



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 868

Onasemnogene Abeparvovec versus tratamiento de sostén en Atrofia Muscular Espinal (AME) tipo I, con una mutación bialélica y hasta seis meses de edad.

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores*</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

*Se aumenta en uno el grado de recomendación por tratarse de una enfermedad poco frecuente.

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

Onasemnogene Abeparvovec versus el tratamiento de sostén en AME tipo I con hasta dos copias de SMN2, en pacientes mayores de seis meses.

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input checked="" type="checkbox"/> Muy baja / Nula*	<input checked="" type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

*Evidencia indirecta proveniente de estudios no aleatorizados.

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

Onasemnogene Abeparvovec versus Nursinersen en Atrofia Muscular Espinal (AME) tipo I, con una mutación bialélica y hasta seis meses de edad.

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores*</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

*Se aumenta en uno el grado de recomendación por tratarse de una enfermedad poco frecuente.

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Argento F; García Martí S; Colaci C; Alfie V; Ciapponi A; Bardach A; Augustovski F; Alcaraz A; Pichon-Riviere A. **Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma®) en Atrofia Muscular Espinal**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 868, Buenos Aires, Argentina. Marzo 2022. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sugiere que onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) puede producir un beneficio neto mayor al generar una sobrevida libre de asistencia ventilatoria permanente y mejoras en los hitos motores en niños con Atrofia Muscular Espinal (AME) tipo I con una mutación bialélica de seis meses o menos poco severos (que no requiera asistencia para la alimentación o asistencia ventilatoria permanente) en comparación al tratamiento de sostén. Evidencia de baja calidad, proveniente de evidencia indirecta, sugiere que onasemnogene abeparvovec puede producir un beneficio neto considerable, al mejorar la sobrevida libre de asistencia ventilatoria permanente y los hitos motores en comparación a nursinersen en esta población aunque no genere un aumento en la sobrevida. Evidencia de muy baja calidad no permite concluir la efectividad del tratamiento en niños mayores de seis meses.

Guías de práctica clínica de España, Europa y Alemania no son concluyentes para dar una recomendación a favor o en contra de la implementación de onasemnogene abeparvovec, sin embargo, mencionan recomendaciones para la administración y seguimiento. Una guía de práctica clínica del Hospital “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” en Argentina, menciona la tecnología como emergente en el tratamiento de AME, pero no realiza recomendaciones. Cabe aclarar que su publicación fue muy próxima a la aprobación de onasemnogene abeparvovec por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Las políticas de cobertura de Latinoamérica, Australia y Estados Unidos (del sistema público) no la mencionan. Canadá y el Reino Unido establecen cobertura en base a un acuerdo de precios. Canadá solo en menores de seis meses y el Reino Unido en menores de siete meses, estableciendo la necesidad de la evaluación de un equipo multidisciplinario nacional en niños entre siete y 12 meses. Políticas de cobertura de financiadores privados de Estados Unidos cubren de onasemnogene abeparvovec en AME tipo I en niños menores de dos años que cumplan ciertos requisitos.

No se encontraron estudios de costo-efectividad en Argentina, de acuerdo al impacto presupuestario estimado en el país se establece que es un tratamiento de alto costo. Datos de evaluaciones económicas en otras regiones del mundo sugieren que no sería costo-efectivo en comparación al tratamiento de sostén para Argentina. Debido a la falta de evidencia de buena calidad y análisis de costo-efectividad en la comparación entre onasemnogene abeparvovec y nursinersen no se puede recomendar un tratamiento sobre otro, por lo cual se deben contemplar otros factores, como costos y acceso, para llegado el caso, determinar la elección entre distintas alternativas terapéuticas.

ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC (ZOLGENSMA®) FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY

Low-quality evidence suggests that onasemnogene abeparvovec may result in an increased net benefit in providing permanent mechanical ventilation-free survival and improvement in motor milestones in children six months old or younger with Type I Spinal Muscular Atrophy (SPA), with no severe condition (not requiring permanent feeding support or mechanical ventilation), and with a biallelic mutation when compared with supportive care. Low-quality indirect evidence, suggests that onasemnogene abeparvovec may improve permanent mechanical ventilation-free survival in motor milestones when compared with nusinersen in this population. Very low-quality evidence does not allow to draw conclusions about the treatment effectiveness in children over six months old.

Clinical practice guidelines from Spain, Europe and Germany are not conclusive in recommending the use of onasemnogene abeparvovec or not; however, they make recommendations for its administration and follow up. One clinical practice guideline from the “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” Hospital in Argentina, considers this technology as an emerging one for SMA, but no recommendations are made. It is worth mentioning that this guideline was published very close to the date onasemnogene abeparvovec was approved by the United States Food and Drug Administration.

Coverage policies from Latin America, Australia and the United States (public system) do not mention it. Canada and the United Kingdom cover it based on a price agreement. Canada covers it in six-month old minors only and the United Kingdom in seven-month old minors indicating the need for assessment by a national multidisciplinary team in children seven to 12 months old. Coverage policies from private United States funders cover onasemnogene abeparvovec in Type I SMA in children less than two years old meeting certain requirements.

No cost-effectiveness studies have been found in Argentina. Based on the budget impact estimated in the country, it is considered a very expensive treatment. Data from economic evaluations from other regions in the world suggest that it would not be cost-effective in Argentina.

To cite this document in English: Argento F; García Martí S; Colaci C; Alfie V; Ciapponi A; Bardach A; Augustovski F; Alcaraz A; Pichon-Riviere A. *Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma®) for spinal muscular atrophy*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 868 Buenos Aires, Argentina. March 2022. ISSN 1668-2793.

