

# Onasemnogén abeparvovec en atrofia muscular espinal

▼ZOLGENSMA® (Novartis)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de Panorama Actual del Medicamento. Email: cfmoriano@redfarma.org

## Resumen

**Onasemnogén abeparvovec (OA)** es una novedosa terapia génica que consiste en un vector recombinante no replicativo basado en un adenovirus serotipo 9 (AAV9), con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y transducir las motoneuronas. El vector contiene el ADN complementario del gen *SMN1* humano y favorece su expresión en las células transducidas, esto es, proporciona una fuente alternativa de la expresión de la proteína SMN en las motoneuronas, a partir de lo cual se espera que aumente su supervivencia y funcionalidad. Por abordar la causa de esta enfermedad monogénica, el **medicamento**, designado como **huérfano**, ha recibido la autorización condicional para el tratamiento por vía intravenosa en dosis única de pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o bien que tengan una mutación bialélica en el gen *SMN1* y hasta 3 copias del gen *SMN2*.

Su aprobación se ha sustentado en los resultados de tres ensayos de fase 3, abiertos y de un solo brazo. El fármaco ha demostrado un beneficio terapéutico claramente significativo en pacientes sintomáticos y con 2 copias de *SMN2* tratados antes de los 6 meses de edad, en quienes aumenta de forma notable (hasta el 91%) la supervivencia sin necesidad de ventilación mecánica a los 14 meses (cuando solo un cuarto de los pacientes no tratados sobrevive sin ventilación) y facilita el logro de hitos motores que nunca se lograrían sin tratamiento, como la capacidad de sentarse sin ayuda durante 30 s tras 18 meses (64%), de gatear o de caminar de forma independiente. Esa mejoría clínica es visible habitualmente desde el mes siguiente a la administración y las evidencias –aún limitadas– apuntan a que se sostiene más allá de los 5 años. Además, parece más pronunciada en bebés presintomáticos de < 6 semanas de edad y con 2 o 3 copias del gen *SMN2*, en quienes también se vio mejoría de la supervivencia

Fernández Moriano C. Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®) en atrofia muscular espinal. Panorama Actual Med. 2022; 46(450): 54-62

libre de eventos y logos motores reseñables, lo que refuerza la importancia crítica de la intervención temprana en pacientes con AME. Desde el punto de vista de la seguridad, se trata de un fármaco relativamente bien tolerado. Sin aspectos de inmunogenicidad clínicamente relevantes, las reacciones adversas al tratamiento más frecuentes (> 5%) son la elevación de enzimas hepáticas (24%, transitorias y manejables con corticoterapia) y los vómitos (8%); la hepatotoxicidad es otro signo a tener en cuenta, especialmente si los pacientes tienen insuficiencia hepática preexistente.

No se dispone de comparaciones directas entre OA y el oligonucleótido antisentido nusinersén (la única opción específicamente aprobada frente a AME), pero todo apunta a que, si se hiciera una comparación indirecta, los resultados de eficacia favorecerían a la primera, la cual presenta, además, un mejor perfil de seguridad y aporta la gran ventaja de tratarse de una única dosis intravenosa frente a las administraciones repetidas por punción lumbar con nusinersén. Así pues, es indudable el beneficio clínico que el nuevo medicamento aporta en niños nacidos con AME tipo 1: aunque no pueda confirmarse la curación, transforma muy notablemente la evolución de una enfermedad rara para la que, hasta hace poco, el tratamiento era exclusivamente sintomático (cirugía ortopédica, fisioterapia y soporte nutricional y respiratorio). Se trata del primer medicamento de terapia génica en el campo de las enfermedades neuromusculares y representa una innovación disruptiva por inaugurar una vía terapéutica que supone un cambio de paradigma (el primero en dirigirse a su causa monogénica, la ausencia del gen *SMN1*). Es previsible que se posicione en primera línea, siendo recomendable su administración lo antes posible tras el diagnóstico clínico o genético. Los estudios en marcha permitirán en un futuro caracterizar en mayor detalle su perfil beneficio-riesgo, así como la posible extrapolación de resultados a la AME tipo 2.

# Aspectos fisiopatológicos

Se entiende por **atrofia muscular** cualquier proceso patológico que implica el desgaste o pérdida del tejido muscular. El origen del problema puede ser físico o neurológico. La atrofia por desuso ocurre en la mayoría de las personas, especialmente en aquellas con trabajos sedentarios o que padecen afecciones que limitan el movimiento. Este tipo de atrofia se puede contrarrestar con el ejercicio físico adecuado. Sin embargo, el tipo más grave de atrofia muscular es la neurógena, que ocurre cuando hay una lesión o enfermedad de un nervio que controla el movimiento de un músculo o grupo muscular. Este tipo de atrofia muscular tiende a evolucionar más rápidamente que la atrofia por desgaste o por desuso funcional.

Las atrofias musculares espinales proximales son un grupo de trastornos musculares caracterizados por una debilidad muscular progresiva resultado de una degeneración y pérdida de las neuronas motoras inferiores en la médula espinal y en los núcleos del tronco encefálico; en concreto, la **atrofia muscular espinal** (AME) implica la degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula, lo cual provoca la falta de transmisión del impulso nervioso y de estímulo al músculo inervado, con la consiguiente debilidad y atrofia progresiva de los músculos voluntarios, de predominio proximal y de un amplio espectro de gravedad.

