

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) para el tratamiento de la atrofia muscular espinal

Evaluación de tecnología sanitaria

Versión 1. Octubre, 2025

**Centro de evidencia, investigación e innovación para
las decisiones en salud**

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN

Grupo Desarrollador**Comité Directivo**

Juan Pablo Rueda
Instituto Global para la Excelencia en el
Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K
Presidente Global de salud Keralty

Nancy Yomayusa G
MD. Esp. Medicina Interna-Nefrología.
Instituto Global para la Excelencia en el
Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K

Comité Metodológico

Ana María Rojas Gómez DDS. MSc.
Epidemiología Clínica. Centro de Evidencia
e Investigación
para las Decisiones en Salud. IGEC-K

Lina Sofía Morón-Duarte
PhD. Epidemiología.
Centro de Evidencia e Investigación
para las Decisiones en Salud. IGEC-K

Kelly Rocío Chacón Acevedo
MSc. Epidemiología.
Centro de Evidencia e Investigación
para las Decisiones en Salud. IGEC-K

Andrea Castillo Niuman
MD. Especialista en Epidemiología.
MSc. Bioética
Director de Gestión de Conocimiento.
EPS Sanitas

Alexander Barrera
MD. Especialista en Epidemiología
Dirección Gestión del Conocimiento
Vicepresidencia de Riesgo en Salud
EPS Sanitas

Comité Temático

Ángelo Mauricio López
Pediatria. Esp.
Jefe del Departamento de Pediatria
EPS Sanitas

Eugenia Espinosa
MD. Esp. Neuropediatria.
Universidad Militar Nueva Granada

Juan Javier López Rivera
Jefe Nacional de Genética
Clínica Colsanitas

Manuel Alejandro Luna
Especialista Neuropediatria
Magíster en Bioética
Clínica Santa María del Lago

Olga Lucia Casas Buenas
MD. Esp. Neuropediatria.
Coordinadora Neuropediatria. Esp.
Clínica Colsanitas

Comité de Gestión en Salud

Hebert James Bernal Castro
MD. MSc. Neurociencias.
Gestor de Enfermedades
Huérfanas neurológicas.
Subgerencia de Alto Costo
Gerencia de Riesgo Individual
EPS Sanitas.

Dora Cilia Romero
MD. Gestora Nacional Enfermedades
Huérfanas
Grupo Gestión del Riesgo en Salud
EPS Sanitas

Mauricio Alejandro Pinto
MD. Gerente Clínica
Clínica Infantil Santa María del Lago

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty- IGEC·K no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty. Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud, Keralty. Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) para el tratamiento de la atrofia muscular espinal. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Versión 1. Septiembre, 2025.

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, la evidencia aquí consolidada debe ser adaptada o ajustada conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica arriba.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Kerala – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Kerala con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencias, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Kerala.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Kerala), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Kerala garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como

responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Kerala** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

Tabla de contenido

Resumen	4
1. Introducción.....	5
2. Objetivo	7
3. Pregunta	7
4. Descripción de la tecnología	7
5. Aspectos regulatorios	9
3. Metodología	12
a. Criterios de elegibilidad	12
i. Fuentes de información	12
ii. Búsqueda de información.....	12
iii. Tamización, selección y extracción.....	12
iv. Evaluación de calidad y nivel de evidencia	29
4. Resultados	13
a. Búsqueda, tamización y selección	13
b. Síntesis de la evidencia	13
5. Conclusiones.....	33
6. Consideraciones adicionales	34
7. Recomendaciones.....	36
8. Bibliografía	38
9. Anexos.....	43
Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda de estudiosclínicos.....	43
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda,tamización y selección de estudios.	46
Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios clínicos no aleatorizados y aleatorizados.	47
Anexo 4. Estudios incluidos y excluidos	50

Lista de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO	7
Tabla 2. Búsqueda en PubMed.....	43
Tabla 3. Búsqueda en Embase	44
Tabla 4. Evaluación de riesgo de sesgo de no aleatorizados.....	47
Tabla 5. Tabla GRADE	48
Tabla 6. Características generales de los estudios incluidos.....	50
Tabla 7. Estudios excluidos	50

Confidencial

Siglas y abreviaturas

OA	Onasemnogene abeparvovec
AME	Atrofia muscular espinal
SMN1	<i>Survival Motor Neuron 1</i>
SM2	<i>Survival Motor Neuron 2</i>
AAV9	Virus adeno-asociado serotipo 9 (vector viral usado en terapia génica)
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ETES	Evaluación de Tecnología en Salud
GPC	Guías de Práctica Clínica
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura
EA	Evento adverso
EAG	Evento adverso grave
ITT	Intención de tratar
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
RCEI	Razón coste-efectividad incremental

Resumen

Introducción: La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular genética grave caracterizada por la degeneración progresiva de las neuronas motoras alfa en el asa anterior de la médula espinal, lo que conlleva debilidad muscular, pérdida de habilidades motoras y, en los casos más severos, fallo respiratorio y muerte en la infancia temprana. Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) es una terapia génica aprobada para la Atrofia Muscular Espinal (AME), que administra una copia funcional del gen SMN1 mediante un vector AAV9.

Objetivo: sintetizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de onasemnogene abeparvovec en personas con AME.

Metodología: se realizó una Evaluación de Tecnología Sanitaria basada en el manual de del Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty 2023.

Resultados: se incluyeron 9 estudios. Onasemnogene abeparvovec mostró mejoras en la supervivencia sin ventilación permanente, así como en hitos motores significativos (sentarse, pararse, caminar). Se identificaron eventos adversos frecuentes como elevación de transaminasas, vómitos y trombocitopenia, y efectos graves en menor frecuencia (como microangiopatía trombótica). La evidencia presenta limitaciones por el diseño no aleatorizado y tamaño muestral reducido.

Conclusiones: onasemnogene abeparvovec es una alternativa prometedora para tratar AME tipo 1, especialmente en fases presintomáticas. Aunque los resultados son positivos, persiste la necesidad de estudios a largo plazo y vigilancia post-comercialización para fortalecer la certeza de la evidencia.

Palabras clave: Atrofia Muscular Espinal, Zolgensma, Revisión sistemática rápida, Evaluación de tecnología en salud.

1. Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular genética grave caracterizada por la degeneración progresiva de las neuronas motoras alfa en el asa anterior de la médula espinal, lo que conlleva debilidad muscular, pérdida de habilidades motoras y, en los casos más severos, fallo respiratorio y muerte en la infancia temprana. Esta condición es causada por mutaciones bialélicas en el gen SMN1, que codifica la proteína de supervivencia de las neuronas motoras (SMN), esencial para la función y supervivencia de las neuronas motoras(1). La AME es una de las principales causas genéticas de mortalidad infantil, con una incidencia estimada de 1 en cada 10,000 nacidos vivos(2).

La enfermedad afecta a ambos sexos por igual y se manifiesta en un espectro clínico que varía en función del número de copias del gen SMN2, que modula la gravedad del fenotipo. Los síntomas pueden aparecer desde el periodo neonatal hasta la adolescencia o adultez temprana. En su forma más grave, la AME tipo 1, los lactantes presentan debilidad muscular generalizada, dificultad para alimentarse y problemas respiratorios en los primeros meses de vida, y sin tratamiento, la mayoría no sobrevive más allá de los dos años (3).

El diagnóstico de AME se confirma mediante análisis genético que demuestran la delección o mutación del gen SMN1. La cuantificación de copias de SMN2 permite predecir la gravedad clínica y guiar el tratamiento. Además, se utilizan evaluaciones funcionales como la escala CHOP INTEND para monitorizar la progresión y respuesta a tratamiento (4).

Actualmente, el tratamiento de la AME ha evolucionado hacia un enfoque multidisciplinario que incluye atención respiratoria (como soporte ventilatorio no invasivo, manejo de secreciones y estrategias para optimizar la deglución y reducir el riesgo de aspiración), atención nutricional, fisioterapia y, de manera crucial, terapias modificadoras de la enfermedad. Entre estas, onasemnogen abeparvovec (OA), una terapia génica aprobada, representa un avance significativo. Este tratamiento consiste en la administración única de un vector viral adenoasociado (AAV9) que porta una copia funcional del gen SMN1, lo que permite una expresión sostenida de la proteína SMN en las neuronas motoras(5,6).

Los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han demostrado que OA puede mejorar significativamente los hitos motores y la supervivencia en lactantes con AME tipo 1, con resultados clínicos sostenidos al menos hasta los 24 meses posteriores a la administración (7,8). Sin embargo, su uso también ha planteado interrogantes respecto a su perfil de seguridad, manejo de efectos adversos y sostenibilidad económica en distintos sistemas de salud(2).

Por tanto, es fundamental evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de esta terapia génica, a fin de orientar las decisiones clínicas y de política sanitaria en torno a esta innovadora opción terapéutica.

Confidencial

2. Objetivo

Sintetizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Onasemnogene abeparvovec para el tratamiento de la atrofia muscular espinal.

3. Pregunta

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Onasemnogene abeparvovec para el tratamiento de la atrofia muscular espinal?

A continuación, en la *Tabla 1*, se describe la pregunta de investigación de acuerdo a los componentes propuesto en la estructura PICO.

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO

Población	Personas con atrofia muscular espinal
Intervención	Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)
Comparador(es)	Placebo o tratamiento estándar
Desenlaces	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Criterios de valoración motores. • Criterios de calidad de vida (soporte respiratorio/nutricional, evaluación del cuidador o autoevaluación). <p>• Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos serios

Fuente: Elaboración propia

4. Descripción de la tecnología

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) es una terapia génica basada en un vector viral adeno-asociado serotipo 9 (AAV9) diseñado para introducir una copia funcional del gen SMN1 en las células del paciente, permitiendo la producción de la proteína survival motor neuron (SMN), esencial para la supervivencia de las neuronas motoras. Este tratamiento está indicado para pacientes con atrofia muscular espinal (AME) tipo 1 o con hasta 3 copias del gen SMN2, que presentan mutaciones bialélicas en SMN1(9–11).

El mecanismo de acción se basa en la capacidad del vector AAV9 para cruzar la barrera hematoencefálica y transducir células diana, donde el transgén SMN1 se expresa bajo el control de un promotor híbrido citomegalovirus/ β -actina(9,10).

Aunque la mayoría del ADN del vector persiste en forma episomal, existe un riesgo teórico de integración genómica y tumorigenicidad, aunque no se han reportado casos confirmados hasta la fecha (11).

El mecanismo de acción se basa en la capacidad del vector AAV9 para cruzar la barrera hematoencefálica y transducir células diana, donde el transgén SMN1 se expresa bajo el control de un promotor híbrido citomegalovirus/ β -actina (9,10). Aunque la mayoría del ADN del vector persiste en forma episomal, existe un riesgo teórico de integración genómica y tumorigenicidad, aunque no se han reportado casos confirmados hasta la fecha (11).

Zolgensma se administra como una infusión intravenosa única, generalmente en un volumen de aproximadamente 60 minutos. La administración requiere la iniciación previa de un régimen de corticosteroides (por ejemplo, prednisona o prednisolona) al menos 24 horas antes de la infusión, con continuación durante varias semanas, con el objetivo de reducir el riesgo de toxicidad hepática y otras reacciones adversas relacionadas con la terapia génica (9–11).

5. Aspectos regulatorios

Se realizó una búsqueda manual en los portales oficiales de la FDA, EMA, NICE e INVIMA para recopilar la información regulatoria relevante sobre Zolgensma. Esta sección resume los principales acontecimientos claves de aprobación, condiciones de uso y actualizaciones emitidas por estas agencias

Evaluación regulatoria por la FDA

Aprobación Inicial (2019)

La FDA aprobó ZOLGENSMA el 24 de mayo de 2019 como la primera terapia génica para tratar la atrofia muscular espinal (AME) en niños menores de 2 años con mutaciones en el gen SMN1 (11–13). Esta aprobación se basó en:

- Diseños regulatorios especiales: *Fast Track*, *Breakthrough Therapy*, *Priority Review* y designación de medicamento huérfano.
- Datos de eficacia: mejora en supervivencia (90% a los 14 meses vs. 25% histórico) y hitos motores (47.6% de pacientes lograron sentarse sin apoyo)

Controversias regulatorias (2019):

En agosto de 2019, la FDA señaló inconsistencias en datos preclínicos presentados por Novartis, pero mantuvo la aprobación al confirmar que los beneficios superaban los riesgos(14).

Actualizaciones de Seguridad (2025)

El 5 de febrero de 2025, la FDA aprobó cambios en el etiquetado (FDA, 2025), incluyendo:

1. Nuevas advertencias:

- Reacciones relacionadas con la infusión (hipersensibilidad/anafilaxia).
- Protocolos actualizados para monitoreo de troponina-I.
- Requisitos reforzados: monitoreo hepático extendido (≥ 3 meses) debido a casos de fallo hepático agudo (Novartis, 2025, recuadro de advertencia).

Restricciones y advertencias clave

- Contraindicaciones: Uso en pacientes con infecciones activas o enfermedad hepática preexistente (Novartis, 2025, sección 5.1).
- Monitoreo obligatorio: pruebas hepáticas pre-infusión y semanales durante 3 meses; conteo de plaquetas y evaluación cardíaca (troponina-I).