1. Contexto clínico

La Atrofia Muscular Espinal (AME) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas hereditarias caracterizadas por la degeneración y pérdida de las neuronas motoras de la médula espinal. Con una incidencia de 1 cada 25.000 nacidos vivos constituye la principal causa de mortalidad infantil por una enfermedad genética.^{1,2} En Argentina se estimaban 260 casos de AME para el 2019, con 31 casos nuevos por año, siendo considerada una enfermedad poco frecuente.^{3,4}

Es una enfermedad autosómica recesiva provocada por la delección/mutación homocigota del gen de sobrevivencia de la motoneurona 1 (SMN, del inglés *Survival of Motor Neuron*) localizado en el cromosoma 5q.² Siendo el 94% de las veces una delección homocigótica del exón siete. Si bien se desconoce la función de la proteína transcrita por el gen, parecería estar involucrada en múltiples funciones esenciales de las neuronas motoras (metabolismo del ARN, su procesamiento y empalme, apoptosis y transporte axonal).²

La proteína SMN puede ser sintetizada a partir de la transcripción de otro gen, el SMN2. Ambos genes son altamente homólogos y se diferencian por cinco nucleótidos. Sin embargo, esta diferencia es crítica ya que da lugar a un proceso de corte y empalme (splicing) alternativo en el 90% de los transcritos, produciendo una proteína no funcional. Debido a que este proceso no es total, una fracción de los transcritos (aproximadamente entre un 10-15%) termina codificando la proteína normal siendo insuficiente para compensar la pérdida del gen SMN1, pero provocando cierta variabilidad clínica entre los individuos afectados. El gen SMN2 suele estar presente en número de una a cinco copias, cuantas más copias de SMN2 más benigno el fenotipo.²

La AME se clasifica en cuatro grupos sobre la base de la gravedad, la edad de aparición y evolución de los síntomas y del número de copias del gen SMN2.⁵ En su forma más frecuente y severa (60% de los casos), denominada AME tipo I o enfermedad de Werdnig Hoffmann, los pacientes presentan síntomas antes de los seis meses de vida con una marcada disminución de los movimientos musculares proximales y del tono muscular (hipotonía generalizada), y nunca llegan a permanecer sentados sin ayuda. La afección de las neuronas motoras bulbares, puede provocar fasciculaciones de la lengua y problemas de deglución o succión. Sumado al compromiso de los músculos respiratorios, estos pacientes dependen de alimentación enteral y asistencia respiratoria mecánica, siendo la sobrevivencia promedio menor a dos años. En la AME tipo II-III, también denominada de inicio tardío, los síntomas de la enfermedad suelen comenzar después de los seis meses de edad.² La AME es una enfermedad incapacitante que no afecta el aspecto cognitivo, por lo que los pacientes son conscientes de su deterioro, generando un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

El tratamiento de esta enfermedad es paliativo, dado que es una enfermedad que afecta el sistema respiratorio, digestivo y osteomuscular, requiriendo un soporte multifactorial por el gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.⁶

En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias, con base en la genética, como el reemplazo del gen SMN1 o el aumento de la expresión del gen SMN2 (nusinersen, onasemnogene abeparvovec, y risdiplam).⁷

Se postula que onasemnogene abeparvovec podría aumentar la sobrevivencia global, mejorar la fuerza muscular y permitir la adquisición y el desarrollo de funciones motoras en pacientes con atrofia muscular espinal.

2. Tecnología

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) es una terapia génica recombinante que utiliza un virus adenoasociado (VAA9) no replicativo para entregar una copia del gen SMN1 que codifica la proteína SMN humana. Se administra mediante una infusión intravenosa con una dosis que dura aproximadamente 60 minutos.⁸ La dosis recomendada es $1,1 \times 10^{14}$ vector genomas (vg) por kg de peso corporal. Conjuntamente se administran corticoides sistémicos equivalentes a prednisolona a 1 mg/kg/día de peso corporal un día previo y durante 30 días debido a alertas de seguridad sobre lesiones hepáticas graves agudas y aminotransferasas elevadas, donde las personas con insuficiencia hepática preexistente presentan un riesgo mayor.⁹ 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, y pruebas de anticuerpos anti-VAA9, para la selección de paciente con titulaciones menores a 1:50 para evitar que el paciente presenta algún mecanismo de inmunogenicidad contra el VAA9.⁹

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha autorizado en 2021 su comercialización para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de dos años con AME, con mutaciones bialélicas en el gen de la supervivencia de motoneurona 1 (SMN1).¹⁰ La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) 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 el gen SMN1.¹¹ La Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) lo aprobó en 2020 de forma condicional a la espera de más información sobre su eficacia y seguridad en pacientes con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo I, o pacientes con AME 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.⁸ Ninguna de las agencias (FDA y EMA) autorizan el empleo de más de una dosis ni en pacientes con AME avanzado (como, por ejemplo, con parálisis completa de las extremidades o dependencia permanente del ventilador).

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de onasemnogene abeparvovec para AME.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud. En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), *Tripdatabase* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.	
Población	Pacientes con atrofia muscular espinal.
Intervención	Onasemnogene abeparvovec más tratamiento de sostén habitual.
Comparador	Nusinersen más tratamiento de sostén habitual. Risdiplam más tratamiento de sostén habitual. Tratamiento de sostén habitual
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: supervivencia global, supervivencia libre asistencia respiratoria mecánica, mejoría en las habilidades motoras. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

5. Resultados

Se incluyeron dos comparaciones indirectas, ocho estudios observacionales, un reporte de congreso, tres evaluaciones de tecnología, cinco GPC, una RS de EE, una EE, y 12 informes de políticas de cobertura de tecnología para indicación.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Bischof y col. publicaron en 2021 una comparación indirecta apareada entre pacientes tratados con onasemnogene abeparvovec y nusinersen en pacientes con AME tipo I sintomáticos. Compararon pacientes que utilizaron onasemnogene abeparvovec de los estudios STR1VE-US y START (los cuales se describen luego) con pacientes que utilizaron nusinersen del estudio SHINE.¹² Los pacientes presentaban AME tipo I con dos copias de SMN2 y tenían seis meses o menos en los estudios con onasemnogene abeparvovec, y pacientes que recibieron nusinersen presentaban AME tipo I, II o III con dos mutaciones de SMN2 de 210 días y menos. Los resultados sugirieron un efecto favorable de onasemnogene abeparvovec en comparación con nusinersen para la supervivencia libre de asistencia ventilatoria permanente (HR:0,19; IC95%: 0,07-0,54; IC99%: 0,05-0,74). Onasemnogene abeparvovec no mostró diferencias estadísticamente significativas para alcanzar el hito motor de sentarse de forma independiente a los seis, 12 y 18 meses, pero sí a los 24 meses (RR 2,6; IC95%: 1,05 – 6,49;

IC99%: 0.78–8.64). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (RR 0,35; IC95%: 0,09 – 1,32) ni en el tiempo a la marcha independiente (RR 1,4; IC95%: 0,04 – 54,5) entre ambos tratamientos.

Dabbous y col. publicaron en 2019 una comparación indirecta no apareada entre 12 pacientes que recibieron onasemnogene abeparvovec (del estudio START) versus 80 pacientes que recibieron nusinersen (del estudio ENDEAR).¹³ Realizaron estimaciones probabilísticas y bayesianas. Los resultados mostraron que la probabilidad de prevenir la muerte fue un 20% mayor para los pacientes tratados con onasemnogene abeparvovec versus nusinersen (RR 1,2; IC95%: 1,1 - 1,3). La supervivencia sin ventilación asistida permanente estimada, fue mayor para onasemnogene abeparvovec (RR 1,6; IC95%: 1,4 - 1,9). Para la mejoría de la función motora se estimó un efecto a favor de onasemnogene abeparvovec (RR 1,4; IC95%: 1,2 - 1,6). Los resultados fueron similares utilizando el enfoque bayesiano.