Se trata de una enfermedad hereditaria, de carácter autosómico recesivo, de aparición en la infancia temprana, y con una incidencia global de aproximadamente 10 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos, con igual afectación en los dos sexos, lo que le otorga la condición de **enfermedad rara**. Las distintas formas de AME constituyen la segunda causa de enfermedad neuromuscular más común tras la distrofia muscular de Duchenne y la causa de muerte de origen hereditaria más

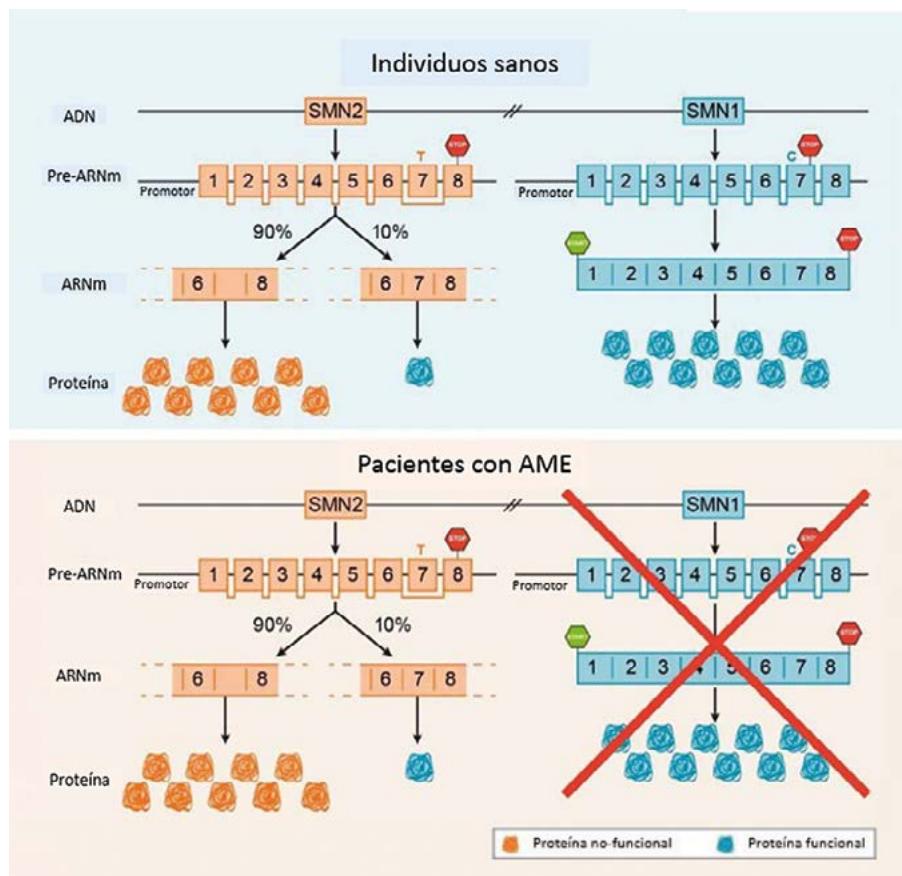
común por enfermedades infantiles (EMA, 2020). Se ha estimado una frecuencia de portadores entre 1/40 a 1/60, de modo que algunos autores apuntan que, en España, entre 300 y 400 familias cuentan con algún miembro afectado.

Desde el punto de vista de la fisiopatología, la AME es resultado de la reducción de los niveles de la **proteína SMN** (*survival motor neuron 1*) o de supervivencia de la neurona motora-1. La falta de proteína SMN causa disfunción y, en última instancia, muerte de las neuronas motoras. Con esa característica común de degeneración neuronal, el término AME engloba a un grupo diverso de trastornos genéticos, entre los que la forma más común es resultado de mutaciones bialélicas en el gen de supervivencia de la neurona motora<sup>1</sup> (SMN1). Cerca del 98% de los casos están provocados por la herencia de esas mutaciones en SMN1, mientras

que el restante 2% de los casos están causados por mutaciones *de novo* (no heredadas). Las mutaciones consisten mayoritariamente (> 95%) en delecciones –pérdida de uno o varios nucleótidos de la secuencia del gen– homocigóticas del exón 7 o de los exones 7 y 8 en el **gen SMN1**, localizado en el cromosoma 5 (5q12.2-q13.3), responsable de la codificación de la proteína SMN fisiológica (**Figura 1**).

Cabe recordar que el gen SMN1 se encuentra en una región duplicada e invertida del cromosoma que incluye una copia casi idéntica al gen SMN1, llamado **SMN2** (5q13.2). Ambos genes codifican proteínas con idéntica secuencia de aminoácidos, aunque el gen SMN2 difiere del SMN1 en 11 nucleótidos. Una de estas diferencias de nucleótidos, la que supone la sustitución de citosina por timina, se produce en posición 840 del exón 7 del gen SMN2, y da lugar a un patrón de empalme

**Figura 1.** Base genética de la atrofia muscular espinal. Adaptada de (EMA, 2017b).



alternativo que favorece la omisión de dicho exón. El 80-90% de las transcripciones producidas a partir del gen SMN2 carecen de exón 7, lo que da como resultado un producto proteico truncado que es defectuoso e inestable, la proteína SMN $\Delta$ 7, que es una proteína incompleta y parcialmente funcional (en un 10-40% de la función normal según los distintos tejidos). Solo una pequeña proporción (10-15%) de los tránscritos del gen SMN2 es una proteína SMN de longitud completa y plenamente funcional.

Los individuos con AME carecen de un gen SMN1 normalmente funcional, y dependen del gen SMN2: se presupone que el aumento de la cantidad de transcripción de longitud completa a partir del gen SMN2 (no de la versión truncada) da como resultado un aumento en la proteína SMN fisiológica en pacientes con AME. En este sentido, los seres humanos tienen un número variable de copias (de 0 a 8) del gen SMN2. Este número, por lo indicado anteriormente, es considerado como un importante factor predictor de la gravedad de la enfermedad AME, de modo que los pacientes con más copias generalmente tienen una forma menos grave.