Evaluación regulatoria por parte de EMA

La evaluación regulatoria de Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se basó en datos clínicos que demostraron su eficacia en pacientes con atrofia muscular espinal (AME) tipo 1 o con hasta 3 copias del gen SMN2. Inicialmente, recibió una autorización condicional en mayo de 2020 debido a la necesidad de información adicional a largo plazo, pero tras la presentación de evidencia complementaria, se otorgó la autorización plena en mayo de 2022 (10). Los estudios clave mostraron que el 90.9% de los pacientes tratados sobrevivieron sin ventilación permanente a los 14 meses, y más del 60% alcanzaron hitos motores como sentarse sin apoyo(9).

La EMA clasificó a Zolgensma como un medicamento en vigilancia adicional por sus riesgos asociados, como hepatotoxicidad y trombocitopenia, lo que exige monitorización estrecha de enzimas hepáticas, plaquetas y troponina, junto con el uso profiláctico de corticosteroides(9). Además, se implementó un Plan de Gestión de Riesgos (RMP) que incluye educación para profesionales sanitarios y cuidadores, así como un registro observacional en curso (AVXS-101-RG-001) para evaluar seguridad y eficacia hasta 2038 (9). La última actualización de la información del producto, en febrero de 2025, refleja el compromiso continuo de la EMA con la farmacovigilancia activa (9,10,15).

En resumen, la EMA avaló Zolgensma por su impacto en una enfermedad grave y sin alternativas curativas, equilibrando beneficios clínicos con medidas rigurosas de mitigación de riesgos, respaldadas por programas de seguimiento a largo plazo.

Evaluación por parte de NICE:

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido evaluó OA en el contexto del NHS, emitiendo una recomendación positiva para su uso en población presintomática específica, bajo un acuerdo comercial confidencial y criterios definidos de elegibilidad) (16).

Evaluaciones regulatorias en Colombia (INVIMA)

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA evaluó ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec), una suspensión para infusión intravenosa indicada para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) tipo 1 en pacientes pediátricos menores de 2 años con mutaciones bialélicas en el gen SMN1 (17).

Se aprobó la evaluación farmacológica del producto, pero no se recomendó su inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles por no cumplir con los criterios del Decreto 481 de 2004. Se identificaron reacciones adversas relevantes como hepatotoxicidad, elevaciones de transaminasas, eventos

trombóticos microvasculares, disminución de plaquetas y aumento de troponina I, recomendándose el uso de corticosteroides y monitoreo clínico estricto antes y después de la infusión. Además, se solicitó ajustar la Información para Prescribir (IPP) y responder a observaciones de calidad y farmacovigilancia para continuar con el proceso de registro sanitario(17).

Confidencial

2. Metodología

Se realizó una Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) de acuerdo con las directrices del Manual de ETS del Instituto Global de Excelencia Keralty, 2023.

a. Criterios de elegibilidad

i. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a estudios clínicos con o sin aleatorización. La búsqueda se realizó en Pubmed y Embase. La búsqueda se amplió en el sitio web de registro de clinicaltrials.gov. La sintaxis de búsqueda utilizada se puede encontrar en el **Anexo 1**.

ii. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 9 de abril del 2025, de documentos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Población: personas con atrofia muscular espinal
- ✓ Intervención: Onasemnogene Apeparvovec
- ✓ Comparación: placebo o tratamiento estándar
- ✓ Tipos de estudios: estudios clínicos con o sin aleatorización
- ✓ Idioma: sin restricción.
- ✓ Tiempo: sin restricción
- ✓ Formato de publicación: reportes completos.

El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**.

iii. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de los estudios, para esto la revisora verificó que cada documento cumpliera los criterios de elegibilidad. Los hallazgos de la evidencia disponible fueron resumidos de forma narrativa y a partir de tablas.

3. Resultados

a. Búsqueda, tamización y selección

Se identificaron 426 documentos en total, de los cuales 411 provienen de bases de datos electrónicas (PubMed y Embase) y 15 mediante métodos complementarios. Tras la revisión inicial, se excluyeron 258 referencias y 102 artículos fueron evaluados en texto completo. Finalmente, se incluyeron 9 estudios (18-23,23,23-26,26-29) en la síntesis de la evidencia para este documento. Se muestran los resultados de la búsqueda, tamización y selección de la evidencia en el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**. Se presenta la lista de estudios excluidos en el **Anexo 3**

b. Síntesis de la evidencia

Se incluyeron 14 referencias(18-23,23,23-26,26-30) que contienen 8 estudios: 8 ensayos controlado no aleatorizados(18-23,23,23-26,26-29). Una referencia corresponde al estudio de extensión (30) del ensayo START. La tabla 1 contiene información resumida de los estudios incluidos (**Anexo 4**). Estos estudios se describen a continuación:

Estudio START - NCT02122952

El estudio **START** fue un ensayo clínico abierto, no aleatorizado, de fase I/II (NCT02122952) para evaluar la seguridad y eficacia de AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec), una terapia génica intravenosa que utiliza un vector AAV9 para administrar una copia funcional del gen SMN1. El estudio fue financiado por Novartis Gene Therapies (antes AveXis) y se realizó en el Nationwide Children's Hospital (Columbus, Ohio, EE.UU.) entre mayo de 2014 y diciembre de 2017(18-20).

Población y diseño:

- **Participantes:** 15 lactantes de seis o nueve meses de edad o menos (según la cohorte) el día de la infusión del vector con AME tipo 1, definida por las siguientes características: Diagnóstico de AME basado en el análisis de mutaciones genéticas con mutaciones bialélicas en SMN1 (deleción o mutaciones puntuales) y dos copias de SMN2; inicio de la enfermedad desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad; hipotonía según la evaluación clínica con retraso en las habilidades motoras, control deficiente de la cabeza, postura de hombros encorvados e hiper movilidad articular.
- **Edad media:** 4.0 meses (DE ± 2.209)

- **Distribución por sexo:** 9 mujeres (60%), 6 hombres (40%)
- **Cohortes:**
 - **Cohort 1 (n=3):** Dosis baja (6.7×10^{13} vg/kg)
 - **Cohort 2 (n=12):** Dosis terapéutica (2.0×10^{14} vg/kg)
- **Criterios de exclusión:** Infecciones virales activas, uso de ventilación invasiva, mutación c.859G>C en SMN2.

Resultados:

1. Eventos adversos graves (SAEs) (20):

- **Cohorte 1 (dosis baja):** 1/3 pacientes con toxicidad grado III.
- **Cohorte 2 (dosis terapéutica):** 3/12 pacientes con toxicidad grado III.

2. Eventos más frecuentes:

- Infecciones (neumonía, rinovirus, enterovirus).
- Elevaciones transitorias de transaminasas (manejadas con esteroides).

3. Muertes: 0 en ambos grupos.

4. Supervivencia sin ventilación permanente (≤ 13.6 meses) (20):

- **0%** de pacientes en ambos grupos requirieron ventilación permanente o fallecieron (vs. 75% en controles históricos).

5. Función motora (CHOP-INTEND):

- **Cohorte 2:** Mejora media del **30.7%** (DE ± 145.61) desde el *baseline* a 24 meses.

6. Hitos motores (a 24 meses):

- **9/12 pacientes** en dosis terapéutica lograron sentarse sin ayuda ≥ 30 segundos (vs. 0% en controles históricos, *p* < 0.001).

2. Eventos Adversos:

1. **Infecciones/respiratorios:** Neumonía (7/12 en Cohorte 2), bronquiolitis, infecciones por rinovirus.

2. **Gastrointestinales:** Vómitos (8/12), reflujo gastroesofágico (5/12).

3. **Otros:** Aumento de transaminasas (2/12), fracturas (asociadas a fragilidad ósea por AME).

4.

3. Detalles de Milestones Motores(39):

1. Cohorte 2:

- 11/12 pacientes lograron control cefálico.
- 9/12 rodaron sobre sí mismos.
- 11/12 alimentación oral y habla (vs. raro en controles).

2. **Comparación histórica:** Ningún paciente en cohortes naturales alcanzó estos hitos.

4. Estado Nutricional y Respiratorio:

1. Alta dosis:

- 7/12 independientes de ventilación no invasiva al final del estudio (vs. 10/12 al inicio).
- 11/12 mantuvieron capacidad de deglución (5 requirieron soporte nutricional inicial).

5. **Respuesta Inmunológica y Manejo:**

1. **Elevación de transaminasas:**

- Ocurrió en 4 pacientes (2 graves), controlada con prednisolona.

2. **Exclusión por anticuerpos anti-AAV9:** 1 paciente fue excluido por títulos elevados (>1:50).

6. **Datos de Supervivencia Extendida:**

1. **Edad máxima seguimiento:** 32.4 meses (cohorte 2), todos vivos sin ventilación permanente.

2. **Caso excepcional:** Un paciente requirió ventilación por hipersalivación (reducida tras cirugía).



Limitaciones:

1. Diseño no aleatorizado (comparación con datos históricos)
2. Tamaño muestral pequeño (n=12 en Cohort 2)
3. No se reportaron valores p para comparaciones estadísticas
4. Exclusión de pacientes con mutación c.859G>C en SMN2

Este estudio demostró un perfil de seguridad aceptable y eficacia clínica significativa en SMA1, con mejoras motoras sostenidas y reducción en necesidades de soporte respiratorio/nutricional. Los resultados respaldan el tratamiento temprano (<3 meses) y destacan la importancia del cribado neonatal (Lowe et al., 2019).

Estudio de extensión a 5 años del ensayo fase 1 START (NCT03421977) con OA en AME tipo 1

Este estudio (START LTFU) (30) es la continuación del ensayo fase 1/2 START (NCT02122952), que evaluó la terapia génica **OA** (AVXS-101) en 15 lactantes con AME tipo 1. La fase de extensión monitorea seguridad y eficacia a largo plazo (15 años totales: 5 años de visitas clínicas + 10 años de seguimiento telefónico).

Métodos

- **Tipo:** Observacional, no intervencionista (extensión del ensayo original).
- **Participantes:** 13/15 pacientes del START (3 recibieron dosis baja [6.7×10^{13} vg/kg]; 10 dosis terapéutica [1.1×10^{14} vg/kg]).
- **Exclusiones:** 2 familias declinaron participación (seguidas en clínica local).

Resultados (corte junio 2020)

Seguridad (mediana seguimiento: 5.2 años):

- **SAEs:** 8/13 pacientes (62%), todos relacionados con AME (ningún evento atribuible a la terapia génica):
 - **Frecuentes:** fallo respiratorio agudo (31%), neumonía (31%), deshidratación (23%).
 - **Gravedad:** 1 evento grado 4 (paro cardíaco por tapón mucoso; recuperación completa).
- **AESIs: Ninguno reportado** (sin hepatotoxicidad, trastornos hematológicos, o neoplasias).

Eficacia:

1. Supervivencia y ventilación:

- **Dosis terapéutica (n=10):** 100% vivos sin ventilación permanente (4 mantuvieron soporte no invasivo previo; 6 sin soporte).
- **Dosis baja (n=3):** 100% vivos; 2/3 sin ventilación permanente.

2. Hitos motores:

- **Mantenimiento:** Todos los pacientes conservaron los logros previos (ej. sentarse sin ayuda).
- **Nuevos hitos:** 2/10 en dosis terapéutica lograron "ponerse de pie con ayuda" (sin usar nusinersen).

3. Terapias concomitantes:

- 7/13 recibieron nusinersen (3/3 dosis baja; 4/10 dosis terapéutica), pero **6/10 en dosis terapéutica no requirieron tratamiento adicional.**

El estudio de extensión a 5 años del ensayo START confirma que OA mantiene un perfil de seguridad favorable hasta 6.2 años post-tratamiento, sin evidencia de toxicidad tardía asociada a la terapia génica. Los eventos adversos graves (SAEs) registrados, como fallo respiratorio o neumonía, estuvieron relacionados con la progresión natural de la AME tipo 1 y no con el tratamiento. En cuanto a eficacia, los resultados demuestran una respuesta duradera en la cohorte de dosis terapéutica, con mantenimiento de hitos motores (como sentarse sin ayuda) y logros nuevos (ej. ponerse de pie con asistencia) en dos pacientes, quienes no recibieron nusinersen.

Estos hallazgos refuerzan lo observado en el START original: la administración temprana (<3 meses de edad) se asocia a mejores desenlaces motores y respiratorios. Sin embargo, el estudio tiene limitaciones, como el tamaño muestral reducido (n=13) y el uso concurrente de nusinersen en algunos casos, aunque este último no explicó los hitos motores alcanzados. Clínicamente, estos datos consolidan a OA como una terapia modificadora de la enfermedad con beneficios

sostenidos, subrayando la necesidad de diagnóstico y tratamiento precoces, idealmente mediante cribado neonatal.

