|  |
| --- |
| **ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC**  **En atrofia muscular espinal tipo I y en mutación bialélica del gen SMN1 y hasta 3 copias del SMN2**  **Informe GENESIS-SEFH**  Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH  **Fecha redacción informe: julio 2020** |

**ÍNDICE:**

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 3

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN, 3

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD, 3

3.1 Área descriptiva del medicamento, 3

3.2 Área descriptiva del problema de salud, 4

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud, 4

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias, 6

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares, 7

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA., 8

4.1 Mecanismo de acción, 8

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación., 8

4.3 Posología, forma de preparación y administración, 8

4.4 Utilización en poblaciones especiales, 10

4.5 Farmacocinética, 10

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA., 11

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada, 11

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos, 11

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos, 12

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados, 15

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas, 19

5.3.Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones, 19

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas 19

5.3. b Comparaciones indirectas (CCII) 19

5.3. b.1 Comparaciones Indirectas publicadas 19

5.3. b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia 20

5.4 Evaluación de fuentes secundarias, 20

5.4.1 Guías de Práctica clínica, 20

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes, 21

5.4.3 Opiniones de expertos, 21

5.4.4 Otras fuentes., 22

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD., 23

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica, 23

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos, 23

6.2 Ensayos Clínicos comparativos, 24

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad, 25

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales, 25

7. AREA ECONÓMICA, 26

7.1 Costes. Coste incremental, 26

7.2 Evaluaciones económicas publicadas, 27

7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas, 27

7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas, 28

7.3 Evaluación económica de elaboración propia, 32

7.3.0 Consideraciones generales y selección del tipo de evaluación económica, 32

7.3.1 Análisis de minimización de costes. Estudios propios, 32

7.3.2 Coste-efectividad. Estudios propios, 32

7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios, 33

7.3.4. Análisis de sensibilidad, 34

7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud, 35

7.4.1 Estimación de la población diana, 35

7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario, 36

7.4.3 Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel estatal, 36

7.4.4 Estimación de coste de fabricación y de investigación del medicamento, ..………………….38

8. ÁREA DE CONVENIENCIA. 43

8.1 Descripción de la conveniencia, 43

9. AREA DE CONCLUSIONES. 44

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas, 44

9.2 Decisión, 46

9.3. Condiciones de uso 46

9.4 Plan de seguimiento, 46

ANEXO 1. Alegaciones 48

ANEXO 2. Formulario de declaración de conflictos de intereses, 58

10. BIBLIOGRAFÍA 62

**Glosario:**

**AME:** Atrofia Muscular Espinal

**AV:** Años de vida ganados

**AVAC:** Años de vida ganados ajustados por calidad

**AVV:** Virus Adenoasociado

**AVV9:** Vector Viral de Virus Adenoasociado serotipo 9

**CHOP-INTEND.** Escala Children´s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease

**CMAP:** Potencial de acción motor compuesto

**Eol:** End of life

**FundAME**: Fundación Atrofia Muscular Espinal

**HINE:** Hammersmith Infant Neurological Examination

**ICER:** Institute of Clinical and Economic Review

**LSN:** Límite superior normal

**RCUI:** Ratio Coste Utilidad Incremental

**SMN:** Proteína de supervivencia de las motoneuronas

**VG**: Genomas Vectoriales

**VRS:** Virus Respiratorio Sincitial

**Citar este informe como:** Gómez Gómez D, Arocas Casañ V, Puigventós Latorre F, Ortega Eslava A. Onasemnogén abeparvovec en AME. Informe compartido del Grupo GENESIS- SEFH (revisor). Madrid: SEFH (ed.), [2021]. ISBN Depósito legal

|  |
| --- |
| 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME |

**Fármaco**: Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma®)

**Indicación clínica solicitada:** Atrofia Muscular Espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo I o pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2

**Autores / Revisores:** David Gómez Gómez (1), Vicente Arocas Casañ (2), Francesc Puigventós Latorre, Ana Ortega Eslava (3).

1. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)
2. Consejería de Salud Región de Murcia
3. Servicio de Farmacia, Clínica Universitaria de Navarra

***Revisión por el grupo Coordinador del grupo GENESIS de la SEFH.***

**Tipo de informe:** Definitivo

**Alegaciones:** Un borrador de este informe fue presentado como borrador público en la Web del grupo GENESIS de la SEFH, con la posibilidad de presentar propuestas al mismo. Se recibieron alegaciones de:

* Novartis Gene Therapies
* Biogen
* FundAME

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** ver anexo 1.

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0[[1]](#footnote-1) y Guía EE e IP[[2]](#footnote-2)

|  |
| --- |
| 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN |

**Justificación de la solicitud:** Este informe técnico se realiza a demanda del grupo GENESIS, por tratarse de un fármaco novedoso, cuyo lugar en terapéutica precisa evaluación.

|  |
| --- |
| 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD |

## 3.1 Área descriptiva del medicamento[[3]](#endnote-1)

**Nombre genérico**: Onasemnogen abeparvovec

**Nombre comercial**: Zolgensma®

**Laboratorio**: Avexis EU Limited

**Grupo terapéutico**. Otros fármacos para trastornos del sistema musculoesquelético. **Código ATC:** M09AX09

**Vía de administración**: Intravenosa

**Tipo de dispensación**: Uso Hospitalario (H). Medicamento Huérfano.

**Información de registro**: Procedimiento centralizado

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 3.1 Presentaciones y precio.** | | | |
| **Forma farmacéutica y dosis** | **Nº de unidades por envase** | **Código** | **Coste por unidad PVL + IVA -RD** |
| Zolgensma 2 x 1013 genomas vectoriales/ml solución para perfusión | 1 |  |  |

