

Departamento de Registro Farmacéutico

ZOLGENSMA[®] (onasemnogén abeparvovec)
Solución para perfusión intravenosa

Información básica para la prescripción

Versión 2.1

AVISO

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis Gene Therapies ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la ICH E2C.

La CDS de Novartis Gene Therapies contiene toda la información necesaria relativa a las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis Gene Therapies exige que se especifique en todos los países en que se haya registrado el producto.

Fecha de entrada en vigor: 6 de agosto de 2024

N.º de referencia (SLC): 2024-PSB/GLC-1431-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis Gene Therapies
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis Gene Therapies

1 Marca comercial

ZOLGENSMA[®], solución para perfusión 2×10^{13} genomas vectoriales/1mL

2 Descripción y composición

Forma farmacéutica

Zolgensma es una solución para perfusión intravenosa, envasada en viales de un solo uso. Cuando se descongela, es una solución límpida o ligeramente opaca, de incolora y blanca tenue, exenta de partículas visibles.

Sustancia activa

Cada mililitro contiene onasemnogén abeparvovec con una concentración nominal de 2×10^{13} genomas vectoriales (gv). Los viales contienen un volumen extraíble mínimo de 5,5 u 8,3 ml. El número total de viales y la combinación de volúmenes netos en cada envase de producto terminado se adaptan para satisfacer los requisitos de administración de cada paciente en función de su peso.

Excipientes

Trometamina
Cloruro de magnesio
Cloruro de sodio
Poloxámero 188
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Agua para inyectables

3 Indicaciones

Zolgensma es una terapia génica a base de un vector vírico adenoasociado (AAV) indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años aquejados de atrofia muscular espinal (AME) con mutación bialélica en el gen de supervivencia motoneuronal 1 (SMN1).

4 Posología y administración

Solamente un profesional sanitario debe perfundir Zolgensma.

A fin de mejorar la trazabilidad del medicamento biológico, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Después de la perfusión de Zolgensma, se producirá una respuesta inmunitaria a la cápside del vector vírico adenoasociado de serotipo 9 (AAV9), por lo que los pacientes no deben volver a recibir ninguna dosis de Zolgensma.

Zolgensma está destinado para un único tratamiento.

Posología

La dosis recomendada de Zolgensma es de $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg.

El kit de Zolgensma viene en dos tamaños de viales (5,5 u 8,3 ml). Cada vial contiene una concentración nominal de $2,0 \times 10^{13}$ gv/ml. El kit y la dosis adecuados de Zolgensma dependen del peso corporal del paciente (Tabla 4-1).

Tabla 4-1 Posología recomendada en función del peso corporal del paciente

| Intervalo de peso del paciente (kg) | Dosis (gv) | 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 |
| 13,6-14,0 | $1,54 \times 10^{15}$ | 77,0 |
| 14,1-14,5 | $1,60 \times 10^{15}$ | 79,8 |
| 14,6-15,0 | $1,65 \times 10^{15}$ | 82,5 |
| 15,1-15,5 | $1,71 \times 10^{15}$ | 85,3 |
| 15,6-16,0 | $1,76 \times 10^{15}$ | 88,0 |
| 16,1-16,5 | $1,82 \times 10^{15}$ | 90,8 |
| 16,6-17,0 | $1,87 \times 10^{15}$ | 93,5 |
| 17,1-17,5 | $1,93 \times 10^{15}$ | 96,3 |
| 17,6-18,0 | $1,98 \times 10^{15}$ | 99,0 |
| 18,1-18,5 | $2,04 \times 10^{15}$ | 101,8 |
| 18,6-19,0 | $2,09 \times 10^{15}$ | 104,5 |
| 19,1-19,5 | $2,15 \times 10^{15}$ | 107,3 |
| 19,6-20,0 | $2,20 \times 10^{15}$ | 110,0 |

| Intervalo de peso del paciente (kg) | Dosis (gv) | Volumen total de dosis ^a (ml) |
|-------------------------------------|-----------------------|--|
| 20,1-20,5 | $2,26 \times 10^{15}$ | 112,8 |
| 20,6-21,0 | $2,31 \times 10^{15}$ | 115,5 |

^aNOTA: El volumen de dosis se calcula con el límite superior del intervalo de peso del paciente.

Debido al mayor riesgo de respuesta inmunitaria sistémica grave, se recomienda que el estado de salud general (p. ej., estado de hidratación y nutrición, ausencia de infección) de los pacientes sea clínicamente estable antes de la perfusión de Zolgensma. Se debe posponer el tratamiento con Zolgensma en los pacientes con infecciones hasta que la infección se haya resuelto y el paciente esté clínicamente estable. En el momento de la perfusión de Zolgensma, no debe haber signos ni síntomas clínicos evidentes de infección (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Análisis y controles de laboratorio para evaluar la seguridad

Antes de la perfusión de Zolgensma deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio iniciales (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones):

- Ensayo de anticuerpos contra el AAV9 (el análisis puede repetirse si se obtiene un título de anticuerpos anti-AAV9 superior a 1:50)
- Función hepática: alanina-transaminasa (ALT), aspartato-transaminasa (AST), bilirrubina total, albúmina, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial (TTP) e índice internacional normalizado (IIN)
- Creatinina
- Hemograma completo (debe incluir hemoglobina y cifra de plaquetas)

Después de la perfusión de Zolgensma, deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio de forma periódica (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones):

- Función hepática: ALT, AST y bilirrubina total
- Cifra de plaquetas

Tratamiento con corticoesteroides sistémicos antes y después de la perfusión de Zolgensma

Algunos pacientes presentaron aumentos transitorios de las transaminasas hepáticas tras el tratamiento con Zolgensma (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Para controlar un posible aumento de las transaminasas hepáticas, todos los pacientes deben recibir corticoesteroides sistémicos por vía oral antes y después de la administración de Zolgensma (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Tratamiento con corticoesteroides sistémicos antes de la perfusión de Zolgensma

Un día antes de la perfusión de Zolgensma, debe administrarse prednisolona por vía oral en una dosis de 1 mg/kg/d (o una dosis equivalente si se emplea otro corticoesteroide).

Tratamiento continuado con corticoesteroides sistémicos/control de la función hepática tras la perfusión de Zolgensma

- Se debe administrar una dosis diaria de 1 mg/kg/d de prednisolona (o una dosis equivalente si se emplea otro corticoesteroide) durante 30 días después de la perfusión de Zolgensma.
- Al final de los 30 días de tratamiento corticoesteroideo sistémico, debe controlarse el estado del hígado mediante una evaluación clínica y el análisis de las cifras de ALT, AST y bilirrubina total. Debe controlarse la función hepática durante al menos 3 meses tras la perfusión de Zolgensma y en otros momentos según esté indicado clínicamente (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- A los pacientes que presenten un empeoramiento en los resultados de las pruebas de la función hepática o signos o síntomas de enfermedad aguda, se los debe someter a una evaluación clínica de inmediato y vigilar de cerca.
- En pacientes con resultados irrelevantes (exploración clínica normal, concentraciones de bilirrubina total, y ALT y AST inferiores a 2 veces el LSN): Se debe reducir progresivamente la dosis de corticoesteroides en los siguientes 28 días. No se debe suspender de forma abrupta la administración de corticoesteroides sistémicos, sino reducirla gradualmente (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- Si las anomalías de la función hepática persisten, se debe continuar el tratamiento con corticoesteroides sistémicos (dosis equivalente a 1 mg/kg/d de prednisolona por vía oral) hasta que los valores de AST y ALT estén por debajo de dos veces el límite superior de la normalidad y todas las demás evaluaciones regresen a los valores normales; después, debe reducirse gradualmente la dosis de corticoesteroides durante los siguientes 28 días o más si es necesario. No se debe suspender de forma abrupta la administración de corticoesteroides sistémicos, sino reducirla gradualmente (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- Se debe consultar de inmediato a un gastroenterólogo pediátrico o un hepatólogo pediátrico si los pacientes no responden adecuadamente al equivalente de 1 mg/kg/d de prednisolona por vía oral. Si el tratamiento con corticoesteroides orales no se tolera o no es efectivo, se podría considerar la administración intravenosa de corticoesteroides, si está indicado desde el punto de vista clínico (véase al apartado 6 Advertencias y precauciones).

