

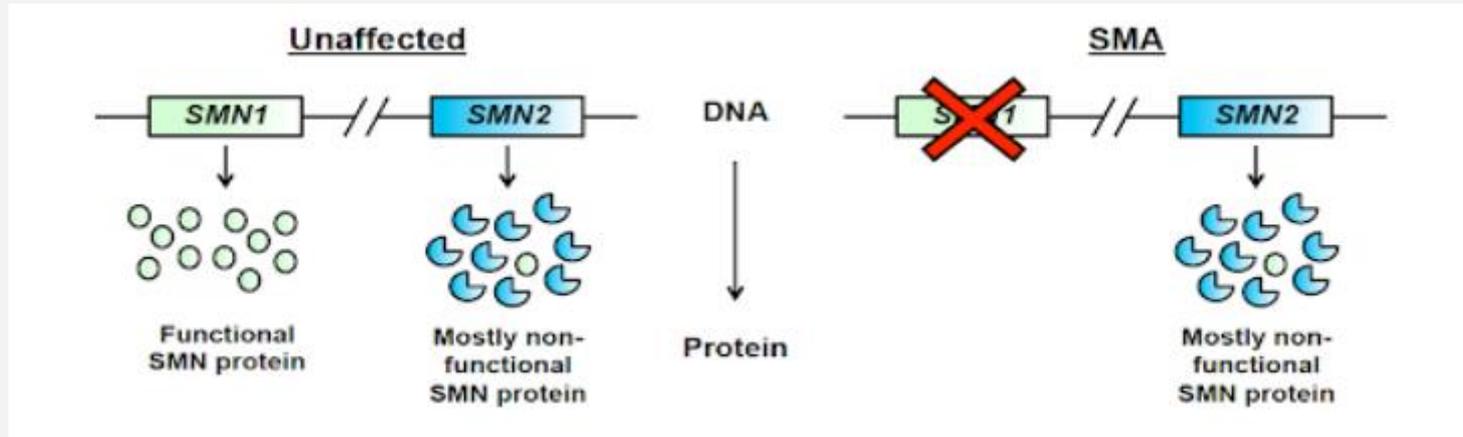
+ Terapia génica en Atrofia Muscular Espinal tipo I



Lola Torró García. R4 Farmacia.
Hospital Clínico Univeristario Virgen de la Arrixaca

AME: Definición

- + Enfermedad genética autosómica recesiva.
- + Ausencia del gen SMN1 (Survival Motor Neuron 1) que codifica para la proteína SMN
- + Degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular
- + Debilidad y atrofia muscular progresiva de predominio proximal



Manifestaciones clínicas

- + Debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada, incapacidad para llegar a sostener la cabeza o conseguir la sedestación pasiva, complicaciones respiratorias y escoliosis. Muerte en los casos más graves.

Incidencia → 1/10.000 RN vivos en España

Prevalencia → 1/40- 1/60 portadores sanos

Pronóstico

- + Influenciado por el tipo de AME.

Valoración gravedad y evolución enfermedad

- + Escala CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular disorders*), escala validada para la AME tipo 1, consta de 16 ítems, cada ítem tiene una puntuación de 0-4, la puntuación máxima de la escala es 64 (función óptima).

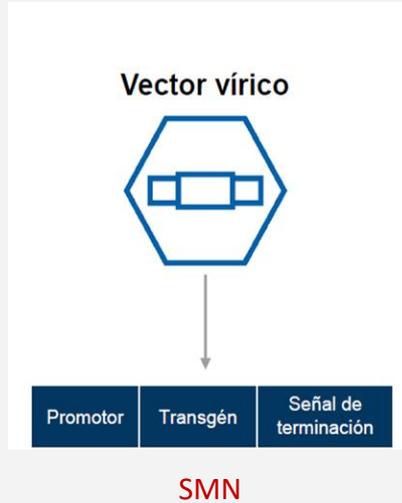


TRATAMIENTO

- + Tratamiento sintomático, basado en la **fisioterapia, la asistencia nutricional y ventilatoria**, con intervenciones **ortopédicas** para mejorar las contracturas y favorecer la fisioterapia.
- + Abordaje farmacológico: **aumentar la cantidad de proteína SMN**, bien mediante el aumento de la producción de ARN mensajero completo del gen SMN2, bien por reemplazo del gen SMN1.
- + Desde 2017 está autorizado **nusinersén** con administración en la fase de mantenimiento cada 4 meses por **vía intratecal**.
- + En marzo 2021 la EMA autorizó **risdiplam**, de administración **oral**, inclusión del exón 7 en el gen SMN2, incrementa la expresión del ARNm.
- + En 2020 se autorizó **onasemnogen abeparvovec**, primer medicamento de **terapia génica** dirigido a la corrección del defecto primario del gen SMN1 destinado al tratamiento de la AME tipo 1 sintomática o de aquellos pacientes que presentan hasta 3 copias del gen SMN2 (presintomáticos). Financiado → “Pago por resultados” condiciones Protocolo Farmacoclínico.