## 3.2 Área descriptiva del problema de salud

## 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 3.2.a. Descripción del problema de salud** | |
| Definición[[4]](#endnote-2),[[5]](#endnote-3) | La AME es una enfermedad autosómica recesiva producida por degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular que ocasionan debilidad y atrofia muscular progresiva de predominio proximal y de amplio espectro de gravedad. La causa más frecuente es debida a la alteración del gen SMN1 (Survival Motor Neuron 1), localizado en la región cromosómica 5q13, que codifica para la proteína SMN. El 95-98% de los pacientes presentan ausencia en homocigosis del gen SMN1, detectable por estudio molecular del exón 7 y que confirma genéticamente el diagnóstico de AME.  Por otro lado, el ser humano tiene un número variable de copias (de 0 a 8 copias) del gen homólogo SMN2 en la misma región, que presenta pequeñas diferencias en sus nucleótidos con respecto al SMN1. Como consecuencia de estas diferencias se suprime el ensamblaje del exón 7 en la mayoría (60-90%) de los transcritos del SMN2, por lo que se produce una proteína completa y funcionante sólo en bajo porcentaje (10-40%) según los distintos tejidos. El número de copias del gen SMN2 es un indicador importante (aunque no absoluto) de la gravedad de la enfermedad, de forma que los pacientes con mayor número de copias suelen presentan una forma menos grave de la enfermedad al resultar en una mayor cantidad de proteína normal. |
| Principales manifestaciones clínicas3 | Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de AME y la edad de aparición de la sintomatología. Puede ir desde formas leves, con ligeras dificultades para caminar, cuando aparece entre los 20-30 años de edad, a formas muy graves, que en la mayoría de las ocasiones pueden llegar a ocasionar la muerte, cuando aparece antes del primer año de vida.  Las manifestaciones clínicas abarcan debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada, falta de compromiso sensitivo aparente, incapacidad para llegar a sostener la cabeza o conseguir la sedestación pasiva, complicaciones respiratorias y escoliosis. El cuadro clínico de los pacientes con AME incluye habitualmente contracturas y problemas respiratorios que requieren de soporte ventilatorio. La función respiratoria se encuentra afectada debido a la debilidad de los músculos intercostales, conservando la actividad del diafragma ocasionando una respiración paradójica. La denervación bulbar resulta en dificultad para la succión y deglución, aumentando el riesgo de neumonía por aspiración. Las formas más severas presentarán, además, afectación de otros órganos. |
| Incidencia y prevalencia2,[[6]](#endnote-4),[[7]](#endnote-5) | Aunque la AME es una enfermedad rara, representa la causa genética más frecuente de mortalidad infantil. Afecta a ambos sexos por igual, con una incidencia aproximada en España de 1/10.000 nacidos vivos, y una frecuencia de portadores entre 1/40 a 1/60. La Fundación Atrofia Muscular Espinal (FundAME) estima que existen 1.500 familias que tienen o han tenido afectados por AME en España. |
| Evolución / Pronóstico 2,3 | La enfermedad aparece entre los 6 y los 18 meses. En general, los niños afectados tienen dificultades para sentarse de forma independiente y son incapaces de mantenerse en pie y de caminar al año. El pronóstico viene influenciado por el tipo de AME ya que, en las formas clínicas que aparecen en la edad adulta, apenas hay compromiso vital mientras que, en las formas que debutan antes de los 6 primeros meses de vida, la probabilidad de fallecer antes de los 2 años de vida es del 80%.  En las formas intermedias hay más variabilidad, pero cerca de dos tercios de los pacientes alcanzan la edad adulta. Solo en algunos casos (20%) no se compromete la vida del paciente, aunque en todos los casos su calidad de vida se ve empeorada dramáticamente debido a la condición degenerativa y discapacitante de la enfermedad. Es común la insuficiencia respiratoria, que requiere soporte ventilatorio, y la escoliosis, que suele precisar corrección quirúrgica. |
| Grados de gravedad / Estadiaje2,3 | La AME se clasifica convencionalmente en cuatro grandes grupos, en función de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución, con un fenotipo adicional (tipo 0) para describir las formas graves de atrofia muscular espinal de inicio prenatal. Esta clasificación no es aplicable a los pacientes tratados presintomáticamente.   * El tipo 0 es congénito, prenatal y siempre se manifiesta con **una copia** de SMN2. Estos pacientes presentan cardiopatía, artrogriposis, necesidad de asistencia ventilatoria desde el nacimiento y tienen una supervivencia menor de dos meses, con respuesta pobre al tratamiento. * Tipo I o Forma infantil (50-60% de casos). Se manifiesta durante los primeros seis meses de vida. Los pacientes suelen **tener 2** **copias** del gen SMN2 (aunque en algunos casos también pueden tener 1 o 3). Los niños presentan debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada. No hay compromiso sensitivo aparente y la debilidad es tal que algunos no llegan a sostener la cabeza y nunca consiguen la sedestación pasiva. Suelen fallecer antes de cumplir 2 años en más del 80% de los casos, la mayoría como consecuencia de complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración). El tipo I se divide a su vez en tipo IA, IB y IC en función del tiempo de aparición de los síntomas que en general se correlaciona con el número de copias de SMN2. El tipo 1A, se presenta en las primeras dos semanas de vida con hipotonía, y se caracteriza por no alcanzar el control cefálico. * Tipo II o Forma intermedia (30%). Los síntomas aparecen entre los 6 y los 18 meses. Los pacientes tienen **3 copias** del gen SMN2 en más del 80% de los casos, aunque también pueden presentar 2 o 4 copias. Los niños consiguen la sedestación pasiva, pero no llegan a deambular. Las complicaciones respiratorias y la escoliosis son los problemas más importantes en esta forma de la enfermedad. La expectativa de vida de estos pacientes es variable [dos tercios de pacientes con AME tipo II pueden llegar a adultos de 25 años] y esto ha mejorado en los últimos años gracias a medidas proactivas y mejor manejo de las complicaciones como la rehabilitación, cirugía para la escoliosis y la ventilación mecánica no invasiva. * Tipo III (10-20%): Los síntomas suelen manifestarse a partir de los 18 meses, los pacientes llegan a deambular y en general alcanzan la edad adulta. La gran mayoría de los pacientes presentan **3 o 4 copias** del gen SMN2. Los pacientes de este grupo que manifiestan más precozmente la enfermedad (antes de los 3 años) pierden luego la capacidad de bipedestación y deambulación y están confinados más precozmente a silla de ruedas (tipo IIIa) mientras que los del grupo que comienza más allá de los 3 años (tipo IIIb) pueden mantener la deambulación por más tiempo incluso décadas. * Tipo IV o Forma adulta (1-5%). Aparece en la segunda o tercera década de la vida, los pacientes tienen capacidad de caminar sin ayuda y en general presentan una afectación clínica, menos grave. Suelen tener **4 o más copias** del gen SMN2. |
| Carga de la enfermedad[[8]](#endnote-6),[[9]](#endnote-7),[[10]](#endnote-8),[[11]](#endnote-9) | La carga económica de la AME no ha sido estudiada con profundidad, debido, entre otras cosas, a ser una enfermedad rara. En **Europa**, actualmente, se calcula que la AME supone una carga importante para los sistemas sanitarios con una estimación de costes sanitarios acumulados por niño comprendidos entre los 2,5 y 4 millones de euros sólo durante los primeros 10 años. En **EEUU** se ha estimado un impacto anual de la enfermedad de $957 millones.En un estudio realizado en 2014 en **España**, el coste medio anual asociado a la AME alcanzó los 33.721 € (pudiendo ascender hasta 37.670 € en la AME tipo II). Si bien, el 32,2% de este coste total se atribuyó a los costes directos sanitarios, que ascendieron a 10.882 €, los costes directos no sanitarios fueron de 22.839 € (que representan el 67,7% del costo total). Dentro de la categoría de costes directos sanitarios, el componente más importante fue el de las visitas a especialistas médicos, valorados en 7.732 €. El siguiente coste directo sanitario más significativo fueron las hospitalizaciones, estimadas en 1.297 €. Los costes de cuidado familiar representaron el componente más grande que llegó a 21.127 € (62,7% del coste total de la enfermedad en España).  El impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida de los pacientes, así como de sus cuidadores, fue evaluado específicamente para el entorno español a través del estudio de López-Bastida et al. (2017), en el que se mostró que los cuidadores informales de pacientes con AME dedican, de media, más de 4h al día a su atención. Además, se observó, a través del cuestionario EQ-5D, un deterioro de la calidad de vida de pacientes y cuidadores del 84% y 50% respectivamente frente a la población general emparejada por edad. En este estudio, la subpoblación más extensa de pacientes evaluada (AME tipo II; 74%) notificó una puntuación media del cuestionario EQ-5D inferior a cero, haciendo patente la carga clínica que padecen estos pacientes al notificar estados de salud valorados como peores que la muerte. |

