

CONETEC

INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 1

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en atrofia
muscular espinal

Enero 2021



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 1

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en atrofia muscular espinal

Fecha de publicación: Enero/2021

Autores: Coordinación General - Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud / CONETEC

Resumen ejecutivo

La atrofia muscular espinal (AME) es una afección neuromuscular hereditaria que afecta las células nerviosas (neuronas motoras) en un área de la médula espinal llamada cuerno anterior. Las personas con AME tienen un gen faltante o mutado de la neurona motora de supervivencia 1 (SMN1), localizado en la región cromosómica 5q1 y que produce una proteína llamada proteína de la neurona motora de supervivencia (SMN). El locus AME está duplicado y en la parte más central de este locus existe un gen homólogo conocido como SMN2, a partir de cuya transcripción también puede ser sintetizada la proteína SMN. Todos los pacientes con AME presentan como signos clínicos debilidad generalizada a predominio proximal y de miembros inferiores, reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes, y compromiso de músculos intercostales con relativa preservación del diafragma. Esto deriva en problemas con la respiración, así como con las actividades de movimiento (motoras) como gatear, sentarse, caminar, alimentarse y controlar la cabeza; sin embargo, la capacidad intelectual no se ve afectada.

La incidencia mundial de AME al nacer es de alrededor de 1 en 10.000, con una tasa de portadores entre 1/35 y 1/50, por lo tanto, se clasifica como una enfermedad poco frecuente, y se encuentra subdividida en los distintos tipos clínicos (I, II, III, IV) asociados a la presencia de la proteína SMN o su número de copias. La sobrevida de la forma con mayor incidencia (AME tipo I) varía entre el 30 a 70% al año de vida. Actualmente, no existe un tratamiento curativo para AME y sólo se dispone de tratamiento sintomático para retrasar la progresión de la enfermedad y sus efectos incapacitantes, así como el tratamiento de sostén nutricional, ventilatorio y neuromuscular para mitigar sus complicaciones. La única terapia farmacológica extendida a nivel mundial a la fecha para el tratamiento de AME es nusinersen (Spinraza®), siendo onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) una nueva terapia génica recombinante recientemente aprobada en Estados Unidos y Europa. El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, políticas de cobertura y aspectos económicos de Zolgensma® en AME.

Nuestra revisión arrojó que existe evidencia de baja calidad (fundamentalmente debida a estudios abiertos, con bajo número de pacientes y seguimientos abreviados) que sugiere que en bebés sintomáticos con AME tipo I, con deleciones homocigotas de SMN1, dos copias de SMN2 y ninguna mutación modificadora c.859G>C de SMN2, el tratamiento con Zolgensma® frente al tratamiento de sostén mejoraría de forma importante la supervivencia sin necesidad de asistencia ventilatoria a los 14 meses de vida (seguimiento = 10 meses), con desarrollo de habilidad motora a 23 meses de seguimiento (aunque evidencia de muy baja calidad no permite concluir si el tratamiento con Zolgensma® frente al tratamiento de sostén mejoraría de forma importante la puntuación de CHOP-INTEND como escala validada). Por otro lado, evidencia de muy baja calidad no permite concluir sobre la eficacia y seguridad de la comparación de Zolgensma® frente a Spinraza® (no existen estudios cabeza a cabeza), ni sobre Zolgensma® a un seguimiento más prolongado en bebés sintomáticos con AME tipo I, como tampoco en bebés asintomáticos con AME tipo I.

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para Argentina: sin embargo, evaluaciones provenientes de Estados Unidos sugieren que el tratamiento con Zolgensma® sería costo-efectivo frente a Spinraza® o al tratamiento de sostén para un umbral especial (aunque considerando esquemas de costos prestacionales sensiblemente diferentes a nuestro país). Un análisis de impacto presupuestario de elaboración propia estimó que el costo incremental neto de incluir Zolgensma® a nuestro sistema de salud tendría un elevado impacto sobre el financiamiento, sin generar ahorros prestacionales ni beneficios relevantes. Según el presente informe, el análisis de Zolgensma® requiere la consideración de precios ajustados a las características y posibilidades del sistema de salud de nuestro país, con una alta selección de la población objetivo y mecanismos de generación de mayor evidencia prospectiva a cargo de los productores de la tecnología.

Finalmente, no se hallaron guías de práctica clínica que recomienden específicamente el tratamiento con Zolgensma®, aunque sí se hallaron recomendaciones generales para la implementación del mismo. La totalidad de los países de Latinoamérica relevados no dan cobertura al tratamiento con Zolgensma®, teniendo sólo cobertura en algunos países de altos ingresos (Estados Unidos y Francia).

Contexto y justificación

El surgimiento reciente de opciones terapéuticas para mejorar la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de AME como el nusinersen (Spinraza®), con evidencia de modestas mejoras clínicas y de sobrevida proveniente de estudios clínicos aleatorizados, han proporcionado costos significativos para los sistemas de salud a nivel mundial generando diversos mecanismos de acceso como acuerdos de riesgo compartido, pago por resultado o reducciones de precio por escala, adaptados a las posibilidades logísticas y de financiamiento de los distintos países en pos de evitar desequilibrios en los presupuestos. En Argentina, Spinraza® fue introducido en 2018 con una considerable conflictividad judicial, desfinanciamiento de coberturas sanitarias y un fallido contralor de los resultados clínicos en el seguimiento de los pacientes: esto llevó a una intervención del Ministerio de Salud de Nación y una redefinición de la autorización de ANMAT, así como de políticas explícitas de precios máximos a mediados de 2020. En la actualidad, aproximadamente unos 120 pacientes con AME tipo I y II están en tratamiento crónico con este fármaco en nuestro país (80% en la medicina privada y la seguridad social) junto a los cuidados de soporte estándar.

En el contexto de la reciente aprobación acelerada por agencias reguladoras de otros países de terapias innovadoras de base genética para esta enfermedad, como el onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)¹, con un muy elevado costo unitario y evidencia clínica escasa y en construcción, se solicita desde la Subsecretaría de Medicamentos e Información Estratégica del Ministerio de Salud de Nación a la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) y de acuerdo a las normas de su Manual Operativo, la realización de un informe rápido de evaluación de tecnologías sanitarias sobre esta opción terapéutica en el marco de cobertura del sistema de salud argentino. El alcance de este tipo de informe se circunscribe a la mensuración de la evidencia clínica y económica disponible, más un análisis de impacto presupuestario considerando valores prestacionales propios de nuestro país, a fin de contextualizar de manera adecuada el efecto potencial de la incorporación de tecnologías.

Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es una afección neuromuscular hereditaria que afecta las células nerviosas (neuronas motoras) en un área de la médula espinal llamada cuerno anterior.¹ Las personas con AME tienen un gen faltante o mutado de la neurona motora de supervivencia 1 (SMN1), localizado en la región cromosómica 5q1 y que produce una proteína en el cuerpo llamada proteína de la neurona motora de supervivencia (SMN). El locus AME está duplicado y en la parte más central de este locus existe un gen homólogo conocido como SMN2, a partir de cuya transcripción también puede ser sintetizada la proteína SMN. El gen SMN1 produce una proteína completa y funcionando mientras que sólo un 50% del transcrito del gen SMN2 es completo. Mientras el gen SMN1 está siempre alterado en los pacientes con AME, y es considerado el determinante de la enfermedad, el gen SMN2 está siempre presente en número de una a cinco copias en los afectados. Cuantas más copias de SMN2 estén presentes, en general será más benigno el fenotipo, por lo que se considera al gen SMN2 como un modificador fenotípico. Finalmente, una deficiencia de esta proteína afecta la salud de las neuronas motoras, haciendo que se deterioren y finalmente mueran. Debido a que los nervios están dañados, los músculos no reciben las señales del cerebro correctamente y, por lo tanto, se atrofian.¹⁻³

La AME se hereda con un patrón autosómico recesivo, lo que significa que para que un niño se vea afectado, ambos padres deben ser portadores del gen anormal y ambos deben transmitir este gen a su hijo. La gravedad de la enfermedad cubre un amplio espectro y el inicio varía desde el período neonatal hasta la edad adulta, mientras que el inicio en los primeros años de vida es más común y constituye la principal causa de mortalidad infantil por una enfermedad genética.² Todos los pacientes con AME presentan signos clínicos como debilidad generalizada a predominio proximal y de miembros inferiores, reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes, compromiso de músculos intercostales con relativa preservación del diafragma, y nivel cognitivo conservado. Esto deriva en problemas con la respiración, así como con las actividades de movimiento (motoras) como gatear, sentarse, caminar, alimentarse y controlar la cabeza, sin embargo, la capacidad intelectual no se ve afectada.⁴

Los diferentes tipos de AME se clasifican según la edad de inicio de los síntomas y los máximos logros motores alcanzados. En términos generales, las personas con Tipo I nunca se sientan, las que tienen Tipo II nunca caminan y las que tienen Tipo III caminan, pero pueden perder la capacidad más adelante en la vida.^{1,2,5}

Tabla 1: Formas clínicas de AME según edad de inicio y logros motores alcanzados²

Tipo de AME	Número de copias SMN2	Edad de inicio de síntomas	Logro máximo alcanzado	Edad de fallecimiento	Incidencia estimada	Prevalencia estimada
TIPO I	1-2	0-6 meses	No sedestación A veces sostén cefálico Progresión rápida	<2 años	60%	14%
TIPO II	2-3	7-18 meses	Sedestación independiente No deambulan independientes	>2 años	27%	51%
TIPO III	3-5	>18 años	Deambulaci3n independiente con dificultad	Adulto	12%	35%
TIPO IV	4-6	>20 años	Deambulaci3n durante la vida adulta	Adulto	<1%	<1%

Fuente: Extraído de Hospital de Pediatría Garrahan. GAP 2019.