Las variaciones respecto de estas recomendaciones quedan a criterio del médico responsable. Si el médico utiliza otro corticoesteroide en lugar de la prednisolona, deben tenerse en cuenta los mismos aspectos y enfoques, según corresponda, para reducir gradualmente la dosis de corticoesteroide luego de 30 días después de la perfusión de Zolgensma.

Cuando sea factible, debe ajustarse el calendario de vacunación del paciente para permitir la administración concomitante del corticoesteroide antes y después de la perfusión de Zolgensma (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 8 Interacciones).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar Zolgensma en pacientes con disfunción hepática (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Pacientes pediátricos

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar Zolgensma en recién nacidos prematuros (es decir, antes de que cumplan la edad gestacional a término). No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en estos pacientes.

Hay pocos datos acerca del tratamiento en pacientes mayores de 2 años o con un peso superior a 13,5 kg. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en estos pacientes.

Modo de administración

Zolgensma debe administrarse solamente mediante perfusión intravenosa única.

Preparación de Zolgensma

- Zolgensma debe prepararse de manera aséptica.
- Descongele Zolgensma:
 - Kit de XX viales: en el refrigerador (2-8 °C) durante alrededor de 12 horas, o a temperatura ambiente (20-25 °C) durante aproximadamente 4 horas.
 - Kit de XX viales: en el refrigerador (2-8 °C) durante alrededor de 16 horas, o a temperatura ambiente (20-25 °C) durante aproximadamente 6 horas.
 - No use Zolgensma a menos que esté descongelado.
 - Si se descongela en el refrigerador, retire el medicamento del refrigerador el día de la administración.
 - Cuando se descongela, Zolgensma es un líquido límpido o ligeramente opaco, de incoloro a blanco tenue y exenta de partículas visibles. Antes de la perfusión, inspeccione visualmente los viales para cerciorarse de que no haya partículas sólidas ni un cambio de coloración. No use los viales si observa partículas o un cambio de color.
 - NO AGITE EL MEDICAMENTO.
 - Inmediatamente antes de la administración, extraiga el volumen de dosis correspondiente de todos los viales con la jeringa, quite el aire de la jeringa, tápela y llévela al lugar donde se aplicará la perfusión al paciente.
 - Una vez extraída la dosis con la jeringa, debe usarse en un plazo de 8 horas. Deseche la jeringa con el medicamento si no se perfunde dentro del plazo de 8 horas.
 - NO VUELVA A CONGELARLO.

Instrucciones para la perfusión intravenosa

- Coloque un catéter primario en una vena periférica (extremidad superior o inferior).
- Se recomienda insertar un catéter de respaldo.
- Programe la bomba de la jeringa para el cebado con solución salina, o cebe la tubuladura manualmente con solución salina.

- Administre Zolgensma en perfusión lenta de 60 minutos. No lo administre en inyección intravenosa rápida o en embolada.
- Una vez finalizada la perfusión, enjuague la vía con solución salina.
- Selle los viales usados de Zolgensma en una bolsa para residuos con riesgo biológico y deséchela en un recipiente para este tipo de residuos.

5 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

6 **Advertencias y precauciones**

AME avanzada

Puesto que la AME daña de manera progresiva e irreversible las motoneuronas, el beneficio de Zolgensma en pacientes sintomáticos depende del grado de carga de morbimortalidad en el momento del tratamiento: cuanto antes se instaure el tratamiento mayor será el posible beneficio.

La pérdida progresiva de motoneuronas es irreversible. El médico responsable debe tener en cuenta que este beneficio es considerablemente menor en los pacientes con debilidad muscular profunda e insuficiencia respiratoria, los que precisan respiración asistida permanente y los que no pueden tragar.

No se ha establecido la relación beneficio-riesgo de Zolgensma en los pacientes con AME avanzada que siguen con vida gracias a la respiración asistida permanente y que no tienen capacidad de medro.

Hepatotoxicidad

- La administración del vector AAV puede aumentar las cifras de transaminasas, lo cual puede ser grave.
- Tras la administración de Zolgensma, se han producido casos de lesión hepática grave aguda e insuficiencia hepática aguda. Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda con desenlace mortal.
- Los pacientes con disfunción hepática preexistente o infección vírica hepática aguda pueden correr mayor riesgo de presentar lesión hepática grave aguda o insuficiencia hepática aguda.
- En los ensayos clínicos con Zolgensma no se han estudiado pacientes con concentraciones de ALT, AST o bilirrubina total (salvo casos de ictericia neonatal) $>2 \times$ LSN.
- Antes de la perfusión, se debe evaluar la función hepática de todos los pacientes mediante una exploración clínica y análisis de laboratorio (p. ej., AST, ALT, bilirrubina total, albúmina, tiempo de protrombina, TTP e IIN).
- A fin de atenuar el posible aumento de las transaminasas, se debe administrar un corticoesteroide sistémico a todos los pacientes antes y después de la perfusión de Zolgensma (véase el apartado 4 Posología y administración).

- Debe controlarse la función hepática (AST, ALT, bilirrubina total) durante al menos 3 meses después de la perfusión y en otros momentos según esté indicado clínicamente (véase el apartado 4 Posología y administración).
- A los pacientes que presenten un empeoramiento en los resultados de las pruebas de la función hepática o signos o síntomas de enfermedad aguda, se los debe someter a una evaluación clínica de inmediato y vigilar de cerca.
- En caso de sospecha de lesión hepática, se recomienda realizar más pruebas (p. ej., albúmina, tiempo de protrombina, TTP e IIN).
- Se deben analizar con cuidado los riesgos y beneficios del tratamiento con Zolgensma en los pacientes con disfunción hepática preexistente.

La hepatotoxicidad inmunomediada se manifiesta generalmente como elevaciones de las concentraciones de ALT o AST. Con el uso de Zolgensma, se han notificado casos de lesión hepática grave aguda e insuficiencia hepática aguda, incluidos casos mortales. La hepatotoxicidad inmunitaria puede exigir el ajuste del régimen de tratamiento con corticoesteroides, bien prolongando su duración, aumentando la dosis o prolongando la disminución gradual de los corticoesteroides (véanse los apartados 4 Posología y administración y 7 Reacciones adversas).

Antes de la perfusión de Zolgensma, se deben evaluar la AST, la ALT, la bilirrubina total, la albúmina, el tiempo de protrombina, el TTP y el IIN. Se deben controlar semanalmente la AST, la ALT y la bilirrubina total durante el mes siguiente a la perfusión de Zolgensma y durante el período de reducción gradual de los corticoesteroides. Si el paciente está clínicamente estable y sin hallazgos destacables al final del período de reducción gradual de los corticoesteroides, se debe seguir controlando la función hepática cada dos semanas durante otro mes. No debe considerarse la disminución gradual de la dosis de corticoesteroides sistémicos hasta que las cifras de AST y ALT sean inferiores al doble del límite superior de la normalidad ($<2 \times \text{LSN}$) (véase el apartado 4 Posología y administración).

Respuesta inmunitaria sistémica

Debido al mayor riesgo de respuesta inmunitaria sistémica grave, se recomienda que el estado de salud general (p. ej., estado de hidratación y nutrición, ausencia de infección) de los pacientes sea clínicamente estable antes de la perfusión de Zolgensma. Se debe posponer el tratamiento con Zolgensma en los pacientes con infecciones hasta que la infección se haya resuelto y el paciente esté clínicamente estable. En el momento de la perfusión de Zolgensma, no debe haber signos ni síntomas clínicos evidentes de infección (véase el apartado 4 Posología y administración).

Las infecciones, ya sean agudas (p. ej., respiratorias) o crónicas no controladas, podrían aumentar el riesgo de una respuesta inmunitaria sistémica grave, lo que podría dar lugar a una evolución clínica más severa de la infección. Los pacientes con infección quedaron excluidos de los ensayos clínicos de Zolgensma. Se recomienda prestar especial atención a la prevención, la vigilancia y el tratamiento de la infección antes y después de la perfusión de Zolgensma. Se recomienda la profilaxis estacional frente al virus respiratorio sincicial, que debe estar actualizada.

