

María Elena Meza-Cano^{1a}, Verónica Dávila-Martínez^{1b}

Resumen

Introducción: la atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno neuromuscular autosómico recesivo que se presenta con hipotonía periférica, atrofia y debilidad en las extremidades y músculos bulbares. Es causada por la delección en estado homocigoto del gen *SMN1* en el cromosoma 5q13. Antes de 2016, no había tratamiento modificador de la enfermedad y en ese año fue aprobado el nusinersen, el primer medicamento disponible para esta enfermedad, cuyo mecanismo de acción es modular el gen *SMN2* para producir mayor cantidad de proteína de supervivencia de la motoneurona (SMN). En 2019 se aprobó el onasemnogene abeparvovec-xioi (OAX), primer fármaco disponible que utiliza terapia génica. Este se puede emplear únicamente en pacientes menores de dos años y consiste en administrar vía intravenosa el gen humano *SMN1* mediante un vector viral adenoasociado tipo 9, con lo que se inicia la producción de proteína SMN. Ambas terapias han demostrado mejoría significativa de la función motora y sin presencia de eventos adversos serios. Sin embargo, aún no está claramente establecido si ambas terapias pueden usarse en conjunto.

Caso clínico: paciente de sexo masculino de 24 meses de edad con diagnóstico de AME a los 18 meses, el cual fue tratado inicialmente con nusinersen intratecal y posteriormente con OAX. Al evaluar las escalas de función *CHOP INTEND* y *HFSME* el paciente presentó un aumento en el desempeño de sus funciones motoras.

Conclusión: el OAX y el nusinersen podrían considerarse terapias en secuencia ante la AME. Sin embargo, esta terapia aún no está bien establecida y no se ha estudiado a largo plazo.

Abstract

Background: Spinal Muscular Atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disorder showing peripheral hypotonia, atrophy, and weakness in the extremities and bulbar muscles. It is caused by the homozygous deletion of the *SMN1* gene on chromosome 5q13. Before 2016, there was no treatment to modify the disease, and in that year it was approved nusinersen, the first drug available to treat this disease, whose action mechanism consists in regulating the *SMN2* gene to increase the survival motor neuron (SMN) levels. More recently, the gene therapy onasemnogene abeparvovec-xioi (OAX) was approved for patients under two years of age. The human *SMN1* gene is delivered intravenously through an adeno-associated viral type 9 vector. Both therapies appear to show significant improvement in motor function without the presence of severe adverse effects. However, it is unclear whether both treatments can be used together.

Clinical case: A 24-month-old male patient with a diagnosis of SMA at 18 months of age. First, he was treated with intrathecal nusinersen administration and later with OAX. When assessing the *CHOP INTEND* and *HFSME* function scales, the patient showed an increase in the performance of his motor functions.

Conclusion: OAX and nusinersen could be considered in sequence therapies in the presence of SMA. However, this therapy is not yet well established and has not been studied in the long term.

¹Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud Tec Salud. Monterrey, Nuevo León, México

ORCID: [0000-0003-1237-3843](https://orcid.org/0000-0003-1237-3843)^a, [0000-0001-7877-2420](https://orcid.org/0000-0001-7877-2420)^b

Palabras clave

Gen *SMN1*
Atrofia Muscular Espinal
Enfermedad de la Neurona Motora

Keywords

SMN1 Gene
Spinal Muscular Atrophy
Motor Neuron Disease

Fecha de recibido: 27/05/2021

Fecha de aceptado: 25/05/2022

Comunicación con:

María Elena Meza Cano

✉ oksana_12@hotmail.com

☎ 812 432 0734

.....
Cómo citar este artículo: Meza-Cano ME, Dávila-Martínez V.

Combinación de terapias modificadoras en atrofia muscular espinal tipo 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(5):577-83.

Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno neuromuscular autosómico recesivo, caracterizado por debilidad en las extremidades y en el tronco (incluidos los músculos bulbares y respiratorios). Es causada por una deleción homocigótica del gen codificador de la proteína de supervivencia de la motoneurona (*SMN1*) en el *locus* 5q13, que da lugar a una expresión insuficiente de la proteína de supervivencia de la motoneurona (*SMN*).^{1,2}

Además del gen *SMN1*, existe un gen parálogo, *SMN2*, el cual codifica la proteína SMN; sin embargo, el porcentaje de proteína funcional producida por *SMN2* es alrededor del 5-10%, en comparación con *SMN1*. Esto se debe a una variante del ARN mensajero, que impide la producción de una proteína SMN completamente funcional. La proteína truncada producida por *SMN2* suele ser insuficiente para prevenir sintomatología; no obstante, hoy en día existe la forma de impedir la exclusión del exón 7 del ARN mensajero del gen *SMN2*, con el uso de oligonucleótidos antisentido modificados que resisten las nucleasas. Estos oligonucleótidos se unen a secuencias específicas de ARN del gen *SMN2* y modifican el corte y empalme del pre-ARNm de ese gen para potenciar la expresión de una proteína SMN totalmente completa y funcional.^{2,3}

La clasificación de la AME está basada en la edad de inicio de la sintomatología y en el mayor hito de desarrollo alcanzado. En la mayoría de los casos, los pacientes con un mayor número de copias del gen *SMN2* tienen mayores niveles de proteína SMN y son portadores de un fenotipo menos grave.⁴

La AME tipo 1 se caracteriza por la aparición de la sintomatología a los seis meses de edad y porque los pacientes son incapaces de sentarse sin ayuda. En cuanto a la AME tipo 2, los síntomas comienzan entre los seis y los 18 meses de edad; se caracteriza por la imposibilidad de caminar sin ayuda. Por último, en la AME tipo 3 la sintomatología aparece después de los 18 meses de edad y los pacientes eventualmente pierden la habilidad de caminar de manera independiente. Además, los hitos de desarrollo se pierden progresivamente a medida que la enfermedad avanza.⁴ Por otro lado, se puede utilizar otra clasificación por genotipo. En la mayoría de los pacientes el número de copias de *SMN2* puede predecir el fenotipo, por lo que los pacientes con dos copias de *SMN2* presentan AME tipo 1; los pacientes con tres copias de *SMN2* presentan AME tipo 2; los pacientes con cuatro copias presentan AME tipo 3; los pacientes con más de cuatro copias presentan AME tipo 4.^{1,4}

Antes del 2016, el tratamiento consistía solamente en terapia conservadora (cuidados generales y nutricionales),

con el uso de rehabilitación física (incluida terapia de lenguaje y de deglución) y el cuidado neumológico con dispositivos que ayudan con el manejo de las secreciones y la ventilación mecánica invasiva o no invasiva para el soporte ventilatorio (intermitente o continuo). Posteriormente se introdujeron las primeras terapias modificadoras de la enfermedad, las cuales cambiaron notablemente su historia natural.⁵

Los tres tratamientos disponibles actualmente en México para esta enfermedad son el nusinersen, el onasemnogene abeparvovec-xioi y recientemente la primera versión de tratamiento oral con la introducción en el mercado del risdiplam.

El primer medicamento aprobado fue el nusinersen, que es un oligonucleótido antisentido modificado que se une al gen *SMN2* para favorecer la incorporación del exón 7 en el pre-ARN mensajero de ese gen. Es administrado por vía intratecal mediante cuatro dosis de carga en los primeros dos meses, con dosis subsecuentes de mantenimiento cada cuatro meses de manera indefinida.

Hasta la fecha, no existen estudios directos que comparen onasemnogene con nusinersen. Nuestro reporte de caso detalla los desenlaces de la experiencia con este tipo de terapia.