El pron3stico para los pacientes con AME tipo I sin tratamiento suele desmejorar en forma progresiva o r3pidamente. Distintos estudios han observado y estimado una sobrevida de entre 30 al 73% al a3o de seguimiento, siendo las causas de muerte m3s frecuentes la infecci3n pulmonar aguda, la obstrucci3n de las v3as respiratorias y el paro bradic3rdico.⁶⁻⁸ motor function, laboratory, and electrophysiologic outcome assessments. Intervention was determined by published standard of care guidelines. Palliative care options were offered. RESULTS: Thirty-four of 54 eligible subjects with SMA-I (63% Se ha observado una mediana de edad para alcanzar el punto final combinado de muerte o requerir al menos 16 horas/d3a de soporte ventilatorio, de 13,5 meses (rango intercuart3lico [RIC] 8,1 a 22,0 meses).⁶ Tambi3n se ha observado una disminuci3n para el puntaje medio de la prueba infantil de trastornos neuromusculares del Hospital de Ni3os de Filadelfia (CHOP INTEND: *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*) de 1,27 puntos por a3o (IC 95%: -2,33 a -0,21, p=0,02), y que tener 2 copias de SMN2 se asoci3 con una mayor morbilidad y mortalidad que tener 3 copias en AME tipo I.^{6,8} motor function, laboratory, and electrophysiologic outcome assessments. Intervention was determined by published standard of care guidelines. Palliative care options were offered. RESULTS: Thirty-four of 54 eligible subjects with SMA-I (63% La prueba validada de CHOP INTEND (**Anexo I**) es utilizada en el seguimiento de estos pacientes y var3a de 0 a 64, con puntuaciones m3s altas que indican una mejor funci3n motora, siendo una herramienta sensible a cambios menores en la funci3n motora, como los movimientos antigravitatorios de las extremidades.⁹ type I (SMA-I En el estudio ENDEAR (multic3ntrico aleatorizado, en 121 pacientes AME I tratados con Spinraza® vs placebo en seguimiento por 13 meses) se defini3 como respuesta adecuada al tratamiento un aumento de al menos 4 puntos desde el inicio en la puntuaci3n de CHOP INTEND en la visita de finalizaci3n del ensayo.^{9,10}

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para AME y s3lo se dispone de tratamiento sintom3tico para retrasar la progresi3n de la enfermedad y sus efectos discapacitantes, as3 como el tratamiento de sost3n nutricional, ventilatorio y neuromuscular para mitigar sus complicaciones.^{11,12} La 3nica terapia farmacol3gica extendida a nivel mundial a la fecha para el tratamiento de AME es Spinraza® (nusinersen), administrada con una dosis de carga de 12mg intratecal cada 14 d3as por 3 dosis, con una cuarta dosis de carga de 12mg por v3a intratecal 30 d3as despu3 de la tercera dosis de carga, siendo la dosis de mantenimiento de 12mg intratecal cada 4 meses.¹¹ Spinraza® fue aprobado de forma acelerada en 2017 por la Administraci3n de Medicamentos y Alimentos (FDA, su sigla del ingl3s *Food and Drugs Administration*) de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del ingl3s *European Medicine Agency*), para el tratamiento de AME sin especificar el tipo.^{13,14} Para Argentina, la Administraci3n Nacional de Medicamentos y Tecnolog3a M3dica (ANMAT) aprob3 inicialmente en 2019 "bajo condiciones especiales" su indicaci3n para AME tipo I, II y IIIA; retir3ndose de su autorizaci3n al tipo III en 2020 debido a incertidumbre sobre su eficacia en el contexto local.^{15,16} El informe de la Comisi3n Nacional de Evaluaci3n de Tecnolog3a de Salud (CONETEC) de Spinraza® para AME publicado en 2019, concluye que el f3rmaco en AME tipo I disminuye la mortalidad y el requerimiento de asistencia ventilatoria mec3nica, y mejora la funci3n motora en un seguimiento de 13 meses.¹¹ Por otra parte, en AME tipo II se observa una mejora en la funci3n motora a los 15 meses de tratamiento, aunque no se encontr3 evidencia sobre efectos en la mortalidad, el requerimiento de asistencia ventilatoria mec3nica o la calidad de vida. Finalmente, dicho informe no hall3 evidencia en pacientes con AME de inicio luego de los 20 meses de edad (la mayor3a de los pacientes con diagn3stico de AME tipo III y IV).¹¹

Existen actualmente el desarrollo de una terapia g3nica para AME tipo I aprobada por agencias regulatorias de otros pa3ses (onasemnogene abeparvovec/Zolgensma®) que podr3an tener mejores resultados en sobrevida y calidad de vida, aunque implicando un importante incremento adicional de costos y con evidencia cl3nica proveniente de escasos trabajos y n3mero reducido de pacientes. Este documento pretende evaluar r3pidamente la eficacia y seguridad existente sobre esta terapia, as3 como las instancias regulatorias y de cobertura en otros pa3ses, junto a un an3lisis de impacto econ3mico potencial en el contexto del sistema de salud argentino.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

La incidencia mundial de AME al nacer es de alrededor de 1 en 10.000, con una tasa de portadores entre 1/35 y 1/50, por lo tanto, se clasifica como una enfermedad poco frecuente. Su distribución en los diferentes tipos clínicos depende de las capacidades de detección y pesquisa clínica y genética, así como de las características de atención de los sistemas de salud para garantizar la supervivencia de los pacientes de acuerdo a sus requerimientos de sostén vital.^{2,11}

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) es una terapia génica recombinante que utiliza un virus adenoasociado (VAA9) no replicativo para entregar una copia del gen que codifica la proteína SMN humana.¹⁷ La administración intravenosa única de Zolgensma® da como resultado la transducción celular y la expresión de la proteína SMN en humanos. Sin embargo hasta el momento se desconoce la duración máxima del efecto.^{17,18}

Antes de la administración, se deben realizar pruebas de anticuerpos anti-VAA9, donde títulos menores a 1:50 serán necesarios para determinar que el paciente no presenta algún mecanismo de inmunogenicidad contra el AAV y para la inclusión en ensayos clínicos.¹⁹ La dosis recomendada de Zolgensma® es $1,1 \times 10^{14}$ vector genomas (vg) por kg de peso corporal. Se administra como una infusión intravenosa única durante 60 minutos junto con corticosteroides sistémicos equivalentes a prednisolona oral a 1 mg/kg de peso corporal por día durante un total de 30 días. Los corticoesteroides están indicados debido a alertas de seguridad sobre lesiones hepáticas graves agudas y aminotransferasas elevadas, donde las personas con insuficiencia hepática preexistente presentan un riesgo mayor. Debido a esto, antes de la infusión y durante al menos tres meses, hay que evaluar la función hepática de todos los pacientes mediante examen clínico y pruebas de laboratorio.^{17,18}

En Argentina, con fecha 13/01/2021, ANMAT autorizó hasta el momento.²⁰ La FDA de los Estados Unidos aprobó en 2019 el tratamiento con Zolgensma® para pacientes pediátricos menores de 2 años con AME, sin especificar el tipo, con mutaciones bialélicas en del gen SMN1.²¹ En cambio, la EMA en Europa lo aprobó en 2020 en pacientes con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o pacientes con AME 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.²² Ambas no autorizan su empleo para más de una dosis ni en pacientes con AME avanzado (como por ejemplo, con parálisis completa de las extremidades o dependencia permanente del ventilador).^{21,22}

Objetivo y preguntas de investigación y cobertura.

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, políticas de cobertura y aspectos económicos de onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) para atrofia muscular espinal.