Mercuri y col. publicaron en 2021 un estudio multicéntrico abierto de una sola rama (STRIVE-EU), donde evaluaron la seguridad y eficacia de onasemnogene abeparvovec para pacientes sintomáticos menores de seis meses con atrofia muscular espinal tipo I y dos copias de SMN2.¹⁴ Los criterios de exclusión del grupo experimental fueron: pacientes con cirugía de reparación de escoliosis previa, planificada o prevista, o procedimientos antes de los 18 meses de edad; necesidad de soporte ventilatorio no invasivo durante 12 horas o más al día en las dos semanas anteriores a la dosificación; o título de anticuerpos anti-AAV9 de más de 1:50. El grupo de comparación fue seleccionado de la cohorte de historia natural proveniente de la Investigación Clínica Neuromuscular Pediátrica. Las variables de eficacia fueron la capacidad de realizar un sentado de forma independiente de al menos 10 segundos en cualquier visita médica y hasta la visita de los 18 meses de edad. Como resultado secundario evaluaron la supervivencia sin asistencia ventilatoria permanente a los 14 meses de edad. Se realizaron análisis exploratorios de la escala de hitos motores de Bayley-III, la escala CHOP-INTEND, independencia de asistencia ventilatoria, y la capacidad de crecimiento (peso superior al tercer percentil, la capacidad de nutrirse sin soporte y una función deglutoria normal). La seguridad se evaluó mediante los eventos adversos (EA), el uso de medicamentos concomitantes, exámenes físicos, y las evaluaciones de laboratorio evaluadas en la población de seguridad. Se incluyeron 33 pacientes (de los que se incluyeron para el análisis de los resultados a 32) tratados con onasemnogene abeparvovec y 23 pacientes de la cohorte histórica. La mediana de edad fue de 4,1 meses (RIQ: 2 a 5,2 meses) y 13,8 meses (RIQ: 5 – 28,9 meses) y un promedio del puntaje de la escala de CHOP-INTEND basal de 27,9 (DS: 8,3) y 24,6 (DS: 11,5) para el grupo experimental y control respectivamente. El peso promedio del grupo experimental fue de 5,8 kg (DS: 1). De los 32 pacientes analizados de la rama experimental, 14 (44%; IC97,5%: 26 – 100) consiguieron el sentado independiente por más de 10 segundos, versus 0/23 en el control histórico ($p < 0,0001$). La supervivencia sin asistencia ventilatoria permanente a los 14 meses fue alcanzada en 31/32 pacientes del grupo experimental (IC95%: 91 – 100) y 6/23 en la corte histórica ($p < 0,0001$). Siete de 23 pacientes consiguieron los criterios de capacidad de crecimiento a los 18 meses mientras que ninguno de los pacientes de la corte histórica consiguió estos criterios ($p < 0,0001$).

Veintisiete (82%) de los 33 pacientes consiguieron al menos un hito motor y el incremento en la escala CHOP-INTEND fue en promedio de seis puntos (DS: 5,4) al mes, 10,3 (DS: 6,3) a los tres meses y 13,6 (DS: 6,6) a los seis meses. El 58% de los pacientes sufrió de algún evento adverso serio y 18% eventos adversos serios relacionados con el tratamiento. Cabe mencionar que, además de la

diferencia de edad de los grupos antes mencionada, también hubo diferencias en la edad de inicio de los síntomas y los requisitos de apoyo alimentario al inicio entre ambos grupos.

Day y col. publicaron en 2021 (previo STRIVE-US) un estudio similar al publicado por Mercuri y col. con criterios de elegibilidad más estrictos.¹⁵ Dentro de los desenlaces estudiados, el sentado independiente debía ser mantenido por 30 segundos. Incluyeron 22 pacientes, con una mediana de edad de 3,5 meses (RIQ: 2,7 – 5,3), un peso basal de 5,8 kg (Rango: 3,9–7,5) y un promedio del puntaje de la escala de CHOP-INTEND basal de 32,0 (DS: 9,7). Los autores no reportan los datos basales de la cohorte histórica que utilizan como control, sin embargo, aparenta ser la misma utilizada en el estudio de Mercuri y col. El sentado independiente por 30 segundos hasta la visita de los 18 meses fue logrado por 13/22 pacientes en el grupo experimental (59%; IC97,5%: 36 - 100) y ninguno de los 23 pacientes analizados en el grupo histórico ($p < 0,001$). La sobrevida sin asistencia ventilatoria permanente a los 14 meses fue alcanzada por 20/22 (91%) pacientes del grupo experimental y 6/23 en la corte histórica ($p < 0,0001$). Diecinueve pacientes (86%) consiguieron al menos un hito motor y el incremento en la escala CHOP-INTEND fue en promedio de 6,9 puntos (DS: 5,35) al mes, 11,7 (DS: 6,4) a los tres meses y 14,6 (DS: 7,04) a los seis meses. El 45% de los pacientes sufrió algún evento adverso serio.

Mendell y col. publicaron en 2017 una serie de casos (START) de 15 pacientes con diagnóstico de AME tipo I con deleciones homocigóticas del exón siete de SMN1, y dos copias de SMN2.¹⁶ Se excluyeron los pacientes con el modificador de la enfermedad c.859G→C en el exón siete de SMN2. Los pacientes se incluyeron en dos cohortes con diferentes dosis de terapia génica, tres pacientes en la cohorte de baja dosis ($6,7 \times 10^{13}$ vg por kilo) y 12 pacientes en alta dosis ($2,0 \times 10^{14}$ vg por kilo). El objetivo principal fue evaluar la seguridad del tratamiento, y como desenlace secundario se contempló la sobrevida libre de ventilación asistida permanente (al menos 16 horas de asistencia respiratoria al día de forma continuada durante al menos 14 días en ausencia de una enfermedad aguda y reversible o un estado perioperatorio). A su vez, exploraron los hitos motores (en especial la capacidad de sedestación sin asistencia durante cinco, 10 y 30 segundos) y la escala CHOP-INTEND. La edad y peso medio de los pacientes fue de 6,3 meses (Rango: 5,9 – 7,2) y 6,6 kg (6 – 7,1) para la cohorte 1; y 3,4 meses (Rango: 0,9 – 7,9) y 5,7 kg (3,6 – 8,4) para la cohorte 2. Los tres pacientes de la cohorte de dosis baja y 10 (83%) de los pacientes de dosis alta sufrieron algún efecto adverso serio. Todos los pacientes (en ambas cohortes) aumentaron sus puntuaciones en la escala CHOP-INTEND con respecto al inicio y mantuvieron estos cambios. Los pacientes de la cohorte de dosis alta tuvieron un incremento medio de 9,8 puntos al mes y de 15,4 puntos a los tres meses ($p < 0,001$ para ambas comparaciones).

