con corticosteroides. Siempre que sea posible, se deberá ajustar el calendario de vacunación del paciente para acomodar la administración concomitante de corticosteroides antes y después de la perfusión con onasemnogén.

Antes del inicio del régimen inmunomodulador y antes de la administración de onasemnogén abeparvovec, se deberá controlar al paciente para detectar síntomas de enfermedad infecciosa activa de cualquier naturaleza.

Comenzando 24 horas antes de la perfusión de onasemnogén abeparvovec, se recomienda iniciar un régimen inmunomodulador siguiendo el esquema a continuación (ver Tabla 4).

Tabla 4. Régimen inmunomodulador previo y posterior a la perfusión

Previo a la perfusión	24 horas antes de la administración de onasemnogén abeparvovec	Prednisolona por vía oral 1 mg/kg/día (o equivalente si se utiliza otro corticosteroide)
Posterior a la perfusión	30 días (incluido el día de la administración de onasemnogén abeparvovec)	Prednisolona por vía oral 1 mg/kg/día (o equivalente si se utiliza otro corticosteroide)
	Seguido de 28 días: <i>Para los pacientes sin hallazgos destacables (examen clínico y bilirrubina total normales y cuyos valores de ALT y AST están ambos por debajo de 2 x límite superior del rango normal (LSN)) al final del periodo de 30 días:</i>	Los corticosteroides sistémicos deben reducirse gradualmente. Reducción gradual de la prednisolona (o equivalente si se utiliza otro corticosteroide), por ej., 2 semanas con 0,5 mg/kg/día y luego 2 semanas con 0,25 mg/kg/día de prednisolona oral
	<i>Para los pacientes con anomalías de la función hepática al final del periodo de 30 días: continuación hasta que los valores de AST y ALT estén por debajo de 2 x LSN y todas las demás evaluaciones vuelvan al rango normal, seguido de una disminución gradual a lo largo de 28 días, o más tiempo, si fuera necesario</i>	Corticosteroides sistémicos (equivalente a prednisolona oral 1 mg/kg/día) Los corticosteroides sistémicos deben reducirse gradualmente.
Se debe controlar la función hepática durante un mínimo de 3 meses después de la perfusión de onasemnogén abeparvovec		

Debería consultar con el gastroenterólogo o el hepatólogo pediátrico si los pacientes no responden adecuadamente al equivalente de 1 mg/kg/día de prednisolona por vía oral. Si no se tolerara el tratamiento con corticosteroides por vía oral, se puede considerar el tratamiento intravenoso, si estuviera indicado clínicamente. Si el médico utiliza otro corticosteroide en lugar de prednisolona, se deben adoptar similares consideraciones y abordaje para disminuir gradualmente la dosis después de 30 días, según corresponda.

En caso de aumento de troponina I 2 x límite superior, valorar asimismo consulta con cardiólogo infantil.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de onasemnogén abeparvovec en pacientes con insuficiencia renal. Se debe considerar cuidadosamente el tratamiento con onasemnogén abeparvovec en pacientes con insuficiencia renal. No se debe considerar un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

En estudios clínicos con onasemnogén abeparvovec no se han estudiado pacientes con niveles de ALT, AST o de bilirrubina totales (a excepción de ictericia neonatal) superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad. Se debe valorar cuidadosamente el tratamiento con onasemnogén abeparvovec en pacientes con insuficiencia hepática. No se debe considerar un ajuste de la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de onasemnogén abeparvovec en neonatos prematuros antes de que hayan alcanzado la edad gestacional a término. No se dispone de datos. Se debe considerar cuidadosamente la administración de onasemnogén abeparvovec en estos pacientes porque el tratamiento concomitante con corticosteroides puede afectar de manera adversa el desarrollo neurológico.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Onasemnogén abeparvovec se debe administrar por la vía endovenosa como una perfusión lenta, mediante bomba de jeringa, durante aproximadamente 60 minutos; no siendo aptas la perfusión intravenosa rápida ni el bolo.

Se recomienda la inserción de un catéter secundario (de reserva) para el caso de bloqueo en el catéter primario. Tras la finalización de la perfusión, se debe enjuagar la línea con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para inyectables.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene un organismo genéticamente modificado. Los profesionales sanitarios deben por tanto tomar las precauciones necesarias (uso de guantes, gafas de seguridad, bata de laboratorio y mangas) cuando manejen o administren el producto.