El médico responsable del tratamiento debe tener presente la posibilidad de que aparezca una insuficiencia suprarrenal al prolongar la duración del tratamiento con corticoesteroides o aumentar su dosis.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos con Zolgensma fue necesario confirmar la existencia de títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 antes de la perfusión. No se ha determinado si la perfusión de Zolgensma puede representar un riesgo de respuesta inmunitaria en los pacientes con títulos más altos de anticuerpos anti-AAV9 preexistentes. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en los pacientes con títulos de anticuerpos anti-AAV9 al inicio superiores a 1:50. Los pacientes deben someterse a pruebas para detectar la presencia de anticuerpos anti-AAV9 antes de la perfusión de Zolgensma. El análisis puede repetirse si se obtiene un título de anticuerpos anti-AAV9 superior a 1:50. Después de la perfusión de Zolgensma se producirá una respuesta inmunitaria a la cápside del AAV9.

Trombocitopenia

Por lo general, en las primeras dos semanas después de la perfusión de Zolgensma se observaron reducciones transitorias de las cifras de plaquetas, algunas de las cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

Se debe determinar la cifra de plaquetas antes de la perfusión de Zolgensma y, posteriormente, deben vigilarse estrechamente estos valores para detectar disminuciones significativas en las primeras dos semanas después de la perfusión y de forma periódica a partir de entonces (al menos semanalmente durante el primer mes y cada dos semanas durante el segundo y tercer mes hasta que la cifra de plaquetas regrese a los valores iniciales).

Microangiopatía trombótica

Desde la comercialización del producto, se ha notificado que se producen casos de microangiopatía trombótica (MAT) generalmente en las primeras dos semanas después de la perfusión de Zolgensma (véase el apartado 7 Reacciones adversas). La MAT se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda. En algunos casos, se determinó que la activación simultánea del sistema inmunitario (p. ej., por infecciones o vacunaciones) fue un factor que contribuyó a la manifestación de este trastorno.

Se recomienda prestar atención inmediata a los signos y síntomas de MAT, ya que esta puede tener un desenlace mortal o potencialmente mortal.

La trombocitopenia es una característica fundamental de la MAT, por lo que es necesario vigilar estrechamente la cifra de plaquetas para detectar disminuciones significativas en las primeras dos semanas después de la perfusión y de forma periódica a partir de entonces (véase el subapartado «Trombocitopenia»), así como los signos y síntomas de MAT, tales como hipertensión arterial, aumento de la equimosis, convulsiones o disminución de la diuresis. En caso de que estos signos y síntomas se manifiesten en presencia de trombocitopenia, debe hacerse de inmediato una evaluación diagnóstica adicional ante una posible anemia hemolítica y disfunción renal. Si aparecen signos, síntomas o valores analíticos compatibles con la MAT,

se debe consultar inmediatamente a un hematólogo o nefrólogo pediátrico para tratar la MAT según esté clínicamente indicado.

Cifras elevadas de troponina I

En estudios en animales se presentó toxicidad cardíaca (véase el apartado 13 Datos de toxicidad preclínica). Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones. Se observaron aumentos en las cifras de troponina I cardíaca tras la perfusión de Zolgensma (véase el apartado 7 Reacciones adversas). En los estudios clínicos finalizados no se observaron hallazgos cardíacos clínicos preocupantes tras la administración de Zolgensma. Es necesario considerar la realización de un examen cardíaco según sea necesario.

Riesgo teórico de tumorigenicidad por integración del vector

Existe un riesgo teórico de tumorigenicidad por integración del ADN del vector AAV en el genoma.

Zolgensma está compuesto por un vector vírico adenoasociado de serotipo 9 (AAV9) sin capacidad de replicación cuyo ADN persiste en gran medida en forma episomal. Con el AAV recombinante es posible que se produzcan casos raros de integración aleatoria del vector en el ADN humano. Se desconoce la relevancia clínica de los eventos de integración específicos, pero se reconoce que estos eventos podrían contribuir al riesgo de tumorigenicidad.

Administración de corticoesteroides sistémicos y vacunas elaboradas con microbios vivos

No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos a los pacientes que reciben dosis altas de corticoesteroides (es decir, ≥ 2 semanas de administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente) antes y después de la perfusión de Zolgensma (véase el apartado 8 Interacciones).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Durante la perfusión de Zolgensma, o poco después de esta, se han producido reacciones relacionadas con la perfusión, entre ellas reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Los signos y síntomas pueden incluir, entre otros, erupción, urticaria, vómitos, disnea, síntomas respiratorios y/o alteraciones de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de reacciones relacionadas con la perfusión y proporcionar tratamiento según sea necesario.

7 Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Se evaluó la seguridad de Zolgensma en 99 pacientes que recibieron Zolgensma en la dosis recomendada ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg) de cinco estudios clínicos sin enmascaramiento (CL-101, CL-303, CL-302, CL-304, CL-306). En el momento de la administración, la edad de los pacientes era de entre 0,3 y 7,9 meses (intervalo de pesos: de 3,0 a 8,4 kg).

En esos 99 pacientes, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) tras la administración de Zolgensma fueron aspartato-transaminasa elevada, alanina-transaminasa elevada, transaminasas elevadas, vómitos, trombocitopenia, troponina elevada, γ -glutamilttransferasa elevada y pirexia.

Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos

En la Tabla 7-1 se presentan las reacciones adversas identificadas con el uso de Zolgensma en los pacientes tratados por perfusión intravenosa en la dosis recomendada de los 5 estudios clínicos sin enmascaramiento.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema (SOC) del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica su categoría de frecuencia según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-1 Reacciones adversas tras el tratamiento intravenoso con Zolgensma

| Reacción adversa | Tasa, % (N = 99) | Categoría de frecuencia |
|--|---------------------|-------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | |
| Trombocitopenia ^{a)} | 6,1 | Frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Vómitos | 8,1 | Frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | |
| Pirexia (fiebre) | 5,1 | Frecuente |
| Exploraciones complementarias | | |
| Aspartato-transaminasa elevada | 20,2 | Muy frecuente |
| Alanina-transaminasa elevada | 16,2 | Muy frecuente |
| Transaminasas elevadas ^{b)} | 13,1 | Muy frecuente |
| γ -glutamilttransferasa elevada | 5,1 | Frecuente |
| Troponina elevada ^{c)} | 5,1 | Frecuente |
| ^{a)} Trombocitopenia incluye trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido. ^{b)} Transaminasas elevadas incluye transaminasas elevadas e hipertransaminasemia. ^{c)} Troponina elevada incluye troponina elevada y troponina T elevada. | | |

Reacciones adversas desde la comercialización (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Zolgensma, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia que, por ello, se considera desconocida. Las reacciones adversas se detallan conforme a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7-2 Reacciones adversas desde la comercialización (de frecuencia desconocida)

| |
|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático |
| Microangiopatía trombótica |
| Trastornos hepato biliares |
| Insuficiencia hepática aguda ^{a)} |
| Lesión hepática aguda |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |
| Reacciones relacionadas con la perfusión ^{b)} |
| a) Incluye casos mortales |
| b) Las reacciones relacionadas con la perfusión no están incluidas en una clase específica de órgano, aparato o sistema e incluyen múltiples signos y síntomas que se producen durante y/o poco después de la perfusión. |

Descripción de reacciones adversas de interés

Trastornos hepato biliares

Algunos pacientes han presentado elevaciones de la AST y la ALT sintomáticas (p. ej., vómitos o ictericia) con valores por encima de $20 \times$ LSN, que precisaron la administración de corticoesteroides, en ocasiones durante un tiempo prolongado o a una dosis más alta (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Fuera de los ensayos clínicos, incluido el período desde la comercialización, se han notificado casos de niños que presentaron signos y síntomas de insuficiencia hepática aguda (p. ej., ictericia, coagulopatía o encefalopatía), normalmente en los dos meses posteriores al tratamiento con Zolgensma, a pesar de recibir tratamiento profiláctico con corticoesteroides antes y después de la perfusión. Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda con desenlace mortal.

Trombocitopenia transitoria

Durante los ensayos clínicos, en varios momentos posteriores a la administración se observaron reducciones transitorias en la cifra media de plaquetas con respecto al valor inicial, algunas de las cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia; estas normalmente se resolvieron en el plazo de dos semanas. Las disminuciones en la cifra de plaquetas fueron más notorias durante la primera semana de tratamiento (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Aumento de las cifras de troponina I

Tras la perfusión de Zolgensma se observaron aumentos en las cifras de troponina I cardíaca de hasta $0,2 \mu\text{g/l}$ (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Inmunogenia

La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por distintos factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el momento de obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. En los estudios

clínicos se determinaron los títulos de anticuerpos anti-AAV9 antes y después de la terapia génica (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 12 Estudios clínicos).