## 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias2,[[12]](#endnote-10),[[13]](#endnote-11)

Hasta mediados de 2017, no existía ningún tratamiento específico para esta enfermedad. Su manejo dependía de la gravedad de los síntomas y se fundamentaba en el soporte respiratorio y nutricional, así como el manejo de la escoliosis neuromuscular y las contracturas musculotendinosas mediante ortesis, terapia física y cirugía. La optimización del tratamiento de soporte, con el uso sistemático de ventilación no invasiva, manejo de las secreciones y técnicas de mejora de la tos, y las medidas nutricionales han permitido mejorar la supervivencia de los pacientes con AME tipo I. Sin embargo, esto no parece traducirse en una ganancia en el desarrollo motor.

Aún a pesar de la optimización y estandarización de los cuidados, la debilidad muscular y la insuficiencia respiratoria son progresivas resultando en una muerte prematura en las formas más graves y una morbilidad muy relevante en las formas que alcanzan la edad adulta.

En 05/2017, se autorizaba en la Unión Europea el primer medicamento para esta indicación: nusinersen (Spinraza®). Este fármaco obtuvo indicación en el tratamiento de la AME 5q tras demostrar beneficio positivo sobre la función motora, la función respiratoria y la supervivencia en pacientes con AME tipo I. También fue evaluado en las formas AME tipo II y III, donde demostró un efecto positivo sobre la función motora aunque sin datos para valorar su efecto sobre la supervivencia.

En los ensayos pivotales de nusinersen no se incluyeron pacientes que tuviesen más de 12 años de edad, ni se evaluó en pacientes con AME II y III de larga evolución, ni en la forma adulta (AME tipo IV). Sin embargo, existen datos de una pequeña cohorte de pacientes (n=7) del ensayo CS2/CS12 que son actualmente adultos. Además existen registros de más de 11.000 pacientes con AME de larga evolución de tipos II a IV tratados con nusinersen con datos observacionales prospectivos de dos grandes cohortes de adultos. El mecanismo de acción en estos tipos de AME es el mismo y podrían, por tanto, esperarse resultados positivos en estos pacientes.

## 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 3.3** **Alternativas disponibles para la misma indicación.** | | |
| **Nombre** | **Onasemnogén abeparvovec1** | **Nusinersen[[14]](#endnote-12)** |
| **Presentación** | ZOLGENSMA 2 x 1013 genomas vectoriales/ml solución para perfusión | SPINRAZA 12 mg solución inyectable |
| **Posología** | Dosis nominal de 1,1 x 1014 vg/kg de onasemnogén abeparvovec. El volumen total se determina en función del peso corporal del paciente  Perfusión intravenosa en dosis única. | La dosis recomendada es 12 mg (5 ml) por administración.  El tratamiento se debe iniciar con 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.  Se administra en inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos |
| **Indicación aprobada en Ficha Técnica** | 1. Pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1 2. Pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2   **Indicaciones pendientes de precio y financiación en el SNS español (a 17/9/2020)** | Tratamiento de los pacientes diagnosticados de atrofia muscular espinal 5q  **Financiación restringida** para el tratamiento de los pacientes diagnosticados de atrofia muscular espinal 5q excluyendo los pacientes pertenecientes a los tipos 0, IA y IV |
| **Efectos adversos** | Los efectos adversos más comunes fueron aumento transitorio de transaminasas hepáticas y vómitos  Otras reacciones adversas frecuentes fueron trombocitopenia, pirexia y elevación de troponina I | Las principales reacciones adversas notificadas fueron consideradas como relacionadas con el procedimiento de punción lumbar: cefalea, vómitos y dolor de espalda.  En la experiencia postcomercialización se han notificado infecciones graves, como meningitis, hidrocefalia comunicante e hipersensibilidad (urticaria, angioedema y rash cutáneo) |
| **Utilización de recursos** | El medicamento se conserva y transporta congelado (<60ºC) y debe almacenarse en nevera (entre 2ºC y 8ºC) tras su recepción y administrarse dentro de los 14 días posteriores a la recepción.  Administración hospitalaria  Al contener un organismo genéticamente modificado, se deben tomar precauciones adecuadas (que incluirá bata de laboratorio, gafas de seguridad y guantes) para la manipulación, preparación y administración del medicamento. La eliminación del medicamento y la manipulación de desechos corporales también deben realizarse con precaución. | Conservación en nevera (2ºC-8ºC)  Administración hospitalaria mediante profesionales sanitarios con experiencia en la realización de punciones lumbares.  Puede ser necesario sedar al paciente, según indique su situación clínica. Se puede considerar el uso de la ecografía (u otras técnicas de imagen) para guiar la administración intratecal, especialmente en pacientes más jóvenes y en pacientes con escoliosis. |
| **Otras diferencias** | -- | Registro en la aplicación SISTAME de sus resultados en salud |

|  |
| --- |
| 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. |

## 4.1 Mecanismo de acción. 1

Onasemnogen abeparvovec es una terapia génica diseñada para introducir una copia funcional del gen de supervivencia de las motoneuronas (SMN1) en las células transducidas, lo que supone un abordaje de la causa de esta enfermedad monogénica. Al proporcionar una fuente alternativa de expresión de la proteína SMN en las motoneuronas, se espera que fomente la supervivencia y la función de las motoneuronas transducidas.

Onasemnogen abeparvovec es un vector de virus adenoasociado (AAV) recombinante no replicante que utiliza una cápside del vector de virus adenoasociado serotipo 9 (AAV9) para administrar un transgén SMN1 humano estable y plenamente funcional. Se ha demostrado la capacidad de la cápside del serotipo 9 (AAV9) para atravesar la barrera hematoencefálica y transducir las motoneuronas. No se conoce que el virus AAV9 provoque enfermedad en humanos. El transgén se introduce en las células diana como molécula bicatenaria autocomplementaria. La expresión del transgén es impulsada por un promotor constitutivo (híbrido de β-actina de pollo potenciada por citomegalovirus) que provoca la expresión continua y sostenida de la proteína SMN.