Estudio STR1VE - NCT03306277

Day et al. (2021)(22) publicaron un ensayo clínico multicéntrico, fase 3, abierto, de un solo brazo financiado por Novartis Gene Therapies. Registrado en clinicaltrials.gov como NCT03306277. Este estudio fue realizado en 12 centros en EE.UU. (ej.: Stanford University, Boston Children's Hospital, UCLA) durante el periodo de octubre 2017 - Noviembre 2019.

Participantes:

- **Número:** 22 lactantes con AME tipo 1 sintomática confirmada genéticamente (deleciones bialélicas en *SMN1* y 1-2 copias de *SMN2*).
- **Edad media al tratamiento:** 3.7 meses (DE ± 1.6).
- **Distribución por sexo:** 12 mujeres (55%), 10 hombres (45%).
- **Criterios clave de exclusión:**
 - Infecciones virales activas (VIH, hepatitis B/C).
 - Uso de ventilación invasiva basal ≥ 6 h/día.
 - Mutación c.859G>C en *SMN2*.

Intervención:

- **Dosis única intravenosa:** OA (1.1×10^{14} vg/kg).
- **Manejo concomitante:** Prednisolona profiláctica (1 mg/kg/día) para prevenir hepatotoxicidad.

Comparador: Grupo histórico no tratado (n=23) del registro PNCr (Finkel et al., 2014).

Resultados

- **Supervivencia sin ventilación permanente (14 meses):**
 - La tasa de supervivencia a los 14 meses fue del 26% (seis de 23 pacientes)
- **Independencia de ventilación (18 meses):**
 - **82% (18/22)** no necesitaron soporte ventilatorio diario (vs. **0%** en PNCr; *p* < 0.0001).
- **Hitos motores (Bayley-III):**
 - **59% (13/22)** lograron sentarse sin apoyo ≥ 30 segundos a los 18 meses (vs. **0%** en PNCr; *p* < 0.0001).

- **Edad mediana para sentarse:** 12.6 meses (IQR: 10.2–15.2).
 - **Otros hitos:** 86% (19/22) alcanzaron al menos un hito adicional (ej.: rodar, gatear).
 - **Puntajes CHOP INTEND:**
 - **Mejora media desde baseline:** +14.6 puntos (DE ±7.04) a 6 meses.
 - **95% (21/22)** alcanzaron ≥ 40 puntos (raro en AME tipo 1 no tratada).
 - **Capacidad de prosperar (composite):**
 - **41% (9/22)** cumplieron:
 1. Alimentación exclusiva oral (86%).
 2. Tolerancia a líquidos delgados (55%).
 3. Peso \geq percentil 3 (64%).
 - **Hospitalizaciones:** Tasa reducida vs. historia natural (datos no cuantificados en publicación).
 - **Eventos adversos (EA):**
 - **100% de pacientes** tuvieron ≥ 1 EA. Más frecuentes:
 - Pirexia (55%), infección respiratoria alta (50%), estreñimiento (41%).
 - **EA graves (45%):**
 - Bronquiolitis, neumonía, distrés respiratorio (no relacionados al tratamiento).
 - **Relacionados al tratamiento:**
 1. Elevación de aminotransferasas (2 pacientes).
 2. Hidrocefalia (1 paciente; requirió derivación ventriculoperitoneal).
 - **Hallazgos de laboratorio:**
 - **Hepatotoxicidad transitoria:** 7 pacientes (manejada con ajuste de prednisona).
 - **Trombocitopenia:** 2 pacientes (nadir: $67 \times 10^9/L$; sin sangrado clínico).
- Limitaciones**
1. **Diseño no aleatorizado** (comparación con datos históricos PNCR).
 2. **Tamaño muestral pequeño** (n=22).
 3. **Exclusión de pacientes con mutación c.859G>C en SMN2.**
 4. **Seguimiento limitado a 18 meses** (aunque extensión en curso: NCT04042025).

Estudio SPR1NT -NCT03505099

Strauss et al. (2022) (24) publicaron un ensayo clínico abierto, no aleatorizado, de fase III (SPR1NT) para evaluar la seguridad y eficacia de OA (terapia génica intravenosa con vector AAV9) en lactantes presintomáticos con atrofia muscular espinal (AME) y 3 copias del gen SMN2. El estudio fue financiado por Novartis Gene Therapies y se realizó en 16 centros de 6 países entre abril de 2018 y junio de 2021.

Participantes:

- **Cohorte de 3 copias de SMN2 (n=15):** Lactantes presintomáticos con deleciones bialélicas en SMN1 y 3 copias de SMN2, tratados antes de las 6 semanas de vida.
- **Edad mediana al tratamiento:** 32 días (rango: 9–43 días).
- **Distribución por sexo:** 9 mujeres (60%), 6 hombres (40%).
- **Diagnóstico:** 87% detectado mediante cribado neonatal, 7% mediante cribado prenatal.
- **Criterios de exclusión:**
 - Signos clínicos de AME al inicio.
 - Potencial de acción muscular compuesto (CMAP) <2 mV.
 - Infecciones virales activas (ej. VIH, hepatitis B/C).
- **Intervención:**
 - Dosis única de OA (1.1×10^{14} vg/kg) por infusión intravenosa.
 - Profilaxis con prednisolona oral (1–2 mg/kg/día) iniciada 24 horas antes del tratamiento.

Resultados Principales:

1. **Hitos motores (a los 24 meses):**
 - **100% (15/15)** lograron mantenerse de pie independientemente (vs. 24% en cohorte histórica; *p* < 0.0001).
 - **93% (14/15)** caminaron solos (vs. 21% en cohorte histórica; *p* < 0.0001), con 73% dentro del rango normal de desarrollo (OMS).
 - **93% (14/15)** lograron sentarse sin apoyo.
2. **Supervivencia y soporte médico:**
 - **100%** sobrevivieron sin ventilación permanente a los 14 y 24 meses.
 - **Ningún paciente** requirió soporte nutricional (ej. sonda de alimentación) o ventilatorio.
 - **67% (10/15)** mantuvieron peso \geq percentil 3 (OMS) sin asistencia.
3. **Función motora (Bayley Scales):**
 - Puntuaciones brutas de motricidad gruesa y fina dentro del rango normal (± 2 DE) en el 100% de los pacientes.
4. **Seguridad:**

- **Eventos adversos (EA):** Todos los pacientes experimentaron al menos un EA, pero ninguno fue grave o relacionado con el tratamiento.
- **EA de interés especial (AESI):**
 - **Hepatotoxicidad (27%):** Elevaciones leves/moderadas de transaminasas, resueltas con ajuste de esteroides.
 - **Cardiotoxicidad (20%):** Aumentos asintomáticos de troponina I o CK-MB.
 - No se reportaron casos de microangiopatía trombótica (TMA).

Limitaciones:

1. **Diseño:** Estudio abierto y no aleatorizado (comparación con cohorte histórica PNCR).
2. **Tamaño muestral pequeño (n=15)**, aunque suficiente para detectar diferencias significativas (*poder* >90%).
3. **Exclusión de pacientes con CMAP <2 mV**, lo que podría limitar la generalización a casos con mayor afectación neuromuscular temprana.

Estudio SMART -NCT04851873

McMillan et al. (2025) (27) publicaron el estudio de fase 3b abierto y multicéntrico SMART (NCT04851873) para evaluar la **seguridad y eficacia de OA (OAV101)** administrado por vía intravenosa en pacientes pediátricos con **atrofia muscular espinal (AME)** de diversos tipos. El estudio fue financiado por **Novartis Pharmaceuticals** y se realizó en **13 sitios en 9 países** entre septiembre de 2021 y julio de 202.

Población y Diseño:

- **Participantes:** 24 niños con AME confirmada (variantes patogénicas bialélicas en el gen SMN1).
- **Edad media:** 4.69 años (DE ± 1.82), rango 1.5–9.1 años.
- **Distribución por sexo:** 12 mujeres (50%), 12 hombres (50%).
- **Tipos de AME:**
 - Tipo 1: 8 participantes (33%)
 - Tipo 2: 11 participantes (46%)
 - Tipo 3: 5 participantes (21%).
- **Copias de SMN2:** Principalmente 3 copias (75% de los participantes).
- **Tratamiento previo:** 88% (21/24) habían recibido tratamiento previo (principalmente nusinersen o risdiplam).
- **Cohortes de peso:**
 - 8.5–13 kg (n=7)
 - 13–17 kg (n=8)
 - 17–21 kg (n=9)
- **Intervención:** Dosis única IV de onasemnogene abeparvovec (1.1×10^{14} vg/kg).

Resultados:

1. Seguridad:

- **Eventos adversos (AEs):** 100% de los participantes experimentaron al menos un AE relacionado con el tratamiento.
- **Eventos adversos graves (SAEs):** 29% (7/24) tuvieron SAEs relacionados.
- **Eventos adversos de interés especial (AESIs):**
 - **Hepatotoxicidad asintomática:** 83% (20/24), principalmente elevaciones de transaminasas (ALT/AST).
 - 58% (14/24) presentaron elevaciones $>10x$ el límite superior normal (ULN).
 - Ningún caso cumplió los criterios de Hy's Law (no elevaciones relevantes de bilirrubina ni fallo hepático).
 - **Trombocitopenia transitoria:** 71% (17/24), sin eventos hemorrágicos.
 - **Eventos cardíacos:** 13% (3/24), todos no relacionados al tratamiento.

- **No se reportaron:** Microangiopatía trombótica ni toxicidad de ganglios de la raíz dorsal.
- **Corticoterapia:** El uso de corticosteroides fue más prolongado en los grupos de mayor peso (media: 135–201 días).

2. Función motora (eficacia):

- **HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded):** 16 de 18 participantes mostraron mantenimiento o mejoría.
- **RULM (Revised Upper Limb Module):** 15 de 17 participantes también mostraron mantenimiento o mejoría.
- **Hitos motores:** 4 participantes lograron nuevos hitos motores; todos tenían 3 copias de SMN2.

Limitaciones:

1. **Diseño abierto, sin brazo controlado.**
2. **Tamaño muestral pequeño** (n=24).
3. **Población heterogénea**, con participantes previamente tratados con otras terapias (p.ej., nusinersen o risdiplam).
4. **Falta de pruebas estadísticas formales** (principalmente reportes descriptivos sin valores p).

Estudio STR1VE-EU (NCT03461289)

Mercuri et al. (2021) (40) publicaron un ensayo clínico abierto, no aleatorizado, de fase III (NCT03461289) para evaluar la seguridad y eficacia de **onasemnogene abeparvovec-xioi** (Zolgensma®), una terapia génica intravenosa basada en el vector AAV9, en lactantes con **atrofia muscular espinal tipo 1 (SMA1)**. El estudio fue patrocinado por **Novartis Gene Therapies** y se llevó a cabo en centros de Bélgica, Francia, Italia y el Reino Unido entre agosto de 2018 y septiembre de 2020.

Población y Diseño:

- **Participantes:** 33 lactantes con diagnóstico genético confirmado de SMA1 (mutaciones bialélicas en *SMN1*) y 1 o 2 copias de *SMN2*.
- **Edad media:** 4.06 meses (DE ± 1.28).
- **Distribución por sexo:** 19 mujeres (58%), 14 hombres (42%).
- **Intervención:** Infusión única intravenosa de onasemnogene abeparvovec a dosis de 1.1×10^{14} vg/kg.
- **Criterios de exclusión relevantes:** Uso previo de soporte ventilatorio invasivo, saturación de oxígeno $< 95\%$, signos de aspiración en prueba de deglución, o peso inferior al percentil 3 de OMS.

Resultados:

- **Evento de supervivencia sin ventilación permanente a 14 meses:** 96.9% (31/32 participantes)
- **Logro del hito de sentarse independientemente ≥ 10 segundos:** 43.8% (14/32).
- **Eventos adversos graves:** 57.6% (19/33).
- **Eventos adversos no graves:** 96.9% (32/33).
- **Muerte:** 1 participante falleció durante el estudio.
- **Eventos adversos destacados:**
 - **Neumonía:** 15.2% (5/33).
 - **Elevaciones de transaminasas (ALT/AST):** $\sim 24\%$ (ALT 9/33; AST 8/33), la mayoría manejadas con esteroides.
 - **Infecciones respiratorias altas:** 30.3% (10/33).
 - **Hipertransaminasemia:** Reportada en varios casos, consistente con el perfil observado en otros ensayos.

Limitaciones:

1. **Diseño no aleatorizado** (comparación con cohortes históricas de historia natural).
2. **Tamaño muestral limitado** (n=32 evaluables).
3. **Exclusión de mutaciones *SMN2* modificadoras** (c.859G>C), limitando generalización.
4. **Seguimiento corto:** Finalizó a los 18 meses de edad del paciente.

Estudio COAV101A12304- NCT03837184

Es un estudio fase 3, abierto, de un solo brazo y dosis única de terapia génica con onasemnogene abeparvovec-xioi en pacientes con atrofia muscular espinal tipo 1 (SMA1) con una o dos copias de SMN2(41). Hasta la fecha, no tiene publicaciones en revistas indexadas. Sus datos disponibles fueron extraídos directamente del si registro en clinicaltrials.orgv

Población y diseño:

- **Participantes:** 2 lactantes con SMA1 confirmada genéticamente (deleciones bialélicas en SMN1 y 2 copias de SMN2).
- **Edad:** <6 meses al momento de la infusión (media de edad no reportada específicamente).
- **Distribución por sexo:** 1 mujer (50%), 1 hombre (50%).
- **Raza:** Ambos participantes asiáticos.
- **Intervención:** Dosis única de 1.1×10^{14} vg/kg de onasemnogene abeparvovec-xioi administrada por infusión intravenosa.
- **Duración del seguimiento:** Hasta los 18 meses de edad.