En los ensayos clínicos con Zolgensma, todos los pacientes que recibieron este medicamento tenían títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 al inicio. Se registraron aumentos medios con respecto al valor inicial en el título de anticuerpos anti-AAV9 en todos los pacientes, en todos los puntos temporales salvo uno, lo cual refleja una respuesta normal al antígeno vírico exógeno. Algunos pacientes tuvieron títulos de anticuerpos anti-AAV9 que superaron el nivel de cuantificación; sin embargo, la mayoría de estos pacientes no presentaron reacciones adversas potencialmente significativas desde el punto de vista clínico. Por ende, no se ha establecido ninguna relación entre los títulos elevados de anticuerpos anti-AAV9 y las posibles reacciones adversas o los parámetros de eficacia.

En el estudio clínico AVXS-101-CL-101, se analizaron los títulos de anticuerpos anti-AAV9 en 16 pacientes: 13 tuvieron títulos inferiores a 1:50 y se incluyeron en el estudio; tres pacientes tuvieron títulos superiores a 1:50, dos de los cuales se volvieron a analizar tras la suspensión definitiva de la lactancia y tuvieron valores de títulos inferiores a 1:50, por lo que ambas se incluyeron en el estudio. No se dispone de ninguna información sobre si debe limitarse la lactancia en las madres que puedan ser seropositivas para anticuerpos anti-AAV9. Todos los pacientes tuvieron títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 antes del tratamiento con Zolgensma y, posteriormente, presentaron un incremento previsto en los títulos de anticuerpos anti-AAV9 a niveles de por lo menos 1:102 400 y hasta niveles superiores a 1:819 200. Ningún paciente tratado con Zolgensma presentó una respuesta inmunitaria al transgén.

Otras poblaciones especiales

Peso corporal $\geq 8,5$ kg y ≤ 21 kg

La seguridad de Zolgensma se evaluó en un estudio clínico posautorización (COAV101A12306) en 24 pacientes con un peso $\geq 8,5$ kg y ≤ 21 kg (mediana del peso: 15,8 kg). Al momento de la administración, la edad de los pacientes oscilaba entre 1,5 y 9 años. Uno de los 24 pacientes tenía menos de 2 años al momento de la administración (mediana de edad: 4,9 años). Los pacientes tenían de 2 a 4 copias del gen SMN2. Antes del tratamiento con Zolgensma, 21 pacientes suspendieron su tratamiento previo con nusinersén o risdiplam. Los tipos de reacciones adversas observadas fueron coherentes con los observados en los 5 estudios sin enmascaramiento.

Se observaron elevaciones de la AST o la ALT $> 2 \times$ LSN en la mayoría de los pacientes (23/24). Estos pacientes se mantuvieron clínicamente asintomáticos y no se observaron elevaciones de la bilirrubina. Las elevaciones de la AST y la ALT se controlaron con corticoesteroides, por lo general de duración prolongada y/o con una dosis más alta (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

En 20 de 24 pacientes se observaron reducciones transitorias de las cifras de plaquetas, que cumplieron los criterios de trombocitopenia (véase el apartado 7 Reacciones adversas «Trombocitopenia transitoria»).

8 Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones. No se prevé ninguna interacción con medicamentos antivíricos.

No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos, como la triple vírica y la vacuna contra la varicela, a pacientes que reciban una dosis inmunodepresora de corticoesteroides (es decir, ≥ 2 semanas de administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona u otro equivalente), ya que las dosis elevadas de corticoesteroides pueden reducir la respuesta inmunitaria a estas vacunas. Cuando sea factible, debe ajustarse el calendario de vacunación del paciente para permitir la administración concomitante de corticoesteroides antes y después de la perfusión de Zolgensma (véase el apartado 4 Posología y administración). No se excluye la profilaxis estacional frente al virus respiratorio sincicial.

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos sobre el uso de Zolgensma en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios con Zolgensma sobre toxicidad para la función reproductora y el desarrollo en animales.

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se cuenta con información sobre la presencia de Zolgensma en la leche materna, los efectos en los lactantes alimentados con leche materna ni los efectos en la galactogénesis.

10 Sobredosis

No se dispone de datos de estudios clínicos respecto de la sobredosis de Zolgensma. La dosis del medicamento depende específicamente del peso de cada paciente y se administra solo una vez (véase el apartado 4 Posología y administración), por lo que se considera poco probable que se produzca sobredosis. Se recomienda el ajuste de la dosis de prednisolona, la atenta observación clínica y el control de los parámetros de laboratorio (que incluye bioquímica clínica y hematología) de la respuesta inmunitaria sistémica (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Otros fármacos para trastornos del sistema musculoesquelético, código ATC: M09AX09.

Modo de acción

El onasemnogén abeparvovec es una terapia génica diseñada para introducir una copia funcional del gen SMN1 en las células transducidas para abordar la causa fundamental monogénica de la AME. Al proveer una fuente alternativa de expresión de la proteína SMN en las motoneuronas, se espera que fomente la supervivencia y la actividad de las motoneuronas transducidas.

El onasemnogén abeparvovec es un vector vírico adenoasociado recombinante sin capacidad de replicación, que utiliza la cápside del AAV9 para liberar un transgén SMN humano estable y totalmente funcional. La capacidad de la cápside del AAV9 para atravesar la barrera hematoencefálica y transducir motoneuronas ha quedado demostrada. El gen SMN1 presente en el onasemnogén abeparvovec está diseñado para residir como ADN episomal en el núcleo de las células transducidas y se espera que se exprese de manera estable durante un tiempo prolongado en las células posmitóticas. Con el virus adenoasociado recombinante es posible que se produzcan casos raros de integración aleatoria del vector en el ADN humano (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). No se conocen enfermedades causadas por el virus AAV9 en los seres humanos. El transgén se introduce en las células efectoras en forma de molécula bicatenaria autocomplementaria. La expresión del transgén se activa mediante un promotor constitutivo (híbrido formado por el potenciador del citomegalovirus y el promotor del gen de la actina β del pollo), que permite una expresión continua y constante de la proteína SMN. El modo de acción está respaldado por estudios preclínicos y por los datos de biodistribución en seres humanos.

Farmacodinámica

No hay datos farmacodinámicos de importancia clínica sobre onasemnogén abeparvovec.

Farmacocinética

Se llevaron a cabo estudios sobre la excreción del vector de onasemnogén abeparvovec, para evaluar la cantidad de vector que se elimina del organismo a través de la saliva, la orina, las heces y las secreciones nasales.

Onasemnogén abeparvovec era detectable en las muestras de excreción recogidas después de la perfusión. La depuración de onasemnogén abeparvovec tiene lugar, principalmente, a través de las heces, y la mayor parte se depura en un plazo de 30 días después de haber administrado la dosis.

La biodistribución se evaluó en dos pacientes que fallecieron a los 5,7 meses y 1,7 meses, respectivamente, después de la perfusión de onasemnogén abeparvovec en la dosis de $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg. En ambos casos, las cifras máximas de ADN vectorial se observaron en el hígado. También se detectó ADN vectorial en el bazo, el corazón, el páncreas, los ganglios linfáticos inguinales, la musculatura esquelética, los nervios periféricos, los riñones, los pulmones, los intestinos, las gónadas, la médula espinal, el encéfalo y el timo. La inmunotinción de la proteína SMN evidenció su expresión generalizada en las motoneuronas medulares, las neuronas y neuroglíocitos encefálicos, y en el corazón, el hígado, la musculatura esquelética y otros tejidos examinados.