Se han definido 5 tipos en función de la edad de aparición y de la gravedad de las manifestaciones. Todos ellos se caracterizan por debilidad muscular y atrofia de gravedad variable, que afectan principalmente a los miembros inferiores y a los músculos respiratorios. La debilidad es casi siempre simétrica y progresiva, pudiendo darse retracciones musculares, escoliosis y contracturas articulares; el estreñimiento y el reflujo gastroesofágico son también frecuentes.

**El tipo 0 o AME prenatal** es un tipo raro en el que los bebés nacen con signos clínicos de enfermedad, como graves contracturas articulares y compromiso respiratorio que, a menudo, conduce a la necesidad de ventilación mecánica al momento o poco después del nacimiento. Estos pacientes generalmente tienen 1 copia

del gen SMN2. Muchos de los pacientes mueren o requieren ventilación permanente dentro de las semanas después del nacimiento.

El **tipo 1** (AME1 - enfermedad de Werdnig-Hoffmann) o forma infantil es la forma más grave y representa el 45-60% de casos, manifestándose por lo general durante los primeros 6 meses de vida. Los pacientes suelen tener 2 copias (ocasionalmente, 3) del gen SMN2. Los niños presentan debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada. No suele haber alteraciones de carácter sensitivo, pero la debilidad es muy marcada y algunos pacientes no llegan a sostener la cabeza y nunca consiguen la sedestación, es decir, la capacidad para mantenerse erguido por medios propios al estar sentado. Suelen fallecer antes de cumplir 2 años en más del 80% de los casos. El tipo 1 se subdivide en 1A, 1B y 1C en función del tiempo (o momento) de aparición de los síntomas; la forma más grave (tipo 1A, que suelen identificarse con el tipo 0), puede manifestarse con graves alteraciones articulares, cardiopatía y trastornos vasculares que conducen a la muerte al cabo de pocas semanas. También se han descrito alteraciones en órganos vitales como el corazón, hígado, páncreas e intestino, e incluso deficiencias metabólicas que llevan a estados de hiper o hipoglucemia.

Aproximadamente otro 30% de los pacientes están afectados por el **tipo 2** (AME2 - enfermedad de Dubowitz) o forma intermedia, en la que los síntomas aparecen entre los 6 y los 24 meses, y más del 80% de estos pacientes tienen 3 o 4 copias del gen SMN2. Los niños consiguen la sedestación pasiva, pero no llegan a caminar. Las complicaciones respiratorias y la escoliosis son los problemas más importantes y su expectativa de vida es variable, aunque dos terceras partes de ellos llegan a alcanzar la edad de 25 años.

Por su parte, el 10-20% de los casos corresponden al **tipo 3** (AME3v- enfermedad de Kugelberg-Welander) o forma juvenil, en los que los síntomas suelen manifestarse a partir de los 24 meses.

Los pacientes llegan a caminar y en general alcanzan la edad adulta. La gran mayoría de los pacientes presentan 3 o 4 copias del gen SMN2. Aquellos que manifiestan antes de los 3 años la enfermedad (tipo 3a) pierden posteriormente la capacidad de mantenerse de pie (bipedestación) y caminar (deambulación), mientras que los casos de presentación más tardía (tipo 3b) pueden mantener la deambulación por más tiempo, incluso décadas. En este y los tipos anteriores, cuando sobreviene la muerte, puede ser debida a una insuficiencia respiratoria y a las infecciones.

Finalmente, la forma más benigna de presentación de la enfermedad, pero menos frecuente (< 5% de los casos), es el **tipo 4** (AME<sub>4</sub>), que corresponde a la forma adulta, la cual aparece en la segunda o tercera década de la vida. Estos pacientes tienen capacidad de caminar sin ayuda y, en líneas generales, presentan una afectación clínica menos grave que las tres formas antes descritas. Suelen tener 4 o más copias del gen SMN2.

Con respecto al **abordaje terapéutico**, es preciso subrayar que las opciones de tratamiento específico son muy limitadas. Hasta hace muy poco no se disponía de ningún tratamiento causal, sino que el manejo de los pacientes, con un enfoque multidisciplinario y dirigido a aumentar la calidad de vida, se limitaba meramente a combatir los síntomas y aportar el mejor cuidado de soporte y paliativo posible, a base fundamentalmente de terapias respiratorias y ocupacionales y fisioterapia. También puede llegar a ser necesaria la ventilación no invasiva y gastrostomía, pudiéndose necesitar un soporte nutricional; en caso de infección pulmonar se requiere terapia antibiótica, mientras que la escoliosis y las manifestaciones articulares pueden requerir una corrección quirúrgica, junto al posible uso de silla de ruedas o de un corsé o faja lumbar como soporte. Con este tipo de terapias, el pronóstico dependía en gran medida de la gravedad de la enfermedad, generalmente asociada a la edad de

aparición: las formas de aparición temprana suelen tener un pronóstico peor, mientras que la esperanza de vida puede ser normal en las formas de aparición tardía (Cuéllar, 2018).