5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El médico responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):

- Código SNS^e
- Código CIP/CITE ^e
- NIF/NIE ^e
- NHC:
- Sexo^f:
- Fecha de nacimiento ^f
- Datos antropométricos previos a la terapia. Peso (Kg) ^f: altura (cm):

Caracterización basal del paciente con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1

- Edad < 9 meses: si/no
 - Edad gestacional (semanas) en el momento de la infusión:
 - Edad postmenstrual (semanas) en el momento de la infusión:
- Diagnóstico de AME tipo 1 confirmado mediante diagnóstico clínico y genético (presencia de la mutación bialélica del gen SMN-1):
- Fecha del inicio de síntomas:
- Fecha del diagnóstico genético:
- Nº copias del gen SMN2: 2/3
- Anticuerpos AAV9 < 1:50: si/no Fecha:

Analítica basal:

Retest: sí/no Fecha Retest:

- Saturación de oxígeno < 96% sin oxígeno suplementario o apoyo respiratorio en los 7 días previos al screening: si/no

^e Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos.

^f Campos obligatorios.

- Caminar con asistencia: si/no Fecha: Edad (m);
- Caminar de manera independiente: si/no Fecha: Edad (m);
- Función respiratoria: número de horas diarias de soporte ventilatorio (opcional):
- Número de episodios de infecciones respiratorias (opcional):
- Número de ingresos por infecciones respiratorias (opcional):
- Número de ingresos hospitalarios por otros motivos (opcional):

Comorbilidades (opcional):

Caracterización basal del paciente con AME presintomáticos en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1

- Diagnóstico de AME presintomática:
 - Fecha del diagnóstico:
 - Edad gestacional (semanas) al diagnóstico:
 - Edad postmenstrual (semanas) al diagnóstico:
- 2 copias del gen SMN2: si/no
- Anticuerpos AAV9 < 1:50: si/no Fecha:
Retest: sí/no Fecha Retest:
- Edad ≤6 semanas (≤42 días): si/no
- Saturación de oxígeno < 96% sin oxígeno suplementario o apoyo respiratorio en los 7 días previos al screening: si/no
- Traqueostomía, uso profiláctico o necesidad de soporte ventilatorio no invasivo de cualquier duración: si/no
- Fisioterapia respiratoria: Si/No (opcional)
- Modo de alimentación: Oral/Sonda nasogástrica/gastrostomía
- Signos de aspiración o incapacidad para tolerar líquidos no densos: si/no
- Peso inferior a 2 kg: si/no
- Infección viral activa
 - o Hepatitis B: HBs Ag: positivo/negativo
HBe Ag: positivo/negativo
HBs Ac positivo/negativo
HBc Ac: positivo/negativo
 - o Hepatitis C: Anti-VHC: positivo/negativo
- En caso de Anti-VHC positivo RNA-VHC:

- o VIH: diagnóstico microbiológico
- o Virus Zika: diagnóstico microbiológico (PCR viral o IgM)

- Función hepática: alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total: .unidades normal/anormal. Ver anexo 2
- Creatinina: unidades normal/anormal. Ver anexo 2
- Recuento sanguíneo completo (incluyendo hemoglobina y recuento de plaquetas): unidades normal/anormal. Ver anexo 2
- Troponina I: elevada/no elevada. Ver anexo 2
- ECG (electrocardiograma) +/- Ecocardiografía/valoración cardiólogo infantil: normal, anormal no clínicamente significativo/clínicamente significativo

• Enfermedades no respiratorias graves que requieran tratamiento sistémico u hospitalización: si/no

• Tratamiento previo con otro tratamiento específico para la AME: si/no

• Puntuación en la escala CHOP-INTEND: Fecha:

• Puntuación basal/pre-tratamiento en la escala HINE-2: Fecha:

• Hitos motores (ver Anexo 1)

- Sedestación con asistencia: si/no Fecha: Edad (m);
- Sedestación de manera independiente: si/no Fecha: Edad (m);
- Mantenerse de pie con asistencia: si/no Fecha: Edad (m);
- Mantenerse de pie de manera independiente: si/no Fecha: Edad (m);
- Caminar con asistencia: si/no Fecha: Edad (m);
- Caminar de manera independiente: si/no Fecha: Edad (m);