Mendell y col. publicaron en 2021 el seguimiento a los cinco años del estudio descrito anteriormente. De los 15 pacientes, dos familias de la cohorte de alta dosis declinaron el seguimiento, por lo que continuaron con 13 pacientes.¹⁷ De estos, ocho pacientes (62%) sufrieron algún efecto adverso serio. De los 10 pacientes de la cohorte de dosis alta seguidos, todos tuvieron una sobrevida libre de ventilación asistida permanente y todos mantuvieron los hitos motores que habían conseguido previamente. Cabe mencionar que siete de los 13 pacientes recibieron también nusinersen.

Weiβ y col. publicaron en 2021 un estudio observacional prospectivo donde evaluaron la función motora y seguridad luego del uso de terapias de remplazo génico en estudios con evidencia del mundo real.¹⁸ Incluyeron 76 niños/as con AME tipo I y II que recibieron onasemnogene abeparvovec.

La mediana de edad y peso de los pacientes fue de 16,8 meses (Rango: 0,8 – 59; 16 con una edad \leq a 8 meses, 34 de 8 a 24 meses, y 6 mayores a 24 meses), y 9,1 kg (rango 4 – 15) respectivamente. El 66% tenían dos copias de SMN2 y el resto tres copias. El 76% habían recibido previamente nusinersen. Los grupos de paciente de \leq a 8 meses, y +8 a 24 meses mostraron una mejoría en la escala CHOP-INTEN a los 6 meses de 13,8 (DS: 8,5; $p < 0,0001$) y 7,7 (DS: 5,2; $p < 0,0001$) respectivamente; sin embargo, no se encontraron cambios estadísticamente significativos en los chicos mayores de dos años (media: 2,5; DS 5,2; $p = 1$). Cuarenta y uno (54%) de los 76 niños lograron al menos un hito motor nuevo, 23 (30%) lograron dos hitos motores nuevos y ocho (11%) lograron tres o más hitos motores nuevos. De los 24 pacientes con insuficiencia respiratoria crónica y asistencia ventilatoria antes de la terapia de sustitución génica (uno de los cuales estaba ventilado de forma invasiva), nueve (38%) mostraron una reducción en la duración de la ventilación diaria y un paciente dejó de ventilar completamente. A su vez, de los 19 niños con soporte nutricional con sonda nasogástrica o gastrostomía endoscópica percutánea, ocho (42%) mostraron una mejora en la deglución de saliva y uno se alimentó completamente por vía oral después de la terapia de reemplazo génico. Ocho de los pacientes sufrieron de algún efecto adverso serio.

Otros estudios de series de casos en seis (AME tipo I y II), nueve (tratamiento temprano, menos de tres meses, y tratamiento tardío, más de tres meses) y 21 (menos de 6 meses) pacientes, describen variables clínicas y funcionales luego de la aplicación de onasemnogene abeparvovec.^{19–21} Todos los estudios parecen mostrar mejoría en los pacientes luego de la administración de onasemnogene abeparvovec en las variables clínicas y funcionales. A su vez, aparentemente, la administración temprana trae mejores beneficios que la tardía.

Actualmente hay dos estudios (RESTORE y STEER) en proceso en los que se está estudiando el onasemnogene abeparvovec en pacientes mayores de dos años. Reportes preliminares de RESTORE fueron presentados en el congreso de la Sociedad Mundial del Músculo (*World Muscle Society*) en 2021.^{22,23} Uno de los reportes contempla a nueve pacientes de dos años o más. De los mismos, cuatro (44,4%) presentaron EA serios, mientras que, en los grupos de seis a 12 meses, y 12 a 24 meses el 36% y 19,3% de los pacientes presentaron EA serios respectivamente.²² A su vez, el mismo reporte muestra mejorías en el CHOP-INTEND en chicos de seis a 12 meses (11/15 pacientes) donde 73,3% mostraron un cambio de al menos 4 puntos en un tiempo promedio de 9,2 meses y, entre los chicos de 12 meses a los dos años (7/13 pacientes), 53,8% mostraron un cambio de al menos 4 puntos en un tiempo promedio de 6,6 meses. Este estudio, sin embargo, no tiene datos en mayores de dos años. No se encontraron datos reportados del estudio STEER.²⁴

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto de Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE de sus siglas en inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) realizó en 2021 una evaluación de onasemnogene abeparvovec para el tratamiento de pacientes con AME.²⁵ En la misma recomiendan onasemnogene abeparvovec como opción para tratar AME 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME de tipo I en niños, sólo si: tienen 6 meses o menos, o tienen entre 7 y 12 meses, y su tratamiento está acordado por el equipo nacional equipo multidisciplinario. A su vez, sólo recomienda su uso para estos grupos si: el paciente mantiene ventilación permanente durante más de 16 horas al día o la traqueotomía no son necesarias y la empresa la proporciona según el acuerdo comercial. Para los niños de siete a 12 meses, el equipo multidisciplinario debería desarrollar criterios

auditables que permitan asignar el abeparvovec onasemnogénico a los bebés en los que el tratamiento les dará al menos un 70% de posibilidades de poder sentarse de forma independiente. Recomienda como opción para tratar AME 5q presintomática con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2 en bebés. Sólo si se cumplen las condiciones del acuerdo de acceso controlado.

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicaron en 2021 recomendaciones para que onasemnogene abeparvovec sea reembolsado para el tratamiento de pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal 5q con mutaciones bialélicas del gen SMN1, sólo si: son pacientes sintomáticos o presintomáticos con una a tres copias del gen SMN2, con 180 días de edad o menos; que no requieran actualmente alimentación permanente o soporte ventilatorio (ya sea invasivo o no invasivo); están bajo el cuidado de un especialista con experiencia en el diagnóstico y manejo de la atrofia muscular espinal.²⁶ El reembolso se limita a una administración de por vida de onasemnogene abeparvovec si se acuerda una reducción del precio.

La Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina realizó en 2021 una evaluación de onasemnogene abeparvovec donde establecen que la evidencia es de baja calidad y sugiere que en infantes AME tipo I de hasta seis meses de edad, sintomáticos, con 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 permanente y las habilidades motoras a cinco años de seguimiento.²⁷ A su vez, establecen que generaría un elevado impacto en los costos para Argentina, sin generar ahorros prestacionales ni beneficios relevantes. Por lo que establecen que se requeriría la consideración de precios, con una alta selección de la población objetivo y mecanismos de generación de mayor evidencia prospectiva a cargo de los productores de la tecnología.

5.3 Costos de la tecnología

Dangouloff y col. publicaron en 2021 una revisión sistemática de evaluaciones económicas de tratamientos para AME.²⁸ Identificaron nueve estudios de costo anual del tratamiento de AME, y seis evaluaciones de costo-efectividad, de las cuales tres comparaban nursinersen versus el tratamiento habitual, un estudio comparó nursinersen y onasemnogene abeparvovec versus el tratamiento habitual, un estudio comparó nursinersen versus onasemnogene y un estudio comparó el tratamiento habitual versus nursinersen con y sin el tamizaje de recién nacidos. Los costes medios anuales de la AME tipo I para los seis estudios para los que se determinaron estos costos, oscilaron entre USD 75.047 dólares americanos y USD 196.429 dólares americanos al año. En el estudio que evaluó ambos tratamientos versus el tratamiento habitual, fue realizado en el Reino Unido para AME tipo I, II, III y presintomáticos, con una perspectiva temporal de cinco y 10 años. Se estimó un costo de USD 396.443 dólares americanos por año, después del primero, para nursinersen, y de USD 2.000.000 dólares americanos para onasemnogene abeparvovec. El ICER para nursinersen fue de USD 709.000 dólares americanos por AVAC ganado para una perspectiva del sistema de salud, y de USD 687.000 dólares americanos por AVAC para una perspectiva social, excediendo en ambos casos el umbral establecido en un rango entre USD 150.000 - 500.000 dólares americanos. Para onasemnogene abeparvovec el ICER desde la perspectiva del sistema de salud fue de USD 243.000 dólares americanos por AVAC ganado. El ICER por AVAC ganado en el tratamiento de pacientes con AME tipo I de nusinersen versus tratamiento estándar osciló entre USD 210.095 - 1.150.455 dólares

americanos, y para onasemnogene abeparvovec el rango fue de USD 32.464 – 251.403 dólares americanos. En el estudio donde se compara nursinersen versus onasemnogene abeparvovec, que se realizó en Estados Unidos de Norteamérica para AME tipo I con dos copias de SMN2, desde una perspectiva del sistema de salud. El costo estimado para nursinersen fue de USD 776.000 dólares americanos para el primer año, y de USD 380.000 dólares americanos por año posterior. El costo estimado para onasemnogene abeparvovec fue entre USD 2.500.000 – 5.000.000 dólares americanos. La supervivencia esperada (sin descuento) predicha fue de 37,20 años para onasemnogene abeparvovec y de 9,68 años para nusinersen (AVAC descontados, 15,65 y 5,29 respectivamente), con un promedio de costo/paciente de USD 4.200.000-6.600.000 de dólares americanos para onasemnogene abeparvovec y USD 6.300.000 de dólares americanos para nusinersen. El ICER estimado fue de USD 203.072 - 31.379 dólares americanos por AVAC ganado para onasemnogene abeparvovec frente a nusinersen. Estableciendo que onasemnogene abeparvovec es costo-efectivo en comparación a nursinersen a umbrales entre USD 150.000 - 500.000 dólares americanos por AVAC, a ese precio de onasemnogene abeparvovec.

La Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina realizó dentro de su ETS, un análisis de impacto presupuestario para un horizonte temporal de cinco años.²⁷ Los resultados mostraron que la incorporación de onasemnogene abeparvovec podría 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. Esto generaría un elevado impacto en los costos para Argentina, sin generar ahorros prestacionales ni beneficios relevantes.

El costo de onasemnogene abeparvovec para Argentina en CONETEC fue estimado entre USD 1.300.000 y 2.100.000 dólares americanos, al promediar el mismo con precios de otras evaluaciones económicas y el de comercialización en Europa, se estima un costo de USD 1.953.333 dólares americanos, equivalente a un costo en de ARS 220.160.200 pesos argentinos (febrero/2022). El costo de nursinersen se estima en ARS 9.009.809,10 pesos argentinos la dosis, equivalente a aproximadamente USD 84.599 dólares americanos (febrero/2022).^{10,29} Lo que generaría un costo durante el primer año de aproximadamente ARS 54.058.855 pesos argentinos, y el resto de los años de ARS 27.029.427 pesos argentinos, valores equivalentes a USD 507.595 y USD 2539.797 dólares americanos respectivamente (febrero/2022).²⁹

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

El Hospital “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” de Argentina realizó una guía de manejo de la AME con su última revisión en mayo 2019.³⁰ Mencionan onasemnogene abeparvovec entre los avances en el

tratamiento farmacológico para esta patología (al igual que a nusinersen), pero no realizan recomendaciones para su implementación.

La Sociedad Europea de Neurología Pediátrica (EPNS de sus siglas en inglés *European Paediatric Neurology Society*) realizó un consenso *ad hoc* sobre el uso de terapias de remplazo génico en AME en 2020. Si bien no establecen recomendaciones, busca establecer criterios para la aplicación de onasemnogene abeparvovec.³¹ En la misma establece que onasemnogene abeparvovec se basa en ensayos clínicos con pacientes con AME de menos de seis meses de edad. Los datos adicionales de pacientes de hasta dos años y con un peso de hasta 13,5 kg se hacen públicos a través de presentaciones en congresos. Estos datos proceden principalmente de la recopilación no sistemática. Cuando se administra después de los seis meses de edad y/o en fases avanzadas de la enfermedad, los padres o los pacientes deben ser claramente conscientes de que hasta dicho momento no había datos publicados sobre la eficacia y la seguridad y es especialmente importante que los médicos discutan la relación riesgo/beneficio y manejen cuidadosamente las expectativas de los padres o pacientes.

La Sociedad Española de Neurología realizó en 2021 un consenso Delphi donde realiza recomendaciones para el tratamiento de pacientes con AME.³² Si bien no hace una recomendación a favor o en contra de los tratamientos modificadores de la enfermedad, recomiendan que la toma de decisión terapéutica se debe tomar mediante un equipo interdisciplinario, se debe informar previamente a los padres y/o pacientes deben ser informados de las opciones disponibles, la relación riesgo/beneficio de cada tratamiento y de las condiciones de seguimiento. A su vez, reconocen que los tratamientos modificadores de la enfermedad deben iniciarse lo más temprano posible, salvo en los pacientes que presenten síntomas inequívocos en las primeras dos semanas de vida (en estos se debe tomar decisiones individualizadas con un comité de expertos).