Métodos

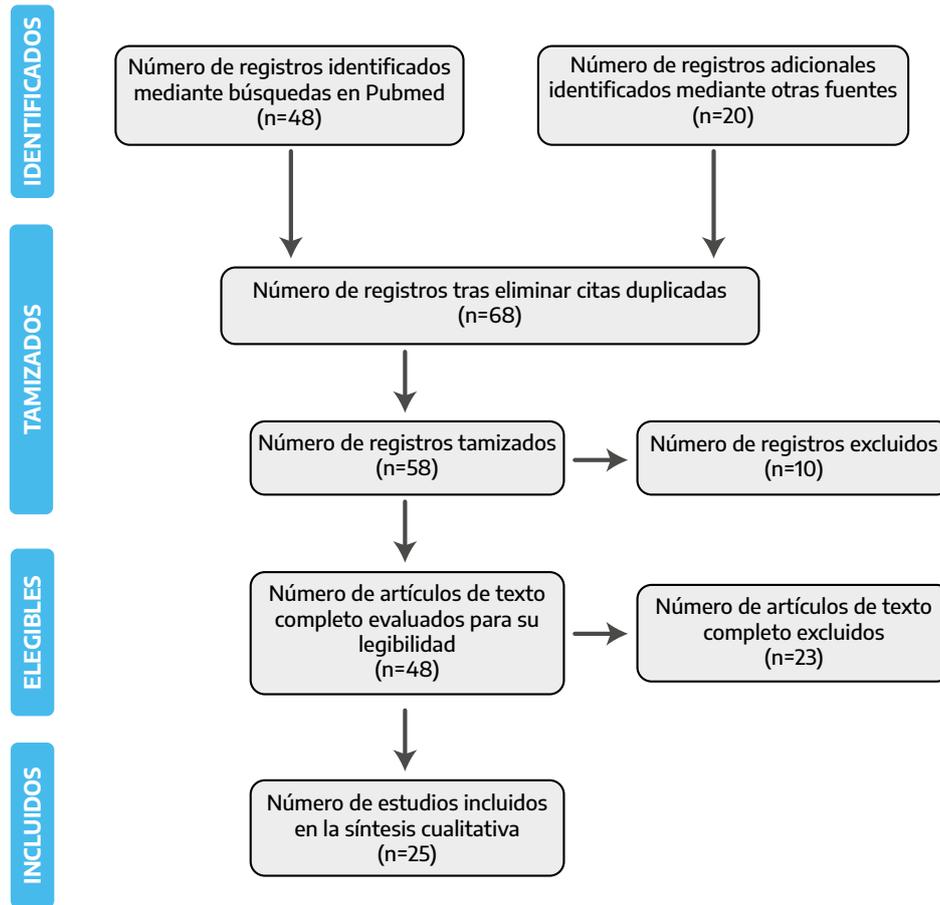
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se buscó en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETSAs, CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), Cochrane; en "buscadores genéricos de internet" y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de ETS, se buscó en: NICE (del inglés, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del Reino Unido; PBAC (del inglés, *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de Australia; CADTH (del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de Canadá y CONITEC (*Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS*) de Brasil.

Se buscó en Pubmed hasta el 30 de diciembre del 2020 con la siguiente estrategia de búsqueda:

(onasemnogene abeparvovec*[tiab] OR zolgensma[tiab]) AND (Muscular Atrophy, Spinal[MeSH] OR Atrophy, Spinal Muscular[tiab] OR Spinal Amyotroph*[tiab] OR Amyotroph*[tiab] OR Spinal Muscular Atrophy*[tiab] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[tiab] OR Hereditary Motor Neuronopath* OR Motor Neuronopath*[tiab] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[tiab] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*[tiab] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[tiab] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[tiab] OR Progressive Muscular Atroph*[tiab] OR Atrophy, Progressive Muscular[tiab] OR Muscular Atroph*[tiab] OR Progressive Myelopathic Muscular Atroph*[tiab] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*[tiab] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[tiab] OR Bulbosplinal Neuronopath*[tiab] OR Myelopathic Muscular Atroph*[tiab] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo.



PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS.

El presente reporte de evidencia se basó en la pregunta PICO definida por los siguientes criterios:

Población	Pacientes con Atrofia Muscular Espinal
Intervención y comparadores	<i>Onasemnogene abeparvovec</i> Comparadores Nusinersen Mejor cuidado de soporte
Puntos finales relevantes	Eficacia: supervivencia global, supervivencia libre de asistencia respiratoria mecánica, mejoría en las habilidades motoras. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.
Criterios de Exclusión	Ninguno

CALIDAD DE LA EVIDENCIA.

Para la evaluación de la calidad de la evidencia comparativa seleccionada se utilizó la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).²³

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Considerando dos modelos de incidencia de 10 o 15 pacientes anuales con AME tipo I, y tomando la perspectiva del sistema de salud argentino, se llevó adelante un análisis de impacto presupuestario con horizonte temporal a cinco años comparando la inclusión directa de Zolgensma® en tres formatos de precio unitario versus el tratamiento actual de Spinraza®. Se consideraron ajustes sobre la supervivencia de los pacientes y todos los costos derivados del cuidado requerido por los mismos de acuerdo a la evidencia clínica disponible (estudios aleatorizados, guías clínicas y opiniones de expertos). Los valores prestacionales se consideraron a partir de precios de referencia de la seguridad social. Los resultados se expresaron como costo incremental anual y costo por paciente en pesos argentinos (AR\$). Finalmente, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, presupuesto sanitario estimado para innovación tecnológica y gasto en salud per cápita). El modelo se desarrolló utilizando el programa Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

Resultados

EVIDENCIA CLÍNICA.

AME tipo 0 o IA

Matesanz y cols. publicaron en 2020 un caso de un paciente con AME tipo 0 o IA tratado con Spinraza® y Zolgensma®.²⁴ La paciente nació a las 36 semanas y dos días de gestación, con un peso de 2.632 g por parto vaginal por rotura prematura de membranas. Los padres fueron identificados como portadores de AME durante el embarazo, pero pospusieron pruebas genéticas adicionales. Las ecografías prenatales mostraron complicaciones, donde el trabajo de parto y el parto se complicaron por un triple cordón nuchal y un esfuerzo respiratorio deficiente que requirió el inicio de ventilación con presión positiva. Las puntuaciones de Apgar fueron de 4 y 8, a los 1 y 5 minutos, respectivamente e ingresó en la UCI neonatal por dificultad respiratoria, con presión positiva continua en la vía aérea. La prueba de SMN en el 6° día de vida mostró delección homocigótica en SMN1 con 1 copia de SMN2, con diagnóstico posterior de AME tipo 0 o IA. Se le inició tratamiento con Spinraza® (único tratamiento aprobado por la FDA disponible en ese momento), donde la puntuación de CHOP-INTEND en el momento del inicio del tratamiento era 14. Luego de 2 meses de tratamiento con Spinraza® el CHOP-INTEND aumentó a 40, y se añadió en los 114 días de vida el tratamiento único con Zolgensma®, recientemente autorizado para uso compasivo. Un mes después de onasemnogene abeparvovec, el CHOP-INTEND fue 44, que fue el puntaje máximo alcanzado, y fue dada de alta el día de su vida 204. Las mejoras motoras a la edad de 13 meses siguieron sin regresión, aunque informan que permanece débil.

AME tipo I

Lowes y cols. publicaron 2019 un ensayo clínico no controlado de fase 1/2 que evalúa la eficacia y seguridad de una dosis única de Zolgensma® en infantes con AME tipo I.²⁵ Se incluyeron doce bebés menores a seis meses sintomáticos confirmados genéticamente con AME tipo I que tenían delecciones homocigotas de SMN1, dos copias de SMN2 y ninguna mutación modificadora c.859G>C de SMN2, que predice un fenotipo más leve. Los pacientes recibieron una infusión intravenosa única de onasemnogene abeparvovec, según la dosis recomendada de $1,1 \times 10^{14}$ vector genomas por kg de peso corporal en diferentes momentos de tiempo de vida. A fines del análisis, los pacientes se agruparon según la edad en el momento de la administración en temprano (<3 meses) o tardío (≥ 3 meses) y puntuaciones iniciales de CHOP-INTEND en baja (<20 puntos) o alta (>20 puntos). Se describen tres pacientes con dosificación temprana/motor bajo (0,7 meses de mediana de edad de inicio de los síntomas, 1,8 meses para la administración y una mediana de CHOP-INTEND inicial de 15,7), seis con dosificación tardía (2,0, 5,1 y 26,5) y tres con dosificación temprana/motor alto (1,0, 1,8 y 44,0). Luego de la administración los bebés mostraron una mejora clínicamente relevante (>4 puntos) al mes en la puntuación de CHOP-INTEND, obteniéndose a los 24 meses de seguimiento un puntaje de 50,7 ($\pm 5,77$) para el grupo de dosificación temprana/motor bajo, de 49,8 ($\pm 16,64$) bajo dosificación tardía y de 60,3 ($\pm 6,35$) dosificación temprana/motor alto. Un total de 11 bebés (92%) lograron sentarse sin ayuda durante cinco segundos o más a los 24 meses después del tratamiento, incluidos los tres pacientes (100%) en el grupo dosificación temprana/motor bajo, y nueve (75%) lograron sentarse sin ayuda durante 30 segundos para el mismo período. Sólo un paciente, con la puntuación CHOP-INTEND inicial más baja en el grupo de dosificación tardía, no logró sentarse sin ayuda.