Criterios principales de inclusión:

- SMA tipo 1 confirmada con mutaciones bialélicas en SMN1.
- 1 o 2 copias de SMN2 (sin mutación c.859G>C).
- Edad <180 días al momento de la terapia génica.

Resultados:

1. **Supervivencia y ventilación:**
 - **Event-free survival** a los 14 meses: 100% (2/2 participantes) no murieron, no requirieron ventilación permanente ni se retiraron del estudio.
 - No hubo muertes reportadas.
2. **Función motora (hito primario):**
 - **Sentarse sin asistencia durante ≥ 10 segundos:** 1 de 2 participantes (50%) logró el hito antes de los 18 meses.
3. **Seguridad:**

- **Eventos adversos graves:** 1/2 participantes sufrió disfagia (grave).
 - **Eventos adversos comunes:** Incluyeron disfagia, infecciones respiratorias altas, fallo para prosperar, fiebre (pirexia), gastroenteritis, y otros problemas gastrointestinales.
 - No se reportaron muertes asociadas al tratamiento.
4. **Otros resultados de salud:**
- La necesidad de soporte respiratorio no se detalló específicamente más allá de la supervivencia libre de eventos.
 - El uso de prednisona profiláctica fue obligatorio, iniciándose antes de la infusión y manteniéndose hasta por 30 días.

Limitaciones:

1. **Tamaño muestral extremadamente pequeño** (n=2), limitando la generalización de los resultados.
2. **Diseño abierto y no controlado**, comparándose principalmente contra datos históricos o benchmarks internos.
3. **Ausencia de medidas motoras más detalladas** (p.ej., puntuaciones CHOP-INTEND no reportadas).
4. **Falta de evaluación estadística robusta** debido al bajo número de participantes.

Estudio STRONG - NCT03381729

Finkel et al. (2023) (28,42) publicaron un ensayo clínico abierto, no aleatorizado, de fase I (NCT03381729, STRONG) para evaluar la seguridad y eficacia de la administración intratecal de onasemnogene abeparvovec-xioi en pacientes con atrofia muscular espinal (AME) que pueden sentarse pero no caminar. El estudio fue financiado por **Novartis Gene Therapies** y se realizó en 11 sitios en Estados Unidos entre diciembre de 2017 y noviembre de 2021.

Población y diseño:

- **Participantes:** 32 niños con diagnóstico genético de AME (deleción bialélica de *SMN1* y 3 copias de *SMN2* sin mutaciones modificadoras).
- **Edad media:** 24.6 meses (DE ± 12.5).
- **Distribución por sexo:** 14 mujeres (44%) y 18 hombres (56%).
- **Cohortes:** Cohorte 1 (n=3): Dosis baja (6.0×10^{13} vg); Cohorte 2 (n=25): Dosis media (1.2×10^{14} vg); Cohorte 3 (n=4): Dosis alta (2.4×10^{14} vg)
- **Criterios de exclusión principales:** Infecciones virales activas, necesidad de ventilación invasiva prolongada, historia de capacidad para caminar, malformaciones en columna o necesidad de cirugía de escoliosis.

Resultados:

- **Supervivencia:** 100% de los participantes sobrevivieron durante el periodo de seguimiento (12–15 meses).
- **Eventos adversos (TEAE):**
 - 100% de los pacientes presentaron al menos un TEAE.
 - Eventos adversos graves (SAE) ocurrieron en:
 - 33% de la cohorte de 24 a <60 meses con la dosis de 1.2×10^{14} vg.
 - Menor incidencia en otras cohortes.
 - No hubo muertes.
 - Eventos relacionados al tratamiento: hasta 54% en la cohorte de 6 a <24 meses con dosis media.
 - Eventos de gravedad (CTCAE grado ≥ 3): 1/3 en la cohorte 1, 4/13 en cohorte 2 (6–24 meses), 4/12 en cohorte 2 (24–60 meses), ninguno en cohorte 3.
- **Capacidad de estar de pie solo (6–24 meses):**
 - 1/3 pacientes (dosis baja) y 1/13 pacientes (dosis media) lograron estar de pie sin ayuda.
 - Ningún paciente (0/4) en la cohorte de dosis alta logró este hito.
- **Cambio en puntuación HFMSE (24–60 meses):**
 - Mejora media de 6.0 puntos (IC 95%: 3.7–8.3) en la escala HFMSE a los 12 meses, con significancia estadística ($p=0.0027$).
- **Capacidad de caminar solo:**
 - Solo 1/13 pacientes en la cohorte de 6 a <24 meses (dosis media) alcanzó la marcha independiente.
- Uso de soporte ventilatorio no invasivo en algunos participantes:
 - Promedio de horas por día variable, pero basado en datos muy limitados (solo 1 paciente por cohorte en algunos casos).

Seguridad:

- **Eventos adversos más comunes:**
 - Infecciones respiratorias (bronquitis, neumonía viral, influenza).
 - Elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina).
 - Eventos respiratorios graves como insuficiencia respiratoria aguda fueron poco frecuentes.
- **Manejo:**
 - Todos los pacientes recibieron prednisolona profiláctica para controlar la respuesta inmune posterior a la administración del vector.

Limitaciones:

1. **Diseño no aleatorizado** con comparación a datos históricos (Finkel et al., 2014).
2. **Tamaño muestral pequeño**, particularmente en las cohortes de dosis baja y alta.

3. **Terminación temprana** del estudio por razones estratégicas, no relacionadas a problemas de seguridad.
4. **Interpretación limitada** de los resultados en Cohorte 3 (dosis alta), ya que solo se reclutaron 4 participantes.

Confidencial

Estudio OFELIA - NCT05073133

Novartis (2024) llevó a cabo un ensayo clínico abierto, no aleatorizado, de fase IV (29) para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de OAV101 (AVXS-101, también conocido como Zolgensma), una terapia génica intravenosa para pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal (SMA) en América Latina. El estudio se realizó en cinco centros de Argentina y Brasil entre noviembre de 2021 y agosto de 2023.

Población y diseño: • Participantes: 16 lactantes con diagnóstico genético de SMA (mutaciones bialélicas en el gen SMN1) y cualquier número de copias del gen SMN2.

- Edad media al momento de la dosificación: 15.79 meses (DE ± 5.89).
- Distribución por sexo: 11 mujeres (69%) y 5 hombres (31%).
- Intervención: Infusión intravenosa única de OAV101 a una dosis de 1.1×10^{14} vg/kg administrada en aproximadamente 60 minutos.
- Criterios de inclusión: Pacientes ≤ 24 meses de edad y ≤ 17 kg de peso, sin terapia previa con OAV101 o terapias génicas AAV9, sin dependencia total de sonda de gastrostomía, y sin disfunción hepática significativa.
- Seguimiento: 18 meses post infusión.

Resultados:

1. **Seguridad:** • Todos los participantes (16/16) experimentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE). • 11/16 participantes (69%) presentaron eventos adversos graves (SAE). • 2 participantes (12.5%) fallecieron debido a eventos relacionados al tratamiento (ambos relacionados a microangiopatía trombótica). • Eventos adversos de especial interés (AESI) fueron comunes (12/16 participantes), destacándose hepatotoxicidad (11 casos), trombocitopenia (5 casos) y microangiopatía trombótica (2 casos). • Los eventos serios más frecuentes incluyeron bronquiolitis (3 casos), infección por COVID-19 (2 casos) y fallo hepático (1 caso).
2. **Eficacia (hitos motores):** Evaluada mediante la escala de hitos motores de la OMS (WHO-MGRS): • Al inicio (screening), solo 6/16 participantes podían sentarse sin apoyo; ninguno caminaba solo. • A la semana 26: 12/14 participantes podían sentarse sin apoyo, 2 caminaban con asistencia, 1 se mantenía de pie solo. • A la semana 52: 10/13 sentados sin apoyo, 3 caminando con asistencia, 2 caminando solos. • A la semana 78: 10/12 sentados sin apoyo, 2 caminando con asistencia, 1 caminando solo.

Limitaciones:

1. Diseño no aleatorizado y sin grupo control (comparación frente a historia natural implícita).

2. Tamaño de muestra reducido ($n=16$), afectando la robustez estadística.
3. Mortalidad relacionada al tratamiento, indicando riesgos relevantes en poblaciones vulnerables.
4. Información limitada sobre el manejo específico de eventos adversos graves, como la trombocitopenia y la microangiopatía trombótica.
5. No se recolectaron datos de raza y etnicidad, limitando la caracterización poblacional.

c. Evaluación de calidad y nivel de evidencia

Riesgo de sesgo

Los estudios clínicos no aleatorizados, fueron evaluados en su calidad metodológica con el instrumento "Riesgo Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions" ROBINS-I (9) (**Anexo 3**). Para la evaluación del sesgo de riesgo para el ECA, se utilizó la versión 2 de la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad de los estudios incluidos (10) (**Anexo 3**). La evaluación fue realizada por una sola evaluadora.

El estudio START presenta un riesgo de sesgo moderado según la herramienta ROBINS-I. Aunque el diseño no aleatorio introduce posibles confundidores, el ajuste por variables clave (edad, función motora basal) y la evaluación objetiva de resultados mitigan estos riesgos. Las principales limitaciones incluyen desbalances en co-intervenciones (soporte ventilatorio/nutricional) y posible selección de resultados favorables. No obstante, la consistencia en las mejorías motoras y la relevancia clínica de los hallazgos respaldan la validez interna del estudio. Estos resultados subrayan la importancia del tratamiento temprano en SMA1, aunque se recomienda cautela al generalizar debido al pequeño tamaño muestral y la falta de aleatorización.

El estudio STRIVE presenta un riesgo de sesgo general moderado según la herramienta ROBINS-I. Los dominios relacionados con la selección de participantes, clasificación de intervenciones, desviaciones del protocolo, medición de resultados y reporte selectivo fueron evaluados con bajo riesgo, destacando la robustez en el diseño y ejecución del estudio. Sin embargo, el dominio de confusión recibió una clasificación de riesgo moderado debido a la posible influencia de factores pronósticos no medidos, a pesar del ajuste por variables clave. Además, el manejo de datos faltantes, aunque limitado, introdujo un riesgo moderado al no incluir análisis de sensibilidad exhaustivos. En conjunto, los resultados del estudio son confiables pero deben interpretarse considerando estas limitaciones potenciales.

El estudio SPRINT presenta un riesgo de sesgo general bajo según la herramienta ROBINS-I. La selección de participantes presintomáticos, la administración

estandarizada de la intervención y el seguimiento riguroso minimizan los sesgos en la mayoría de los dominios. Aunque existe un riesgo moderado de confusión residual debido a factores no medidos, el diseño prospectivo y la comparación con datos históricos fortalecen la validez interna. Los resultados principales (hitos motores y supervivencia) fueron evaluados objetivamente, reduciendo el riesgo de sesgo de medición. En conjunto, el estudio proporciona evidencia confiable sobre la eficacia y seguridad de onasemnogene abeparvovec en lactantes presintomáticos con SMA.

El estudio SMART mostró un riesgo de sesgo global moderado, destacando fortalezas como la definición clara de la intervención, seguimiento completo y medición objetiva de resultados (dominios D2, D3, D5-D6 con bajo riesgo). Sin embargo, presentó limitaciones en confusión residual (D1: riesgo moderado por heterogeneidad de la población y falta de aleatorización) y desviaciones del protocolo (D4: riesgo moderado por ajustes no estandarizados en corticosteroides). Estos hallazgos respaldan la validez interna del estudio para evaluar seguridad y eficacia, pero con cautela en la interpretación causal debido a su diseño no aleatorizado.

El estudio STRIVE-EU presenta un riesgo de sesgo moderado según ROBINS-I. Aunque el diseño no aleatorio y la ausencia de grupo control introducen posibles confundidores, la estandarización de la intervención y la evaluación objetiva de resultados mitigan estos riesgos. Las principales limitaciones incluyen:

1. Confusión residual: No se ajustó por factores como el estado basal de función motora o uso de co-intervenciones.
2. Reporte selectivo: Énfasis en hitos motores positivos, con menos detalle en eventos adversos (ej., elevación de enzimas hepáticas en 9/33 participantes).

Los resultados (44% lograron sentarse sin apoyo vs. <5% en historia natural) respaldan la eficacia de AVXS-101, pero la generalización requiere precaución debido al pequeño tamaño muestral (n=33) y la heterogeneidad en la gravedad basal. La comparación con controles históricos (Finkel et al., 2014) añade contexto, pero no sustituye un diseño aleatorizado. La muerte de un participante y los eventos hepáticos graves subrayan la necesidad de monitorización estrecha post-tratamiento.