Objetivo

En el presente estudio mostramos la experiencia clínica en México con el uso de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad, basadas en el reemplazo del gen *SMN1* faltante con onasemnogene abeparvovec-xioi y el uso de nusinersen intratecal.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 24 meses de edad, sin antecedentes perinatales de importancia. Durante su crecimiento logró obtener hitos motores hasta la capacidad de gatear por sí mismo; sin embargo, a la edad de ocho meses comenzó a presentar hipotonía flácida de extremidades inferiores asociada a debilidad notable, con pérdida de la capacidad de gateo y subsecuentemente requirió de apoyo para sentarse. Por dicho motivo se realizó valoración neurológica y se hizo la prueba de amplificación de la sonda dependiente de la ligadura multiplex (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*, MLPA) para detectar el número de copias presentes o la deleción de múltiples genes para *SMN1*, *SMN2* y *NAIP* en las muestras. El resultado de la prueba demostró deleción homocigota del gen *SMN1* y presencia de solo tres

copias del gen *SMN2*, además de delección del gen *NAIP*. Para evaluar la respuesta clínica, se midieron tres resultados principales: la función motora, la función ventilatoria y la función de deglución. Para la funcionalidad motora, se utilizó la Escala de *CHOP INTEND* y la Escala de Hamersmith extendida (HFSME).^{4,5} Asimismo, la medición de la función ventilatoria con los valores de pCO_2 , los síntomas clínicos y las pruebas complejas de función pulmonar no se pudieron hacer por las limitaciones de la edad del paciente. La función de deglución se evaluó mediante pruebas de deglución con contraste hidrosoluble.

Terapia

El tratamiento inicial en el centro fue con nusinersen (*Spinraza, Biogen, MA USA*) a los 18 meses. La administración fue intratecal, de 12 mg/5mL en cuatro ocasiones, para impregnación del medicamento cada 14 días. El paciente posteriormente aumentó los puntajes basales en las escalas *CHOP INTEND* de 30 puntos y en la HFMSE de 17 puntos.

Subsecuentemente a la administración del nusinersen intratecal el paciente no presentó ningún efecto adverso relacionado con la medicación y dos meses después de la aplicación de este medicamento el paciente mostró un aumento considerable en los puntajes de las escalas de

CHOP INTEND y HFMSE, como se muestra a detalle en los cuadros I y II y en la figura 1.

En diciembre de 2020, cuando el paciente tenía 23 meses de edad, después de evaluar los avances en la función motora, se concertó con los padres la posibilidad de tener una mejoría adicional con la aplicación de onasemnogene abeparvovec-xioi. Se les explicó la ausencia de evidencia y los posibles efectos adversos. Una vez evaluado el riesgo y el beneficio se decidió administrar onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma, Novartis, Suiza), 1.1×10^{14} de partículas virales por kilogramo de peso, 5.5 mL/kg en infusión para 60 minutos. La aplicación de la terapia se realizó de manera intrahospitalaria y el paciente presentó como efectos adversos fiebre, trombocitopenia y elevación de AST y ALT dos veces en su valor normal.

Subsecuentemente se realizaron valoraciones mensuales de la función motora mediante las escalas *CHOP INTEND* y HFMSE y el paciente obtuvo una evolución muy favorable hasta lograr deambular con apoyo.

Seguimiento y desenlaces

Actualmente, el paciente se encuentra en fase de normalización de AST y ALT y se planea continuar con la apli-

Cuadro I Escala motora *CHOP INTEND* desglosada, antes y después de la aplicación de nusinersen y subsecuentemente con onasemnogene

Parámetro	Basal (jul 2020)	Nov 2020 (después de 4 dosis de nus.)	Mar 2021 (3 meses después de OAX)	Abr 2021 (4 meses después de OAX)
1. Movimiento espontáneo MT	3	4	4	4
2. Movimiento espontáneo MP	3	3	3	4
3. Presión con la mano	3	4	4	4
4. Cabeza en la línea media	4	4	4	4
5. Aductores de cadera	3	4	4	4
6. Rotación provocada con las piernas	2	3	4	4
7. Rotación provocada desde los brazos	3	4	4	4
8. Flexión de hombro y codo acostado	3	4	4	4
9. Flexión de hombro y codo sentado	3	4	4	4
10. Extensión de la rodilla	1	2	2	2
11. Flexión cadera y dorsiflexión del pie	2	3	4	4
12. Control de cabeza	3	4	4	4
13. Flexión del codo	2	4	4	4
14. Flexión del cuello	4	4	4	4
15. Extensión del cuello	2	4	4	4
16. Incurvación espinal	4	4	4	4
Total	45	59	61	62

nus.: nusinersen; OAX: onasemnogene abeparvovec-xioi

Cuadro II Escala motora HFSME desglosada, antes y después de la aplicación de nusinersen y subsecuentemente con onasemnogene