Mendell y cols. publicaron en 2017 un ensayo clínico no comparativo de fase I (estudio START) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de Zolgensma® en infantes con AME tipo I sintomáticos en un centro de Estados Unidos con seguimiento de dos años.²⁶ Inicialmente se cribaron 16 pacientes pero uno fue excluido debido a títulos de anticuerpos anti-AAV9 persistentemente elevados (>1:50). Finalmente 15 pacientes con delecciones homocigotas del exón 7 de SMN1 y dos copias de SMN2 fueron pasibles del tratamiento. Se destaca que se excluyeron los pacientes con el modificador de la enfermedad c.859G>C en el exón 7 de SMN2. Los pacientes se dividieron según dosis, donde tres recibieron una dosis baja ($6,7 \times 10^{13}$ vector genomas por kg de peso) y 12 recibieron una dosis alta ($2,0 \times 10^{14}$ vector genomas por kg de peso corporal). Cabe señalar que la dosis aprobada actualmente es la $1,1 \times 10^{14}$ vector genomas por kg de peso corporal, esta dosis sería equivalente a la de $2,0 \times 10^{14}$ según lo consultado al productor de la tecnología

(argumentando que la diferencia radica en la utilización de un método más preciso de PCR digital por gota). Todos los pacientes de la cohorte de dosis baja presentaban asistencia ventilatoria y nutricional al inicio. La mediana de edad fue de 6,3 meses (5,9 a 7,2) y 3,4 meses (0,9 a 7,9), el peso fue de 6,6 kg (6,0 a 7,1) y 5,7 kg (3,6 a 8,4), y el tiempo de inicio de los síntomas fue 1,7 meses (1 a 3,0) y 1,4 meses (0 a 3,0) para los grupos de baja y alta dosis, respectivamente. El fármaco fue aplicado entre los 5 y 7 meses de edad para el grupo de baja dosis (3 pacientes) y entre 1 y 8 meses de edad para el grupo de alta dosis (12 pacientes). Hasta los 20 meses de edad de los pacientes, ninguno requirió ventilación mecánica permanente, siendo la edad media de la última evaluación pulmonar a los 30,8 meses en el grupo de baja dosis y de 25,7 meses en grupo de alta dosis. A los dos años de seguimiento, todos los pacientes estaban vivos. Los pertenecientes al grupo de baja dosis tuvieron un aumento medio de 7,7 puntos puntuación del CHOP-INTEND desde un valor inicial medio de 16,3 puntos, y los del grupo de alta dosis tuvieron mejores resultados con un aumento medio de 24,6 puntos desde un valor inicial medio de 28,2 puntos (11 pacientes alcanzaron y mantuvieron puntuaciones de más de 40 puntos). Se observaron cinco eventos adversos graves (elevación de las transaminasas hepáticas) relacionados con el fármaco en cuatro pacientes, que resolvieron con prednisona.

Zolgensma® vs Spinraza®

Dabbous y cols. publicaron en 2019 una comparación indirecta entre Zolgensma® y Spinraza® en infantes con AME tipo I, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad entre los tratamientos.²⁷ Para Zolgensma® se eligió la cohorte de dosis de $2,0 \times 10^{14}$ vector genomas por kg de peso corporal del estudio START de fase I no comparativo, mientras que para Spinraza® se eligió un ECA de fase III comparado contra placebo de seguimiento a nueve meses (Filkel y cols. 2017).^{26,28} El estudio reportó que para estos pacientes el número necesario a tratar (NNT) para evitar una muerte más con Zolgensma® en lugar de Spinraza® fue de 6,2 (IC 95%: 4,1 a 12,2), siendo la probabilidad estar vivo a los seis meses un 20% mayor con Zolgensma® (RR 1,2; IC95%: 1,1 a 1,3). Para la supervivencia libre de muerte o asistencia ventilatoria permanente, el NNT para prevenir un evento más fue 2,6 (IC95%: 2,0 a 3,6) y el RR 1,6 (IC95%: 1,4 a 1,9) para Zolgensma® frente a Spinraza®, respectivamente. Zolgensma® también se mostró superior para la mejora en la función motora, control de la cabeza, darse la vuelta y sentarse sin ayuda.

Zolgensma® vs cohorte histórica/tratamiento de sostén

Al-Zaidy y cols. publicaron en 2019 una comparación indirecta entre el estudio START frente a una cohorte histórica prospectiva de infantes sanos con AME tipo I, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad entre estos escenarios.²⁹ Para Zolgensma® se eligió la cohorte de dosis de $2,0 \times 10^{14}$ vector genomas por kg de peso corporal del estudio START de fase I no comparativo, mientras que para la cohorte histórica se eligió un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico que realizó el seguimiento de 26 pacientes con AME y 27 infantes sanos a 24 meses. Entre las características basales los bebés con AME tipo I incluidos en los estudios, la edad y perfil genético fueron similares y se observaron diferencias en el puntaje medio de CHOP-INTEND (28,2 Zolgensma® vs 20,3 cohorte con AME tipo I). Para la cohorte con AME tipo I no se reportó la edad de inicio de los síntomas, sin embargo, el tiempo a la primera visita al médico fue similar al grupo con Zolgensma®. A los 24 meses la proporción de pacientes vivos fue mayor para Zolgensma® que la cohorte histórica (100% vs 38%) y la puntuación media de CHOP-INTEND también mejoró a 56,5 el tratamiento y empeoró a 5,3 para la cohorte histórica. Zolgensma® también se mostró mejor en el alcance de los hitos motores.

Presentaciones en congresos

Mendell y cols. presentaron en 2020 un poster sobre el seguimiento a cuatro años de un ensayo clínico no comparativo de fase I (estudio START) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de Zolgensma® en infantes con AME tipo I en un centro de Estados Unidos.^{30,31} Respecto a los 15 pacientes del estudio, fueron incluidos en el seguimiento la totalidad de los pacientes del grupo de baja dosis (n=3) y 10 de 12 en el grupo de alta dosis. Uno vez incluidos al seguimiento, todos los pacientes del grupo de baja dosis y cuatro del grupo de alta dosis recibieron adicionalmente Spinraza®. Durante el seguimiento se notificaron eventos adversos graves en 8 de 13 pacientes incluidos, siendo los más frecuentes la insuficiencia respiratoria aguda (n=4), neumonía (n=4), deshidratación (n=3), dificultad respiratoria (n=2), bronquiolitis (n=2). Sin embargo, ninguno fue considerado como relativo al tratamiento y no llevó a su interrupción en ningún caso. Para el grupo de alta dosis, todos los pacientes estaban vivos y continuaban sin requerimiento de ventilación mecánica, donde los últimos datos del seguimiento arrojaron una edad media de 4,8 años (4,3 a 5,6), con un tiempo medio desde el tratamiento de 4,5 años (4,1 a 5,2). También, para el mismo grupo se han mantenido los hitos motores adquiridos en el estudio START y dos pacientes han obtenido un hito (sentarse sin asistencia) sin el uso de Spinraza®.

Day y cols. presentaron en 2020 un poster de un ensayo clínico multicéntrico y no comparativo de fase III (estudio STR1VE), con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de Zolgensma® en infantes con AME tipo 1.^{32,33} (SMN1 Inicialmente se cribaron 25 pacientes donde tres no cumplieron los criterios de inclusión (uno de ellos falleció por complicaciones cardíacas), antes de recibir el tratamiento establecido en $1,1 \times 10^{14}$ vector genomas por kg de peso corporal. Los pacientes no tenían que estar traqueostomizados o con uso actual o requerimiento de soporte ventilatorio no invasivo con un promedio mayor a 6 horas/día, así como ausencia de signos de aspiración en una prueba de deglución formal y con capacidad para tolerar líquidos no espesados (mediante prueba de deglución formal) y presentar título de anticuerpos anti-AAV9 $\leq 1:50$. Se incluyeron un total de 22 pacientes asintomáticos, con mutaciones bialélicas de SMN1, 2 copias de SMN2 sin la mutación c.859G>C. Los mismos presentaban una mediana de edad de 3,7 meses (0,5 a 5,9), con un peso al inicio del estudio de 5,8 kg (3,9 a 7,5), y con una edad al inicio de los síntomas de 1,9 meses (0 a 4,0), al diagnóstico genético de 2,1 meses (0,5 a 4,0) y al reclutamiento de 3,7 meses (0,5 a 5,9). Un total de 20 de

22 pacientes (90,9%) sobrevivían sin ventilación permanente a los 18 meses de edad, donde un paciente falleció a los 7,8 meses de edad debido a insuficiencia respiratoria no considerada como relacionada con el fármaco, y otro retiró el consentimiento a los 11,9 meses de edad requiriendo ventilación permanente a los 11 meses. Un total de 13 de los 22 pacientes (59,1%) lograron sentarse funcionalmente de modo independiente, según la escala Bayley de desarrollo infantil-III (Bayley-III), durante más de 30 segundos en la visita del estudio a los 18 meses de edad. Finalmente, un total de 15 (68,2%) no utilizaron ningún soporte ventilatorio no invasivo en ningún momento durante el estudio, 18 (81,8%) no utilizaron soporte ventilatorio (según los datos de instrumento de presión positiva bilateral [Trilogy BiPAP]) a los 18 meses de edad. Un total de 15 pacientes (68,2%) no recibieron apoyo de alimentación no oral en ningún momento durante el estudio, mientras que 19 (86,4%) no estaban recibiendo alimentación no oral a la edad al seguimiento de 18 meses. Al mes desde la administración del fármaco la puntuación media del CHOP-INTEND (no se informó la puntuación basal) mejoró en unos 6,9 puntos (22 pacientes), en 11,7 puntos a los tres meses (22 pacientes) y en 14,6 puntos a los seis meses (20 pacientes); donde 21, 14 y 5 pacientes alcanzaron puntajes mayores a 40, 50 y 60 a los seis meses, respectivamente. Por último, 14 pacientes presentaron eventos adversos asociados al fármaco, donde tres fueron clasificados serios (elevación de transaminasas hepáticas y trombocitopenia).

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA.