La Sociedad Alemana de Enfermedades Musculares (*German Society for Muscular Diseases*) realizó recomendaciones en 2020 donde estableció que la terapia con onasemnogene abeparvovec tiene el potencial de influir significativamente en el curso de la AME.³³ Establecen que, a faltas de datos a largo plazo, su aplicación debe llevarse a cabo en centros de tratamiento especializados y debidamente cualificados bajo estrictas condiciones de seguridad. Si bien no determinan una recomendación sobre su implementación, sugieren las condiciones necesarias para su uso y para un programa sistemático de evaluación previa y posterior al tratamiento con terapia génica.

El Comité Mixto Federal (G-BA, de sus siglas en alemán *Der Gemeinsame Bundesausschuss*) determinó que onasemnogene abeparvovec supera el umbral de EU 50.000.000 por QALY (establecido para enfermedades huérfanas).⁴³

La Alta Autoridad Sanitaria (HAS, de sus siglas en francés *Haute Autorité de Santé*) de Francia determinó en 2021 una opinión a favor de mantener el reembolso en el tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal 5q (mutación bialélica del gen SMN1), con diagnóstico clínico de AME tipo I y II o presintomáticos, con hasta tres copias del gen SMN2.⁴⁴ Aclaran que, debido a las incertidumbres relacionadas con los riesgos graves de microangiopatía trombótica (MAT) y daño hepático, el Comité desea volver a evaluar onasemnogene abeparvovec dentro de 1 año a partir de la fecha de esta opinión sobre la base, en particular, de los datos de estudios en curso, datos del registro y datos de farmacovigilancia. También señala que, hasta la fecha, no hay datos de pacientes AME tipo I y una o tres copias del gen SMN2, que pesen más de 13,5 kg, tratados después de los seis

meses de edad o pacientes que hayan sido tratados previamente con spinraza (nusinersen®) o risdiplam (evrysdi®).

Políticas de cobertura de Latinoamérica (Argentina, Chile, Brasil, Uruguay, Colombia y México), Australia, y EE.UU. (Medicare y Medicaid) no mencionan su cobertura.³⁴⁻⁴²

Políticas de cobertura privadas de EE.UU. (Aetna y Cigna) cubren onasemnogene abeparvovec en niños hasta dos años de edad con diagnóstico de AME confirmado genéticamente, con documentación de mutaciones bialélicas en el gen de la neurona motora de supervivencia 1 (SMN1) (deleciones o mutaciones puntuales), un título de anticuerpos contra el virus adeno-asociado 9 (AAV9) inferior o igual a 1:50, según lo determinado por el inmunoensayo de unión de enzimas (ELISA); que no este recibiendo nusinersen o risdiplam al momento de la administración, no haber recibido Zolgensma® anteriormente, y no sufrir de AME avanzada incluyendo, pero sin limitarse, a cualquiera de los siguientes criterios: Parálisis completa de las extremidades; o asistencia respiratoria invasiva (traqueotomía); o asistencia respiratoria durante 16 o más horas al día (incluida la asistencia respiratoria no invasiva) de forma continua durante 14 o más días en ausencia de una enfermedad aguda reversible (excluida la ventilación perioperatoria).^{45,46}

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

Financiador o Institución		País	Año	AME tipo I de 6 meses o menos	AME tipo I de 6 meses a dos años
Políticas de Cobertura	ARGENTINA				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{34,35}	Argentina	2004/2016	NM*	NM*
	Ley N° 26.689 ⁴⁷	Argentina	2011	NM	NM
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ⁴⁸	Brasil	2021	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ⁴⁰	Brasil	2022	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ³⁹	Chile	2021	NM*	NM*
	POS (#) ³⁸	Colombia	2021	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³⁶	México	2017	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁷	Uruguay	2021	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES				
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ⁴³	Alemania	2021	No	No
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ⁴¹	Australia	2021	NM*	NM*
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁶	Canadá	2021	Si*	No
	Haute Autorité de Santé (HAS) ⁴⁴	Francia	2021	Si	Si
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁴²	EE.UU.	2022	NM	NM
	Aetna ⁴⁵	EE.UU.	2022	Si	Si
Cigna ⁴⁶	EE.UU.	2020	Si	Si	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁵	Reino Unido	2021	Si*	No*	
Guías de práctica	Hospital Garrahan ³⁰	Argentina	2019	NM	NM
	European Paediatric Neurology Society ³¹	Europa	2020	Si**	No
	Sociedad Española de Neurología ³²	España	2021	Si**	Si**
	German Society for Muscular Diseases ³³	Alemania	2020	Si**	Si**

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. Si*: Requiere acuerdo de precio. No*: De 7 a 12 meses si se acuerda con un equipo multidisciplinario nacional. Si**: No dan recomendaciones de su uso o no uso, pero dan recomendaciones en que casos implementar la tecnología si se decide usar.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Novartis, Sociedad Argentina de Neurología Infantil-SANI, Sociedad Neurológica Argentina, Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes - FADEPOF, Asociación en Defensa del Infante Neurológico. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida N° 868

Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma®) en Atrofia Muscular Espinal