## 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

**EMA1:**

1. Pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1.
2. Pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.

[27/05/2020]

**FDA[[15]](#endnote-13):**

1. Pacientes menores de 2 años de edad con AME en 5q con mutaciones bialélicas en el gen SMN1.

[24/05/2019]

## 4.3 Posología, forma de preparación y administración. 1

El tratamiento debe ser iniciado y administrado en centros clínicos y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con AME.

Posología

Los pacientes reciben una dosis nominal de 1,1 x 1014 vg/kg de onasemnogén abeparvovec. El volumen total se determina en función del peso corporal del paciente, en una perfusión intravenosa en dosis única. La presentación del fármaco consiste en un kit de un número determinado de viales (de dos tamaños: 5,5 y 8,3 ml) que dependen de la posología del paciente según su peso: desde 16 ml en pacientes de menos de 3 kg hasta 115,5 ml en pacientes con 21 kg de peso.

Antes de la administración de onasemnogén abeparvovec se requieren pruebas de laboratorio basales, que incluirán:

* pruebas de anticuerpos anti AAV9 utilizando un método debidamente validado
* función hepática: alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total
* recuento de plaquetas
* troponinas

Se debe considerar la necesidad de una vigilancia estrecha de la función hepática, recuento de plaquetas y troponina I tras la administración, y la necesidad de tratamiento con corticosteroides al establecer el momento del tratamiento con onasemnogén abeparvovec. En caso de infecciones activas agudas o crónicas no controladas, debe posponerse el tratamiento hasta que la infección se haya resuelto o esté controlada. No se dispone de experiencia en pacientes con peso por encima de 13,5 kg.

Premedicación.

Se producirá una respuesta inmunitaria a la cápside del AAV9 tras la administración de onasemnogén abeparvovec. Esto puede provocar elevaciones en las transaminasas hepáticas, elevaciones de troponina I, o una disminución de los recuentos de plaquetas. Para reducir la respuesta inmunitaria, se recomienda la inmunomodulación con corticosteroides. Siempre que sea posible, se deberá ajustar el calendario de vacunación del paciente para acomodar la administración concomitante de corticosteroides antes y después de la perfusión con onasemnogén abeparvovec. Antes del inicio del régimen inmunomodulador y antes de la administración de onasemnogén abeparvovec, se deberá controlar al paciente para detectar síntomas de enfermedad infecciosa activa de cualquier naturaleza. Comenzando 24 horas antes de la perfusión de onasemnogén abeparvovec, se recomienda iniciar un régimen inmunomodulador siguiendo el esquema a continuación.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 4.3. Régimen inmunomodulador.** | | |
| Previo a la perfusión | 24 horas antes de la administración de onasemnogén abeparvovec | Prednisolona por vía oral 1 mg/kg/día (o equivalente) |
| Posterior a la perfusión | 30 días (incluido el día de la administración de onasemnogén abeparvovec ) | Prednisolona por vía oral 1 mg/kg/día (o equivalente) |
| Seguido de 28 días:  *Para los pacientes sin hallazgos destacables (examen clínico y bilirrubina total normales y cuyos valores de ALT y AST están ambos por debajo de 2 × límite superior del rango normal (LSN)) al final del periodo de 30 días:*  o  *Para los pacientes con anomalías de la función hepática al final del periodo de 30 días: continuación hasta que los valores de AST y ALT estén por debajo de 2 × LSN y todas las demás evaluaciones vuelvan al rango normal, seguido de una disminución gradual a lo largo de 28 días.* | Reducción gradual de la prednisolona (o equivalente), por ej., 2 semanas con 0,5 mg/kg/día y luego 2 semanas con 0,25 mg/kg/día de prednisolona oral  Corticosteroides sistémicos (equivalente a prednisolona oral 1 mg/kg/día) |
| Se deben controlar las transaminasas hepáticas durante un mínimo de 3 meses después de la perfusión de onasemnogén abeparvovec | | |

Forma de administración.

Onasemnogén abeparvovec se administra en forma de perfusión intravenosa en dosis única. Se debe administrar con la bomba de jeringa, en forma de una única perfusión intravenosa con una perfusión lenta de aproximadamente 60 minutos. No se debe administrar como inyección intravenosa rápida ni bolo. Se recomienda la inserción de un catéter secundario (de reserva) para el caso de bloqueo en el catéter primario. Tras la finalización de la perfusión, se debe enjuagar la línea con solución salina.

Este medicamento contiene un organismo genéticamente modificado. Debe usarse un equipo de protección individual (que incluirá bata de laboratorio, gafas de seguridad y guantes) durante la preparación o la administración de onasemnogén abeparvovec.

## 4.4 Utilización en poblaciones especiales.1

Pediatría.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en **neonatos prematuros** antes de que hayan alcanzado la edad gestacional a término. No se dispone de datos. Se debe considerar cuidadosamente la administración de onasemnogén abeparvovec porque el tratamiento concomitante con corticosteroides puede afectar de manera adversa el desarrollo neurológico. La experiencia es limitada en pacientes de 2 y más años de edad, o peso corporal superior a 13,5 kg. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en estos pacientes.

Insuficiencia renal.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal, se debe considerar cuidadosamente el tratamiento con onasemnogén abeparvovec. No se debe considerar un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática.

No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se debe perfundir onasemnogén abeparvovec a menos que la bilirrubina elevada esté asociada a ictericia neonatal. Se debe considerar cuidadosamente el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática. No se debe considerar un ajuste de la dosis.

## 4.5 Farmacocinética. 1

Se han hecho estudios de eliminación del vector del onasemnogén abeparvovec, que evalúan la cantidad de vector eliminada del organismo a través de la saliva, orina y heces. Onasemnogén abeparvovec fue detectable en muestras de eliminación después de la perfusión.

La eliminación del onasemnogén abeparvovec se produjo principalmente a través de las heces, y la mayor parte se eliminó dentro de los 30 días posteriores a la administración de la dosis. Las concentraciones de onasemnogén abeparvovec en orina y saliva fueron 0,1% a 0,01% de la concentración inicial en el organismo al día 1 después de la perfusión, y cayeron posteriormente.