Zolgensma® comparado con tratamiento de sostén para la atrofia medular espinal

Paciente o población: Atrofia Medular Espinal tipo I

Intervención: Zolgensma®

Comparación: Tratamiento de sostén

Desenlaces	Nº de participantes (Estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con tratamiento de sostén	Diferencia de riesgo con Zolgensma®
Supervivencia sin necesidad de asistencia ventilatoria a los 14 meses de vida Evaluado con: Ausencia de traqueostomía o VNI mayor a 16 horas al día. Seguimiento: mediana 10 meses ¹	45 (1 estudio observacional)	⊕⊕○○ BAJA ^{ab}	RR 3.48 (1.81 a 5.17)	261 por 1000	647 más por 1000 (211 más a 1088 más)
Habilidad motora evaluado con: Capacidad de mantenerse sentado por 30 segundos sin asistencia Seguimiento: mediana 23 meses ²	28 (1 estudio observacional)	⊕⊕○○ BAJA ^{ab,c}	RR 12.75 (2.21 a 262.58)	1 por 1000	7 más por 1000 (1 más a 163 más)
Habilidades motoras evaluado con: Lograr una puntuación CHOP-INTEND mayor a 40 ²	28 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{ab,c}	RR 15.58 (3.05 a 190.34)	1 por 1000	9 más por 1000 (1 más a 118 más)
Efectos adversos serios (EA serios) ^{1,2}	57 (2 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA ^{ab}	Estudio STRIVE: 3 pacientes presentaron eventos adversos asociados al fármaco clasificados como serios (elevación de transaminasas hepáticas y trombocitopenia). Estudio START: Se observaron 5 eventos adversos (elevación de las transaminasas hepáticas) graves relacionados con el fármaco en 4 pacientes, que resolvieron con prednisona.		

a. Comparación entre dos estudios observacionales, uno aún no publicado, con escaso número de pacientes b. Magnitud del efecto grande. c. Intervalos de confianza incluyen la posibilidad de beneficios poco significativos.

Referencias

1. Poster: Day JW, Chiriboga CA, Crawford TO. Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1: Completed Phase 3 US Study (STR1VE) Efficacy and Safety. 2020.
2. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017;377(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1706198.

Se realizó una comparación indirecta propia entre Zolgensma® y tratamiento de sostén para el desenlace de sobrevida libre de asistencia ventilatoria mecánica entre el estudio no publicado STR1VE frente a una cohorte histórica de pacientes (Finkel RS y cols.).^{6,32} Para los desenlaces motores se utilizaron las comparaciones indirectas entre la cohorte histórica de pacientes y el estudio START como la realizada por Al-Zaidy y cols.²⁹ Finalmente para la evaluación de los efectos adversos se consideraron los reportados por los estudios START y STR1VE.^{26,32} No se meta-analizaron los datos debido sería no adecuado realizar un análisis completo con la información todavía no publicada del estudio STR1VE.

Para los estudios observacionales no controlados de Matesanz y cols., Lowes y cols. y Mendell y cols. que evalúan la eficacia y seguridad de Zolgensma® en infantes con AME tipo IA/I sintomáticos, la calidad de la evidencia fue categorizada como BAJA según GRADE debido a que son estudios observacionales con un bajo número de pacientes pero con efecto grande de la intervención en las escala de CHOP-INTEND y para los hitos motores con eventos adversos graves que pueden ser adecuadamente manejados con un plan de mitigación de riesgos.²⁴⁻²⁶ Para la comparación de Zolgensma® frente a Spinraza® proveniente del estudio de Dabbous y cols., que evalúa la eficacia y seguridad en infantes con AME tipo I sintomáticos, la calidad de la evidencia fue categorizada como MUY BAJA según GRADE debido a que se trata de evidencia indirecta proveniente de estudios observacionales.²⁷ Las presentaciones en congresos, que aún no fueron revisadas por pares y publicados también presentan una clasificación de MUY BAJA según la metodología GRADE.^{31,32}

EVIDENCIA ECONÓMICA.

Existe gran incertidumbre a nivel mundial para la modelación económica sobre las terapias génicas. Si bien las mismas tendrían el potencial de proporcionar beneficios significativos a largo plazo para condiciones que actualmente tienen pocas o ninguna opción de tratamiento, su foco puesto en enfermedades poco frecuentes donde el conocimiento epidemiológico y la evidencia clínica se encuentra en construcción; sumado al alto costo inicial propuesto para estos tratamientos y el impacto en diferentes aspectos de la salud del paciente, sus cuidadores y el entorno social, el acceso a las mismas implica una adaptación de las evaluaciones económicas en salud tradicionales.³³ Estas terapias tienen el potencial de brindar mejoras que van desde tratamientos “potencialmente curativos” de enfermedades raras, discapacitantes, y/o afecciones potencialmente mortales que a menudo se dirigen a niños pequeños, hasta beneficios más moderados para condiciones menos severas. Tomado individualmente, ninguna de estas características es exclusiva de la terapia génica, pero la confluencia de las mismas en el caso de terapia génica conduce a desafíos metodológicos específicos y posiblemente la necesidad de un caso de referencia diferente. Sin embargo, dado que el principal componente es el costo de estos fármacos, deben respetarse los marcos disponibles de presupuesto de los sistemas de salud, y plantear mecanismos innovadores para nuevas formas de pago por resultado.³⁴

Malone y cols. publicaron en 2019 un estudio de costo-efectividad para el uso de Zolgensma® frente al uso crónico de Spinraza® en AME tipo I desde la perspectiva del pagador comercial de los Estados Unidos y para el periodo de toda la vida del paciente.³⁵ Mediante un modelo de Markov se simuló la experiencia de infantes con AME tipo I, dos copias de SMN2 y diagnosticados antes de los seis meses de vida. El tratamiento consistió en las dosis propuestas por los estudios de fase I START para Zolgensma® y ENDEAR para Spinraza®, sumado a las terapias de apoyo relacionadas con AME.^{26,28} El modelo estimó una supervivencia esperada (sin descuento) durante toda la vida predicha de 37,20 años de vida para Zolgensma® y 9,68 años para Spinraza® (AVAC descontados, 15,65 y 5,29, respectivamente). Utilizando un rango de precios para el vial de Zolgensma® de USD 2.500.000 a 5.000.000 por tratamiento, los costos directos promedios de por paciente fue de USD 4.200.000 a 6.600.000 para Zolgensma® y USD 6.300.000 para Spinraza®. El rango para la relación de costo-efectividad incremental (RCEI) por años de vida ajustados a calidad (AVAC) ganado por Zolgensma® fue de USD 203.072 a 310.379 versus Spinraza®. El estudio concluyó que cualquiera de los precios de Zolgensma® fueron costo-efectivos respecto a Spinraza® según el umbral especial aceptado para esta enfermedad de USD 500.000 por AVAC para este país.

El Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER, su sigla del inglés *Institute for Clinical and Economic Review*) publicó en 2019 un informe económico para Spinraza® y Zolgensma® en AME.³⁶ Para Zolgensma® frente al mejor cuidado de la salud en AME tipo I, desde la perspectiva del sistema de salud y a un precio de referencia de USD 2.000.000, el informe concluyó que el fármaco aporta un 12,23 versus 0,47 AVAC, 18,17 versus 2,40 años de vida, respectivamente. Finalmente, estima que Zolgensma® frente al mejor cuidado de la salud conlleva un RCEI de USD 243.000 por AVAC y USD 182.000 por años de vida, siendo inferior al umbral especial aceptado para esta enfermedad de USD 500.000 por AVAC en ese país. Para el AIP, y bajo las mismas condiciones antes mencionadas, los resultados indican el costo neto de incluir Zolgensma® es de USD 946.300 por paciente frente al mejor cuidado de la salud.

IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS EN ARGENTINA.

Es reconocida la asimetría de valores de referencia para los costos de medicamentos y de prestaciones generales de atención sanitaria que se utilizan en los estudios de evaluación económica provenientes de otros países de ingresos altos: en relación a nuestro país, los costos de los medicamentos son similares en términos generales, pero con valores para las prestaciones de diagnóstico, seguimiento y atención crónica de pacientes como en la patología particular en evaluación resultan sensiblemente menores. En este contexto, no resultan aplicables los beneficios supuestos de una tecnología de alto costo cuando son aplicadas en sistemas de salud con importantes limitaciones presupuestarias, que deben primero definir prioridades y servicios esenciales (como en el caso de nuestro país y otros de economías con medianos o bajos ingresos).

Dado este marco, para el análisis de costos se generó un modelo de impacto presupuestario (AIP) en pos de reflejar de manera más certera la realidad de valores prestacionales de nuestro país, generando una comparación entre el tratamiento disponible actualmente con Spinraza® y la potencial incorporación de Zolgensma®. Las referencias epidemiológicas sobre la prevalencia y evolución de los pacientes con AME tipo I pasibles de recibir estos tratamientos, así como los recursos necesarios para la atención se tomaron de referencias en guías de práctica nacionales y estudios internacionales.^{2,35} Se establecieron dos escenarios generales, con una supuesta incorporación anual de entre 10 a 15 pacientes incidentes, para un horizonte temporal a cinco años de seguimiento y desde una perspectiva del sistema sanitario argentino en general, aunque considerando como referencias el rango de costos máximos de atención de la AME tipo I de la seguridad social (que refleja la cobertura actual del 2/3 de los pacientes con AME en Argentina). Dichos estimación de costos incluyó todas las instancias requerida para la atención crónica de pacientes AME tipo I de acuerdo a guías y evaluaciones de referencia: consultas, pruebas de laboratorio, imágenes, kinesioterapia especializada, aplicación de fármacos, internaciones, soporte ventilatorio y nutricional, elementos protésicos y de asistencia motora.