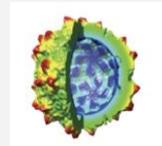
TRATAMIENTO

Gen recombinante
que se inserta en el
organismo

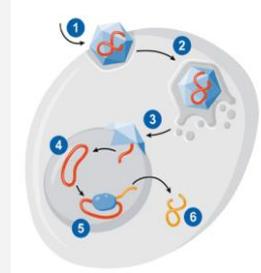


AAV9

Cápside virus
adenoasociado serotipo 9



SEGURO, cruza la BHE y se penetra en las
motoneuronas, SIN insertarse en el genoma



El ADN terapéutico penetra en el núcleo celular,
forma un episona circular y se produce la
transcripción-ARNm –ribosoma-proteína

TRATAMIENTO

- + Tratamiento sintomático, basado en la **fisioterapia, la asistencia nutricional y ventilatoria**, con intervenciones **ortopédicas** para mejorar las contracturas y favorecer la fisioterapia.
- + Abordaje farmacológico: **aumentar la cantidad de proteína SMN**, bien mediante el aumento de la producción de ARN mensajero completo del gen SMN2, bien por reemplazo del gen SMN1.
- + Desde 2017 está autorizado **nusinersén** con administración en la fase de mantenimiento cada 4 meses por **vía intratecal**.
- + En marzo 2021 la EMA autorizó **risdiplam**, de administración **oral**, inclusión del exón 7 en el gen SMN2, incrementa la expresión del ARNm.
- + **En 2020 se autorizó onasemnogen abeparvovec, primer medicamento de terapia génica dirigido a la corrección del defecto primario del gen SMN1 destinado al tratamiento de la AME tipo 1 sintomática o de aquellos pacientes que presentan hasta 3 copias del gen SMN2 (presintomáticos). Financiado → “Pago por resultados” condiciones Protocolo Farmacoclínico.**



Posología:

- **1,1 x 10¹⁴ vg/kg en dosis única**
- Viales de dos tamaños: 5,5 y 8,3 ml
- Concentración: 2 x 10¹³ vg/ml
- 16 ml (<3 kg) hasta 115,5 ml (21 kg)

Pruebas de laboratorio:

- Anticuerpos anti AAV9
- Función hepática: ALT, AST y bilirrubina
- Recuento de plaquetas
- Troponinas

Premedicación (Prednisona):

- 1 mg/kg 24 h antes de perfusión
- 1 mg/kg/día durante 30 días
- Reducción gradual durante 28 días

Forma de administración:

- Perfusión iv con bomba de jeringa
- 60 minutos



Seguridad: afectación hepática (aumento de transaminasas), y plaquetaria (trombocitopenia) transitorias y normalmente controladas con el uso de corticoides.

Antecedentes

- + Lactante mujer de 4 meses, sin antecedentes perinatales de interés.
- + Exploración patológica: hipotonía y ausencia de reflejos osteotendinosos.
- + Relación de consanguinidad entre progenitores, y 2 hermanas mayores sanas.

Pruebas de valoración objetivas al ingreso

- Bioquímica y hemograma: normal.
- Electromiograma: **afectación axonal generalizada y severa de las fibras motoras**/segunda motoneurona, con conservación de las sensitivas, con signos de denervación y reinervación de predominio en la musculatura distal.
- Estudio genético molecular: ADN en sangre periférica permite detectar una delección parcial en posición 5' de dos de los cuatro genes SMN que afecta a los exones 1,2a. Se realiza una PCR específica, comprobándose afectación exclusiva del SMN1 con 2 copias del SMN2 compatible con el diagnóstico clínico de AME Tipo I.

DIAGNÓSTICO → **Atrofia Muscular Espinal tipo I con delección en los exones 1-2a del gen SMN1 en homocigosis.**

Pruebas de valoración objetivas previas al tratamiento

- Medidas antropométricas: peso 5,9 kg.
- **Estudio de anticuerpos antiadenovirus (AAV9): < 1/12,5 (Negativo)**
- Bioquímica y hemograma: resultados relevantes en tabla 1.