	Basal (jul de 2020)	Nov 2020 (después de 4 dosis de nus.)	Mar 2021 (3 meses después de OAX)	Abr 2021 (4 meses después de OAX)	Jun 2021 (6 meses después de OAX y 1 mes después de nus.)	Ago 2021 (8 meses después de OAX y 3 meses después de nus.)	Ene 2022 (1 año después de OAX y 6 días después de nus.)
1. Sedestación en silla	1	2	2	2	2	2	2
2. Sedestación en cama	1	2	2	2	2	2	2
3. Una mano a la cabeza	2	2	2	2	2	2	2
4. Dos manos a la cabeza	0	2	2	2	2	2	2
5. Decúbito supino a lateral	2	2	2	2	2	2	2
6. Giro de prono a supino derecho	0	1	2	2	2	2	2
7. Giro de prono a supino izquierdo	0	1	2	2	2	2	2
8. Giro de supino a prono derecho	1	1	1	1	1	2	2
9. Giro de supino a prono izquierdo	1	1	1	1	2	2	2
10. De sentado a acostado	0	2	1	1	2	2	2
11. Apoyarse con los antebrazos y levantar la cabeza	2	2	2	2	2	2	2
12. Levantar la cabeza en decúbito prono	2	2	2	2	2	2	2
13. Apoyarse en prono con los brazos extendidos	2	2	2	2	2	2	2
14. De estar acostado a estar sentado	1	2	1	1	2	2	2
15. Cuadrupedia	2	2	2	2	2	2	2
16. Gateo	0	2	2	2	2	2	2
17. Levanta la cabeza en supino	0	2	2	2	2	2	2
18. Bipedestación con apoyo	0	0	1	2	1	2	2
19. Bipedestación sin apoyo	0	0	0	0	0	0	0
20. Caminar	0	0	0	0	0	0	0
21. Flexión de cadera derecha en supino	0	1	1	2	2	1	2
22. Flexión de cadera izquierda en supino	0	1	1	2	2	2	2
23. Posición de caballero derecha	0	0	0	0	0	1	1
24. Posición de caballero izquierda	0	0	0	0	0	1	1
25. Paso de rodilla derecha a bipedestación	0	0	0	0	1	1	1
26. Paso de rodilla izquierda a bipedestación	0	0	0	0	1	1	1
27. Bipedestación a sedestación	0	0	0	0	0	0	0
28. Cuclillas	0	0	0	0	0	1	1
29. Salta 30 cm	0	0	0	0	0	0	0
30. Sube 4 escalones con apoyo	0	0	0	0	0	0	0
31. Baja 4 escalones con apoyo	0	0	0	0	0	0	0
32. Sube 4 escalones sin apoyo	0	0	0	0	0	0	0
33. Baja 4 escalones sin apoyo	0	0	0	0	0	0	0
Total	17	32	33	36	40	44	45

nus.: nusinersen; OAX: onasemnogene abeparvovec-xioi

cación de nusinersen intratecal en los próximos meses; el paciente continúa adquiriendo capacidades motoras con el paso del tiempo.

Discusión

El onasemnogene abeparvovec-xioi es la primera terapia génica disponible en el mundo, la cual consiste en proporcionar directamente el gen *SMN1* al paciente para producir la proteína SMN. Esta terapia es una dosis única y actualmente está aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para pacientes con AME menores de dos años que tienen mutaciones en ambas copias del gen *SMN1*.⁶ Ambas terapias pueden usarse en los pacientes con AME que sean presintomáticos.