La dosis utilizada como referencia para Spinraza® comprende una carga de 12mg intratecal cada 14 días por 3 dosis, con una cuarta dosis de carga de 12mg por vía intratecal 30 días después de la tercera dosis de carga, y una dosis de mantenimiento de 12mg intratecal cada 4 meses, mientras que para Zolgensma® se utilizó la dosis de 1,1x10¹⁴ vector genomas/kg para un paciente hipotético de 5 kg. Los valores de referencia para el alto costo de las drogas en comparación fueron tomados de los precios de adquisición vigentes para Spinraza® por parte del Ministerio de Salud de Nación (42.000 dólares por vial), y se utilizaron tres escenarios de costos diferentes para la valorización de dosis única de Zolgensma® (2,1/1,7/1,3 millones de dólares), generándose comparaciones mediante análisis determinísticos. Todos los valores iniciales expresados en dólares (USD) para los costos de medicamentos y la suma de valores prestacionales de atención en el resultado final fueron expresados en pesos argentinos (AR\$) de acuerdo al tipo de cambio nominal oficial del Banco de la Nación Argentina al 30 de Diciembre del 2020.³⁷

Sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos), en relación al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (<https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias> - Enero 2021).

A partir de estimaciones de Producto Interno Bruto y de Gasto Total en Salud en Argentina, se proyectó un gasto en salud total de AR\$ 3.463 millones para 2020; por extrapolación de referencias internacionales se definió como límite para la incorporación de una innovación tecnológica en salud a una variación de 0,015% en el gasto total en salud³⁸⁻⁴⁰. Como valores adicionales derivados para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (AR\$ 77.060,4) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (AR\$ 235.675,3 – Resolución N°325/BONA agosto 2020).

A continuación se muestran los resultados obtenidos para los seis escenarios de presupuesto:

Escenario 1:

Costo Zolgensma (U\$D)		\$ 2.100.000		Nuevos pacientes/año:		15	
Rubro	Zolgensma	Participación en el gasto total	Spinraza	Participación en el gasto total			
Gasto drogas	\$ 13.193.775.000	98,8%	\$ 2.533.204.800	91,8%			
Gasto soporte	\$ 155.172.948	1,2%	\$ 225.140.310	8,2%			
Total	\$ 13.348.947.948		\$ 2.758.345.110				
Costo por paciente	\$ 177.985.973		\$ 36.777.935				

Incorporación Zolgensma:

AIP incremental	\$ 10.590.602.838						
Media anual	\$ 2.118.120.568						
27.524 veces el gasto total en salud per cápita anual							
8.987 haberes jubilatorios mínimos anuales							
4,1 veces más del límite de afectación presupuestaria para innovación							
0,061% Incremento del gasto total en salud anual							

Escenario 2:

Costo Zolgensma (U\$D)		\$ 1.700.000		Nuevos pacientes/año:		15	
Rubro	Zolgensma	Participación en el gasto total	Spinraza	Participación en el gasto total			
Gasto drogas	\$ 10.680.675.000	98,6%	\$ 2.533.204.800	91,8%			
Gasto soporte	\$ 155.172.948	1,4%	\$ 225.140.310	8,2%			
Total	\$ 10.835.847.948		\$ 2.758.345.110				
Costo por paciente	\$ 144.477.973		\$ 36.777.935				

Incorporación Zolgensma:

AIP incremental	\$ 8.077.502.838						
Media anual	\$ 1.615.500.568						
20.993 veces el gasto total en salud per cápita anual							
6.855 haberes jubilatorios mínimos anuales							
3,1 veces más del límite de afectación presupuestaria para innovación							
0,047% Incremento del gasto total en salud anual							

Escenario 3:

Costo Zolgensma (U\$D)		\$ 1.300.000		Nuevos pacientes/año:		15	
Rubro	Zolgensma	Participación en el gasto total	Spinraza	Participación en el gasto total			
Gasto drogas	\$ 8.167.575.000	98,1%	\$ 2.533.204.800	91,8%			
Gasto soporte	\$ 155.172.948	1,9%	\$ 225.140.310	8,2%			
Total	\$ 8.322.747.948		\$ 2.758.345.110				
Costo por paciente	\$ 110.969.973		\$ 36.777.935				

Incorporación Zolgensma:

AIP incremental	\$ 5.564.402.838						
Media anual	\$ 1.112.880.568						
14.461 veces el gasto total en salud per cápita anual							
4.722 haberes jubilatorios mínimos anuales							
2,1 veces más del límite de afectación presupuestaria para innovación							
0,032% Incremento del gasto total en salud anual							

Escenario 4:

Costo Zolgensma (U\$D)		\$ 2.100.000		Nuevos pacientes/año:		10	
Rubro	Zolgensma	Participación en el gasto total	Spinraza	Participación en el gasto total			
Gasto drogas	\$ 8.795.850.000	98,8%	\$ 1.477.702.800	92,2%			
Gasto soporte	\$ 102.771.648	1,2%	\$ 124.579.260	7,8%			
Total	\$ 8.898.621.648		\$ 1.602.282.060				
Costo por paciente	\$ 118.648.289		\$ 21.363.761				

Incorporación Zolgensma:

AIP incremental	\$ 7.296.339.588				
Media anual	\$ 1.459.267.918				
	18.963 veces el gasto total en salud per cápita anual				
	6.192 haberes jubilatorios mínimos anuales				
	2,8 veces más del límite de afectación presupuestaria para innovación				
	0,042% Incremento del gasto total en salud anual				

Escenario 5:

Costo Zolgensma (U\$D)		\$ 1.700.000		Nuevos pacientes/año:		10	
Rubro	Zolgensma	Participación en el gasto total	Spinraza	Participación en el gasto total			
Gasto drogas	\$ 7.120.450.000	98,6%	\$ 1.477.702.800	92,2%			
Gasto soporte	\$ 102.771.648	1,4%	\$ 124.579.260	7,8%			
Total	\$ 7.223.221.648		\$ 1.602.282.060				
Costo por paciente	\$ 96.309.622		\$ 21.363.761				

Incorporación Zolgensma:

AIP incremental	\$ 5.620.939.588				
Media anual	\$ 1.124.187.918				
	14.608 veces el gasto total en salud per cápita anual				
	4.770 haberes jubilatorios mínimos anuales				
	2,2 veces más del límite de afectación presupuestaria para innovación				
	0,032% Incremento del gasto total en salud anual				

Escenario 6:

Costo Zolgensma (U\$D)		\$ 1.300.000		Nuevos pacientes/año:		10	
Rubro	Zolgensma	Participación en el gasto total	Spinraza	Participación en el gasto total			
Gasto drogas	\$ 5.445.050.000	98,1%	\$ 1.477.702.800	92,2%			
Gasto soporte	\$ 102.771.648	1,9%	\$ 124.579.260	7,8%			
Total	\$ 5.547.821.648		\$ 1.602.282.060				
Costo por paciente	\$ 73.970.955		\$ 21.363.761				

Incorporación Zolgensma:

AIP incremental	\$ 3.945.539.588				
Media anual	\$ 789.107.918				
	10.254 veces el gasto total en salud per cápita anual				
	3.348 haberes jubilatorios mínimos anuales				
	1,5 veces más del límite de afectación presupuestaria para innovación				
	0,023% Incremento del gasto total en salud anual				

Tal como se evidencia en otras evaluaciones económicas de referencia, el precio de los fármacos constituye el componente de mayor influencia y determinante del gasto total del tratamiento:³³⁻³⁵ esto se hace mucho más evidente en el modelo adaptado a los costos de adquisición del sistema de salud argentino. La dosis única de Zolgensma® supera de 3,4 a 4,8 veces al tratamiento con Spinraza® para la perspectiva y horizonte temporal establecido, siendo el precio de Zolgensma® de 98,8 y 98,1% del gasto total del tratamiento (vs 92,2% de Spinraza®). Es importante remarcar

este punto, dado que los costos de atención sanitaria de soporte en nuestro país (aún en los escenarios de precios máximos tomados para estos rubros) son sensiblemente menores a otros sistemas sanitarios, estableciéndose un escaso o nulo margen de ahorros por incorporación de tecnologías a tan alto precio y amplia incertidumbre de resultados clínicos.

Siguiendo la comparación con estimaciones presupuestarias de referencia externa extrapoladas al sistema de salud argentino, la financiación de Zolgensma® en las condiciones modeladas y en términos de costo de oportunidad equivaldría a consumir entre 10.254 a 27.524 veces lo que actualmente se gasta en salud por habitante por año, o entre 3.348 a 8.987 haberes jubilatorios mínimos anuales. En términos de impacto presupuestario incrementaría entre un 0,02% a 0,06% el gasto total en salud del país, superando entre 1,5 a 4,1 veces el límite de presupuesto sanitario disponible para incorporación de innovación tecnológica.

OTRAS REFERENCIAS Y POLÍTICAS DE COBERTURA.