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NOS FARMACOLÓGICAS

Historia farmacoterapéutica:

- + **Onasemnogén abeparvovec $6,6 \times 10^{14}$ genomas vectoriales (vg) (33 mL)**, dosis correspondiente a pacientes con un rango de peso entre 5,6 – 6 kg.
- + **Prednisolona oral 7 mg cada 24 horas (1,2 mg/kg/día)** durante 3 meses desde la administración de la terapia génica.

Medidas no farmacológicas:

- + Ventilación mecánica no invasiva
- + Órtesis de miembros inferiores

EVOLUCIÓN CLÍNICA

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

Criterios de inclusión

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

+ Valor basal Escala CHOP-INTEND: 17

Recepción: **72 horas tras pedido**

Transporte: Pellets de hielo seco, -70°C

Descongelación del producto

Asegúrese de que el producto está descongelado y libre de partículas antes de utilizarlo. La descongelación será¹:

- Para envases que contengan hasta 9 viales: descongelar durante aproximadamente 12 horas en el frigorífico (2 a 8 °C) o 4 horas a temperatura ambiente (20 a 25 °C)

Estabilidad: **14 días descongelado**

Sistemas cerrados
preparación y
administración

Llenado y transporte de la jeringa de administración

Se llenará la jeringa de administración y se incorporará a la bomba de infusión¹

Fármaco administrado

El medicamento debe administrarse antes de las 8 horas de su carga en la jeringa¹

Preparación aséptica*

Onasemnogén abeparvovec debe prepararse asepticamente en una cabina de bioseguridad en condiciones estériles²



CSB II
EPI
Seguridad profesionales

Pruebas de valoración objetivas tras el tratamiento

| SEMANAS (S) | GOT (5-32 U/L) | GPT (5-33 U/L) | GGT (5-42 U/L) | PLAQUETAS (150-350x10 ³ /uL) | NTproBNP (0-125 pg/ml) |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--|---------------------------|
| S 0 (previa tratamiento) | 27 | 17 | - | 264000 | 273 |
| S 1 | 72 | 32 | 9 | 128000 | 109 |
| S 2 | 41 | 25 | 10 | 257000 | 89 |
| S 3 | 67 | 48 | 12 | 322000 | 73 |
| S 4 | 66 | 76 | 14 | 226000 | 88 |
| S5 | 50 | 60 | 14 | 287000 | 85 |
| S 6 | 81 | 81 | 16 | 257000 | 78 |
| S 7 | - | 85 | 16 | 268000 | 68 |
| S 8 | 44 | 48 | 12 | 298000 | 44 |
| S 10 | 41 | 34 | 11 | 283000 | 53 |
| S 12 | 44 | 37 | 11 | 243000 | 59 |
| S 14 | 42 | 29 | 8 | 277000 | 114 |
| S 16 | 35 | 24 | 7 | 299000 | 51 |
| S 24 | 38 | 22 | - | 234000 | - |

S8 ↓prednisolona → S12 suspensión corticoides

EVOLUCIÓN CLÍNICA

+ 1er año tras tratamiento

- Sostén cefálico prácticamente conseguido
- Sedestación asistida
- Moviliza ambas manos, agarra objetos y los cambia de mano
- Órtesis miembros inferiores
- Ventilación mecánica no invasiva por las noches
- Alimentación oral exclusiva
- Escala CHOP-INTEND: 37 (↑ 14 puntos).

CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO

- + Elaboración de un **informe** para la utilización de Onasemnogén abeparvovec como **medicamento no incluido en guía farmacoterapéutica del hospital**, y tramitación para su autorización por parte de Dirección Médica al tratarse de un **fármaco de alto impacto sanitario y económico**.
- + Solicitud y adquisición del fármaco a través de la plataforma habilitada por el laboratorio.
- + **Participación en la sesión multidisciplinar de formación al personal del servicio de pediatría** referente al manejo del fármaco, posibles complicaciones, y consideraciones en la preparación del mismo.
- + **Elaboración del protocolo normalizado de trabajo para la preparación** de Onasemnogén abeparvovec según la información facilitada por parte del laboratorio.
- + **Preparación de Onasemnogén abeparvovec en cabina de bioseguridad de clase II** (presión negativa) utilizando el equipo de protección individual adecuado para manipular medicamentos de terapia génica.
- + **Seguimiento del paciente dentro del Comité multidisciplinar** de enfermedades neuromusculares del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, donde se comprobará a los 18 meses, si se alcanza el siguiente hito motor consistente en la sedestación sin apoyo.



¡MUCHAS GRACIAS!