El estudio COAV101A12304- NCT03837184 presenta un riesgo de sesgo general moderado, según la herramienta ROBINS-I. Aunque el diseño de un solo brazo sin grupo control introduce un riesgo de confusión moderado (no serio), esto se mitiga parcialmente por la selección homogénea de participantes (SMA Tipo 1 con 1-2 copias de SMN2 y edad <6 meses). La ausencia de factores de confusión

clínicamente relevantes no controlados (como diferencias basales significativas) impide clasificarlo como serio, ya que no hay evidencia de que distorsione sustancialmente el efecto estimado.

El dominio de desviaciones de la intervención también se considera de riesgo moderado, dado que el uso de corticoides fue protocolizado y su impacto se presume limitado. Otros dominios (selección de participantes, clasificación de intervenciones, datos faltantes y reporte selectivo) mostraron bajo riesgo, mientras que la medición de resultados tuvo riesgo moderado por falta de cegamiento.

En conclusión, los hallazgos deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones del diseño, pero no alcanzan un nivel de sesgo crítico o serio que invalide completamente su utilidad. Se recomienda complementar estos resultados con estudios comparativos para confirmar la eficacia de la terapia génica.

El estudio STRONG (NCT03381729) presenta un riesgo de sesgo global moderado según la herramienta ROBINS-I. Los dominios relacionados con la selección de participantes, clasificación de intervenciones, desviaciones del protocolo, datos faltantes y reporte de resultados fueron evaluados como de bajo riesgo, destacando la claridad en la definición de las dosis, la adherencia al protocolo y la integridad de los datos. Sin embargo, el sesgo por confusión se consideró moderado debido a posibles factores no controlados (ej. variabilidad en el manejo clínico previo), y el sesgo en medición de resultados también fue moderado por la posible influencia del conocimiento de la intervención en evaluaciones subjetivas (ej. escalas motoras). A pesar de estas limitaciones, el estudio proporciona evidencia válida para evaluar la seguridad y eficacia de AVXS-101 en SMA, aunque con reservas sobre la comparabilidad con un ensayo aleatorizado ideal.

El estudio OFELIA (NCT05073133) presenta un riesgo de sesgo global moderado según la herramienta ROBINS-I. Los dominios relacionados con la confusión, selección de participantes, clasificación de intervenciones y medición de resultados mostraron bajo riesgo, respaldados por un diseño controlado y criterios objetivos. Sin embargo, se identificó un riesgo moderado en desviaciones de la intervención debido a co-intervenciones no balanceadas (ej. infecciones) y en datos faltantes (12.5% de pérdidas, incluidas 2 muertes). Aunque estos aspectos no invalidan los hallazgos, sugieren precaución al interpretar la eficacia, especialmente en contextos clínicos heterogéneos. La transparencia en la reportación de resultados mitiga el sesgo de selección. En conclusión, el estudio proporciona evidencia válida, pero con limitaciones menores en la generalización.

Evaluación de certeza de la evidencia

Para la evaluación de la certeza de la evidencia por desenlaces se usaron los

perfiles GRADE a través del software GRADEpro, su respectiva tabla pueden ser presentadas como el **Anexo 3**(43). La mayoría de los estudios incluidos fueron ensayos clínicos no aleatorizados con diseño abierto y sin grupo comparador, lo que conlleva limitaciones metodológicas relevantes. En consecuencia, la certeza general de la evidencia fue calificada como baja para la mayoría de los desenlaces críticos.

Mortalidad

La evidencia para este desenlace provino de cinco estudios no aleatorizados. Aunque algunos estudios no reportaron muertes (por ejemplo, SMART, STRONG y COAV101A12304), otros sí lo hicieron, como STR1VE-EU (1 muerte no relacionada al tratamiento) y OFELIA (2 muertes por microangiopatía trombótica). La certeza fue calificada como baja, debido a inconsistencia entre estudios y tamaño muestral reducido, lo que genera imprecisión en la estimación del efecto.

Función motora

Cuatro estudios aportaron evidencia sobre mejoras en la función motora (evaluada con escalas como HFMSE y RULM). Se observaron resultados positivos como progresión en hitos motores y aumentos significativos en puntuaciones motoras, en especial en cohortes presintomáticas (ej. STRONG, OFELIA). Sin embargo, la evidencia fue clasificada como baja certeza, principalmente por la ausencia de aleatorización, riesgo de sesgo y falta de grupo control.

Eventos adversos

Trece estudios reportaron una alta incidencia de eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento (83–100%). Los más frecuentes fueron hepatotoxicidad (elevación de ALT/AST), trombocitopenia y infecciones respiratorias. La certeza se consideró baja, dado el riesgo de sesgo, inconsistencia entre estudios y reportes incompletos.

Tres estudios evaluaron eventos adversos serios. La frecuencia fue variable: 29% en SMART, 57.6% en STR1VE-EU y 69% en OFELIA, donde además se reportaron dos muertes por eventos posiblemente relacionados con el tratamiento. La certeza para este desenlace también fue baja, debido a la imprecisión y el bajo número de eventos graves reportados

Aunque los estudios muestran resultados clínicamente relevantes en términos de supervivencia y mejora motora con onasemnogene abeparvovec, la certeza de la evidencia es baja, dado que la mayoría de los estudios son no aleatorizados, con diseños abiertos, sin control, y con poblaciones pequeñas. Estos factores limitan la precisión y la confiabilidad de las estimaciones. Se recomienda mantener vigilancia postcomercialización y promover estudios con diseños metodológicamente más robustos.

4. Conclusiones

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) es una terapia génica innovadora que ha demostrado beneficios clínicos importantes en pacientes con atrofia muscular espinal (AME), especialmente en su forma tipo 1. La evidencia disponible, proveniente principalmente de estudios clínicos abiertos y no aleatorizados, indica que este tratamiento puede mejorar significativamente la supervivencia sin ventilación permanente y facilitar la adquisición de hitos motores clave, como sentarse o caminar, cuando se administra tempranamente, idealmente en etapa presintomática. Estos hallazgos han llevado a su aprobación por agencias regulatorias internacionales como la FDA, EMA y NICE, aunque bajo condiciones de uso específicas y con requisitos estrictos de seguimiento y monitoreo clínico.

No obstante, la certeza de la evidencia es baja debido a limitaciones metodológicas como el uso de comparadores históricos, ausencia de aleatorización y tamaños muestrales reducidos. Además, aunque el perfil de seguridad general es aceptable, se han reportado eventos adversos graves poco frecuentes, como microangiopatía trombótica. Por ello, su uso debe ser evaluado cuidadosamente por equipos multidisciplinarios, considerando factores clínicos, logísticos y éticos. En conjunto, onasemnogene abeparvovec representa una alternativa terapéutica prometedora que requiere implementación responsable, vigilancia activa y más estudios para confirmar su efectividad y seguridad a largo plazo.

5. Consideraciones adicionales

Ensayos clínicos en curso

NCT05575011 (BIIB115)(44): este estudio fase 1, aleatorizado y controlado con placebo, evalúa la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de BIIB115 en voluntarios adultos sanos y niños con AME previamente tratados con onasemnogene abeparvovec (Zolgensma™). El ensayo incluye 62 participantes y finalizará en noviembre de 2026. Sus desenlaces principales son la incidencia de eventos adversos (EA) y eventos adversos graves (EAG), así como los niveles de BIIB115 en líquido ceforraquídeo (LCR) y suero. El estudio se divide en dos partes: Parte A (dosis única en adultos) y Parte B (dosis múltiples en niños).

NCT05335876 (SPECTRUM)(45): este estudio fase 3, prospectivo y multicéntrico, monitorea la seguridad y eficacia a largo plazo de OAV101 (Zolgensma) en pacientes con AME que participaron en ensayos previos. Incluirá 175 participantes y se extenderá hasta junio de 2030. Los desenlaces principales son la incidencia de EAG y eventos adversos de interés especial (AESI), mientras que los secundarios incluyen hitos de desarrollo motores (según una lista de verificación) y cambios en las escalas HFMSE y RULM.

NCT05089656 (STEER)(46): este estudio fase 3, aleatorizado y controlado con imulacro, evalúa la eficacia y seguridad de OAV101 intratecal en niños con AME tipo 2 (2-18 años) no tratados previamente. Incluye 127 participantes y finalizará en abril de 2025. El desenlace principal es el cambio en la puntuación HFMSE a las 52 semanas, mientras que los secundarios incluyen cambios en RULM, incidencia de EA/EAG y mejora motora (≥ 3 puntos en HFMSE). El diseño es cruzado, con un período de seguimiento extendido.

Evaluación del uso en la práctica clínica: experiencia del Reino Unido (NICE)

Además de los estudios clínicos en curso, se han publicado evaluaciones por parte de agencias como NICE que, si bien no constituyen evidencia primaria, aportan análisis integrados de efectividad, seguridad, costo-efectividad e implementación que complementan la toma de decisiones sobre el uso de onasemnogene abeparvovec en contextos específicos.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha evaluado el uso de onasemnogene abeparvovec para el tratamiento de la AME presintomática

en bebés menores de 12 meses con mutaciones bialélicas en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2(16). NICE recomienda su uso en el National Health Service (NHS) bajo un acuerdo comercial que incluye un descuento confidencial, siempre que se cumplan los criterios establecidos (población presintomática y edad ≤ 12 meses) (16).

La evidencia clave provino del estudio SPR1NT, que mostró beneficios significativos en hitos motores (como sentarse o pararse) en bebés tratados antes de las 6 semanas de vida. Sin embargo, NICE destacó incertidumbres, como la generalización de los resultados a bebés mayores (p. ej., entre 6 semanas y 12 meses), debido a la falta de datos a largo plazo y a posibles daños neuronales irreversibles con el retraso del tratamiento (págs. 8-10). A pesar de esto, los análisis de costo-efectividad sugirieron que el tratamiento es rentable, con estimaciones que no superaron las £100,000 por QALY (año de vida ajustado por calidad), incluso en escenarios con reducción de eficacia(16).

NICE reconoció la necesidad de abordar desigualdades en el acceso, ya que el tratamiento solo está disponible en centros altamente especializados. Además, se enfatizó la importancia de reportar eventos adversos (p. ej., complicaciones hepáticas) mediante el Yellow Card Scheme(16).

En conclusión, NICE respaldó el uso de onasemnogene abeparvovec para AME presintomática en bebés ≤ 12 meses, basándose en sus beneficios clínicos y su perfil de costo-efectividad, aunque con recomendaciones específicas para garantizar su aplicación segura y equitativa en el NHS(16).

Datos preliminares de costo efectividad en otros países

En Países Bajos, un análisis de costo-efectividad (47) con modelo de Markov comparó OA frente a cuidados de soporte (CS) y encontró que, aunque OA implica mayores costos en el escenario base —impulsados por el pago único de ~ 2 millones de € y por el aumento de la supervivencia—, ofrece claros beneficios: logra hitos motores (sentarse y caminar de forma independiente) no alcanzados con CS, eleva la esperanza de vida a 25,05 AV frente a 2,46 con CS y añade 15,66 AVAC, con un RCEI de 257.717 €/AVAC; así, OA muestra resultados de salud prometedores pese a su alto costo.

En Brasil, un análisis de costo-efectividad(48) desde la perspectiva del SUS (2022) comparó OA con nusinersen y risdiplam: OA resultó la opción potencialmente más efectiva y la única con pacientes que alcanzaron el hito de caminar sin apoyo, aunque a mayor costo; frente a nusinersen mostró un costo incremental de R\$2.468.448,06 y un incremento de 3,32 AVAC, con RCEI = R\$742.890,92/QALY, mientras que risdiplam presentó dominancia extendida (RCEI R\$926.586,22/QALY vs nusinersen).