Se evaluó la biodistribución en dos pacientes que fallecieron a los 5,7 meses y 1,7 meses, respectivamente, después de la perfusión de onasemnogén abeparvovec en una dosis de 1,1 x 1014 vg/kg. Ambos casos indicaron que los niveles más elevados de ADN del vector se encontraban en el hígado. También se detectó ADN del vector en el bazo, corazón, páncreas, ganglio linfático inguinal, músculos esqueléticos, nervios periféricos, riñones, pulmones, intestinos, médula espinal, cerebro y timo. La inmunotinción para detectar la proteína SMN indicó una expresión generalizada de SMN en las motoneuronas espinales, células neuronales y gliales del cerebro, y en el corazón, hígado, músculo esquelético y otros tejidos evaluados.

|  |
| --- |
| 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. |

## 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

El EPAR1 del fármaco analiza su eficacia en pacientes con **AME tipo I con 1 o 2 copias de SMN2** en base a:

* un estudio fase III pivotal, abierto y no controlado realizado en EEUU (Estudio AVXS-101-CL-**303**): **STR1VE-US**.[[16]](#endnote-14)
* un estudio fase III pivotal, abierto y no controlado realizado en Europa (Estudio AVXS-101-CL-**302**) todavía en curso, aunque ya con resultados preliminares parciales. **STR1VE-EU.**
* y un estudio fase I (Estudio AVXS-101-CL-**101**): **START****[[17]](#endnote-15)**, con un seguimiento a largo plazo aun en marcha**.****[[18]](#endnote-16)**

La eficacia en pacientes neonatos **presintomáticos con 2 o 3 copias del gen SMN2**.se analiza en base a:

* un estudio fase III, abierto y no controlado (Estudio AVXS-101-CL-304): **SPR1NT.****[[19]](#endnote-17)**

Adicionalmente, con fecha 18/08/2020 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con el objeto de identificar información complementaria utilizando para ello la siguiente estrategia de búsqueda: *"Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh] AND ("Onasemnogene Abeparvovec ”[Supplementary Concept]* sin que se encontraran hallazgos adicionales a los del EPAR.

## 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla. 5.1b Variables empleadas en los ensayos clínicos pivotales.** | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable** |
| Variables principales | Supervivencia libre de acontecimientos | Supervivencia sin ventilación permanente a los 14 meses de edad.i (STRIVE-US). | Variable intermedia |
| Sedestación independiente | Demostración documentada de que a los 18 meses de edad de que el niño puede mantenerse sentado de manera independiente durante un mínimo de 30 segundos (STRIVE-US). | Variable intermedia |
| Demostración documentada de que a los 18 meses de edad de que el niño puede mantenerse sentado de manera independiente durante un mínimo de 10 segundos (STRIVE-EU) | Variable intermedia |
| Demostración documentada de que en cualquier visita el niño puede mantenerse sentado de manera independiente durante un mínimo de 30 segundos (SPR1NT en la cohorte de pacientes con 2 copias de SMN2) | Variable intermedia |
| Bipedestación independiente | Demostración documentada de que en cualquier visita el niño puede mantenerse de pies de manera independiente durante un mínimo de 3 segundos (SPR1NT en la cohorte de pacientes con 3 copias de SMN2) | Variable intermedia |
| Variables secundarias | Supervivencia libre de acontecimientos | Supervivencia sin ventilación permanente a los 14 meses de edadi. (SPR1NT en la cohorte de pacientes con 2 copias de SMN2) | Variable intermedia |
| Caminar independientemente | Demostración documentada de que en cualquier visita el niño puede caminar de manera independiente durante al menos 5 pasos (SPR1NT en la cohorte de pacientes con 3 copias de SMN2) | Variable intermedia |
| Consecución de ciertas metas | No necesitar nutrición artificial, tolerancia de líquidos y mantenimiento de peso a los 18 meses de edad (STRIVE). | Variable intermedia |
| Control de la cabeza, giro de decúbito dorsal a lateral, sentado sin apoyo durante 10 segundos (STRIVE). | Variable intermedia |
| Mejoras en función motora | Mejoras en función motora mediante escala del test de trastornos neuromusculares en niños del Hospital de Philadelphia (CHOP-INTEND), que evalúa 16 habilidades motoras y cada habilidad motora se puntúa de 0 (sin respuesta) a 4 (respuesta completa). Puntuación máxima = 64 (STRIVE). | Variable intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable** |
| Variables secundarias | Incidencia de efectos adversos | | Variable Final |
| (i) Ventilación permanente se define por traqueotomía o por el requisito de ≥ 16 horas de asistencia respiratoria por día durante ≥ 14 días consecutivos en ausencia de una enfermedad aguda reversible, excluyendo ventilación perioperatoria | | | |

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**AME tipo 1**

|  |  |
| --- | --- |
| ***Tabla 5.2.a.1.***  ***Referencia: Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STR1VE-US). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03306277. Estudio AVXS-101-CL-303.14*** | |
| **Breve descripción** del ensayo:  -Nº de pacientes: 22.  -Diseño: estudio pivotal de fase III, abierto y no controlado (un solo brazo)  -Tratamiento: dosis única de onasemnogen abeparvovec a dosis nominal de 1,1 x 1014 vg/kg  -Criterios de inclusión:   * Edad < 6 meses en el momento de la administración del fármaco * Diagnóstico de AME tipo 1 con diagnóstico basado en análisis genético con mutaciones bialélicas en SMN1 (deleciones o mutaciones puntuales) y 2 copias de SMN2 (incluida la conocida mutación modificadora del SMN2 (c.859G>C) * Someterse a un test de evaluación de capacidad de deglución previo a la administración del fármaco * Calendario vacunal actualizado, incluyendo profilaxis de infección por Virus Respiratorio Sincitial (VRS) con palivizumab. * Padres o tutores legales deben completar el proceso de consentimiento informado y comprometerse a cumplir con los procedimientos y calendario programado del estudio   -Criterios de exclusión:   * Cirugía previa de corrección de escoliosis o planificada durante el período de evaluación del estudio * Saturación de oxígeno < 96% * Traqueostomía o uso actual de soporte ventilatorio no invasivo con un promedio de > 6 horas diarias * Pacientes con signos de aspiración o incapacidad para tomar líquidos no espesados durante el test de capacidad de deglución. * Pacientes con percentil de peso menor del tercer percentil según los patrones de crecimiento infantil de la OMS * Infecciones virales activas, * Infecciones graves del TRS que requieran hospitalización y/o tratamiento sistémico o infecciones de las vías respiratorias superiores * Enfermedades concomitantes graves como: insuficiencia renal o hepática grave, trastornos convulsivos, diabetes mellitus y miocardiopatías * Alergia conocida a prednisolona u otros glucocorticoesteroides * Título de anticuerpos anti-AAV9>1/50 * Valores analíticos anormales y clínicamente significativos (GGT, ALT y AST >3xLSN, bilirrubina > 3 mg/dL, creatinina > 1 mg/dL hemoglobina <8 o >18 g/dL o recuento de glóbulos blancos > 20.000) * Participación en ensayos clínicos sobre AME o en terapia con algún producto comercial destinado a tratar la AME * Incluido en lista de espera para intervenciones quirúrgicas * Edad gestacional al nacimiento < 35 semanas   -Pérdidas:   * Se incluyeron 22 pacientes de los cuáles tres discontinuaron durante el estudio: dos pacientes discontinuaron el estudio antes de los 13,6 meses de edad, uno de ellos murió a los 7,8 meses de edad por fallo respiratorio no relacionado con el tratamiento y un tercer paciente abandonó el estudio de forma voluntaria.   -Tipo de análisis: por intención de tratar  - Cálculo de tamaño muestral: no especificado | |
| ***Resultados*** | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Pacientes infundidos con Onasemnogen Aberparpovec (n=22)*** |
| ***Variables primarias*** | |
| Capacidad de estar sentado erguido durante al menos 30 segundos a los 18 meses de edad | 13/22 (59,1%) |
| Supervivencia libre de acontecimientos a los 14 meses de edad | 20/22 (90,9%) |
| **Variables secundarias** | |
| Capacidad de conseguir a los 18 meses de edad estos ítems:   * No necesitar nutrición artificial * Tolerancia de líquidos * Mantenimiento de peso | 9/22 (40,9%) |
| Independencia de soporte ventilatorio a los 18 meses de edad | 18/22 (81,8%) |
| Puntuación en la escala CHOP-INTEND > 40\* | 21/22 (95%) |
| Puntuación en la escala CHOP-INTEND > 50 | 14/22 (64%) |
| Puntuación en la escala CHOP-INTEND > 60 | 5/22 (23%) |
| Los pacientes con AME tipo 1 no tratada casi nunca alcanzan una puntuación CHOP-INTEND = 40. | |