• Número de episodios de infecciones respiratorias (opcional):

• Número de ingresos por infecciones respiratorias (opcional):

• Número de ingresos hospitalarios por otros motivos (opcional):

Administración de ONASEMNOGÉN ABEPARVOVEC

Fecha infusión del tratamiento:

- Si no se realizó la administración, especificar la causa:
- Dosis de onasemnogén abeparvovec administrada:

Tratamientos concomitantes (no para AME) recibidos (opcional)

Seguimiento anual (\pm 1 mes) de resultados paciente con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1

▪ Puntuación en la escala CHOP-INTEND: Fecha:

- Puntuación en la escala HINE-2: Fecha:
- Puntuación en la escala HFMSE (Expanded Hammersmith Functional Motor Scale)^g: Fecha:
- Hitos motores (ver Anexo 1)
 - Sedestación con asistencia: si/no Fecha: Edad (m);
 - Sedestación de manera independiente: si/no Fecha: Edad (m);
 - Mantenerse de pie con asistencia: si/no Fecha: Edad (m);
 - Mantenerse de pie de manera independiente: si/no Fecha: Edad (m);
 - Caminar con asistencia: si/no Fecha: Edad (m);
 - Caminar de manera independiente: si/no Fecha: Edad (m);
- Número de episodios de infecciones respiratorias (opcional):
- Número de ingresos por infecciones respiratorias (opcional):
- Número de ingresos hospitalarios por otros motivos (opcional):
- Fisioterapia respiratoria: Si/No (opcional)
- Modo de alimentación: Oral/Sonda nasogástrica/gastrostomía
- Ventilación asistida: si/no, de carácter no invasivo/ invasivo (opcional)
- Ventilación permanente definida como traqueostomía o ≥ 16 horas de ventilación por día de forma continua durante > 21 días en ausencia de un evento agudo reversible: SI/NO Fecha:
- Adición de otro medicamento indicado para la AME: si/no
- Nombre tratamiento: Fecha de inicio tratamiento:
- Tratamiento indicado por falta de respuesta a onasemnogene abeparvovec: SÍ/NO
- Muerte asociada a la AME Fecha:

Seguimiento anual (± 1 mes) de resultados del paciente con AME pre-sintomáticos en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1

- Puntuación en la escala CHOP-INTEND: Fecha:
- Puntuación en la escala HINE-2: Fecha:
- Puntuación en la escala HFMSE (Expanded Hammersmith Functional Motor Scale)^h: Fecha:
- Hitos motores (ver Anexo 1)
 - Sedestación con asistencia: si/no Fecha: Edad (m);
 - Sedestación de manera independiente: si/no Fecha: Edad (m);

^g escala para pacientes que tienen una proyección semejante a AME tipo 2, específicamente a partir del tercer año de vida

^h escala para pacientes que tienen una proyección semejante a AME tipo 2, específicamente a partir del tercer año de vida

- Mantenerse de pie con asistencia: si/no Fecha: Edad (m);
- Mantenerse de pie de manera independiente: si/no Fecha: Edad (m);
- Caminar con asistencia: si/no Fecha: Edad (m);
- Caminar de manera independiente: si/no Fecha: Edad (m);
- Fisioterapia respiratoria: Si/No (opcional)
- Modo de alimentación: Oral/Sonda nasogástrica/gastrostomía
- Número de episodios de infecciones respiratorias (opcional):
- Número de ingresos por infecciones respiratorias (opcional):
- Número de ingresos hospitalarios por otros motivos (opcional):
- Ventilación permanente (definida como traqueostomía o ≥ 16 horas de ventilación por día de forma continua durante > 21 días en ausencia de un evento agudo reversible):
SI/NO Fecha:
- Adición de otro medicamento indicado para la AME: si/no
- Nombre tratamiento: Fecha de inicio tratamiento:
- Tratamiento indicado por falta de respuesta a onasemnogene abeparvovec: SÍ/NO
- Muerte asociada a la AME Fecha:

Seguridad (opcional)