A pesar de que sus mecanismos de acción varían significativamente, ambos tienen el objetivo en común de incrementar la producción de la proteína SMN en las neuronas motoras. De este modo, aumentará la función motora y subsecuentemente la supervivencia de los pacientes.^{6,7}

Hasta la fecha, no existen estudios directos que comparen onasemnogene con nusinersen. No obstante, se ha publicado un solo estudio que estima los efectos del tratamiento con onasemnogene en relación con el nusinersen, por medio de la comparación de datos de dos ensayos clínicos distintos (onasemnogene en el estudio Fase I *START*, frente a nusinersen en el estudio Fase III, *ENDEAR*), en cuanto a la supervivencia global, el 100% de los pacientes con onasemnogene frente al 84% de pacientes con nusinersen se encontraban vivos en la última visita. Lee *et al.*,

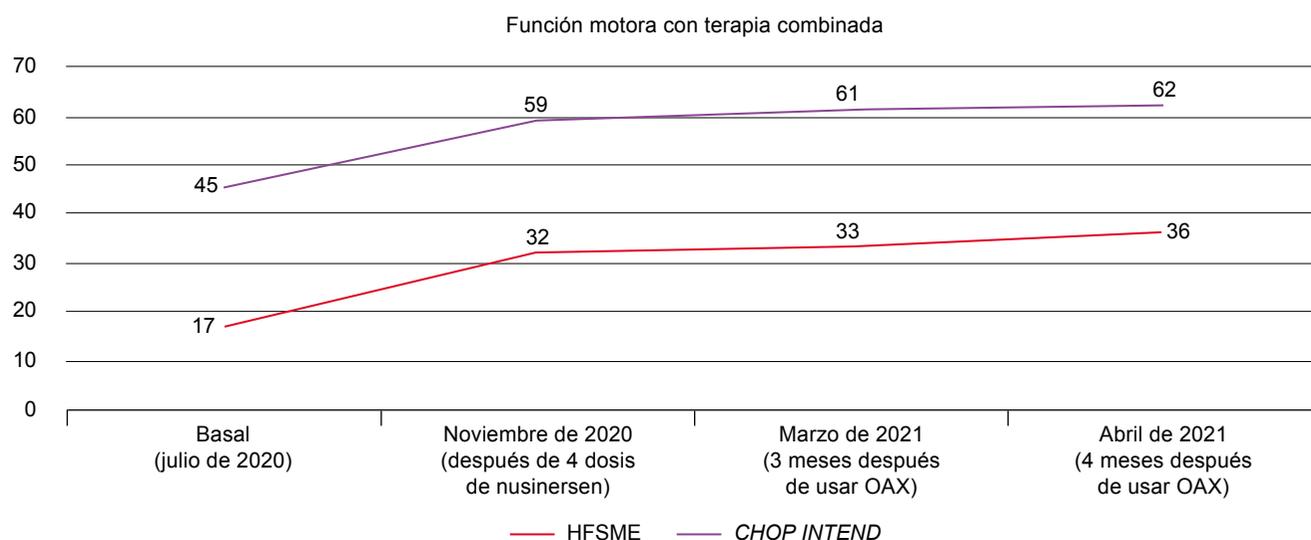
estimaron que el número necesario a tratar para prevenir una muerte con onasemnogene sobre nusinersen fue de 7 (intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 4.1-12.2) y la probabilidad de prevenir la muerte es un 20% mayor en el grupo de onasemnogene (razón de riesgo [RR] 1.2; IC 95% 1.1-1.3). Los autores concluyeron que el onasemnogene podría tener una ventaja de eficacia en relación con el nusinersen para varios criterios de valoración estudiados.^{8,9,10}

Las dudas de eficacia y seguridad del tratamiento combinado siguen sin respuesta. Debido a las claras diferencias farmacológicas, la terapia combinada puede ser un área de interés en investigación. Sin embargo, ninguno de los fabricantes recomienda la terapia combinada, porque carece de pruebas clínicas para su uso.^{9,11}

Los datos actuales se limitan a un estudio único observacional sin controles. Lee *et al.* describen dos pacientes con AME tipo 1, ambos tratados con nusinersen seguido de onasemnogene. Ambos empezaron a recibir nusinersen aproximadamente a los cinco meses de edad, con la adición de onasemnogene alrededor de los nueve meses. La terapia combinada demostró ser benéfica en ambos casos. Además, no se observaron efectos adversos relacionados con los medicamentos.^{8,12} Hay una gran necesidad de estudios prospectivos bien diseñados que evalúen comparativamente onasemnogene y nusinersen en pacientes con AME y también que se evalúen las ventajas del tratamiento combinado.