6. Recomendaciones

1. Se recomienda que todos los casos clínicos sean presentados y evaluados en el marco de una **Junta Médica interdisciplinaria**, conforme a los lineamientos del Manual metodológico para la conformación de juntas médicas en el manejo de enfermedades huérfanas (EPS Sanitas 2024). Esta instancia deberá garantizar una evaluación integral, sistemática y centrada en la persona, sustentada en una historia clínica completa, rigurosa y actualizada, que incorpore de manera explícita las **necesidades multidimensionales** del paciente y su familia; biológicas, psicológicas, funcionales, sociales y contextuales.
2. Se recomienda que la evaluación integral e individualizada de los pacientes con AME se realice bajo los principios de una **práctica basada en la evidencia**, haciendo uso sistemático de herramientas diagnósticas validadas, protocolos de seguimiento clínico, y la formulación de **metas terapéuticas claras e indicadores de impacto** que orienten la toma de decisiones hacia los mejores desenlaces posibles.
3. Se recomienda que la evaluación de elegibilidad para el uso de onasemnogene abeparvovec se base en **criterios clínicos, genéticos y funcionales claramente definidos**, considerando la edad del paciente, el número de copias del gen SMN2, la etapa de la enfermedad (sintomática o presintomática), y el estado general de salud (especialmente hepático y respiratorio), con el respaldo de un **proceso de consentimiento informado exhaustivo**, centrado en el paciente y su familia.
4. No se recomienda uso generalizado de onasemnogene abeparvovec en pacientes con AME tipo 1, teniendo en cuenta que la limitación en la calidad de la evidencia científica actual.
5. No se recomienda el uso rutinario de onasemnogene abeparvovec en pacientes con AME fuera de los **criterios indicados en la ficha técnica y guías internacionales** (por ejemplo, niños mayores de 2 años o con mutaciones no candidatas), salvo en contextos excepcionales evaluados **caso a caso por junta médica**, con justificación clínica explícita y definición de objetivos terapéuticos mensurables. Aunque se cumplan criterios médicos, los estudios que demuestran beneficios tienen tamaños de muestra son limitados y heterogeneidad clínica que lleva a restringir uso en el contexto colombiano.
6. Se recomienda que el tratamiento con onasemnogene abeparvovec solo se administre en **centros altamente especializados** (capacidad instalada para la selección, atención y seguimiento) en contexto de investigación con experiencia en terapias génicas y capacidad para realizar **seguimiento estrecho post-infusión**. Este debe incluir monitorización de enzimas hepáticas, troponina I y plaquetas por al menos 3 meses, así como manejo proactivo de eventos adversos potenciales (hepatotoxicidad, trombocitopenia, microangiopatía trombótica).
7. Se recomienda realizar **estudios de alta calidad metodológica** que permitan evaluar rigurosamente la efectividad y seguridad a largo plazo, así como su impacto en desenlaces clínicos de alto valor, funcionalidad, calidad de vida y satisfacción del paciente. Asimismo, es imperativo incorporar estudios de **costo-efectividad e impacto**

presupuestal adaptados a los contextos específicos, para sustentar la toma de decisiones basada en valor, buscando el equilibrio entre el beneficio para el paciente, su familia y la sostenibilidad del sistema de salud.

Confidencial

8. Bibliografía

1. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy — insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(12):706-15.
2. Kerpel-Fronius S, Baroutsou V, Becker S, Carlesi R, Collia L, Franke-Bray B, et al. Development and Use of Gene Therapy Orphan Drugs—Ethical Needs for a Broader Cooperation Between the Pharmaceutical Industry and Society. *Front Med [Internet]*. 2020;7((Kerpel-Fronius S., sandor.kerpel@gmail.com) Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633827077&from=export>
3. Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, Kessler TL, Walker C. Onasemnogene Abeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother*. 2020;54(10):1001-9.
4. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;28((Kirschner J., Janbernd.kirschner@ukbonn.de) Department of Neuropediatrics, University Hospital Bonn, Bonn, Germany):38-43.
5. Hoy SM. Onasemnogene Abeparvovec: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(11):1255-62.
6. Blair HA. Onasemnogene Abeparvovec: A Review in Spinal Muscular Atrophy. *CNS Drugs*. septiembre de 2022;36(9):995-1005.
7. Fernandes BD, Krug BC, Rodrigues FD, Cirilo HNC, Borges SS, Schwartz IVD, et al. Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with spinal muscular atrophy type 1: A systematic review with meta-analysis. *PloS One*. 2024;19(5):e0302860.
8. Giess D, Erdos J, Wild C. An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. julio de 2024;51:84-92.
9. EMA. Product information. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf
10. EMA. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec). An overview of Zolgensma and why it is authorised in the EU [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview_en.pdf
11. FDA. ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi) prescribing information [Internet]. Disponible en: www.fda.gov/media/126109/download

12. FDA. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>
13. FDA. February 5, 2025 Approval Letter - ZOLGENSMA [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/185375/download>
14. Stewart J, BPharm. Zolgensma FDA Approval History [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/zolgensma.html>
15. EMA. Zolgensma. onasemnogene abeparvovec [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Onasemnogene abeparvovec for treating presymptomatic spinal muscular atrophy [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst24>
17. INVIMA. Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-y-productos-biologicos/2023-10/acta-no-09-de-2023-semnnimb-segunda-parte.pdf>
18. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McColly M, et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatr Neurol*. 2019;98((Lowes L.P., linda.lowes@nationwidechildrens.org; Alfano L.N.; McColly M.; Lehman K.J.; Church K.; Al-Zaidy S.; Mendell J.) Center for Gene Therapy at the Research Institute at Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, United States):39-45.
19. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(2):179-85.
20. Novartis Gene Therapies. Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 [Internet]. 2014 [citado 6 de mayo de 2014]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02122952>
21. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(3):307-17.
22. 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 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. abril de 2021;20(4):284-93.
23. Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion [Internet]. 2017 [citado 24 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03306277>

24. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* julio de 2022;28(7):1390-7.
25. Lee S, Lee YJ, Kong J, Ryu HW, Shim YK, Han JY, et al. Short-term clinical outcomes of onasemnogene abeparvovec treatment for spinal muscular atrophy. *Brain Dev.* abril de 2022;44(4):287-93.
26. A Phase IIIb, Open-label, Single-arm, Single-dose, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Gene Replacement Therapy With Intravenous OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) [Internet]. 2021 [citado 8 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04851873>
27. McMillan HJ, Baranello G, Farrar MA, Zaidman CM, Moreno T, De Waele L, et al. Safety and Efficacy of IV Onasemnogene Abeparvovec for Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy: The Phase 3b SMART Study. *Neurology.* 28 de enero de 2025;104(2):e210268.
28. Phase I, Open-Label, Dose Comparison Study of AVXS-101 for Sitting But Non-ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy [Internet]. 2017 [citado 14 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03381729>
29. A Phase IV Open-label, Single-arm, Single-dose, Multicenter Study to Evaluate the saFEty, toLerability and effIcacy of Gene Replacement Therapy With intravenous OAV101(AVXS101) in Pediatric Patients From Latin America With Spinal Muscular Atrophy (SMA) - OFELIA [Internet]. 2021 [citado 4 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05073133>
30. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly 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.* 1 de julio de 2021;78(7):834-41.
31. Cirak S, Arechavala-Gomez V, Guglieri M, Feng L, Torelli S, Anthony K, et al. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet Lond Engl.* 13 de agosto de 2011;378(9791):595-605.
32. An Open-Label, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Eteplirsén in Patients With Advanced Stage Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. 2014 [citado 1 de noviembre de 2014]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02286947>
33. Kinali M, Arechavala-Gomez V, Feng L, Cirak S, Hunt D, Adkin C, et al. Local restoration of dystrophin expression with the morpholino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular dystrophy: a single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, proof-of-concept study. *Lancet Neurol.* octubre de 2009;8(10):918-28.
34. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP, et al.

- Eteplirsén for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2013;74(5):637-47.
35. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, Alfano LN, Berry K, Shao J, et al. Longitudinal effect of eteplirsén versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* febrero de 2016;79(2):257-71.
 36. McDonald CM, Shieh PB, Abdel-Hamid HZ, Connolly AM, Ciafaloni E, Wagner KR, et al. Open-label evaluation of eteplirsén in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 51 skipping: PROMOVI trial. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(6):989-1001.
 37. An Open-Label, Multi-Center Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Tolerability of Eteplirsén in Early Stage Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. 2015 [citado 1 de julio de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02420379>
 38. An Open-Label Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Eteplirsén in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Who Have Completed Study 4658-102 [Internet]. 2019 [citado 26 de junio de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03985878>
 39. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2 de noviembre de 2017;377(18):1713-22.
 40. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno 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.* octubre de 2021;20(10):832-41.
 41. Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion [Internet]. 2019 [citado 31 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03837184>
 42. Finkel RS, Darras BT, Mendell JR, Day JW, Kuntz NL, Connolly AM, et al. Intrathecal Onasemnogene Abeparvovec for Sitting, Nonambulatory Patients with Spinal Muscular Atrophy: Phase I Ascending-Dose Study (STRONG). *J Neuromuscul Dis.* 2023;10(3):389-404.
 43. GRADE. Copyright © 2020 MU and EPIA rights reserved. GRADEpro software. 2020.
 44. A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled, Phase 1 Single Ascending Dose Study in Healthy Adult Male Volunteers and an Open-Label Multiple Ascending Dose Study in Pediatric SMA Participants Previously Treated With Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma™) to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB115 [Internet]. 2022 [citado 10 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05575011>
 45. Long-term Follow-up of Patients With Spinal Muscular Atrophy Treated With

OAV101 IT or OAV101 IV in Clinical Trials [Internet]. 2022 [citado 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05335876>

46. A Randomized, Sham-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intrathecal OAV101 in Type 2 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Patients Who Are ≥ 2 to < 18 Years of Age, Treatment Naive, Sitting, and Never Ambulatory [Internet]. 2021 [citado 1 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05089656>
47. Meijer A, Alsaleh AO. EE89 Cost-Effectiveness Analysis of Onasemnogene Apeparvovec-Xioi (Zolgensma®) and Best Supportive Care Treatment for Spinal Muscular Atrophy I in the Netherlands With Early-Treatment Scenario. Value Health. 2023;26(12):S67.
48. Fernandes BD, D'Athayde Rodrigues F, Cardoso Cirilo HN, Borges SS, Krug BC, Probst LF, et al. Cost-Effectiveness of Onasemnogene Apeparvovec Compared With Nusinersen and Risdiplam in Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 in Brazil: Custo-Efetividade do Onasemnogeno Apeparvoveque (AVXS-101) em Comparação ao Nusinersena e Risdiplam em Pacientes com Atrofia Muscular Espinhal Tipo 1 no Brasil. Value Health Reg Issues. marzo de 2024;40:108-17.

[EE1]

9. Anexos

Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda de estudios clínicos

Tabla 2. Búsqueda en PubMed

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	9 de abril del 2025
Rango de fecha de publicación	2019-2025
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	<pre> (((Zolgensma[Supplementary Concept]) OR (Zolgensma[Title/Abstract])) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi[Title/Abstract]) OR (AVXS 101[Title/Abstract]) OR (onasemnogene abeparvovec xioi[Title/Abstract]) OR (AVXS101[Title/Abstract]) OR (AVXS-101[Title/Abstract])) AND (("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms]) OR (Spinal Muscular Atrophy[Title/Abstract]) OR (Spinal Amyotrophy[Title/Abstract]) OR (Spinal Amyotrophies[Title/Abstract]) OR (amyotroph*[Title/Abstract] AND spinal[Title/Abstract]) OR (hereditary motor[Title/Abstract] AND neuronopath*[Title/Abstract]) OR (motor[Title/Abstract] AND neuronopath*[Title/Abstract] AND (hereditary[Title/Abstract] OR spinal[Title/Abstract])) OR (bulbospinal[Title/Abstract] AND neuronopath*[Title/Abstract]) OR (progressive muscular[Title/Abstract] AND atroph*[Title/Abstract]) OR (myelopathic muscular[Title/Abstract] AND atroph*[Title/Abstract]) OR ("werdnig- hoffmann"[Title/Abstract] OR "werdnig hoffmann"[Title/Abstract]) OR ("kugelberg- welder"[Title/Abstract] OR "kugelberg welder"[Title/Abstract]) OR ("spinal muscular atrophy, type i"[Title/Abstract] OR spinal muscular atrophy type 1[Title/Abstract]) OR ("spinal muscular atrophy, type ii"[Title/Abstract] OR spinal muscular atrophy type 2[Title/Abstract]) OR ("spinal muscular atrophy, type iii"[Title/Abstract] OR "spinal muscular atrophy type 3"[Title/Abstract]) OR ("spinal muscular atrophy, type </pre>

	iv"[Title/Abstract] OR "adult-onset spinal muscular atrophy"[Title/Abstract] OR ("distal spinal muscular"[Title/Abstract] AND atroph*[Title/Abstract]) OR ("scapuloperoneal spinal muscular"[Title/Abstract] AND atroph*[Title/Abstract]) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular[Title/Abstract] AND atroph*[Title/Abstract]) OR (infantile spinal muscular[Title/Abstract] AND atroph*[Title/Abstract]) OR (juvenile spinal muscular[Title/Abstract] AND atroph*[Title/Abstract]) OR (proximal hereditary motor neuropathy[Title/Abstract]))
Referencias identificadas	175