En 2017, se incorporó en Europa la primera terapia etiológica: **nusinersén** (Spinraza®, aprobado como medicamento huérfano). Se trata de un oligonucleótido antisentido que, tras su administración repetida por vía intratecal, se ha mostrado capaz de incrementar la producción de la proteína SMN funcional, cuya deficiencia está relacionada con el origen de la AME 5q, indicación para la cual recibió autorización como medicamento huérfano, es decir, se puede usar frente a los tipos 1-4 de AME. El fármaco aumenta la proporción de inclusión del exón 7 en los transcritos

del ARNm del gen SMN2 al unirse a un sitio ISS-N1 (silenciador del proceso de corte y empalme intrónico) localizado en el intrón 7 del precursor del pre-ARNm del SMN2. Al unirse, desplaza a los factores de corte y empalme, produciendo la retención del exón 7 en el ARNm del SMN2 y, por consiguiente, cuando se produce el ARNm definitivo, se puede traducir en su proteína SMN funcional de longitud completa, lo que se relaciona con la eficacia terapéutica. Aunque con numerosas limitaciones, no cabe duda de que se trató de un medicamento auténticamente innovador, por ser el primero que actuaba sobre el fundamento genético de la AME 5q (primer tratamiento etiológico frente a una enfermedad rara que carecía de ello), abriendo una puerta a la esperanza para los pacientes y sus familiares.

No obstante, el hecho de que los resultados no fueran espectaculares y de que emergieran riesgos de seguridad asociados a las administraciones intratecales repetidas ponen de manifiesto la necesidad de disponer de alternativas terapéuticas y el hecho de que la AME 5q sigue representando una necesidad médica no cubierta. Si bien ya está disponible un screening neonatal específico para la detección de AME 5q, la técnica no se ha implementado en la práctica clínica habitual en Europa. Antes de la aprobación del medicamento aquí evaluado, la AME suponía una carga importante para el sistema sanitario, con estimaciones de costes acumulados por cada niño afectado comprendidos entre 2,5 y 4 millones de euros solo durante los primeros 10 años de vida.

## Acción y mecanismo

Onasemnogén abeparvovec es una novedosa terapia génica que consiste en un vector recombinante no replicativo basado en un adenovirus serotipo 9 (AAV9), que contiene el ADN complementario<sup>1</sup> del gen SMN humano y favorece su expresión en las células transducidas, esto es, proporciona una fuente alternativa de síntesis de la proteína SMN en las motoneuronas. El medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento por vía intravenosa en dosis única (que debe ajustarse según el peso) de pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en

el gen SMN<sub>1</sub> y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o bien que tengan una mutación bialélica en el gen SMN<sub>1</sub> y hasta 3 copias del gen SMN2.

Al introducir una copia estable y funcional del gen SMN<sub>1</sub> en el núcleo celular (sin incorporarse en el genoma), proporciona una fuente alternativa de expresión de la proteína SMN en las células transducidas (terapia de aumento génico), de lo cual se espera que aumente su supervivencia y funcionalidad; así, el fármaco permite abordar la causa de esta enfermedad monogénica. Sin capacidad replicativa, el vector utiliza la cápside del AAV9, del cual se

ha demostrado que tiene capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y transducir las motoneuronas. El gen SMN<sub>1</sub> incluido en onasemnogén abeparvovec está diseñado para introducirse en las células diana como molécula bicatenaria autocomplementaria y residir como un episoma de ADN en el núcleo de las células transducidas; gracias a la presencia del promotor se espera que se exprese en forma estable por un periodo prolongado en las células posmitóticas. La prueba del mecanismo de acción está respaldada por estudios pre-clínicos y datos de biodistribución en humanos (EMA, 2020; AEMPS, 2021).

<sup>1</sup> El ADN complementario (ADNc) es una molécula de ADN en la que una de sus hebras constituye una secuencia específica totalmente complementaria al ARNm a partir del cual se sintetiza, y es una estrategia común para la clonación de genes, ya que, dada la naturaleza de su síntesis, carece de intrones.

## Aspectos moleculares

El nuevo fármaco está constituido por un vector viral que ha sido producido en células embrionarias de riñón humano mediante la tecnología del ADN recombinante a partir de modificaciones en un virus adenoasociado de origen natural (AAV9), del cual no se conoce que provoque enfermedad en humanos. En el vector, el genoma salvaje del AAV9 se reemplaza por un cassette de expresión del transgén terapéutico, pero se mantienen las regiones cortas del ADN que contienen las repeticiones terminales invertidas (ITR), requeridas para la expresión del gen terapéutico *in vivo*. La cápside se compone de 60 proteínas virales de los tipos VP1, VP2 y VP3 (en una

proporción de aproximadamente 1:1:10) que se producen por un proceso de empalme –*splicing*– alternativo, de modo que las proteínas VP2 y VP3 son dos formas truncadas de VP1, todas ellas con secuencias C-terminales comunes. Los pesos moleculares estimados de VP1, VP2 y VP3 son 81,4, 66,3 y 59,8 kDa, respectivamente.

El producto resultante contiene el ADNc del gen SMN humano bajo el control de un híbrido formado por una secuencia promotora constitutiva de citomegalovirus (CMV)/β-actina de pollo, que potenciará la expresión continua y sostenida de la proteína SMN. Una de las dos ITR del vector

se ha modificado para promover la hibridación intramolecular, formando así un transgén de doble cadena listo para la transcripción. El tamaño total del genoma vectorial es de ~4,6 Kb.

El medicamento final se presenta en viales de distintos volúmenes como concentrado para solución estéril que contiene, una vez disuelto,  $2 \times 10^{13}$  genomas vectoriales (vg) por mililitro. La solución resultante con concentraciones entre 3,4 y  $7,3 \times 10^{13}$  vg/ml es clara o ligeramente opaca, incolora o escasamente blanquecina.

## Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas de onasemnogén abeparvovec en su indicación y dosis autorizada –inyección intravenosa única de una dosis nominal de  $1,1 \times 10^{14}$  genomas vectoriales– han sido adecuadamente contrastadas en tres ensayos de fase 3, con diseño abierto, multicéntricos, de un solo brazo (no controlados) y de pequeño tamaño (comprendible dado el carácter de enfermedad rara de la indicación), que han incluido pacientes con AME tipo 1 tanto sintomáticos como pre-sintomáticos.