La dosis recomendada de onasemnogene es de 1.1×10^{14} VG/kg.⁸ La administración es una infusión intravenosa de dosis única durante 60 minutos. La información de prescripción recomienda evaluar la función hepática (exa-

Figura 1 Cambios graduales en los totales de las escalas de función motora en relación con el tiempo y las dosis de los agentes biológicos



HFSME: Escala de Hammersmith extendida; CHOP INTEND: Escala de CHOP INTEND; OAX: onasemnogene abeparvovec-xioi

men físico, ALT, AST, bilirrubina, tiempo de protrombina), el recuento de plaquetas, la troponina-I y los títulos de anticuerpo anti-AVV9 antes de la administración. No se conocen interacciones farmacológicas y no hay ajustes de dosis por insuficiencia renal o hepática. Debido al potencial de toxicidad hepática, se recomienda premedicación con corticosteroides sistémicos equivalentes a 1 mg/kg de prednisolona, administrados un día antes de la infusión, y se continúa durante al menos 30 días. Los parámetros de monitorización incluyen aminotransferasas, plaquetas y troponina-I, los cuales deben ser frecuentes durante tres meses.¹²

Por otra parte, el nusinersen se aplica vía intratecal cada cuatro meses en dosis estándar de 12 mg. Pueden presentarse efectos secundarios como fiebre, infección de vías respiratorias superiores, constipación y presencia de síndrome postpunción en pacientes mayores.^{13,14}

En 2019, el Instituto de Revisión Clínica y Económica publicó un informe en el que se evaluaba la eficacia clínica comparativa y el valor de uso del nusinersen y el onasemnogene.^{13,15,16,17,18} Se reconoció que ambos medicamentos pueden mejorar considerablemente la vida de un paciente pediátrico con AME frente a los pacientes que solo usan tratamientos de soporte.^{13,19,20}

A continuación, se muestra en el cuadro III un comparativo de los casos reportados alrededor del mundo en pacientes con AME que utilizaron terapia combinada.

El paciente de nuestro estudio es el primero en México que recibe onasemnogene abeparvovec-xioi, lo cual representa un paso muy grande en el avance hacia tratamientos que puedan cambiar de manera muy significativa el curso de la enfermedad de los pacientes con AME.

Es relevante comentar que este paciente tuvo la gran ventaja de lograr obtener una terapia combinada con nusinersen y onasemnogene abeparvovec-xioi, lo cual mejoró de manera significativa la capacidad motora hasta lograr

la capacidad de caminar con apoyo, lo cual sin tratamiento sería prácticamente imposible.

Asimismo, parece ser que el uso de la terapia combinada no implica la presencia de efectos adversos graves en los pacientes; sin embargo, deberán realizarse estudios de mayor escala para corroborar lo que se menciona en el caso actual.

La desventaja de la combinación de ambos tratamientos es el costo que implica su uso; sin embargo, aunque los pacientes usen únicamente una de las dos terapias también se verán beneficiados en la función motora. Deberá determinarse más adelante la magnitud de la mejoría de la función motora de manera comparativa, con el uso de una o dos de las terapias disponibles actualmente.

Conclusión

El uso de la terapia en secuencia de nusinersen y posteriormente onasemnogene abeparvovec-xioi podría ser considerado como opción en este tipo de pacientes, aunque es muy importante discutir con sus padres los pormenores de los efectos colaterales, sobre todo la cuestión de que este esquema de manejo se encuentra aún en fase experimental. Se requieren estudios clínicos aleatorizados para determinar el nivel de mejoría en la función motora, así como evaluar la cantidad de efectos adversos en pacientes con AME. Deberán también realizarse estudios prospectivos de mayor escala para poder definir qué pacientes son candidatos para recibir una u otra terapia o incluso la combinación de ambas terapias.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Cuadro III Pacientes con terapia combinada en el mundo⁸