12 Estudios clínicos

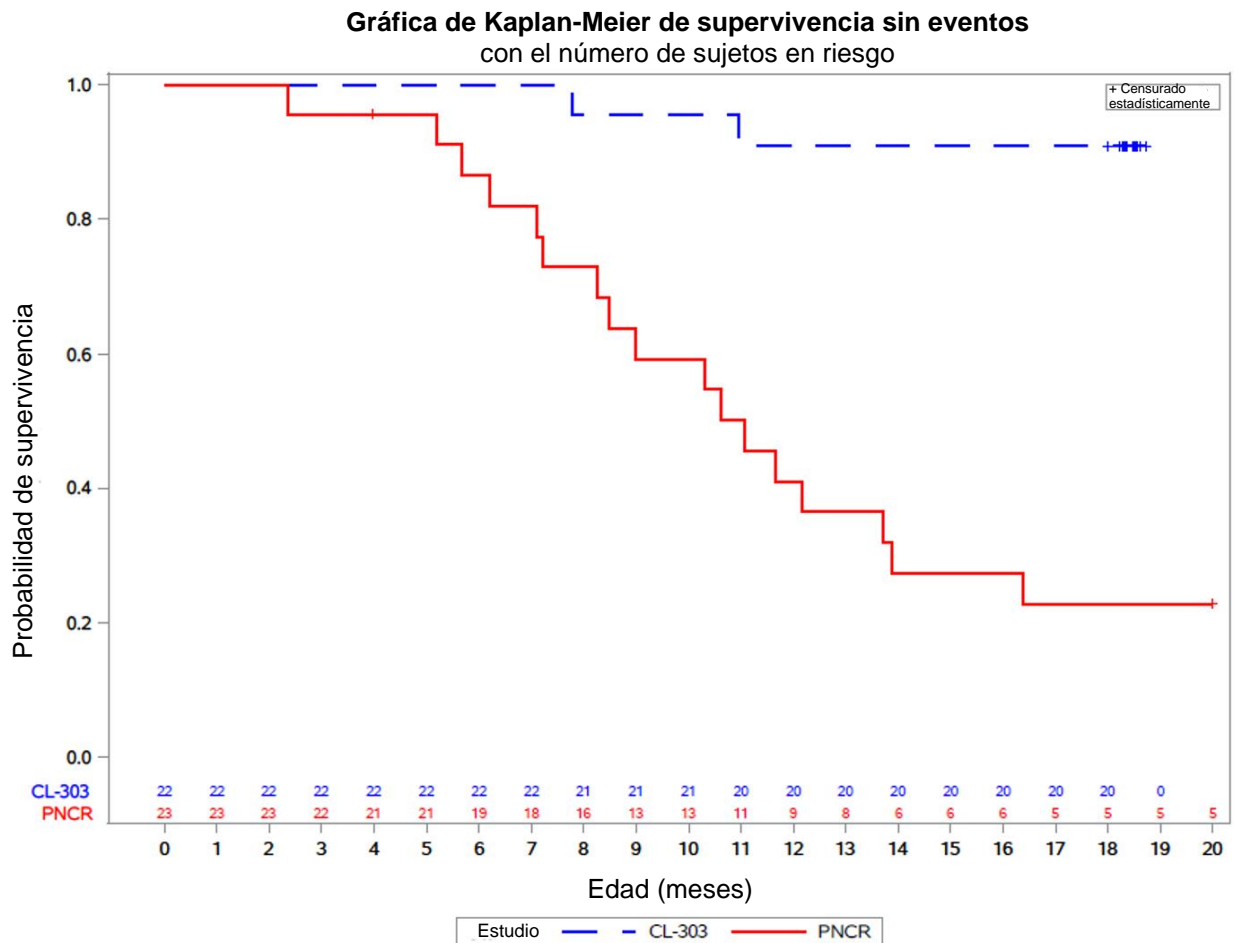
La eficacia de Zolgensma en pacientes pediátricos con AME y mutaciones bialélicas en el gen *SMN1* se evaluó en cinco ensayos clínicos sin enmascaramiento y de un solo grupo.

Estudio AVXS-101-CL-303 de fase III en pacientes con AME

El estudio AVXS-101-CL-303 (en adelante, estudio CL-303) es un estudio ya finalizado de fase III, sin enmascaramiento y de un solo grupo, en el que Zolgensma se administró solo una vez por vía intravenosa en la dosis terapéutica ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg). Participaron 22 pacientes con AME de inicio en la lactancia y dos copias de *SMN2*. Antes del tratamiento con Zolgensma, ninguno de los 22 pacientes precisó apoyo con ventilación mecánica no invasiva (VNI), y todos podían alimentarse por vía oral exclusivamente (es decir, no precisaban alimentación no oral). La puntuación media en la prueba infantil de trastornos neuromusculares del hospital de niños de Filadelfia (CHOP-INTEND) al inicio era de 32,0 (intervalo de 18 a 52). La edad media de los 22 pacientes en el momento del tratamiento era de 3,7 meses (intervalo de 0,5 a 5,9 meses).

De los 22 pacientes inscritos, 21 sobrevivieron sin respiración asistida permanente (es decir, hubo supervivencia sin eventos) hasta al menos los 10,5 meses de edad, 20 pacientes sobrevivieron hasta al menos los 14 meses de edad (criterio coprincipal de valoración de la eficacia) y 20 sobrevivieron sin eventos hasta los 18 meses de edad. Tres pacientes no completaron el estudio, dos de los cuales presentaron un evento (muerte o respiración asistida permanente), lo que supone un 90,9% (IC del 95%: 79,7%; 100,0%) de supervivencia sin eventos (con vida sin necesidad de respiración asistida permanente) a los 14 meses de edad (Figura 12-1).

Figura 12-1 Tiempo (meses) hasta el fallecimiento o el uso de respiración asistida permanente en el estudio CL-303



PNCR = Red de investigación clínica neuromuscular pediátrica, cohorte de evolución natural

En los 14 pacientes del estudio CL-303 que lograron el hito de sedestación autónoma durante al menos 30 segundos en cualquier visita durante el estudio, la mediana de edad cuando el hito se demostró por primera vez fue de 12,6 meses (intervalo de 9,2 a 18,6 meses). Trece pacientes (59,1%) confirmaron el hito de sedestación autónoma durante al menos 30 segundos en la visita del mes 18 (criterio coprincipal de valoración; $p < 0,0001$). Un paciente logró el hito de sedestación autónoma durante 30 segundos a los 16 meses de edad, pero este hito no se confirmó en la visita del mes 18. Los hitos de desarrollo confirmados por vídeo en los pacientes del estudio CL-303 se resumen en la Tabla 12-1.

Tabla 12-1 Mediana de tiempo hasta el logro de hitos motores confirmados por vídeo en el estudio CL-303

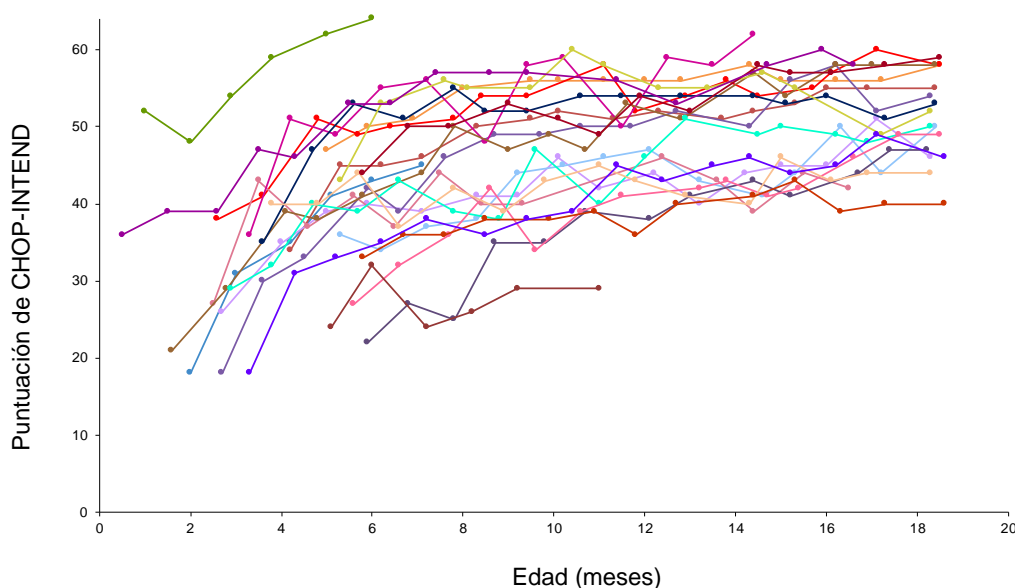
| Hito confirmado por vídeo | Número de pacientes que lograron el hito <i>n/N (%)</i> | Mediana de edad al lograr el hito (meses) | Intervalo de confianza del 95% |
|---|--|--|--------------------------------|
| Control cefálico | 17/20* (85,0) | 6,8 | (4,77; 7,57) |
| Voltearse de lado | 13/22 (59,1) | 11,5 | (7,77; 14,53) |
| Sentarse sin ayuda durante 30 segundos | 14/22 (63,6) | 12,5 | (10,17; 15,20) |
| Sentarse sin ayuda durante al menos 10 segundos | 14/22 (63,6) | 13,9 | (11,00; 16,17) |

* Dos pacientes presentaron control cefálico en la evaluación clínica al inicio.