Tabla 3. Búsqueda en Embase

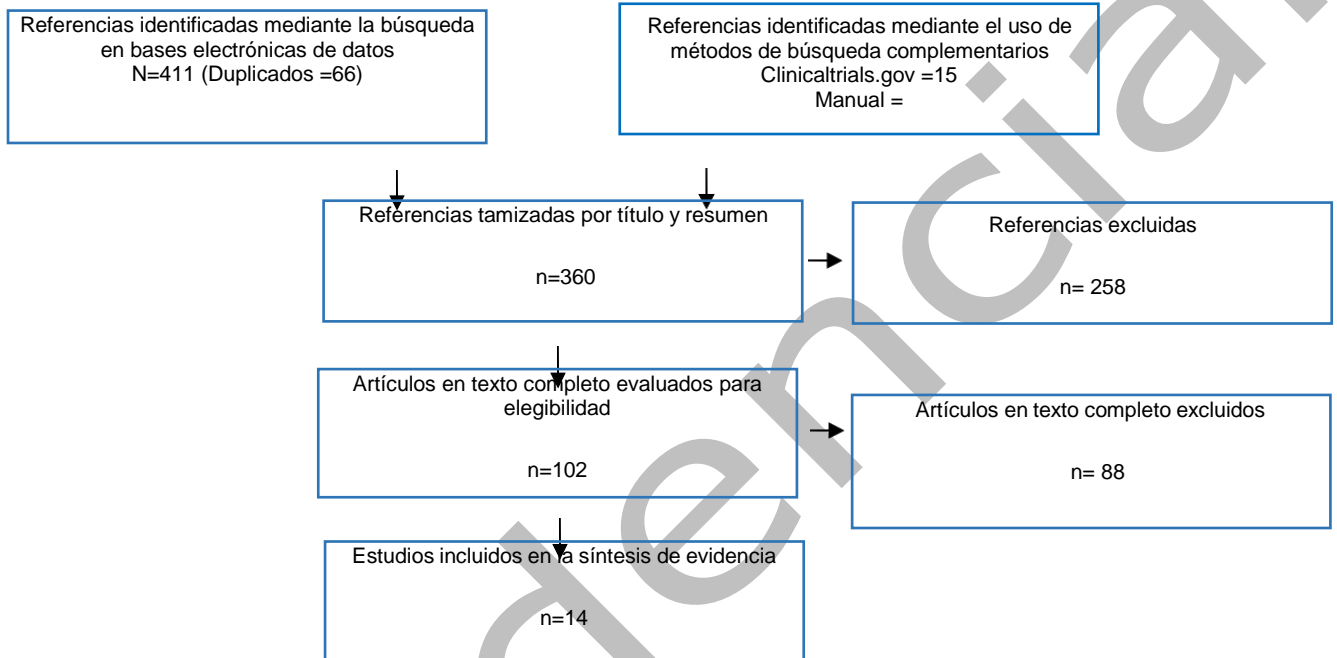
Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	Embase
Fecha de búsqueda	9 de abril de 2025
Rango de fecha de publicación	2019-2025
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	No aplica
Estrategia de búsqueda	('zolgensma'/exp OR 'zolgensma':ab,ti OR 'onasemnogene abeparvovec-xioi':ab,ti OR 'onasemnogene abeparvovec xioi':ab,ti OR 'avxs 101':ab,ti OR 'avxs101':ab,ti OR 'avxs-101':ab,ti) AND ('muscular atrophy, spinal'/de OR 'spinal muscular atrophy':ab,ti OR 'spinal amyotrophy':ab,ti OR 'spinal amyotrophies':ab,ti OR ('amyotroph*':ab,ti AND 'spinal':ab,ti) OR ('hereditary motor':ab,ti AND 'neuronopath*':ab,ti) OR ('motor':ab,ti AND 'neuronopath*':ab,ti AND ('hereditary':ab,ti OR 'spinal':ab,ti)) OR ('bulbospinal':ab,ti AND 'neuronopath*':ab,ti) OR ('progressive muscular':ab,ti AND 'atroph*':ab,ti) OR ('myelopathic muscular':ab,ti AND 'atroph*':ab,ti) OR 'werdnig-hoffmann':ab,ti OR 'werdnig hoffmann':ab,ti OR 'kugelberg-welander':ab,ti OR 'kugelberg welander':ab,ti OR 'spinal muscular atrophy, type i':ab,ti OR 'spinal muscular atrophy type 1':ab,ti OR 'spinal muscular atrophy, type ii':ab,ti OR 'spinal muscular atrophy type 2':ab,ti OR 'spinal muscular atrophy, type iii':ab,ti OR 'spinal muscular atrophy type 3':ab,ti OR 'spinal muscular atrophy, type iv':ab,ti OR 'adult-onset spinal muscular atrophy':ab,ti OR ('distal spinal muscular':ab,ti AND 'atroph*':ab,ti) OR ('scapuloperoneal spinal muscular':ab,ti AND 'atroph*':ab,ti) OR ('oculopharyngeal spinal muscular':ab,ti AND 'atroph*':ab,ti) OR ('infantile spinal muscular':ab,ti AND

	'atroph*':ab,ti) OR ('juvenile spinal muscular':ab,ti AND 'atroph*':ab,ti) OR 'proximal hereditary motor neuropathy':ab,ti)
Referencias identificadas	236

Fuente: Elaboración propia

Confidencial

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.



Fuente: Elaboración propia

Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios clínicos no aleatorizados y aleatorizados.

Tabla 4. Evaluación de riesgo de sesgo de no aleatorizados

Estudio	Confusión (Pre-intervención)	Selección (Pre-intervención)	Clasificación de las intervenciones (Intervención)	Desviaciones de las intervenciones previstas (Intervención)	Datos faltantes (Post-intervención)	Medición de los resultados	Selección en los resultados informados (Post-intervención)	Riesgo global
START	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado
STRIVE	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado
SPRINT	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
SMART	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
STRIVE-EU	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
COAV101A12304-NCT03837184	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado
STRONG	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
OFELIA	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado

Fuente: Elaboración propia

Tabla 5. Tabla GRADE

Evaluación de la certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Control	Eteplirsen	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad												
5	No ECA	No es serio	Serio	No es serio	Serio	No es serio	-	-	SMART (n=24): No reportó muertes. STR1VE-EU (n=33): 1 muerte (no relacionada al tratamiento). COAV101A12304 (n=2): 0 muertes. STRONG (n=32): 0 muertes. OFELIA: 2/16 fallecidos	⊕⊕○○ _{1,2} BAJA	CRÍTICO	
Función motora												
4	No ECA	No es serio	Serio	No es serio	Serio	No es serio	-	-	SMART: Mejora o mantenimiento en escalas HFMSE (16/18) y RULM (15/17). STR1VE-EU: 43.8% lograron sentarse sin apoyo (≥10 segundos). STRONG: Mejora significativa en HFMSE (+6.0 puntos, p=0.0027) en cohortes de dosis media. OFELIA: Progresión en hitos motores (ej. 3/13 caminando solos a la semana 52).	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
Calidad de vida (No reportado)												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eventos adversos												

Evaluación de la certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Control	Eteplirsen	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 ³	No ECA	No es serio	Serio	No es serio	Serio	No es serio	30	79	<p>Todos los estudios reportaron una alta incidencia de AEs relacionados con el tratamiento (83–100% de los participantes).</p> <p>Los más comunes incluyeron hepatotoxicidad (elevaciones de ALT/AST en 24–83% de los casos), trombocitopenia transitoria (71% en SMART), e infecciones respiratorias (30% en STR1VE-EU).</p>		⊕⊕○○ ^{1,2} BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios												
3	No ECA	No es serio	No es serio	No es serio	Serio	No es serio			<p>Frecuencia variable: 29% (SMART), 57.6% (STR1VE-EU), 69% (OFELIA).</p> <p>En OFELIA, se reportaron 2 muertes por microangiopatía trombótica relacionada al tratamiento.</p>		⊕⊕○○ ^{1,2} BAJA	CRÍTICO
<p><i>Explicaciones</i></p> <p>a. Se disminuye un nivel de certeza debido a que son estudios no aleatorizados con preocupaciones metodológicas relacionadas a su diseño (cegamiento, comparador, medición del desenlace, seguimiento, etc)</p> <p>b. Se disminuye un nivel de certeza debido al el tamaño de muestra pequeño número de eventos. No es posible estimar claramente la magnitud del efecto.</p> <p><i>Referencias</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. START 2. STR1VE 3. SPR1NT 4. SMART 5. STR1VE-EU 6. COAV101A12304- NCT03837184 7. STRONG 8. OFELIA 												

Anexo 4. Estudios incluidos y excluidos

Tabla 6. Características generales de los estudios incluidos

Estudio	Autor, año	País	Diseño	Brazos	Pacientes por. brazo	Total	Seguimiento
START (NCT02122952)	Lowes, 2019	Estados Unidos	No aleatorizado, un solo grupo, etiqueta abierta	Cohort 1: 6.7 X 10 ¹³ vg/kg of AVXS-101	3	15	24 meses
				Cohort 2: 2.0 X 10 ¹⁴ vg/kg of AVXS-101	12		
STRIVE (NCT03306277)	Day, 2021	Estados Unidos (12 centros)	Fase 3, no aleatorizado, un solo grupo, etiqueta abierta, multicéntrico	Onasemnogene Abeparvovec-xioi: una vez IV	22	22	18 meses
SPR1INT	Strauss, 2022	Australia, Bélgica, Canadá, Japón, Reino Unido, Estados Unidos	No aleatorizado, un solo grupo, etiqueta abierta	Experimental: onasemnogén abeparvovec-xioi Infusión intravenosa única de onasemnogén abeparvovec-xioi a una dosis de 1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg	15	15	24 meses
SMART	McMillan, 2025	Australia, Bélgica, Canadá, Estados Unidos, Francia, Italia, Portugal, Reino Unido y Taiwán	No aleatorizado, un solo grupo, etiqueta abierta	Terapia génica: se administró 1,1e14 genoma vector (vg)/kg como infusión intravenosa única durante aproximadamente 60 minutos.	9	9	13 meses
STRIVE EU	NA	Bélgica, Francia, Italia, Reino Unido	No aleatorizado, un solo grupo, etiqueta abierta	Onasemnogene abeparvovec-xioi	33	33	18 meses
COAV101A1230 4- NCT03837184	NA	Japón, República de Corea, Taiwán	No aleatorizado, un solo grupo, etiqueta abierta	Onasemnogene Abeparvovec-xioi	2	2	12-18 meses
STRONG	NA	Estados Unidos	No aleatorizado, paralelo, etiqueta abierta	Dosis A: Administración intratecal de 6,0 X 10 ¹³ vg de onasemnogen abeparvovec-xioi	3	20	24 meses
				Dosis B: Administración intratecal de 1,2 X 10 ¹⁴ vg de onasemnogen abeparvovec-xioi	13		
				Dosis C: Administración intratecal de 2,4 X 10 ¹⁴ vg de onasemnogen abeparvovec-xioi	4		
OFELIA	NA	Argentina, Brasil	No aleatorizado, un solo grupo, etiqueta abierta	Una única infusión intravenosa de 1,1e14 genoma vector (vg)/kg durante aproximadamente 60 minutos	16	16	18 meses

NR: no reporta

Tabla 7. Estudios excluidos

Autor	Titulo	Año	Razón de la exclusión
	A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101	2019	Estudio en curso , sin resultados
PRA Health Sciences	A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2	2018	Duplicado
	A Randomized, Sham-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intrathecal OAV101 in Type 2 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Patients Who Are 2 to < 18 Years of Age, Treatment Naive, Sitting, and Never Ambulatory	2021	Estudio en curso , sin resultados
	Phase IIIb, Open-label, Single-arm, Multi-center Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of OAV101 Administered Intrathecally (1.2 x 10 ¹⁴ Vector Genomes) to Participants 2 to < 18 Years of Age With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Have Discontinued Treatment With Nusinersen (Spi...	2022	Estudio en curso , sin resultados
	Long-term Follow-up of Patients With Spinal Muscular Atrophy Treated With OAV101 IT or OAV101 IV in Clinical Trials	2022	Estudio en curso , sin resultados
	A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled, Phase 1 Single Ascending Dose Study in Healthy Adult Male Volunteers and an Open-Label Multiple Ascending Dose Study in Pediatric SMA Participants Previously Treated With Onasemnogene Apeparovec (Zolgensma [®]) to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pha...	2022	Estudio en curso , sin resultados
Chand, D.	SMA – THERAPY: P.256 Intravenous (IV) onasemnogene abeparovec for spinal muscular atrophy (SMA): integrated safety report	2020	Excluido por tipo de publicación
Nelson, L.	SMA – THERAPY: P.272 Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in patients with SMA Type 1	2020	Excluido por tipo de publicación
Dabbous, O.	SMA – THERAPY: P.262 Value of onasemnogene abeparovec in spinal muscular atrophy type 1: improvements in motor function, ventilation-free survival, and hospitalizations	2020	Excluido por tipo de publicación
Chand, D.	SMA – THERAPY: P.255 One-time administration of AVXS-101 intrathecal (IT) for spinal muscular atrophy in the phase 1 study (STRONG): safety report	2020	Excluido por tipo de publicación
Pechmann, A.	SMA: REGISTRIES, BIOMARKERS & OUTCOME MEASURES: P.172 SMARTCARE: Real-world-data collection of patients with spinal muscular atrophy	2020	Excluido por tipo de publicación
Servais, L.	SMA: REGISTRIES, BIOMARKERS & OUTCOME MEASURES: P.173 Switching between disease-modifying therapies in patients with spinal muscular atrophy: real-world data collected from the RESTORE Registry	2020	Excluido por tipo de publicación
Mercuri, E.	SMA – THERAPY: P.258 Onasemnogene aveparovec gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Phase 3 study update (STRIVE-EU)	2020	Excluido por tipo de publicación
Mendell, J.	SMA – THERAPY: P.261 Long-term follow-up of onasemnogene abeparovec gene therapy in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1)	2020	Excluido por tipo de publicación