- Afectación hepática: SI/NO Grado: Fecha diagnóstico:
- Plaquetopenia: Grado: Fecha diagnóstico:
- Infección tracto respiratorio superior: Fecha diagnóstico:
- Efectos gastrointestinales Pirexia SI/NO Grado: Estreñimiento SI/NO Grado:
Fecha diagnóstico:
- Anemia hemolítica Fecha diagnóstico:
- Insuficiencia renal aguda Fecha diagnóstico:
- Toxicidad cardíaca: No / elevación de TnTI $> 5 \times \text{LN}$ / elevación de TnTi $> 10 \times \text{LN}$ /
miocarditis Fecha diagnóstico:
- SHU SI / NO Fecha diagnóstico:
- Microangiopatía trombótica
- Tratamiento con eculizumab u otro inhibidor de la vía del complemento: SI / NO Otros
efectos adversos:

En ningún caso, ninguna recogida de datos debe competir con las obligaciones legales por las se notificarán todas las sospechas de reacciones adversas a través de su centro de farmacovigilancia (www.notificaram.es).

ANEXOS

Anexo 1: Hitos motores de la OMS

Los hitos motores son los siguientes:

- a) Sentarse con asistencia: El niño se sienta recto con la cabeza erguida durante al menos 10 segundos. El niño no utiliza los brazos o las manos para equilibrar el cuerpo o apoyar la posición.
- b) Sentarse de manera independiente: El paciente se sienta con la cabeza erguida durante al menos 10 segundos. El paciente no utiliza los brazos o manos para balancear el cuerpo o sujetarse en esa posición.
- c) Mantenerse en pie con asistencia: El niño se coloca en posición vertical sobre ambos pies, sujetándose con ambas manos a un objeto estable (por ejemplo, un mueble) sin apoyarse en él. El cuerpo no toca el objeto estable y las piernas soportan la mayor parte del peso del cuerpo. El niño se mantiene estable de pie con ayuda durante > 10 segundos.
- d) Mantenerse de pie de manera independiente: El paciente se mantiene sobre los dos pies (no sobre los dedos), con la espalda erguida. Las piernas soportan el peso completo del cuerpo sin contacto con personas u objetos. El paciente se mantiene sólo durante al menos 10 segundos.
- e) Caminar con asistencia: El paciente se mantiene erguido con la espalda recta, dando pasos a los lados o hacia delante sujetándose con una o dos manos en un objeto estable, por ejemplo, un mueble. Una de las piernas se mueve hacia delante mientras la otra soporta el peso del cuerpo. El niño da al menos 5 pasos seguidos.
- f) Caminar de manera independiente: El paciente camina al menos 5 pasos de manera erguida y con la espalda recta. Una pierna se mueve hacia delante mientras la otra soporta el peso del cuerpo. No hay contacto con personas u objetos.

Anexo 2: Parámetros analíticos de referencia

- **Valoración de la función hepática²⁵**: ALT y AST y bilirrubina total
Grados: Leve < 5 LSN (límite superior normal), Moderada (5-10 LSN), Grave > 10 LSN
Valores normales AST: lactante 50-60 UI/l, 1-9 años 15-55 UI/l, 10-19 años 5-45 UI/l
Valores normales ALT: 0-6 días 6-50 UI/l, 1-19 años 5-45 UI/l
Valores normales bilirrubina total: en mg/dl: < 1,2 mg/dl
- **Valoración de la función renal** (Creatinina: según edad en mg/dL), neonatos pretérmino: <1,01; neonatos a término, < 0,82; 2m-1 año < 0,38; 1-3 años < 0,34; 3-5 años < 0,38; 5-7 años: < 0,45; 7-9 años: < 0,52; 9-11 años: < 0,60; 11-13 años: < 0,66; 13-15 años: < 0,73.
- **Valoración de la función hematológica:**
 - Hemoglobina valores N g/dl: 1-3 días 19,5; 7 días 17,5 ; 14 días 16,5; 1 mes 14,0; 2 meses 11,5; 3-12 meses 11,5; 12-24 12,5; 2-3 años 12,6; 4-6 años 12,9; 7-10 años 13,5, 11-14 años en mujer 13,7 y en hombre 14,3; 15-18 años: mujer 13,7, hombre 15,4
 - Trombopenia: valores < 150000/ μ L Leve: 100.000-150.000, Moderada 50.000-99.000; grave < 50.000
 - Leucocitos totales en 10^3 /ml: valores normales: < 24 horas: 9-38; 1-2 s: 5-20,2; 1-3 m: 5-19,5; 3-6 m: 6-17,5; 6m-2 a: 6-17,5; 2-5 años: 5-15,5; 6-7 años: 5-14,5; 8-10 años 4-13,5; > 10 años: 4-13,5
 - Neutrófilos 10^3 /ml: valores normales: <24h 5-28; 1-2 s 1,5-9,5; 1m-2 años: 1-7,5; 2-10 años: 1,5-7,5; > 10 años: 1,5-8,5
- **Valoración de la función cardiaca: Troponina I normal < 0,15 ng/ml**