Un paciente (4,5%) también podía andar con ayuda a los 12,9 meses. Teniendo en cuenta la evolución natural de la enfermedad, no cabría esperar que los pacientes que reúnan los criterios de selección adquiriesen la capacidad de sentarse sin ayuda, y se esperaría que solo alrededor del 25% de estos pacientes sobreviva (es decir, sigan con vida sin necesidad de respiración asistida permanente) después de los 14 meses de edad. Además, 18 de los 22 pacientes no precisaban respiración asistida a los 18 meses de edad.

También se observaron mejoras en la función motora, según se determinó mediante la prueba CHOP-INTEND; véase la Figura 12-2. Hubo 21 pacientes (95,5%) que lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacientes (63,6%) que lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 50 y 9 pacientes (40,9%) que lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 58 . Los pacientes con AME de tipo 1 no tratada casi nunca logran una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 .

Figura 12-2 Puntuaciones de CHOP-INTEND de la función motora en el estudio CL-303 (N = 22)



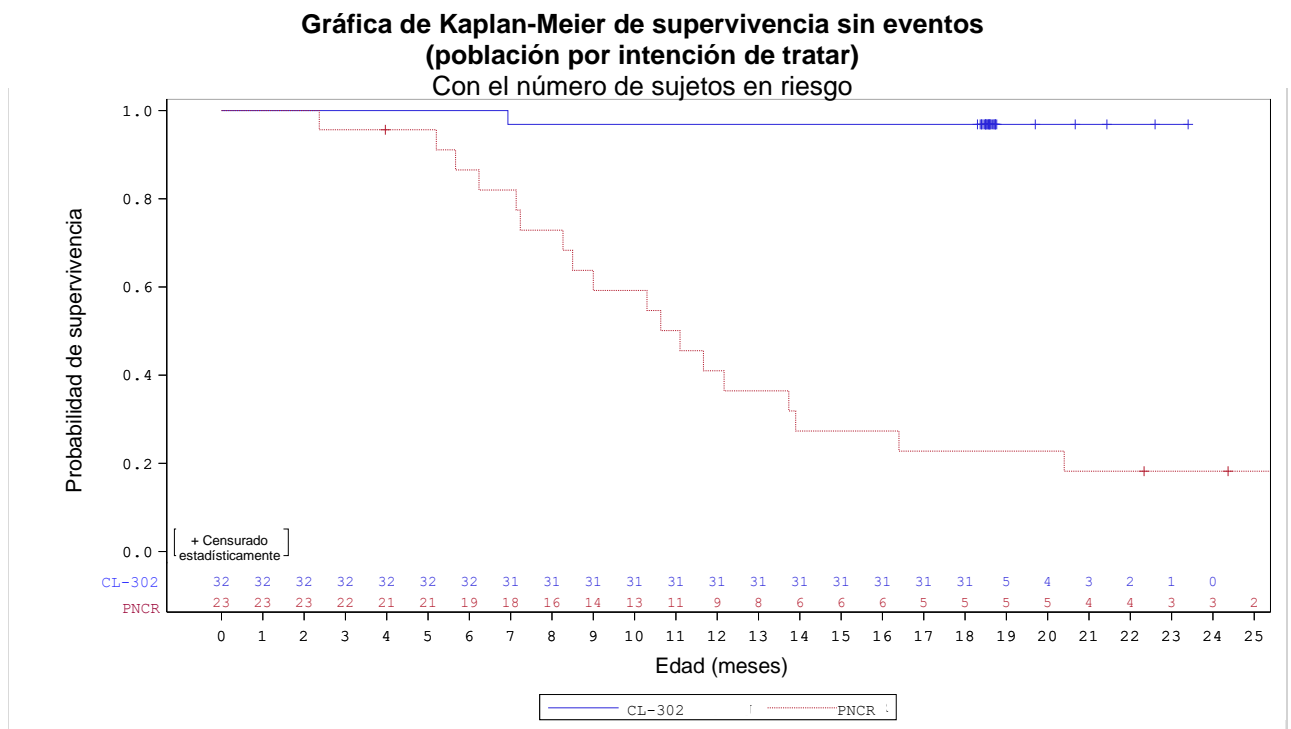
Estudio AVXS-101-CL-302 de fase III en pacientes con AME

El estudio AVXS-101-CL-302 (en adelante, estudio CL-302) es un estudio ya finalizado de fase III, sin enmascaramiento y de un solo grupo, en el que Zolgensma se administró solo una vez por vía intravenosa en la dosis terapéutica ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg). Participaron 33 pacientes con AME de inicio en la lactancia y dos copias de *SMN2*. Antes del tratamiento con Zolgensma, 9 pacientes (27,3%) habían recibido ventilación asistida y 9 pacientes (27,3%) habían recibido apoyo nutricional. La puntuación media de CHOP-INTEND de los 33 pacientes al inicio fue de 27,9 (intervalo de 14 a 55). La edad media de los 33 pacientes en el momento del tratamiento era de 4,1 meses (intervalo de 1,8 a 6,0 meses).

De los 33 pacientes inscritos (población de eficacia [completadores]), uno (3%) recibió la dosis fuera del intervalo etario especificado en el protocolo y, por lo tanto, no se incluyó en la población de análisis por intención de tratar (IDT). De los 32 pacientes de la población IDT, uno (3%) falleció durante el estudio debido a la progresión de la enfermedad.

De los 32 pacientes de la población IDT, 14 (43,8%) lograron el hito de sedestación sin ayuda durante al menos 10 segundos en cualquier visita, incluida la del mes 18 (criterio de eficacia principal). La mediana de edad cuando se logró este hito por primera vez era de 15,9 meses (intervalo: 7,7 a 18,6 meses). Treinta y un pacientes (96,9%) de la población IDT sobrevivieron sin respiración asistida permanente (es decir, hubo supervivencia sin eventos) hasta ≥ 14 meses de edad (criterio de eficacia secundario; véase la Figura 12-3).

Figura 12-3 Tiempo (meses) hasta el fallecimiento o el uso de respiración asistida permanente en el estudio CL-302



PNCR = Red de investigación clínica neuromuscular pediátrica, cohorte de evolución natural

En la Tabla 12-2 se resumen los hitos adicionales del desarrollo confirmados por vídeo en los pacientes de la población de eficacia (completadores) del estudio CL-302 en cualquier visita hasta la visita del mes 18 (inclusive).

Tabla 12-2 Mediana de tiempo hasta el logro de hitos motores confirmados por vídeo en el estudio CL-302 (población de eficacia [completadores])