País, universidad	n	Inicio de síntomas	Diagnóstico	Tipo de AME	Inicio de uso de nusinersen	Inicio de uso de OAX	Hito motor alcanzado	Efectos secundarios
EEUU, Universidad de Arkansas, 2019	5	2 meses	4.3 meses	1	5.6 meses	18.3 meses	Sentarse independientemente, pararse con ayuda	Toxicidad hepática, trombocitopenia
México, Tecnológico de Monterrey, 2021	1	7 meses	15 meses	2	16 meses	19 meses	Caminar con ayuda	Toxicidad hepática, trombocitopenia
EEUU, Universidad de Rochester	2	2 meses	3.5 meses	1	5.2 meses	9 meses	Sentarse independientemente, pararse con ayuda	Ninguno

EEUU: Estados Unidos; AME: atrofia muscular espinal; OAX: onasemnogene abeparvovec-xioi

Referencias

- Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *The Lancet*. 2008;371(9630):2120-33. doi: 10.1016/S0146736(08)60921-6
- Burghes AH, Beattie CE. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(8):597-609. doi: 10.1038/nrn2670
- Darras BT, Monani UR, De Vivo DC. Genetic disorders affecting the motor neuron: spinal muscular atrophy. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al., eds. *Swaiman's pediatric neurology: principles and practice*. 6th ed. Edinburgh, Scotland: Elsevier; 2017. pp. 1057-64.
- Mercuri E, Finkel R, Montes J, Mazzone ES, Sormani MP, Main M, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: implications for clinical trials. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26(2):126-31. doi: 10.1016/j.nmd.2015.10.006
- Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology*. 2007;22(8):1027-49. doi: 10.1177/0883073807305788
- 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. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2019;6(3):307-17. doi: 10.3233/JND-190403
- Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: a treatment for spinal muscular atrophy. *Ann Pharmacother*. 2019;53:61-9. doi: 10.1177/1060028018789956
- Lee BH, Collins E, Lewis L, Guntrum D, Eichinger K, Voter K, et al. Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in SMA type 1. *Neurology*. 2019;93(14):640-1. doi: 10.1212/WNL.0000000000008207
- 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. doi: 10.1177/1060028020914274
- Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2019;61(1):19-24. doi: 10.1111/dmcn.14027
- Guntrum D, Baker L, Collins E, Eichinger K, Collins E, Lee B, Ciafaloni E. A Tale of Two Therapies: One or Both in SMA? The University of Rochester Experience. 70th Muscular Dystrophy Association (MDA). Orlando, Florida, United States; March 21-25; 2020.
- Food and Drug Administration. (FDA) ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec-xioi): summary basis for regulatory action. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>. FDA; 24 de mayo de 2019.
- Institute for Clinical and Economic Review. ICER Issues Final Report on Spinraza and Zolgensma, Provides Policy Recommendations Related to Pricing and Coverage of Treatments for Spinal Muscular Atrophy. Boston: ICER; 2019. Disponible en: <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-issues-final-report-on-sma/>
- 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. *Pediatric neurology*. 2019;98:39-45. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005
- 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. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2019;6(3):307-17. doi: 10.3233/JND-190403
- Dean R, Jensen I, Cyr P, Miller B, Maru B, Sproule DM, et al. An updated cost-utility model for onasemnogene abeparvovec Zolgensma in spinal muscular atrophy type 1 patients and comparison with evaluation by the Institute for Clinical and Effectiveness Review (ICER). *Journal of Market Access & Health Policy*. 2021;9(1):1889841. doi: 10.1080/20016689.2021.1889841
- Harada Y, Arya K, Napchan-Pomerantz G, Kaufmann R, Agarwal A, Stefans, et al. Combination therapy with nusinersen and AVXS-101: a real-world clinical experience (4152). *Neurology*. 2020;94(15 supplement).
- Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *Journal of Market Access & Health Policy*. 2019;7(1):1601484. doi: 10.1080/20016689.2019.1601484
- Hoy SM. Onasemnogene abeparvovec: first global approval. *Drugs*. 2019;79(11):1255-62. doi: 10.1007/s40265-019-01162-5
- DiMatteo D, Callahan S, Kmiec EB. Genetic conversion of an SMN2 gene to SMN1: a novel approach to the treatment of spinal muscular atrophy. *Experimental Cell Research*. 2008;314(4):878-86. doi: 10.1016/j.yexcr.2007.10.012