Para los 14 pacientes en el estudio STRIVE-US CL-303 que alcanzaron el objetivo de sedestación independiente durante al menos 30 segundos, la mediana de edad cuando se demostró este objetivo por primera vez fue de 12,5 meses (rango 9,2 a 18,6 meses). Trece pacientes confirmaron el objetivo de sedestación independiente durante un mínimo de 30 segundos en la visita de 18 meses (p<0,0001). Un paciente alcanzó el objetivo de sedestación independiente durante al menos 30 segundos a los 16 meses, pero no fue confirmada en la visita de los 18 meses.

Tres pacientes no alcanzaron ningún objetivo motor (13,6%) y seis pacientes (27,2%) lograron control de la cabeza como objetivo motor máximo antes de la visita final del estudio a los 18 meses de edad. Un paciente (4,5%) pudo incluso caminar con ayuda a los 12,9 meses.

La puntuación media basal de la escala CHOP-INTEND fue de 32,0 (+/-9,7). Todos los pacientes mostraron incremento en esta escala desde la basal. Los aumentos medios (SD) desde la basal a los meses 1, 3, 6 y 12 meses tras administrar el fármaco fueron de 6,9 (5,35); 11,7 (6,40); 14,6 (7,04) y 16,4 (8,04) puntos respectivamente.

Otros resultados motores se reflejan en la siguiente tabla:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Logro (documentado en vídeo)** | **Cantidad de pacientes que alcanzan objetivo/N (%)** | **Mediana de edad hasta el logro del objetivo (meses)** | **Intervalo de confianza del 95%** |
| Control de la cabeza | 17/20 (85) | 6,8 | (4,77-7,17) |
| Giro de decúbito dorsal a lateral | 13/22 (59) | 11,5 | (7,77-14,53) |
| Sentado sin apoyo al menos durante 30 segundos | 14/22 (64) | 12,5 | (10,17-15,20) |
| Sentado sin apoyo al menos durante 10 segundos | 14/22 (64) | 13,9 | (11,00-16,17) |

Se observó el logro de objetivos motores en algunos pacientes a pesar del amesetamiento de las puntuaciones CHOP-INTEND. No se observó una correlación clara entre las puntuaciones y el logro de objetivos motores.

El estudio **STR1VE-EU** (AVXS-101-CL-302) es un estudio en curso, similar al estudio **STR1VE-US (**AVXS-101-CL-303), pero que se lleva a cabo en Europa en lugar de en EEUU. La edad promedio de los pacientes en el estudio al momento del corte de datos del 31 de diciembre de 2019 es 10,62 meses (rango 1,8 a 15,4 meses). Según un análisis intermedio y con datos provisionales a 1 de Octubre de 2020[[20]](#footnote-3),[[21]](#footnote-4), 21 pacientes (65,6%) alcanzaron hitos motores no observados en la historia natural de la AME tipo 1. Esto incluye seis pacientes (18,8%) que pudieron sentarse de forma independiente durante ≥ 10 segundos (el criterio de valoración principal de eficacia), 20 pacientes (66,7%) que obtuvieron control cefálico, ocho pacientes (25%) que pudieron rodar de espaldas a los lados y un paciente que pudo estar de pie con ayuda, gatear y caminar con ayuda. El aumento medio de CHOP INTEND desde el inicio fue de 5,9 puntos (n=31), 10,1 puntos a los 3 meses (n = 29) después de la dosis y 13,3 puntos a los seis meses (n=27). Veintiún niños (65,6%) lograron y mantuvieron una puntuación CHOP INTEND de ≥ 40 puntos y 12 niños (37,5%) pudieron alcanzar una puntuación ≥ 50.

Estos resultados se ven apoyados por el ensayo **START** de fase I (AVXS-101-CL-101)15 en el que se administró onasemnogén abeparvovec en forma de perfusión intravenosa única en 12 pacientes de 2,6 kg a 8,5 kg (0,9 a 7,9 meses de edad). En la fase de seguimiento, a los 14 meses de edad, todos los pacientes tratados estaban libres de acontecimientos, es decir, sobrevivían sin necesidad de ventilación permanente16. Al final del estudio (24 meses después de la administración), todos los pacientes tratados seguían estando libres de acontecimientos. A los 24 meses de seguimiento post-administración, 10 de 12 pacientes eran capaces de sentarse sin apoyo durante un tiempo ≥ 10 segundos, 9 pacientes podían sentarse sin apoyo durante un tiempo ≥ 30 segundos y 2 pacientes podían estar de pie y caminar sin asistencia. Uno de 12 pacientes no alcanzó el control de la cabeza como meta motora máxima antes de la edad de 24 meses. Diez de los 12 pacientes del estudio CL-101 que recibieron la dosis terapéutica propuesta de onasemnogén abeparvovec permanecen en seguimiento en un estudio de largo plazo (por un máximo de 5,7 años después de la administración), y todos han mantenido la totalidad de las metas logradas previamente, o incluso han logrado nuevas metas, como sentarse con apoyo, estar de pie con asistencia y caminar solos. Cuatro de los 10 pacientes recibieron tratamiento concomitante con nusinersen en algún punto durante el estudio de largo plazo. En consecuencia, el mantenimiento de la eficacia y el logro de metas no pueden atribuirse exclusivamente al onasemnogén abeparvovec en todos los pacientes. La meta de estar de pie con asistencia fue lograda por primera vez por dos pacientes que no estaban recibiendo nusinersen.