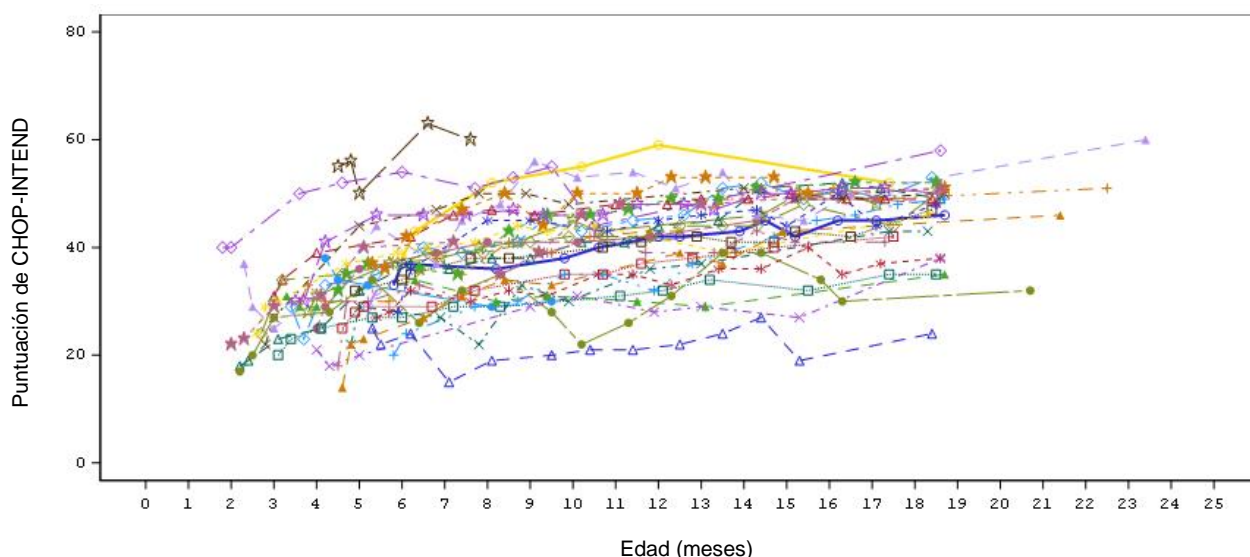
| Hito confirmado por vídeo | Número de pacientes que lograron el hito <i>n/N (%)</i> | Mediana de edad al lograr el hito (meses) | Intervalo de confianza del 95% |
|---|--|--|--------------------------------|
| Control cefálico | 23/30* (76,7) | 8,0 | (5,8; 9,2) |
| Voltearse de lado | 19/33 (57,6) | 15,3 | (12,5; 17,4) |
| Sentarse sin ayuda durante al menos 30 segundos | 16/33 (48,5) | 14,3 | (8,3; 18,3) |

* Tres pacientes presentaron control cefálico en la evaluación clínica al inicio.

Un paciente (3%) logró los hitos motores de gatear, ponerse de pie con ayuda, permanecer de pie solo, caminar con ayuda y caminar solo a la edad de 18 meses.

De los 33 pacientes inscritos, 24 (72,7%) lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 (42,4%) lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 50 y 3 (9,1%) lograron una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 58 (véase la Figura 12-4). Los pacientes con AME de tipo 1 no tratada casi nunca logran una puntuación de CHOP-INTEND ≥ 40 .

Figura 12-4 Puntuaciones de la función motora de CHOP-INTEND en el estudio CL-302 (población de eficacia [completadores]; N = 33)*

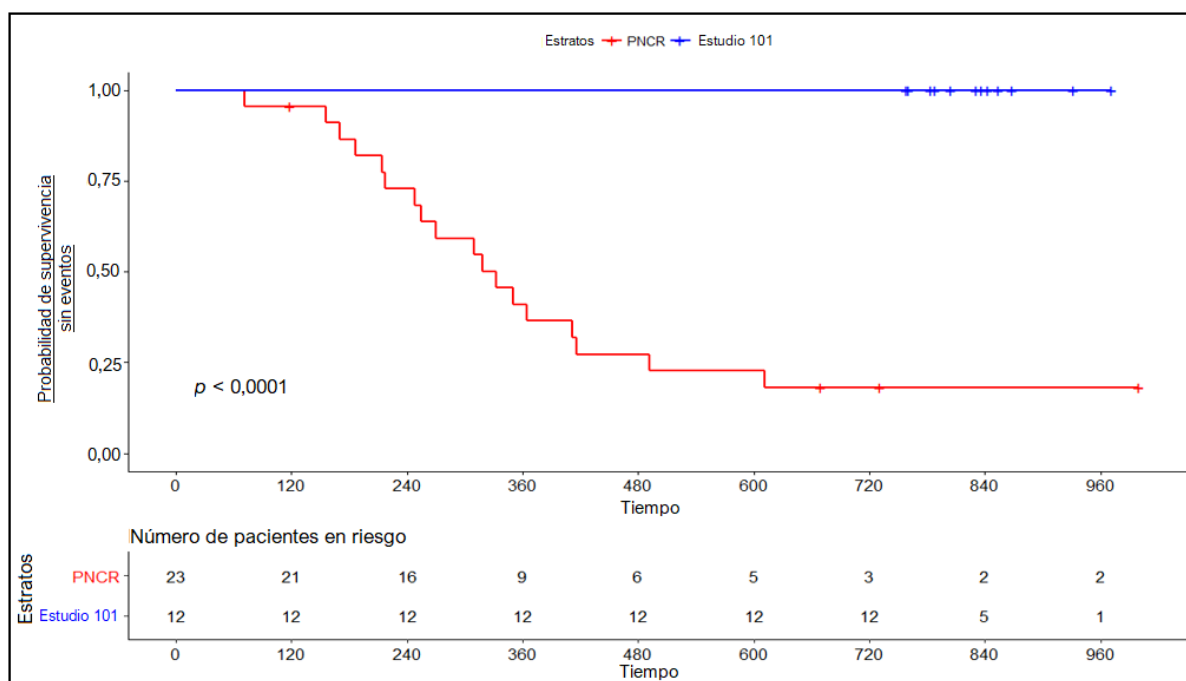


*Nota: La puntuación total calculada informáticamente para un paciente (---▲---) en el mes 7 (puntuación total = 3) se considera inválida. No se puntuaron todos los ítems y la puntuación total debería haberse establecido en Ausente (es decir, no calculada).

Estudio AVXS-101-CL-101 de fase I en pacientes con AME

Los resultados observados en el estudio CL-303 están respaldados por el estudio AVXS-101-CL-101 finalizado (ensayo de fase I en pacientes con AME de tipo 1; en adelante estudio CL-101), en el que se administró Zolgensma como perfusión intravenosa única a 12 pacientes que pesaban entre 3,6 y 8,4 kg (0,9-7,9 meses de edad). A los 14 meses de edad, ninguno de los pacientes tratados presentaba eventos, es decir que seguían vivos sin necesidad de respiración asistida permanente, en comparación con el 25% en la cohorte de evolución natural de la enfermedad. Al final del estudio (24 meses después de la administración), ninguno de los pacientes tratados presentaba eventos, en comparación con menos del 8% en la cohorte de evolución natural; véase la Figura 12-5.

Figura 12-5 Tiempo (días) hasta el fallecimiento o el uso de respiración asistida permanente en el estudio CL-101



PNCR = Red de investigación clínica neuromuscular pediátrica, cohorte de evolución natural.

A los 24 meses de seguimiento después de la administración de la dosis, 10 de los 12 pacientes podían sentarse sin ayuda durante ≥ 10 segundos, 9 pacientes podían sentarse sin ayuda durante ≥ 30 segundos y 2 pacientes podían ponerse de pie y andar sin ayuda. Diez de los 12 pacientes del estudio CL-101 continúan en seguimiento en un estudio a largo plazo (durante un máximo de 6,6 años desde la administración) y los diez estaban vivos y sin respiración asistida el 23 de mayo de 2021. Todos los pacientes habían conservado los hitos previamente conseguidos o habían logrado nuevos hitos, como sentarse con ayuda, ponerse de pie con ayuda y caminar sin ayuda. Cinco de los 10 pacientes no recibían tratamiento concomitante con nusinersén o risdiplam durante el estudio a largo plazo. Por tanto, el mantenimiento de la eficacia y la consecución de hitos en los otros cinco pacientes no se pueden atribuir a Zolgensma en exclusiva. El hito de ponerse en pie con ayuda fue logrado de nuevas por dos pacientes que no

habían recibido nusinersén ni risdiplam en ningún momento antes de la consecución de este hito.

Estudio AVXS-101-CL-304 de fase III en pacientes con AME presintomáticos

El estudio CL-304 es un ensayo clínico ya concluido de fase III, internacional, multicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo, en el que se administró una dosis única de Zolgensma por vía intravenosa en pacientes recién nacidos presintomáticos de hasta 6 semanas de edad, que se prevé que presenten AME con dos (cohorte 1, $n = 14$) o tres (cohorte 2, $n = 15$) copias del gen de supervivencia motoneuronal 2 (SMN2).

Cohorte 1

Se hizo un seguimiento de los 14 pacientes tratados con 2 copias de SMN2 hasta los 18 meses de edad. Todos los pacientes sobrevivieron sin eventos hasta ≥ 14 meses de edad sin respiración asistida.