Evaluación de tecnología sanitaria

El Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER, su sigla del inglés *Institute for Clinical and Economic Review*) de los Estados Unidos publicó en 2019 un informe con el objetivo de evaluar Spinraza® y Zolgensma® en AME.³⁶ El mismo concluye que existe grandes limitaciones de la evidencia clínica para los tratamientos, que incluyen poblaciones de los estudios que limitan la generalización de los resultados clínicos a otras subpoblaciones con AME, falta de datos de eficacia y seguridad a largo plazo, y diseño de estudios abiertos y no controlados para Zolgensma®. El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) de Reino Unido y la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicarán en 2021 dos informes que evaluarán Zolgensma® en AME.^{41,42} Instituto Austríaco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AIHTA, su sigla del inglés *Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH*) publicó en marzo de 2020 un informe con el objetivo de evaluar Spinraza® en AME.⁴³ El informe también analizó las terapias futuras para AME, donde se limita a describir la reciente aprobación por parte de la FDA de Zolgensma® y realiza una crítica sobre el elevado precio del tratamiento.⁴³

Guías de práctica clínica

El Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" de Argentina publicó en 2019 una guía para el manejo de la AME, en el mismo mes de aprobación de Zolgensma® por parte de la FDA, donde no menciona este fármaco para el tratamiento de la AME.² El Consenso Europeo ad hoc sobre la terapia de reemplazo génica para la AME publicó en 2020 un documento que tiene como objetivo colaborar con el uso racional de Zolgensma® para el tratamiento de la AME.⁴⁴ Si bien el consenso no hace una recomendación específica sobre la indicación del fármaco, resalta que en caso de utilizarse debe administrarse en centros con experiencia junto a una adecuada y estricta recolección de datos de eficacia y seguridad, que luego sean públicos e imparciales. El Consenso menciona que la aprobación de la indicación de Zolgensma® por parte de la FDA se basa en ensayos clínicos con pacientes con AME tipo I menores de 6 meses de edad y que sólo los datos adicionales de pacientes de hasta 2 años y un peso de hasta 13,5 kg se hacen públicos a través de presentaciones en congresos con un alto riesgo de sesgo. Para esta población de hasta 2 años de edad, el consenso tampoco hace una recomendación explícita y añade que se debe discutir la relación beneficio/riesgo del tratamiento y manejar cuidadosamente las expectativas de los padres o pacientes. Finalmente, para pacientes que presentan síntomas al nacer, o tratados después de una enfermedad de larga duración, o con una evolución ya grave, recomienda que los cuidados paliativos deben discutirse como una opción al tratamiento.⁴⁴ La Sociedad de Neuropediatría y la Sociedad Alemana de Enfermedades Musculares publicaron en 2020 un consenso para la implementación del tratamiento con Zolgensma® en AME en ese país.⁴⁵ (FDA El mismo señala que el fármaco tiene el potencial de influir de manera significativa, positiva y sostenible, en el curso de la enfermedad. También argumenta que el éxito de la terapia, depende sobre todo del estadio de la enfermedad y que el desarrollo motor apropiado para la edad sólo es posible si la terapia se inicia en presintomáticos. Al igual que el mencionado consenso europeo, destaca las condiciones en las cuales debe realizarse su administración y recomienda la recolección de datos de seguimiento.^{44,45}

Políticas de cobertura

Ninguno de los países de Latinoamérica relevados (Brasil, Chile, Colombia y Uruguay) brinda cobertura o mencionan el tratamiento con Zolgensma® para AME.⁴⁶⁻⁴⁹ De las políticas públicas de los países de altos ingresos relevados, sólo Francia brinda cobertura en la indicación evaluada, mientras que Alemania, Australia, Canadá, Estados Unidos y Reino Unido no lo mencionan.^{41,42,50-53} La Alta Autoridad de Salud (HAS, su sigla del francés *Haute Autorité de Santé*) de Francia emitió en diciembre de 2020 una primera evaluación a favor del reembolso AME 5q (mutación bialélica del gen SMN1), con diagnóstico clínico de AME tipo I y II o presintomáticos, y que tengan hasta 3 copias del gen SMN2. Sin embargo, concluye que su beneficio real es mayor (al igual que Spinraza®) solamente en AME tipo I, siendo nulo en AME tipo II donde Spinraza® sí tiene un beneficio real.⁵¹ La aseguradora de salud privada de los Estados Unidos AETNA® brinda cobertura para Zolgensma® en la indicación evaluada.⁵⁴ La misma la cubre en niños menores de dos años con AME que presenten mutaciones bialélicas en el gen de SMN1, que no posean algún criterio de enfermedad avanzada (parálisis completa de las extremidades, o soporte ventilatorio invasivo, o algún tipo de asistencia respiratoria durante 16 horas o más por día de forma continua durante 14 días o más en ausencia de enfermedad aguda reversible) y con títulos de AAV9 menor o igual a 1:50. También, la aseguradora advierte que el tratamiento debe ser el único administrado

para esta indicación, teniendo que suspender los demás tratamientos (Spinraza® o risdiplam/Evrysdiri®) para poder continuar con Zolgensma®.⁵⁴

Tomando los parámetros de referencia citados, con alto nivel de incertidumbre en la evidencia y desde una perspectiva exclusiva de impacto presupuestario (dado que en este modelo no se consideran años de vida ganados ni mediciones de utilidad), para la correcta evaluación de esta tecnología se requieren:

- una presentación de precios ajustada a las características y posibilidades de atención real del sistema de salud argentino, dejando de lado el traslado directo de resultados de evaluaciones o precios del producto provenientes de países de altos ingresos
- en cuanto a la baja certeza de la evidencia de beneficio clínico, una selección precisa en cuanto a las características y el número de pacientes pasibles de indicación terapéutica
- dada la incertidumbre de estos resultados, no trasladar el costo de la investigación clínica al sistema de financiamiento de salud, que debe orientar la priorización de sus recursos en prestaciones de beneficio comprobado y de accesibilidad prioritaria hacia una mayor cobertura poblacional.

Conclusiones

Evidencia de baja a muy baja calidad sugiere que en infantes <12 meses sintomáticos con AME tipo I que tenían deleciones homocigotas de SMN1, dos copias de SMN2 y ninguna mutación modificadora c.859G>C de SMN2, el tratamiento con Zolgensma® podría mejorar la supervivencia sin necesidad de asistencia ventilatoria a los 14 meses de vida a un seguimiento de diez meses y las habilidades motoras a los 23 meses de seguimiento.

Debido a que la evidencia disponible hasta el momento proviene de estudios con seguimiento de un bajo número de pacientes sin grupo comparador, y que las estimaciones de efecto de la intervención son en base a la comparación con cohortes históricas de pacientes con AME que sólo recibieron tratamiento de sostén, es incierta la magnitud del beneficio que podría otorgar la tecnología así como la magnitud de los efectos adversos, si bien los mismos fueron manejables dentro de los 24 meses de tratamiento.

De forma similar, la comparación Zolgensma® frente a Spinraza® se basa en evaluaciones indirectas entre series de pacientes tratados con Zolgensma® frente a pacientes de otros estudios que recibieron Spinraza®, por lo que esta evidencia presenta muy baja calidad y no permite concluir sobre la eficacia y seguridad de dicha comparación.

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para Argentina, ni para Latinoamérica. Otros análisis provenientes de Estados Unidos sugieren que el tratamiento con Zolgensma® sería costo-efectivo frente a Spinraza® o al tratamiento de sostén para un umbral especial de esta patología en bebés sintomáticos con AME tipo I, aunque reconociendo las limitaciones sobre los supuestos beneficios clínicos, establecidos por modelación de escenarios. Un análisis de impacto presupuestario de elaboración propia con valores prestacionales y de acceso a servicios adaptado a nuestro país estimó que el costo neto de incluir Zolgensma® a nuestro sistema de salud y para un horizonte temporal de cinco años, generaría un elevado impacto en los costos para Argentina, sin generar ahorros prestacionales ni beneficios relevantes. Según el presente informe, el análisis de Zolgensma® requiere la consideración de precios ajustada a las características y posibilidades del sistema de salud de nuestro país, con una alta selección de la población objetivo y mecanismos de generación de mayor evidencia prospectiva a cargo de los productores de la tecnología.

No se hallaron guías de práctica clínica que recomienden específicamente el tratamiento con Zolgensma®, aunque si existen recomendaciones para la implementación del mismo. La totalidad de los países de Latinoamérica relavados no dan cobertura al tratamiento con Zolgensma®. Agencias como FDA y EMA han generado autorización de comercialización en indicaciones especiales, recibiendo cobertura explícita en Estados Unidos y Francia.