El primero de ellos, el **estudio STRIVE** (CL-303), desarrollado en 12 centros de EE.UU., enroló a 22 pacientes con diagnóstico de AME tipo 1 y 2 copias del gen SMN2 que no necesitaban ventilación no invasiva y podían alimentarse exclusivamente por vía oral antes de la inclusión; en el momento del tra-

tamiento la media de edad era de 3,7 meses (rango 0,5-5,9 meses de edad) y tenían una puntuación basal promedio de 32,0 puntos en el test de trastornos neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia (CHOP INTEND<sup>2</sup>), una escala validada para la evaluación de los trastornos motores en pacientes con AME (Glanzman et al., 2010).

De todos ellos, 21 pacientes sobrevivieron sin ventilación permanente –supervivencia libre de eventos– hasta más allá de los 10,5 meses de edad, y 20 de ellos hasta al menos los 14 y 18 meses de edad. Solo 3 pacientes no completaron el estudio (2 por acontecimientos de muerte o ventilación permanente), lo que resultó en una supervivencia sin eventos –variable co-primaria de eficacia– del 90,9% ( $IC_{95\%}$  79,7-100) a los 14 meses de edad (vs. 26% en cohortes históricas no tra-

tadas;  $p < 0,0001$ ). Para los 14 pacientes (64%) que alcanzaron el hito motor de sedestación independiente –o capacidad de sentarse sin ayuda– por un mínimo de 30 segundos (variable co-primaria de eficacia), la mediana de edad al momento de lograrlo por primera vez fue de 12,5 meses; 13 pacientes (59%) seguían cumpliéndolo en la visita de 18 meses, una cifra muy destacable si se considera que, en base a la historia natural de la enfermedad, no se esperaría que ninguno de los pacientes incluidos pudiera alcanzar la capacidad de sentarse sin apoyo ( $p < 0,0001$ ). También destaca la meta de control de la cabeza, que fue cumplida por el 85% de los pacientes (17/22) en una mediana de 6,8 meses.

Otros resultados reseñables del estudio fueron los siguientes: 1 paciente (4,5%) pudo caminar con ayuda a los

2 La escala CHOP-INTEND (del inglés, *The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*) ha demostrado ser una prueba confiable, fácil de administrar y bien tolerada. Consta de 16 ítems que evalúan la movilidad espontánea e inducida, categorizando la respuesta motora 0 a 4: 0- sin respuesta, 1- respuesta mínima, 2- respuesta parcial, 3- respuesta casi completa y 4- respuesta completa. Así, la puntuación máxima correspondiente a la mejor funcionalidad motora sería de 64 puntos, reduciéndose conforme peor es la funcionalidad hasta 0 puntos, que se correspondería con la ausencia de capacidad motora.

13 meses de edad, 6 pacientes (27%) lograron el control de la cabeza antes de la visita final del estudio a los 18 meses de edad (mediana de edad hasta el logro de 6,8 meses) y solo 3 pacientes (14%) no lograron ningún hito motor. Además, si bien no se correlacionaron claramente con hitos motores, se vieron mejoras notables en la funcionalidad según la medición del test CHOP-INTEND: 21 pacientes (96%) alcanzaron una puntuación de  $\geq 40$  puntos, 14 (64%) de ellos con una puntuación de  $\geq 50$  puntos, y 5 (23%) de ellos con  $\geq 60$  puntos. Según la historia natural de la AME tipo 1, los pacientes casi nunca alcanzan una puntuación CHOP-INTEND de  $\geq 40$  (Day et al., 2021).

Por su parte, el estudio multinacional **STRIVE-EU** (CL-302), realizado en 9 centros de 4 países europeos, reclutó 33 pacientes menores de 6 meses (media de edad de 4,1 meses, rango 1,8–6) con diagnóstico de AME tipo 1 y 1 o 2 copias del gen SMN2, entre quienes la proporción de los que precisaban soporte respiratorio ( $n= 9$ ) era del 27%, igual que la de los que requerían soporte nutricional; su puntuación basal promedio en la escala CHOP-INTEND era de 27,9 puntos. Es decir, la población incluida reflejaba a un paciente con mayor deterioro motor que la incluida en el estudio STRIVE.

Los resultados durante el periodo de seguimiento –día 7 tras la infusión y hasta 18 meses de edad– en los 32 pacientes que conformaron la población por intención de tratar o ITT (1 no se incluyó por salirse del rango de edad) revelan que 14 pacientes (43,8%) alcanzaron el objetivo primario de sentarse sin ayuda durante al menos 10 segundos en cualquier de las visitas, con una edad media de 15,9 meses en el momento de lograrlo por primera vez; 31 sobrevivieron sin ventilación permanente hasta al menos los 14 meses de edad (97% vs. 26% en una cohorte

de historia natural;  $p < 0,0001$ ) y 23 pacientes (77%, mediana de edad de 8,0 meses) lograron el control de la cabeza (de los 30 que no lo conseguían en situación basal). De manera destacable, un paciente (3%) alcanzó todos los hitos motores investigados: gatear, ponerse de pie con ayuda, ponerse de pie solo, caminar con ayuda y caminar solo a la edad de 18 meses. Las puntuaciones de CHOP también crecieron de manera generalizada en la población ITT: 24 paciente (73%) alcanzaron al menos 40 puntos, 14 (42%) al menos los 50 puntos y 3 pacientes (9%) superaron los 57 puntos (Mercuri et al., 2021).