**AME en pacientes presintomáticos**

|  |
| --- |
| ***Tabla 5.2.a.2.***  ***Referencia: Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogen Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03505099. Estudio AVXS-101-CL-304.17*** |
| **Breve descripción** del ensayo:  -Nº de pacientes: 30  -Diseño: ensayo fase III, multicéntrico, abierto y no controlado (un solo brazo)  -Tratamiento grupo activo: dosis única de onasemnogen abeparvovec a dosis nominal de 1,1 x 1014 vg/kg  -Criterios de inclusión:   * Edad < 6 semanas en el momento de la administración del fármaco * Potencial de acción motor compuesto (CMAP) ≥ 2 mV * Edad gestacional entre 35 y 42 semanas * Pacientes presintomáticos **con 2 copias de SMN2** * Pacientes presintomáticos **con 3 copias de SMN2**   -Criterios de exclusión:   * Peso en la visita de selección < 2 kg * Saturación de oxígeno < 96% * Traqueostomía o uso actual de soporte ventilatorio no invasivo * Pacientes con signos de aspiración o incapacidad para tomar líquidos no espesados durante el test de capacidad de deglución. * Anormalidades clínicamente significativas en los parámetros bioquímicos y/o hematológicos de laboratorio * Madre biológica son infecciones virales activas, * Infecciones graves del TRS que requieran hospitalización y/o tratamiento sistémico o infecciones de las vías respiratorias superiores * Enfermedades concomitantes graves como: insuficiencia renal o hepática grave, trastornos convulsivos, diabetes mellitus y miocardiopatías * Pacientes con percentil de peso menor del tercer percentil según los patrones de crecimiento infantil de la OMS. * Cirugía previa de corrección de escoliosis o planificada durante el período de evaluación del estudio * Uso concomitante de cualquiera de medicamentos para el tratamiento de la miopatía o neuropatía, agentes utilizados para tratar la diabetes mellitus, terapia inmunosupresora en curso, plasmaféresis, inmunomoduladores como adalimumab y/o terapia inmunosupresora en las 4 semanas anteriores a la terapia de reemplazo génico * Alergia conocida a prednisolona u otros glucocorticoesteroides * Título de anticuerpos anti-AAV9>1/50 * Participación en ensayos clínicos sobre AME o en terapia con algún producto comercial destinado a tratar la AME   -Pérdidas: no especificado  -Tipo de análisis: por intención de tratar  - Cálculo del tamaño muestral: no especificado |

Cohorte 1

Al momento de la última visita del estudio antes del 31 de diciembre de 2019, los pacientes tratados con 2 copias de SMN2 tenían entre 6 meses y 18,6 meses de edad, y habían estado en el estudio por un promedio de 10,5 meses (rango: 5,1-18,0 meses). Todos los pacientes (14/14) estaban vivos y sin ventilación permanente. Ocho pacientes lograron sedestación independiente por un mínimo de 30 segundos, a edades que iban de los 6,4 a 11,8 meses, con 7 de estos 8 (87,5%) que lograron sedestación independiente antes de los 9,2 meses de edad. Cuatro pacientes alcanzaron el objetivo de caminar solos (28,6%). Doce pacientes (85,7%) alcanzaron puntuaciones CHOP-INTEND ≥ 60 al corte de datos al 31 de diciembre de 2019.

En la prueba de motricidad gruesa, los pacientes mejoraron su puntuación bruta media según la escala de Bayley en 0,9 puntos en el mes 1 después de la dosis (n = 14), en 16,6 puntos en el mes 6 (n = 8), en 29,3 puntos en el mes 12 (n = 4) y en 33,5 puntos en el mes 15 (n = 4). En la prueba de motricidad fina, los pacientes mejoraron su puntuación bruta media en 1,5 puntos en el mes 1 después de la dosis (n = 13), en 16,4 puntos en el mes 6 (n = 8), en 27,3 (en el mes 12 (n = 4) y en 30,5 en el mes 15 (n = 4). Siete pacientes (de 14; 50%) tuvieron puntuaciones escaladas de la prueba motora gruesa de Bayley dentro de 2 DE de la media para la edad en su visita más reciente antes del corte de datos. Todos los pacientes (14 de 14; 100%) tuvieron puntuaciones escaladas de motricidad fina de Bayley dentro de 2 DE de la media de la edad.

Cohorte 2

Al momento de la última visita antes del 31 de diciembre de 2019, los pacientes tratados con 3 copias de SMN2 tenían entre 3,3 meses y 15,1 meses de edad, y habían estado en el estudio por un promedio de 8,74 meses (rango: 2-13,9 meses). Todos los pacientes (15/15) estaban vivos y sin ventilación permanente. Diez de los 15 pacientes pudieron sentarse sin apoyo durante al menos 30 segundos. Cuatro pacientes pudieron estar de pie solos sin apoyo durante un mínimo de 3 segundos, y 2 pacientes caminaron un mínimo de cinco pasos de forma independiente.

Los 15 pacientes (100%) tuvieron puntuaciones escaladas de la prueba motora gruesa de Bayley dentro de 2 DE de la media para la edad en su visita más reciente antes del corte de datos y 14 de los 15 pacientes (93,3%) tuvieron puntuaciones escaladas de motricidad fina de Bayley dentro de 2 DE de la media de la edad.

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios

La principal limitación de todos los ensayos clínicos disponibles es la falta de un grupo control, lo que dificulta valorar la magnitud del efecto obtenido.

El análisis se realizó en todos ellos por intención de tratar.

El seguimiento de los pacientes fue riguroso, aunque insuficiente para determinar si el efecto se mantiene a largo plazo o serían necesarias dosis adicionales del fármaco o el tratamiento con algún otro fármaco de diferente mecanismo de acción. El escaso tiempo de seguimiento también imposibilita la detección de posibles efectos adversos de aparición tardía o desconocidos ante esta nueva terapia génica.

Por último, un aspecto importante del ensayo STR1VE-US es la procedencia de los pacientes ya que se limitó a 16 centros estadounidenses donde no se especificaba la etnia, salvo una diferenciación entre hispanos/latinos (4 pacientes) y no hispanos/latinos (18 pacientes). Está en marcha un ensayo similar con población Europea (STR1VE-EU).

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Los estrictos criterios de exclusión y el pequeño número de participantes plantean dudas sobre la generalización de los resultados a la población de pacientes con AME en general (p. ej., aquellos más gravemente afectados, inicios de tratamiento más tardío, pacientes con comorbilidades como la escoliosis, pacientes con mayor peso o edad…).

En el ensayo START de los 15 pacientes tratados, 12 lo hicieron a dosis altas de 2,0 x 1014 vg/kg (por encima de la dosis indicada en FT) y 3 a dosis baja (6,7×1013 vg/kg por debajo de la dosis indicada en FT).

La supervivencia libre de acontecimientos como variable podría considerarse adecuada. Es una variable compuesta que refleja perfectamente los principales eventos de morbi-mortalidad de estos pacientes que son la supervivencia y la independencia de ventilación permanente.

Actualmente se dispone de un tratamiento aprobado y financiado para el tratamiento de la AME (nusinersen). Por lo tanto, la realización de un estudio comparativo de onasemnogen abeparvovec frente a esta alternativa hubiera proporcionado más información respecto al beneficio real del fármaco.