ANEXO I. Prueba infantil de trastornos neuromusculares del Hospital de Niños de Filadelfia (CHOP INTEND).⁹

CHOP INTEND

CHILDREN'S HOSPITAL of PHILADELPHIA INFANT TEST OF NEUROMUSCULAR DISORDERS

Name:		Diagnosis:				
MR:		Gestational age:				
DOE:		Time of evaluation:		Time since last feeding:		
DOB:		Current health: URI <input type="checkbox"/> Gtube <input type="checkbox"/> BIPAP <input type="checkbox"/> HRS/Day		HRS _{off} BIPAP at testing _____		
Item	Position	Test Procedure	Graded Response	Score		
1 Spontaneous movement (Upper extremity)	Supine	Observe throughout testing May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity shoulder movement (achieves elbow off surface)	4	L	Best side:
			Antigravity elbow movement (achieves hand and forearm off surface)	3	R	State:
			Wrist movement	2		
			Finger movement	1		
			No movement of limbs	0		
2 Spontaneous movement (Lower extremity)	Supine	Observe throughout testing May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity hip movement (achieves feet and knees off surface)	4	L	Best side:
			Antigravity hip adduction/internal rotation (knees off surface)	3	R	State:
			Active gravity eliminated knee movement	2		
			Ankle movement	1		
			No movement of limbs	0		
3 Hand grip	Supine	Grip strength: place finger in palm and lift until shoulder comes off surface observe when infant looses grasp May use toy of similar diameter for older children	Maintains hand grip with shoulder off bed	4	L	Best side:
			Maintains grip with elbow off surface (shoulders on surface)	3	R	State:
			Maintains grip with forearm off surface (elbow supported on surface)	2		
			Maintains grip only with no traction	1		
			No attempt to maintain grasp	0		
4 Head in midline with visual stimulation*	Supine head midline	Visual stimulation is given with toy. If head is maintained in midline for 5 seconds: Place head in maximum available rotation and provide visual stimulation to encourage midline	Rotates from maximum rotation to midline	4	L>R	Best side:
			Turns head part way back to midline	3	R>L	State:
			Maintains midline for 5 or more seconds	2		
			Maintains midline, less than 5 seconds	1		
			Head falls to side, no attempts to regain midline	0		
5 Hip adductors	Supine, no diaper	Hips flexed and adducted Feet hip width apart and thighs parallel, knees slightly apart	Keeps knee off surface of bed > 5 sec or lifts foot off surface	4	L	Best side:
			Keeps knees off surface of bed 1-5 sec	2	R	State:
			No attempt to maintain knees off surface	0		
6 Rolling: elicited from legs*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	1. Holding infant's lower thigh, flex hip and knee and adduct across midline bringing pelvis vertical maintain traction and pause in this position. 2. If infant rolls to side apply traction at a 45° diagonal to body and pause to allow infant to attempt to derotate body	When traction is applied at the end of the maneuver, rolls to prone with lateral head righting	4	To R	Best side:
			Rolls through side lying into prone without lateral head righting, clears weight-bearing arm to complete roll	3	To L	State:
			Pelvis, trunk and arm lift from support surface, head turns and rolls onto side, arm comes thru to front of body	2		
			Pelvis and trunk lift from support surface and head turns to side. Arm remains behind trunk	1		
			Pelvis lifted passively off support surface.	0		
7 Rolling: elicited from arms*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	1. Hold infant at the elbow move toward opposite shoulder maintain traction on limb and pause with the shoulders vertical allow infant to derotate 2. if the pelvis achieves vertical continue to provide traction	Rolls to prone with lateral head righting	4	To R	Best side:
			Rolls into prone without lateral head righting; must clear weight-bearing arm completely to finish roll	3	To L	State:
			Rolls onto side, leg comes thru and adducts, bringing the pelvis vertical	2		
			Head turns to side and shoulder and trunk lift from surface	1		
			Head turns to side; body remains limp or shoulder lifts passively	0		

Referencias

1. Neuromuscular Network. TREAT-NMD. Spinal Muscular Atrophy. <https://treat-nmd.org/treat-nmd-diseases/spinal-muscular-atrophy/>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
2. Hospital de Pediatría Garrahan. GAP 2019. Manejo de la Atrofia Muscular Espinal. https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2019_-_MANEJO_AME_-_VERSION_FINAL.pdf. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
3. Castiglioni C, Levicán J, Rodillo E, et al. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. *Rev Med Chil*. 2011;139(2):197–204.
4. Familias AME Argentina. ¿Qué es la Atrofia Muscular Espinal (AME)? <http://www.fameargentina.com.ar/>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
5. Al-Zaidy SA, Mendell JR. From Clinical Trials to Clinical Practice: Practical Considerations for Gene Replacement Therapy in SMA Type 1. *Pediatr Neurol*. 2019;100:3-11. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007
6. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014;83(9):810-817. doi:10.1212/WNL.0000000000000741
7. Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, Montgomery M, De Vivo DC, Kaufmann P. Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *J Child Neurol*. 2012;27(7):845-851. doi:10.1177/0883073811415680
8. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(2):132-145. doi:10.1002/acn3.283
9. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(3):155-161. doi:10.1016/j.nmd.2009.11.014
10. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther Off Publ Sect Pediatr Am Phys Ther Assoc*. 2011;23(4):322-326. doi:10.1097/PEP.0b013e3182351f04
11. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnología de Salud (CONETEC). Informe 01. Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal. <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
12. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157-167. doi:10.1002/mus.24497
13. U.S Food and Drugs Administration. Spinraza. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/209531Orig1s000TOC.cfm. Published 2016. Accessed December 30, 2020.
14. European Medicines Agency. Spinraza. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>. Published 2016. Accessed December 30, 2020.
15. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Nusinersen. Disposición 4529/20. http://www.anmat.gob.ar/boletin_anmat/Junio_2020/Dispo_4529-20.pdf. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
16. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Nusinersen. Disposición 2062/19. http://www.anmat.gob.ar/boletin_anmat/marzo_2019/Dispo_MSYS_2062-19.pdf. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
17. Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, Kessler TL, Walker C. Onasemnogene A bepavovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother*. 2020;54(10):1001-1009. doi:10.1177/1060028020914274

18. IBM Micromedex. Zolgensma. www.micromedexsolutions.com. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
19. Nidetz NF, McGee MC, Tse L V, et al. Adeno-associated viral vector-mediated immune responses: Understanding barriers to gene delivery. *Pharmacol Ther*. 2020;207:107453. doi:10.1016/j.pharmthera.2019.107453
20. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Zolgensma. <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=zolgensma>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
21. U.S Food and Drugs Administration. Zolgensma. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
22. European Medicines Agency. Zolgensma. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
24. Matesanz SE, Curry C, Gross B, et al. Clinical Course in a Patient With Spinal Muscular Atrophy Type 0 Treated With Nusinersen and Onasemnogene Abeparvoec. *J Child Neurol*. 2020;35(11):717-723. doi:10.1177/0883073820928784
25. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, 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;98:39-45. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005
26. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1706198
27. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Adv Ther*. 2019;36(5):1164-1176. doi:10.1007/s12325-019-00923-8
28. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-1732. doi:10.1056/NEJMoa1702752
29. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, et al. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvoec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(3):307-317. doi:10.3233/JND-190403
30. ClinicalTrials.gov. Long-term Follow-up Study of Patients Receiving Onasemnogene Abeparvoec-xioi. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=zolgensma&cntry=&state=&city=&dist=>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
31. Poster: Mendell JR, Shell R, Lehman KJ. Gene Therapy in Spinal Muscular Atrophy Type 1: Long-Term Follow-Up From the Onasemnogene Abeparvoec Phase 1 Clinical Trial. 2020.
32. Poster: Day JW, Chiriboga CA, Crawford TO. Onasemnogene Abeparvoec Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1: Completed Phase 3 US Study (STR1VE) Efficacy and Safety. 2020.
33. Day JW, Chiriboga CA, Crawford TO, et al. 066 Avxs-101 gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): pivotal phase 3 study (STR1VE) update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(e7):A22-A22. doi:10.1136/jnnp-2019-anzan.58
34. Drummond MF, Neumann PJ, Sullivan SD, et al. Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2019;22(6):661-668. doi:10.1016/j.jval.2019.03.012
35. Malone DC, Dean R, Arjunji R, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvoec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Mark access Heal policy*. 2019;7(1):1601484. doi:10.1080/20016689.2019.1601484

36. Institute for Clinical and Economic Review. Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_110220.pdf. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
37. Banco Nación. Cambio de divisas. <https://www.bna.com.ar/Personas>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
38. Banco Mundial. Argentina. <https://datos.bancomundial.org/pais/argentina>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
39. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-gasto-en-salud-represento-el-94-por-ciento-del-pbi-en-el-ano-2017> Publicado 11.11.2019.
40. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Budget impact test. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/budget-impact-test>. Published 2017. Accessed December 30, 2020.
41. National Institute for Health and Clinical Excellence. Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy type 1 [ID1473]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10026/documents>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
42. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Onasemnogene abeparvovec. <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
43. Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH. Update 12 months follow-up: Nusinersen in spinal muscular atrophy ("late onset") in children and adolescents ≥ 6 years. AIHTA Policy Brief 001. <https://eprints.aihta.at/1228/>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
44. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2020;28:38-43. doi:10.1016/j.ejpn.2020.07.001
45. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, et al. [Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101 : Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with collaboration of the me. *Nervenarzt.* 2020;91(6):518-529. doi:10.1007/s00115-020-00919-8
46. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Zolgensma. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=zolgensma&ordering=newest&searchphrase=all&limit=20>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
47. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de prestaciones específicas. Anexo Decreto. Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016 - 2018. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf. Published 2018. Accessed December 30, 2020.
48. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Zolgesnma. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadoprevio>.

Argentina unida



Ministerio de Salud
Argentina