Por último, se deben resaltar los resultados del ensayo multinacional y multicéntrico de fase 3 **SPRINT** (CL-304), aún en marcha, que ha justificado el uso de la terapia génica en pacientes sin manifestaciones clínicas. Los resultados preliminares –a fecha de 11 de junio de 2020– incluyen a pacientes neonatos presintomáticos de hasta 6 semanas de edad con 2 (cohorte 1,  $N= 14$ ) o 3 copias del gen SMN2 (cohorte 2,  $N= 15$ ). Se ha divulgado lo siguiente (AEMPS, 2021):

- En la cohorte 1, todos los pacientes (de entre 8,8 y 18,8 meses de edad) estaban vivos y sin ventilación permanente tras un promedio de 15 meses en el estudio; 11 pacientes lograron sedestación independiente por un mínimo de 30 s, con 10 de ellos (91%) habiéndolo conseguido antes de los 9,2 meses de edad (el percentil 99º para este hito). Además, 4 pacientes alcanzaron la meta de caminar solos (29%) y 13 pacientes (93%) obtuvieron puntuaciones CHOP-INTEND  $> 57$  puntos.
- De forma similar, los 15 pacientes de la cohorte 2 (de entre 3,3 y 21,1 meses de edad) estaban vivos y sin ventilación permanente tras un promedio de 14,5 meses en el estudio; 13 de los

pacientes (87%) pudieron sentarse sin apoyo durante  $\geq 30$  s, 4 pacientes (27%) lograron estar de pie solos sin apoyo por un mínimo de 3 s, y 6 pacientes (40%) caminaron al menos 5 pasos de forma independiente. En esta cohorte, el seguimiento de los pacientes es aún breve como para comparar su desarrollo clínico con la historia natural de la enfermedad, que en pacientes con 3 copias de SMN2 tiene una presentación clínica heterogénea, no siendo posible sacar conclusiones definitivas sobre el beneficio en esta subpoblación.

Los resultados previamente comentados se ven respaldados por los del estudio de fase 1 **START (CL-101)**, en el que se administró el fármaco experimental a 12 pacientes de 0,9 a 7,9 meses de edad con AME tipo 1 sintomática y 1-2 copias del gen SMN2. Sus resultados revelan que, a los 24 meses desde la administración, todos los pacientes están libres de ventilación permanente (vs. < 8% en la historia natural de la enfermedad), 10 de los 12 pacientes eran capaces de sentarse sin apoyo durante al menos 10 s (9 de ellos durante  $\geq 30$  s) y 2 pacientes podían estar de pie y caminar sin asistencia. El 83% de los pacientes siguen en seguimiento a largo plazo y todos han mantenido los objetivos logrados por un periodo de casi 6 años tras la administración, o bien han logrado nuevos objetivos<sup>3</sup>, como sentarse con apoyo, estar de pie con asistencia y caminar solos.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, los datos disponibles de 99 pacientes que recibieron la dosis intravenosa recomendada en 5 estudios clínicos abiertos sugieren que el perfil toxicológico de onasemnogén abeparvovec es muy aceptable si se considera la evolución de la enfermedad en ausencia de tratamiento. La práctica totalidad de los que recibieron el fármaco experimentaron algún evento

<sup>3</sup> De los que han alcanzado nuevos objetivos con el largo plazo, 4 de 10 pacientes recibieron tratamiento concomitante con nusinersén en algún punto durante el estudio, por lo que en ellos el mantenimiento de la eficacia no puede atribuirse exclusivamente a la terapia génica.

adverso (graves en ≈87%), destacando por su frecuencia entre los severos la bronquiolitis, la neumonía y el distrés respiratorio, relacionados con la propia progresión de la AME; cabe destacar que ninguno de los pacientes tratados requirió traqueotomía o ventilación invasiva prolongada (a diferencia de lo que ocurre en ausencia de tratamiento). La tasa de los eventos adversos graves posiblemente relacionados con el tratamiento fue menor (18-27%).

Así, las reacciones adversas reportadas con más frecuencia (> 5%) fueron: aumento reversible –con corticoterapia– de los niveles sanguíneos de enzimas las enzimas hepáticas<sup>4</sup> alanina-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa (24,2%; los

pacientes fueron asintomáticos), hepatotoxicidad<sup>5</sup> (9,1%), vómitos (8,1%) y pirexia (5,1%). Con menor frecuencia se han detectado casos autolimitados de trombocitopenia (4%) y de elevación de troponina cardiaca (3%), que no se consideran clínicamente relevantes. En cuanto a la esperable inmunogenicidad, se observaron aumentos medios con respecto al inicio en la concentración de anticuerpos anti-AAV9 en todos los pacientes, pero no se ha establecido ninguna relación entre esos niveles y la eficacia o seguridad del tratamiento. Los hallazgos del seguimiento a largo plazo de pacientes incluidos en el estudio START respaldan el favorable perfil de seguridad del fármaco a largo plazo (Mendel et al., 2021): con una media de tiempo transcurrido desde la

infusión de 5,2 años y una mediana de edad de los pacientes 39 meses, se ha reportado una tasa del 62% (n= 8) de eventos adversos graves (EAG), ninguno de los cuales ha resultado en la discontinuación del estudio o muerte; los EAG más frecuentes fueron: fallo respiratorio (31%), neumonía (31%), deshidratación (23%), distrés respiratorio (15%) y bronquiolitis (15%).