Autor	Título	Año	Razón de la exclusión
Strauss, K.	SMA – THERAPY: P.260 Onasemnogene abeparvovec gene therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update	2020	Excluido por tipo de publicación
Mikos, B.	Our initial experiences with intravenous gene therapy for spinal muscular atrophy in children	2020	Excluido por tipo de diseño
Bartoli, L.	Outcomes in patients with spinal muscular atrophy given nusinersen, onasemnogene abeparvovec or no treatment: an analysis based on restricted mean survival time	2020	Excluido por tipo de diseño
Tauscher-Wisniewski, S.	Integrated Safety Report for Intravenous (IV) Onasemnogene Abeparvovec Clinical Development Programs in Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 1 (SMA1)	2020	
Strauss, K.	Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy in presymptomatic spinal muscular atrophy: SPR1NT study update	2020	Excluido por tipo de publicación
Mendell, J.	Gene-replacement therapy (GRT) in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Long-term follow-up from the onasemnogene abeparvovec phase 1/2a clinical trial	2020	Excluido por tipo de publicación
Matesanz, S.	Early clinical experience with onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy (SMA) type 2 patients at a single center	2020	Excluido por tipo de publicación
Shell, R.	Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Preliminary pulmonary and ventilatory findings from the phase 3 study (STRIVE)	2019	Excluido por tipo de publicación
Kaufmann, P.	Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy: From bench to bedside	2019	Excluido por tipo de publicación
Dabbous, O.	PRO2 THE VALUE OF ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC GENE-REPLACEMENT THERAPY IN IMPROVING SURVIVAL AND MOTOR FUNCTION AND DECREASING VENTILATORY SUPPORT AND HOSPITALIZATION CONTRASTED TO NATURAL HISTORY FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE 1	2019	Excluido por tipo de publicación
Finkel, R.	Intrathecal administration of AVXS-101 gene replacement therapy for sitting but non-ambulatory patients with spinal muscular atrophy (SMA): Phase 1/2a study (STRONG)	2019	
Dabbous, O.	The value of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1	2019	Excluido por tipo de publicación
Strauss, K.	Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy (GRT) in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update	2019	Excluido por tipo de publicación
Chiriboga, C.	P.363JEWELFISH: safety and pharmacodynamic data in patients with spinal muscular atrophy (SMA) receiving treatment with risdiplam (RG7916) that have previously been treated with nusinersen	2019	Excluido por tipo de publicación

Autor	Titulo	Año	Razón de la exclusión
Arjunji, R.	P.357Type I spinal muscular atrophy patients treated with AVXS-101 have greater health outcome improvements and lower use of ventilatory support, hospitalization, and associated costs contrasted to those treated with nusinersen	2019	Excluido por tipo de publicación
Fischer, D.	P.190Feasibility, reliability and convergent validity for digital biomarkers captured via a smartphone application (app) to assess motor behaviors in individuals with spinal muscular atrophy (SMA) in the JEWELFISH trial	2019	Excluido por tipo de publicación
Dabbous, O.	P.358The value of AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): improved survival, pulmonary and nutritional support, and motor function with decreased hospitalization	2019	Excluido por tipo de publicación
Day, J.	P.349Onasemnogene abeparovvec gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy Type 1 (SMA1): Pivotal phase 3 study (STR1VE) update	2019	Excluido por tipo de publicación
Schultz, M.	P.350Onasemnogene abeparovvec gene-replacement therapy (GRT) in pre-symptomatic spinal muscular atrophy (SMA)	2019	Excluido por tipo de publicación
Malone, D.	THE VALUE OF ONASEMNOGENE ABEPAROVEC (AVXS-101) AS A COST-EFFECTIVE GENE REPLACEMENT THERAPY FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE 1 IN IMPROVING SURVIVAL, HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION, AND MOTOR FUNCTION	2019	Excluido por tipo de publicación
Dabbous, O.	TIME TO TREATMENT EFFECT, EVENT-FREE SURVIVAL, AND MOTOR MILESTONE ACHIEVEMENT IN TYPE I SPINAL MUSCULAR ATROPHY PATIENTS TREATED WITH ONASEMNOGENE ABEPAROVEC (AVXS-101) OR NUSINERSEN CONTRASTED TO NATURAL HISTORY	2019	Excluido por tipo de publicación
Finkel, R.	Intrathecal administration of onasemnogene abeparovvec gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 2 (SMA2): Phase 1/2a study (STRONG)	2019	Excluido por tipo de publicación
Schultz, M.	Onasemnogene abeparovvec gene-replacement therapy (GRT) in pre-symptomatic spinal muscular atrophy (SMA)	2019	Excluido por tipo de publicación
Dabbous, O.	The value of AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Improved survival, pulmonary and nutritional support, and motor function with decreased hospitalization	2019	Excluido por tipo de publicación
Dabbous, O.	Event-free survival and motor milestone achievement following onasemnogene abeparovvec and nusinersen interventions contrasted to natural history for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1) patients	2019	Excluido por tipo de publicación
Day, J.	Onasemnogene abeparovvec gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Pivotal phase 3 study (STR1VE) update	2019	Excluido por tipo de publicación
Day, J.	Adeno-associated virus serotype 9 (AAV9) antibodies in patients with spinal muscular atrophy (SMA) screened for treatment with gene-replacement therapy (GRT) onasemnogene abeparovvec	2019	Excluido por no responder a la pregunta
Kichula, E.	The avexis, inc. Managed access program (MAP): Single-patient investigational new drug (IND) requests for gene-replacement therapy (GRT) onasemnogene abeparovvec for spinal muscular atrophy (SMA)	2019	Excluido por no responder a la pregunta

Autor	Titulo	Año	Razón de la exclusión
Malone, D.	Cost-utility and budget impact analyses of one-time gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1 compared to chronic nusinersen treatment	2019	Excluido por tipo de publicación
Mercuri, E.	AVXS-101 gene replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Pivotal studies clinical update (STR1VE-EU and STR1VE)	2019	Excluido por no responder a la pregunta
Muntoni, F.	Study design of STR1VE-EU, a phase 3 trial of AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) in patients with spinal muscular atrophy type 1 (SMA1) in Europe	2019	Excluido por tipo de publicación
Arjunji, R.	Value of AVXS-101 for spinal muscular atrophy type 1: Improved survival and motor function, lower use of pulmonary support with decreased hospitalization and associated costs	2019	Excluido por no responder a la pregunta
Schultz, M.	AVXS-101 gene-replacement in presymptomatic infants with Spinal Muscular Atrophy (SMA): Clinical trial design and baseline demographics	2019	Excluido por no responder a la pregunta
Day, J.	AVXS-101 GENE-REPLACEMENT THERAPY (GRT) FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE 1 (SMA1): PIVOTAL PHASE 3 STUDY (STR1VE) UPDATE	2019	Excluido por tipo de publicación
Waldrop, M.	Current Treatment Options in Neurology—SMA Therapeutics	2019	Excluido por no responder a la pregunta
Dabbous, O.	The value of AVXS-101 gene-replacement therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1)	2019	Excluido por tipo de publicación
Mendell, J.	AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Long-term follow-up from the phase 1 clinical trial	2019	Excluido por tipo de publicación
Dabbous, O.	PND9 EVENT-FREE SURVIVAL AND MOTOR MILESTONE ACHIEVEMENT FOLLOWING AVXS-101 AND NUSINERSEN INTERVENTIONS CONTRASTED TO NATURAL HISTORY FOR TYPE I SPINAL MUSCULAR ATROPHY PATIENTS	2019	Excluido por tipo de publicación
Arjunji, R.	PBI10 TYPE I SPINAL MUSCULAR ATROPHY PATIENTS TREATED WITH AVXS-101 HAVE LOWER USE OF VENTILATORY SUPPORT, HOSPITALIZATION, AND ASSOCIATED COSTS COMPARED TO THOSE TREATED WITH NUSINERSEN	2019	Excluido por tipo de publicación
Schultz, M.	Genetic Replacement Therapy (GRT) Clinical Trial with AVXS-101 in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): Design of the Phase III Trial and Baseline Demographic Data	2019	Excluido por tipo de publicación
Droege, M.	Number needed to treat (NNT) in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1) with AVXS-101 relative to nusinersen	2019	Excluido por tipo de publicación
Finkel, R.	Phase 1 study of intrathecal administration of AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 2 (SMA2) (STRONG)	2019	Excluido por tipo de publicación

Autor	Título	Año	Razón de la exclusión
Dabbous, O.	The value of AVXS-101 gene replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1: Improved survival, pulmonary and nutritional support, and motor function with decreased hospitalization	2019	Excluido por tipo de publicación
Dabbous, O.	Event-free survival and motor milestone achievement following AVXS-101 and nusinersen interventions contrasted to natural history for type I spinal muscular atrophy patients	2019	Excluido por tipo de publicación
Dabbous, O.	Early diagnosis and speed to effect in spinal muscular atrophy type 1 (SMA-1)	2019	Excluido por tipo de publicación
Kaufmann, P.	AVXS-101 gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy (SMA): From bench to bedside	2019	Excluido por tipo de publicación
Mendell, J.	AVXS-101 gene-replacement therapy in spinal muscular atrophy type 1: Long-term follow-up from the phase 1 clinical trial	2019	Excluido por tipo de publicación
Day, J.	AVXS-101 gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1: pivotal phase 3 study (STRIVE) Update	2019	Excluido por tipo de publicación
Stamer, C.	Spinal muscular atrophy therapies: ICER grounds the price to value conversation in facts	2019	Excluido por tipo de diseño
McGill, B.	AVXS-101 Gene-Replacement Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) : Study Update	2019	Excluido por tipo de publicación
Erdos, J.	Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data.	2022	Excluido por tipo de diseño
Chand, D.	Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy.	2021	Excluido por tipo de diseño
Ferrante, L.	Novel use of nusinersen as a therapeutic bridge to onasemnogene abeparvec-xioi in a premature neonate with type 1 spinal muscular atrophy.	2022	Excluido por tipo de diseño
Lee, B.	Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in SMA type 1.	2019	Excluido por tipo de diseño
Servais, L.	Real-World Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Treated with Onasemnogene Abeparvec Monotherapy: Findings from the RESTORE Registry.	2024	Excluido por tipo de diseño
Mendell, J.	Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvec in Spinal Muscular Atrophy.	2021	Excluido por tipo de diseño

Autor	Título	Año	Razón de la exclusión
Fernandes, B.	Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with spinal muscular atrophy type 1: A systematic review with meta-analysis.	2024	Excluido por tipo de diseño
Giess, D.	An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies.	2024	Excluido por tipo de diseño
Naveed, A.	Onasemnogene Abeparvovec (AVXS-101) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy.	2021	Excluido por tipo de diseño
Schwartz, M.	Onasemnogene abeparvovec-xioi: a gene replacement strategy for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy.	2021	Excluido por tipo de diseño
Flotats-Bastardas, M.	Paradoxical increase of neurofilaments in SMA patients treated with onasemnogene abeparvovec-xioi.	2023	Excluido por tipo de diseño
Waldrop, M.	Continued safety and long-term effectiveness of onasemnogene abeparvovec in Ohio.	2024	Excluido por tipo de diseño
Zhuang, W.	Safety Concerns with Nusinersen, Risdiplam, and Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy: A Real-World Pharmacovigilance Study.	2023	Excluido por tipo de diseño
Mirea, A.	Clinical Review Report: Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma): (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.): Indication: For the treatment of pediatric patients with 5q spinal muscular atrophy (SMA) with bi-allelic mutations in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene and: 3 or fewer copies of SMN2 gen...	2021	Excluido por tipo de diseño
Alves, B.	Combination Therapy with Nusinersen and Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy Type I.	2021	Excluido por tipo de diseño
Gowda, V.	Type-1 spinal muscular atrophy cohort before and after disease-modifying therapies.	2024	Excluido por tipo de diseño
Brown, S.	Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy type 1: real-world evidence from 6 infusion centres in the United Kingdom.	2024	Excluido por tipo de diseño
Tizzano, E.	Onasemnogene-abeparvovec administration to premature infants with spinal muscular atrophy.	2024	Excluido por tipo de diseño
Broekhoff, T.	Outcomes for patients in the RESTORE registry with spinal muscular atrophy and four or more SMN2 gene copies treated with onasemnogene abeparvovec.	2024	Excluido por tipo de diseño
Wolfe, A.	Early Cost-Effectiveness of Onasemnogene Abeparvovec-xioi (Zolgensma) and Nusinersen (Spinraza) Treatment for Spinal Muscular Atrophy I in The Netherlands With Relapse Scenarios.	2021	Excluido por tipo de diseño

Autor	Título	Año	Razón de la exclusión
Finnegan, R.	Spinal presentations in children with spinal muscular atrophy type 1 following gene therapy treatment with onasemnogene abeparvovec - The SMA REACH UK network experience.	2024	Excluido por tipo de diseño
Friese, J.	Risk-benefit profile of onasemnogene abeparvovec in older and heavier children with spinal muscular atrophy type 1.	2024	Excluido por tipo de diseño
	Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Abeparvovec -A Single Centre Experience.	2021	Excluido por tipo de diseño
Oechsel, K.	Combination therapy with onasemnogene and risdiplam in spinal muscular atrophy type 1.	2021	Excluido por tipo de diseño

Confidencial