1. BIBLIOGRAFÍA

- 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 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. doi: 10.1016/j.nmd.2018.01.003.
- ⁹ Butchbach MER (2016) Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front. Mol. Biosci.* 3:7. doi: 10.3389/fmolb.2016.00007
- ¹⁰ Pitarch I, et al. Consenso Delphi de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con atrofia muscular espinal en España (consenso RET-AME). *Neurología.* <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.07.008>
- ¹¹ Dubowitz L, Ricciw D, Mercuri E. The Dubowitz neurological examination of the full-term newborn. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11:52–60.
- ¹² Haataja LI, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr* 1999;135:153–161.
- ¹³ Mercuri et al., *Neuromuscul Disord.* 2018 Feb;28(2):103-115.
- ¹⁴ Zolgensma. Ficha Técnica En https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_es.pdf
- ¹⁵ Zolgensma. Informe Público Europeo (EPAR) En https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ¹⁶ Informe de Posicionamiento Terapéutico de Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma®) en atrofia muscular espinal. 2 de febrero de 2022. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_11-2022-Zolgensma.pdf?x42447\[acceso: 04/03/2022\]](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_11-2022-Zolgensma.pdf?x42447[acceso: 04/03/2022])
- ¹⁷ Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. *Curr Med Res Opin.* 2021 Oct;37(10):1719-1730.
- ¹⁸ Combination Therapy with Nusinersen and Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy Type I. Mirea A, Shelby ES, Axente M, Badina M, Padure L, Leanca M, Dima V, Sporea C. *J Clin Med.* 2021 Nov 26;10(23):5540
- ¹⁹ Weiß C, Ziegler A, Becker LL, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, Flotats-Bastardas M, Stoltenburg C, Hartmann H, Illsinger S, Denecke J, Pechmann A, Müller-Felber W, Vill K, Blaschek A, Smitka M, van der Stam L, Weiss K, Winter B, Goldhahn K, Plecko B, Horber V, Bernert G, Husain RA, Rauscher C, Trollmann R, Garbade SF, Hahn A, von der Hagen M, Kaindl AM. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 Jan;6(1):17-27
- ²⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04851873?term=OAV101&draw=2&rank=1>
- ²¹ S. Matesanz et al., "Clinical course in a patient with spinal muscular atrophy type 0 treated with nusinersen and onasemnogene abeparvovec.," *J Child Neurol*, vol. 35, no. 11, pp. 717-723, 2020.
- ²² Mikos B, et al., "Onasemnogene Abeparvovec Therapy Following Nusinersen Treatment in Eight Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1," *J. Neurol. Neurosurg.*, vol. 16, no. 3, 2021
- ²³ Chand D. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *Journal of Hepatology* 2020 vol. - j 1–7

²⁴ Day JW, Mendell JR, Mercuri E, Finkel RS, Strauss KA, Kleyn A, Tauscher-Wisniewski S, Tukov FF, Reyna SP, Chand DH. Clinical Trial and Postmarketing Safety of Onasemnogene Apeparvovec Therapy. *Drug Saf.* 2021 Oct;44(10):1109-1119. doi: 10.1007/s40264-021-01107-6. Epub 2021 Aug 12. Erratum in: *Drug Saf.* 2021 Dec 23;; PMID: 34383289; PMCID: PMC8473343.

²⁵ Maldonado J. Valoración de la Función Hepática. En: Argüelles F, García-Novo MD, Pavón P, Román E, Silva G, Soja A, editores. *Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica y Asociación Española de Pediatría. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica.* Madrid: Ergon; 2010. P. 265-75