## Aspectos innovadores

Onasemnogén abeparvovec (OA) es una novedosa terapia génica que consiste en un vector recombinante no replicativo basado en un adenovirus serotipo 9 (AAV9), con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y transducir las motoneuronas. El vector contiene el ADN complementario del gen SMN1 humano y favorece su expresión en las células transducidas, esto es, proporciona una fuente alternativa de la expresión de la proteína SMN en las motoneuronas, a partir de lo cual se espera que aumente su supervivencia y funcionalidad. Por abordar la causa de esta enfermedad monogénica, el **medicamento**, designado como **huérfano**, ha sido aprobado para el tratamiento por vía intravenosa en dosis única –ajustable según el peso– de pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o bien que tengan una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.

Su autorización condicional se sustentó fundamentalmente en los resultados del estudio pivotal STRIVE (CL-303), complementado con los de los ensayos STRIVE-EU (CL-302) y SPRINT (CL-304), también de fase 3, abiertos y de un solo brazo, que han incluido en su mayoría bebés con diagnóstico clínico de AME tipo 1 y 2 copias del gen SMN2, con una mediana de edad próxima a los 4 meses y moderadamente sintomáticos (no requerían ventilación para respirar y podían alimentarse por vía oral antes de la inclusión). El fármaco ha probado su eficacia para prolongar hasta el 91% la supervivencia sin necesidad de ventilación permanente a los 14 meses de edad, frente al 26% estimado en cohortes de pacientes no tratados e historia natural de la enfermedad. Además, permite que aproximadamente 2 de cada 3 pacientes (64%) alcance el hito motor de sentarse sin ayuda (apoyo) durante un mínimo de 30 s; esta capacidad se mantiene al menos hasta

los 18 meses, lo cual destaca notablemente al recordar que, sin tratamiento, no se esperaría que ninguno de los pacientes incluidos pudiera alcanzarla ( $p < 0,0001$ ). Los resultados en otros logros motores, como el control de la cabeza (≈80%) o las altas puntuaciones en la escala de funcionalidad CHOP-INTEND (> 40 puntos para una amplia mayoría), refrendan los obtenidos en las variables co-primarias.

Cabe destacar los resultados –del estudio SPRINT– incluso mejores alcanzados por los pacientes con AME tipo 1 y 3 copias del gen SMN2 (cuya presentación clínica es más heterogénea), que evidencian supervivencia sin ventilación permanente a los 14 meses (100%), y altas tasas de capacidad de sentarse sin apoyo durante 30 s (87%) o de caminar al menos 5 pasos de forma independiente (40%). Dado que estos bebés eran presintomáticos y más jóvenes (< 6 semanas), se requiere un mayor seguimiento y no es posible aún sacar

<sup>4</sup> El Se ha postulado que los eventos adversos relacionados con la administración del fármaco podrían ser a priori atribuidas a la respuesta inmunitaria frente a la cápside viral.

<sup>5</sup> En el ámbito poscomercialización se ha notificado la aparición de signos y síntomas de fallo hepático agudo en niños (p. ej. ictericia, coagulopatía, encefalopatía) en los 2 primeros meses postinfusión. Los niños se recuperaron con cambios en el régimen de corticosteroides.

conclusiones definitivas sobre el beneficio a largo plazo en esta subpoblación, que se abordará con los resultados de los estudios en marcha. No obstante, los datos –todavía escasos– sobre el seguimiento a largo plazo del fase 1 START, con pacientes sintomáticos y 1-2 copias del gen SMN2, hacen pensar que el beneficio confirmado a los 2 años posadministración, cuando todos los pacientes estaban libres de ventilación permanente (vs. < 8% en las cohortes de historia natural de AME), se mantiene hasta más allá de los 6 años.

En términos de seguridad, a pesar de que todos los pacientes tratados reportan algún evento adverso tras la administración, la nueva terapia génica parece bien tolerada, especialmente si se consideran las complicaciones de la evolución de la AME en ausencia de tratamiento. Sin haberse establecido una inmunogenicidad clínicamente relevante, el perfil toxicológico del fármaco, consistente a largo plazo (> 5 años), se caracteriza por la aparición relativamente frecuente de aumento –asintomático y transitorio– de los niveles de enzimas hepáticas (24%), hepatotoxicidad (9%) y vómitos (8%). La incidencia de eventos graves posiblemente relacionados con el tratamiento no alcanza a un tercio de los pacientes.

Una de las principales limitaciones de la evidencia disponible es que el fármaco no ha sido estudiado en pacientes con mutación bialélica del gen SMN1 y una sola copia de SMN2. De igual modo, se podría criticar que no se incluyó como comparador directo un brazo de pacientes tratados con nusinersén, la única terapia específicamente aprobada frente a AME, pero la EMA lo consideró aceptable ya que, cuando se inició el desarrollo clínico de OA, el

anterior no estaba aún autorizado en Europa. Nusinersén fue comparado frente a placebo en un estudio doble ciego de fase 3, en el que se aleatorizaron 121 pacientes de < 6 meses de edad con mutación bialélica de SMN1 y 2 copias de SMN2: redujo notablemente la incidencia de eventos de mortalidad o ventilación permanente durante el periodo de seguimiento (34% vs. 49% en el grupo control), así como de mortalidad global (15% vs. 32%), y aumentó la proporción de respondedores según la puntuación de la escala CHOP-INTEND (71% vs. 3%) y la consecución de hitos motores. Todo apunta a que, si se hiciera una comparación indirecta de los resultados de eficacia en AME tipo 1, ésta sería favorable para onasemnogén abeparvovec. Dicho nuevo fármaco, además de un mejor perfil de seguridad (frente a los riesgos de toxicidad renal o alteraciones de la coagulación de nusinersén), aporta la ventaja principal de tratarse de una única administración intravenosa, frente a las administraciones por punción lumbar repetidas (cada 4 meses) en el tratamiento con nusinersén, que provocan problemas como escoliosis o contracturas conducentes a necesidad de cirugía.