Fecha de realización: Marzo de 2022

ISSN 1668-2793

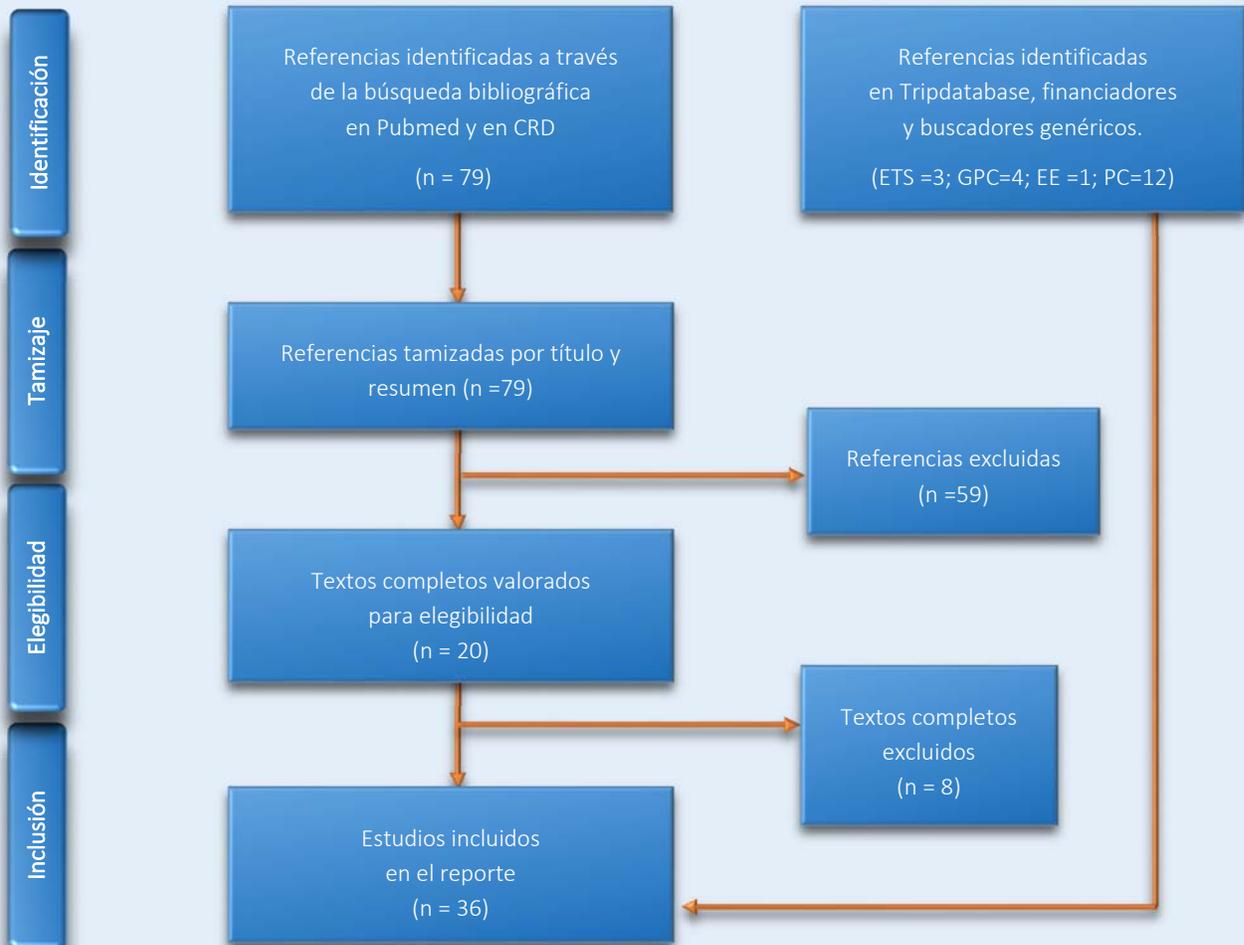
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 4 de febrero. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: **(Zolgensma[Supplementary Concept] OR Zolgensma[tiab] OR Onasemnogene Abeparvovec[tiab] OR AVXS-101[tiab]) AND (Muscular Atrophy, Spinal[Mesh] OR Spinal Muscular[tiab] Spinal Amyotroph*[tiab] OR Motor Neuronopath*[tiab] OR Progressive Muscular[tiab] OR SMA[tiab] OR Kugelberg[tiab] OR Werdnig[tiab])**

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



OR

ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: *Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma®) en Atrofia Muscular Espinal*. Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Pacientes pediátricos menores de 6 meses con atrofia medular espinal tipo 1 con una a tres copias de SMN2. Con las siguientes características:

- sintomáticos o presintomáticos
- no requieran actualmente alimentación permanente
- no requieran actualmente soporte ventilatorio (ya sea invasivo o no invasivo)



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Ej: Onasemnogene Abeparvovec se administra mediante una infusión intravenosa única de 1,1x10¹⁴ vector genomas (vg) por kg de peso corporal.

Conjuntamente se administran corticoides sistémicos equivalentes a prednisolona a 1 mg/kg/día de peso corporal un día previo y durante 30 días.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: Para la cobertura de los tratamientos el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos: resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en neurología que dé constancia de fecha de diagnóstico, así como del tipo de Atrofia muscular Espinal, lo cual deberá ser respaldados por resultados de estudios genéticos.

Anexo III. CONSULTA PÚBLICA – PERÍODO DE EMBARGO. Comentarios de actores relevantes sobre el documento preliminar.

Los actores relevantes involucrados con la tecnología en estudio han sido invitados, durante un breve período previo a su publicación, a leer el documento y a hacer comentarios sobre el mismo. Abajo se adjuntan dichos comentarios, que son responsabilidad exclusiva de quien los realiza. IECS evalúa los comentarios recibidos, y en caso de detectar algún error importante o considerarlo adecuado, edita o corrige el documento antes de publicar la versión para consulta pública. IECS se reserva el derecho de no publicar comentarios ofensivos, inadecuados o no pertinentes.



Comentario emitido por Productor de la tecnología Novartis Argentina S.A.

La evaluación propone la comparación con el tratamiento de sostén (no modificador de la enfermedad), mientras que el informe remite a la comparación con nusinersen (modificador de la enfermedad). Se concluye que la calidad de la evidencia es baja, pero su valoración fue a partir de dos comparaciones indirectas con nusinersen, lo cual podría haber afectado la calificación de este pilar.

Bischof y col: Onasemnogene abeparvovec ofrecería beneficios sostenidos de sobrevida libre de progresión y el alcance de hitos motores en comparación con nusinersen durante 24 meses de seguimiento.

Dabbous y col: El 100% de los pacientes con onasemnogene abeparvovec estaban vivos y sin ventilación asistida en la visita final mientras que el 61% lo estaba con nusinersen. El 100% de los pacientes del ensayo clínico de onasemnogene abeparvovec incrementaron ≥ 4 puntos en la escala CHOP-INTEND, mientras que el 71% lo alcanzó con nusinersen.

Mercuri y col: “Capacidad de crecimiento” también incluye la capacidad de nutrirse sin soporte y una función deglutoria normal. Concluye que 24/33 pacientes alcanzaron una puntuación ≥ 40 del CHOP-INTEND, 14 una puntuación ≥ 50 y 3 una puntuación ≥ 58 . El 18% sufrió un evento adverso serio relacionado con la droga.

El pilar de costo efectividad e impacto presupuestario fue no favorable, no obstante, CONETEC, expresa: “_análisis provenientes de EE. UU 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 _”

Considerando los datos de este documento, al ser nusinersen un tratamiento crónico, luego de los seis años y medio de tratamiento, superaría el valor de tratamiento con onasemnogene abeparvovec (única dosis).