Los 14 pacientes lograron sentarse sin ayuda durante al menos 30 segundos en alguna visita hasta los 18 meses de edad (criterio principal de valoración de la eficacia), a edades comprendidas entre los 5,7 y los 11,8 meses; 11 de estos 14 pacientes lograron sentarse sin ayuda a los 279 días de edad o antes, el percentil 99 para el desarrollo de este hito. Nueve pacientes lograron el hito de caminar sin ayuda (64,3%). Los 14 pacientes lograron una puntuación CHOP-INTEND ≥ 58 en alguna visita hasta la visita de los 18 meses de edad. Ningún paciente precisó ventilación asistida ni apoyo nutricional durante el estudio.

Cohorte 2

Se hizo un seguimiento de los 15 pacientes tratados con 3 copias de SMN2 hasta los 24 meses de edad. Todos los pacientes sobrevivieron sin eventos hasta los 24 meses de edad sin respiración asistida.

Los 15 pacientes lograron ponerse de pie sin ayuda durante al menos 3 segundos (criterio principal de valoración de la eficacia) a edades comprendidas entre los 9,5 y los 18,3 meses; 14 de estos 15 pacientes lograron ponerse de pie sin ayuda a los 514 días de edad o antes, el percentil 99 para el desarrollo de este hito. Catorce pacientes (93,3%) pudieron caminar al menos cinco pasos de manera autónoma. Los 15 pacientes lograron una puntuación ≥ 4 en las pruebas secundarias de las áreas motoras gruesa y fina de Bayley-III que estaba dentro de 2 desviaciones estándar de la media para la edad en alguna visita entre el inicio y los 24 meses de edad. Ningún paciente precisó ventilación asistida ni apoyo nutricional durante el estudio.

Estudio OAV101A12306 de fase III en pacientes con AME y un peso entre $\geq 8,5$ kg y ≤ 21 kg

El estudio OAV101A12306 es un estudio ya finalizado de fase III, multicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo, en el que se administró una dosis única de Zolgensma por vía intravenosa en la dosis terapéutica ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg) en 24 pacientes pediátricos con AME y un peso entre $\geq 8,5$ kg y ≤ 21 kg (mediana del peso: 15,8 kg). Al momento de la administración, la edad de los pacientes oscilaba entre 1,5 y 9 años. Uno de los 24 pacientes tenía menos de 2 años al momento de la administración (mediana de edad: 4,9 años). Los pacientes tenían de 2 a 4 copias del gen SMN2. Antes del tratamiento con Zolgensma, 21 pacientes suspendieron su tratamiento previo con nusinersén o risdiplam.

En la semana 52, la variación media con respecto al inicio de la puntuación total en la escala de valoración funcional de Hammersmith ampliada (HFMSE) fue de 3,7 (18/24 pacientes), lo que es clínicamente significativo según los datos de evolución natural de la AME. El aumento medio de la puntuación total del módulo revisado de las extremidades superiores (Revised Upper Limb Module, RULM) fue de 2,0 (17/24 pacientes) en la semana 52.

13 Datos sobre toxicidad preclínica

Tras la administración intravenosa en ratones recién nacidos, el vector y el transgén se distribuyeron ampliamente, con la máxima expresión observada en general en el corazón, el hígado, los pulmones y el músculo esquelético y con una expresión considerable en el encéfalo y la médula espinal. Los estudios pivotaes de toxicología en ratones, de 3 meses de duración, señalaron que los principales órganos en los que se observaba toxicidad eran el corazón y el hígado. Las observaciones relacionadas con el onasemnogén abeparvovec en los ventrículos del corazón incluían inflamación, edema y fibrosis relacionados con la dosis. En las aurículas cardíacas se observó inflamación, trombosis, degeneración/necrosis del miocardio y fibroplasia. En la mayoría de los ratones, la mortalidad relacionada con el onasemnogén abeparvovec se asoció a la trombosis auricular, que se observó con la dosis de $2,4 \times 10^{14}$ gv/kg. La mortalidad en los demás ratones era desconocida, aunque se encontró degeneración/regeneración microscópica en los corazones de estos animales.

Las manifestaciones hepáticas en ratones comprendían hipertrofia hepatocelular, activación de las células de Kupffer y necrosis hepatocelular difusa. En estudios de toxicidad a largo plazo con la administración intravenosa e intratecal (no indicada para el uso) de onasemnogén abeparvovec a crías de primates no humanos, las manifestaciones hepáticas, como la necrosis de hepatocitos aislados y la hiperplasia de células ovaes, fueron parcial (i.v.) o completamente (i.t.) reversibles.

No se han realizado estudios de genotoxicidad, carcinogénesis ni toxicidad para la función reproductora con el onasemnogén abeparvovec.

En un estudio de toxicología de 6 meses de duración efectuado en crías de primates no humanos, una única administración de onasemnogén abeparvovec a la dosis intravenosa recomendada, con o sin tratamiento con corticoides, provocó una inflamación aguda, de carácter mínimo o leve, de las células mononucleares y degeneración neuronal en los ganglios de la raíz posterior (GRP) y los ganglios de Gasser (GG) así como degeneración axónica o gliosis en la médula espinal. A los 6 meses, estas manifestaciones no progresivas mostraron una resolución completa en los ganglios de Gasser y una resolución parcial (menor incidencia o severidad) en los ganglios de la raíz posterior y la médula espinal. Luego de la administración intratecal de onasemnogén abeparvovec (no indicada para el uso), estas manifestaciones agudas, no progresivas, fueron de severidad mínima o moderada en crías de primates no humanos y mostraron resolución parcial o completa a los 12 meses. Estos hallazgos en los primates no humanos no se correlacionaron con observaciones clínicas, por lo que se desconoce su importancia clínica en humanos.

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto no debe mezclarse con otros medicamentos.

Precauciones especiales de conservación

- Zolgensma se envía y entrega congelado (≤ -60 °C) en viales transparentes.
- Una vez recibido, coloque el kit inmediatamente en el refrigerador a una temperatura de entre 2 y 8 °C.
- Zolgensma es estable durante 14 días desde su recepción cuando se conserva a una temperatura de entre 2 y 8 °C.
- **NO VUELVA A CONGELARLO.**
- Debe usarse en el plazo de 14 días luego de la recepción.

Una vez que descongele Zolgensma, debe administrarse lo antes posible. Una vez que se extrae el volumen de dosis con la jeringa debe perfundirse en un plazo de 8 horas. Deseche la jeringa con el medicamento si no se perfunde dentro del plazo de 8 horas.

La información puede diferir en algunos países.

Zolgensma debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

Cada vial es únicamente para un solo uso.

El medicamento contiene microorganismos genomodificados. Se deben tomar las debidas precauciones detalladas a continuación para la manipulación, eliminación o exposición accidental de Zolgensma:

- Zolgensma debe manipularse de forma aséptica en condiciones estériles.
- Debe usarse un equipo de protección personal (como guantes, anteojos de protección, bata de laboratorio y mangas) mientras se manipula o administra Zolgensma. El personal no debe trabajar con Zolgensma si tiene cortes o rasguños en la piel.
- Todos los derrames de Zolgensma deben limpiarse con paños de gasa absorbentes, y la zona donde se derramó el producto debe desinfectarse con solución de lejía y luego usar toallitas empapadas en alcohol. Todos los materiales de limpieza deben colocarse en doble bolsa y desecharse conforme a las pautas institucionales para residuos con riesgo biológico.
- Todos los materiales que puedan haber estado en contacto con Zolgensma (p. ej., vial y todos los materiales usados para la inyección, como paños y agujas estériles) deben desecharse de conformidad con las pautas locales de bioseguridad.

Exposición accidental

Debe evitarse la exposición accidental a Zolgensma.

En caso de exposición accidental de la piel, debe lavarse muy bien la zona afectada con agua y jabón durante al menos 15 minutos. En caso de exposición accidental de los ojos, debe enjuagarse muy bien la zona afectada con agua durante al menos 15 minutos.

Precauciones especiales de eliminación

Todo medicamento o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

La excreción temporal del vector de Zolgensma se produce, principalmente, a través de los excrementos. Informe a los cuidadores sobre la correcta manipulación de las heces de los pacientes:

- Debe higienizarse bien las manos cuando esté en contacto directo con los desechos corporales del paciente durante un mínimo de un mes tras la perfusión de Zolgensma.
- Los pañales desechables deben sellarse en bolsas de residuos desechables y eliminarse con la basura habitual.

Tracking number: 2024-PSB/GLC-1431-s