En vista de todo lo anterior, resulta indudable el beneficio clínico –en términos de aumento de supervivencia y mejora de la funcionalidad motora– que aporta en niños nacidos con AME tipo 1 este novedoso fármaco y, aunque no pueda confirmarse como una opción curativa (los seguimientos son aún cortos), transforma muy notablemente la evolución de una enfermedad para la que, hasta hace poco, las opciones de tratamiento eran exclusivamente sintomáticas, como la cirugía ortopédica, fisioterapia y soporte nutricional y respiratorio. Representa

una innovación disruptiva por inaugurar una vía terapéutica de la AME: es el primer medicamento de terapia génica, quizás el más revolucionario en el campo de las enfermedades neuromusculares, y representa un cambio de paradigma por ser el primero en dirigirse a su causa monogénica, esto es, la ausencia del gen SMN1.

Es previsible su posicionamiento en primera línea por delante de nusinersén, siendo recomendable la administración lo antes posibles tras el diagnóstico –bien clínico de AME o bien hallazgo genético de mutación bialélica de SMN1–, de modo que serán los pacientes presintomáticos quienes más se puedan beneficiar del tratamiento (pues el inicio de la degeneración de motoneuronas precede a la aparición de síntomas). La EMA apunta a que puede asumirse una extrapolación de los resultados de eficacia a los pacientes con AME tipo 2 (EMA, 2020), si bien su uso en esta población queda supeditada a la divulgación de nuevos resultados y su aprobación. En definitiva, los estudios en marcha permitirán en un futuro caracterizar en mayor detalle la eficacia y seguridad del fármaco, pero se abre ahora una puerta muy prometedora a la introducción de futuras terapias avanzadas que aporten una esperanza de curación de otras patologías neuromusculares. Se espera que el que ha sido considerado como el medicamento más caro de la historia<sup>6</sup> (financiado en España desde diciembre de 2021 a un precio superior a los 2 millones de euros) pueda beneficiar en nuestro país a unos 30 pacientes pediátricos afectados por esta enfermedad rara y reducir la carga de enfermedad y tratamiento para pacientes, familiares y el sistema de salud.

<sup>6</sup> Conviene resumir los resultados de un estudio farmacoeconómico reciente (Malone et al., 2019), en el que los autores investigaron el ratio coste-efectividad incremental de onasemnogén abeparvovec (OA) frente a nusinersén, añadidos al tratamiento de soporte habitual, en una cohorte de niños de < 6 meses diagnosticados de AME tipo 1. Se asumió que los efectos de OA se mantienen el resto de la vida mientras que con nusinersén el efecto solo continúa mientras dura el tratamiento. Los resultados mostraban una supervivencia del 50% a los 35 años con la terapia génica y del 50% a los 3 años con nusinersén. El coste medio por paciente (pauta de tratamiento, administración, consultas médicas, hospitalizaciones, cirugías, etc.) tratado con OA se estimó en 4.214 millones de \$, el cual se asociaba a 37,2 años de vida ganados (AVG) y 19,8 años de vida ajustados por calidad (AVAC). Por su parte, el coste medio de nusinersén era de 6.316 millones de \$ y se asociaba a 9,68 AVG y 7,11 AVAC, siendo el resultado de la eficiencia dominante para la terapia génica.

## Valoración

# Onasemnogén abeparvovec

▼Zolgensma® (Novartis)

**Grupo Terapéutico (ATC):** M09AX09. Otros fármacos para desórdenes del sistema musculoesquelético.

**Indicaciones autorizadas:** Tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o de pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.

### INNOVACIÓN IMPORTANTE (\*\*\*)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

## Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Nusinersén	Spinraza	Biogen	2018

## Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Zolgensma® (onasemnogén abeparvovec). 2021.

Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201443001/FT\\_1201443001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201443001/FT_1201443001.pdf).

Cuéllar Rodríguez S. Nusinersén (Spinraza®) en atrofia muscular espinal 5q. Panorama Actual Med. 2018; 42(412): 317-21.

Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO,

Darras BT et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021; 20(4): 284-93. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6.

European Medicines Agency (EMA). Public assessment report -

Spinraza. EMEA/H/C/004312/0000. 2017b. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf).

European Medicines Agency (EMA). Zolgensma®. European Public Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/200482/2020. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf).

Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord. 2010; 20(3): 155-61. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.11.014.

Hoy SM. Onasemnogene Abeparvovec: First Global Approval. Drugs. 2019; 79(11): 1255-62. DOI: 10.1007/s40265-019-01162-5.

Malone D, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. J Mark Access Health Policy. 2019; 7(1): 1601484. DOI: 10.1080/20016689.2019.1601484.

Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McCollly M, Lowes LP, Alfano LN et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. JAMA Neurol. 2021; 78(7): 834-41. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1272.

Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Brun C et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021; 20(10): 832-41. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9.

# Sevilla

## Capital Mundial de la Farmacia



Save the date  
**18 - 22**  
Sep 2022



En septiembre de 2022 Sevilla acogerá por primera vez y en la misma sede el **80º Congreso Mundial de la Federación Internacional Farmacéutica** y el **22º Congreso Nacional Farmacéutico**.

En el Palacio de Congresos FIBES II:  
**+1.000m<sup>2</sup>** de exposición comercial  
**+100** países  
**5** días para conocer un interesante contenido científico.



SEVILLE 2022  
FIP WORLD CONGRESS  
18 - 22 September

Sevilla  
22 CONGRESO NACIONAL  
FARMACÉUTICO  
20 - 22 SEP 2022  
Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Inscríbete y reserva tu plaza:  
[www.congresonacionalfarmaceutico.com](http://www.congresonacionalfarmaceutico.com)

Accede  
desde aquí