WeiB y col. los pacientes entre 8-24 meses incrementaron 7,7 puntos en la CHOP-INTEND y en el RESTORE se observó mejoría de ≥ 4 puntos en el 73,3% de los niños de 6-12 meses.



No se recibieron aportes de Sociedades científicas



No se recibieron aportes de Sociedades de pacientes

BIBLIOGRAFÍA

1. Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet.* 1978;15(6):409-413. doi:10.1136/JMG.15.6.409
2. 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
3. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina | Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado>. Accessed March 10, 2022.
4. El Estado nacional logró un acuerdo innovador para garantizar el acceso al tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME) | Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-estado-nacional-logro-un-acuerdo-innovador-para-garantizar-el-acceso-al-tratamiento-de>. Accessed March 10, 2022.
5. Zerres K, Schöneborn SR. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol.* 1995;52(5):518-523. doi:10.1001/ARCHNEUR.1995.00540290108025
6. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027-1049. doi:10.1177/0883073807305788
7. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1. doi:10.3233/JND-190424
8. Zolgensma | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>. Accessed March 10, 2022.
9. Schwartz M, Likhite S, Meyer K. Onasemnogene abeparvovec-xioi: a gene replacement strategy for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy. *Drugs Today (Barc).* 2021;57(6):387-399. doi:10.1358/DOT.2021.57.6.3264117
10. ANMAT | Vademécum Nacional de Medicamentos. <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>. Accessed March 10, 2022.
11. FDA | Zolgensma . <https://www.fda.gov/media/126109/download>. Accessed March 10, 2022.
12. Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(10):1719-1730. doi:10.1080/03007995.2021.1947216
13. 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;1164-1176. doi:10.1007/s12325-019-00923-8
14. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):832-841.

doi:10.1016/S1474-4422(21)00251-9

15. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(4):284-293. doi:10.1016/S1474-4422(21)00001-6
16. 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
17. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):834-841. doi:10.1001/jamaneurol.2021.1272
18. Weiß C, Ziegler A, Becker LL, et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2022;6(1):17-27. doi:10.1016/S2352-4642(21)00287-X
19. Lee S, Lee YJ, Kong J, et al. Short-term clinical outcomes of onasemnogene abeparvovec treatment for spinal muscular atrophy. *Brain Dev.* 2022;44(4):287-293. doi:10.1016/J.BRAINDEV.2021.12.006
20. 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
21. Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. *Pediatrics.* 2020;146(3). doi:10.1542/PEDS.2020-0729
22. Servais L, De Vivo DC, Kirschner ; Janbernd, et al. Routine Practices in Use of Onasemnogene Abeparvovec in Older Patients with Spinal Muscular Atrophy: Early Findings from RESTORE Motor function assessments. doi:10.1016/j
23. Laurent Servais, John W. Day, Darryl C. De Vivo, et al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy: Updated Findings from the RESTORE Registry. [https://novartis.medicalcongressposters.com/FileUpload/QRPDF/Cure SMA_RESTORE_Final_v9.pdf](https://novartis.medicalcongressposters.com/FileUpload/QRPDF/Cure_SMA_RESTORE_Final_v9.pdf). Accessed March 10, 2022.
24. Efficacy and Safety of Intrathecal OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Type 2 Spinal Muscular Atrophy (SMA) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05089656>. Accessed March 10, 2022.
25. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy Highly specialised technologies guidance. 2021. www.nice.org.uk/guidance/hst15. Accessed March 10, 2022.
26. onasemnogene abeparvovec | CADTH. <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec>. Accessed March 10, 2022.
27. Coordinación General - Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud / CONETEC. CONETEC | Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en atrofia muscular espinal. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/conectec-informe-zolgensma.pdf>. Accessed March 10, 2022.

28. Dangouloff T, Botty C, Beudart C, Servais L, Hilgsmann M. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1). doi:10.1186/s13023-021-01695-7
29. Banco de la Nación Argentina. <https://www.bna.com.ar/Personas>. Accessed March 10, 2022.
30. Monges DS, Fernanda D, Castro DE, et al. Manejo de la Atrofia Muscular Espinal AUTORES: REVISORES INTERNOS.
31. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. 2020. doi:10.1016/j.ejpn.2020.07.001
32. Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Espinosa García S, et al. Consenso Delphi de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con atrofia muscular espinal en España (consenso RET-AME). *Neurología.* October 2021. doi:10.1016/J.NRL.2021.07.008
33. 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 medic. *Nervenarzt.* 2020;91(6):518-529. doi:10.1007/s00115-020-00919-8
34. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.) | Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/sss salud/programa-medico-obligatorio>. Accessed March 10, 2022.
35. Superintendencia de Servicios de Salud. <https://www.sssalud.gob.ar/index.php?page=pmoprincipal>. Accessed March 10, 2022.
36. Consejo de Salubridad General. <http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogos.html>. Accessed March 10, 2022.
37. Tratamientos con Medicamentos | Fondo Nacional de Recursos. http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos. Accessed March 10, 2022.
38. Plan de Beneficios en Salud. <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>. Accessed March 10, 2022.
39. Garantías Explícitas en Salud (GES) - Orientación en Salud. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html#accesos_fichas_ges_10. Accessed March 10, 2022.
40. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. <https://www.gov.br/ans/pt-br/search?SearchableText=onasemnogene+abeparvovec>. Accessed March 10, 2022.
41. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | PBS Medicine Search. <https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=zolgensma>. Accessed March 10, 2022.
42. Search | CMS. <https://www.cms.gov/search/cms?keys=zolgensma>. Accessed March 10, 2022.
43. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/689/#english>. Accessed March 10, 2022.
44. Haute Autorité de Santé - ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225241/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec. Accessed March 10,

2022.

45. Onasemnogene Abeparvovec-xioi (Zolgensma) - Medical Clinical Policy Bulletins | Aetna.
http://www.aetna.com/cpb/medical/data/900_999/0953.html. Accessed March 10, 2022.
46. Cigna. Onasemnogene Abeparvovec-xioi (Zolgensma®).
https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1904_pharmacycoverageposition_zolgensma.pdf. Accessed March 10, 2022.
47. Ley 26.689 Texto completo | Argentina.gob.ar.
<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-26689-185077/texto>. Accessed March 10, 2022.
48. CONITEC. Atrofia muscular espinhal 5q tipos I e II N° 691.
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220201_Relatorio_-691_PCDT_Atrofia_Muscular_Espinal_5q_Tipo-IeII.pdf. Accessed March 10, 2022.