También se desconoce cómo habrían progresado los pacientes si no hubieran sido tratados con ningún fármaco. Las comparaciones con los controles históricos pueden exagerar los efectos percibidos del tratamiento, particularmente cuando los tratamientos de cuidados básicos mejoran con el tiempo o cuando hay una historia natural variable, como ocurre con la AME.

En la población presintomática, aunque los resultados pueden indicar que anticiparse a la aparición de síntomas con la administración del fármaco puede conllevar una mejor evolución de la enfermedad, surge la necesidad de disponer de test genéticos en recién nacidos, algo que actualmente no está generalizado.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica

La falta de un comparador dificulta valorar la magnitud del efecto del fármaco, así como su impacto en la práctica clínica.

Si utilizamos como referencia dos estudios publicados de historia natural de la enfermedad (Paediatric Neuromuscular Clinical Research Database: PNCR[[22]](#endnote-18) y NeuroNext[[23]](#endnote-19)) en AME tipo 1, se intuye que los resultados con onasemnogen abeparvovec son superiores (con todas las limitaciones que este tipo de comparaciones suponen):

* PNCR:
  + supervivencia a los 13,6 meses: 25%
  + supervivencia a los 24 meses: 8%
  + mediana de supervivencia: 10,5 meses
  + capacidad de sentarse sin ayuda durante al menos 10 segundos: 0%
  + CHOP-INTEND>40 a los 6 meses: 0%
* Neuronext:
  + Sedestación (con o sin ayuda): 0%
  + Gateo: 0%
  + Caminar (con o sin ayuda: 0%
  + Capacidad de mantenerse de pie (con o sin ayuda): 0%
  + CHOP-INTEND>33 a los 6 meses: 0%

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Actualmente la única alternativa disponible es **nusinersen**, que presenta ensayos pivotales para pacientes con AME tipo I y presintomáticos.

**AME tipo I**

En la **AME tipo I**, el estudio **ENDEAR**[[24]](#endnote-20), fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, evaluó la eficacia y seguridad de nusinersen 12 mg, comparado con un procedimiento simulado de control. La duración total del estudio fue de 14 meses, incluyéndose pacientes menores de 7 meses de edad que hubieran presentado síntomas antes de los 6 meses de vida. Se aleatorizaron un total de 122 pacientes y 121 recibieron tratamiento (80 en nusinersen y 41 en control). Un total de 89 pacientes (74%) completaron el estudio (81% sujetos del grupo de nusinersen y 59% del grupo control).

En la siguiente tabla se presentan las **características basales** comparadas de los pacientes del estudio ENDEAR (tratados con nusinersen o placebo) y los de los estudios START y STR1VE-US tratado con onasemnogen abeparvovec.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **ENDEAR** | | **START (CL-101)** | **STR1VE-US (CL-303)** |
|  | **Nusinersen** | **Control** | **onasemnogen abeparvovec** | **onasemnogen abeparvovec** |
| **Nº de pacientes** | 80 | 41 | 12 | 22 |
| **Edad al inicio, meses** | 1,8 (0,5-4,2) | 2,2 (0,2-4,6) | 1,4 (0-3,0) | 3,7 (0,5-5,9) |
| **Soporte de ventilación, n (%)** | 21 (26) | 6 (15) | 2 (17) | 0 |
| **Soporte nutricional, n (%)** | 7 (9) | 5 (12) | 5 (42) | 0 |
| **Media HINE-2 Score** | 1,29 ± 1,07 | 1,54 ± 1,29 | ND | ND |
| **Media CHOP-INTEND score** | 26,63 ± 8,13 | 28,43 ± 7,56 | 28 (12-50) | 32 (18–52) |

En este estudio (ENDEAR) se definieron dos variables principales:

* La función motora, que se midió como porcentaje de respondedores según la escala Hammersmith Infant Neurological Examination [HINE]. Se definió como respondedor aquel que consiguió un aumento ≥ 2 puntos en la categoría de la capacidad de dar patadas o alcanzó la máxima puntuación en esa categoría (tocarse los dedos de los pies), o un aumento ≥ 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, y entre las 7 categorías se observaron más categorías de hitos motores con mejoría que con empeoramiento.
* Tiempo hasta fallecimiento o ventilación permanente (≥16 horas/día ventilación durante >21 días en ausencia de episodio agudo reversible o traqueostomía).

Durante el estudio se realizó un análisis intermedio planificado cuando alrededor de 80 pacientes habían sido evaluados en la visita del día 183. En este análisis sólo se analizó la proporción de pacientes respondedores en los hitos motores. En el grupo de 51 paciente tratados con nusinersen, 21 (41%) fueron considerados respondedores, y en el grupo de 27 pacientes del procedimiento simulado, ninguno (p<0,0001). Para el análisis final, entre los pacientes que recibieron nusinersen (n=73), 16 sujetos (22%) consiguieron el control de la cabeza, 6 (8%) alcanzaron la sedestación independiente y uno (1%) logró ponerse de pie con apoyo; ningún paciente en el grupo control (n=37) obtuvo estos logros.

En la siguiente tabla se enumeran de manera descriptiva los resultados de los estudios ENDEAR y STR1VE-US en algunas variables de interés:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **ENDEAR (1)** | | **START (CL-101) (2)** | **STR1VE-US (CL-303)** |
|  | **Nusinersen** | **Control** | **onasemnogen abeparvovec** | **onasemnogen abeparvovec** |
| Pacientes que sobrevivieron sin necesidad de ventilación permanente | 49/80 (61%) | 13/41 (32%) | 12/12 (100%) | 20/22 (90,9%) (3) |
| Capacidad de estar sentado sin asistencia | 6/73 (8%) | 0/37 (0%) | 10/12 (83%) | 14/22 (64%) (4) |
| Control de la cabeza | 16/73 (22%) | 0/37 (0%) | 11/12 (92%) | 17/20 (85%) (5) |
| Giro de decúbito dorsal a lateral | 7/73 (10%) | 0/37 (0%) | 9/12 (75%) | 13/22 (59%) (6) |
| 1. Resultados en el análisis final (visita día 394) 2. Resultados del análisis a os 13,6 meses 3. A los 14 meses de edad 4. A los 18 meses de edad 5. Mediana de edad del logro 6,8 meses 6. Mediana de edad del logro 11,5 meses | | | | |

**Pacientes presintomáticos.**

En **pacientes con AME presintomáticos**, nusinersen se estudió en el estudio **NURTURE[[25]](#endnote-21)**, un ensayo fase II, multicéntrico, abierto, sin grupo control. Se incluyeron pacientes con edad inferior a las 6 semanas con diagnóstico genético de 5qAME, 2 o 3 copias del gen SMN2, CMAP ≥1 mV, y ausencia de signos o síntomas de AME.

En el momento del primer análisis, se habían incluido y habían recibido al menos una dosis de nusinersen 17 sujetos. Todos continuaban en el estudio. La mediana de edad con la administración de la primera dosis era de 19 días (de 8 a 42 días); el 71% (12/17) tenía 2 copias del gen SMN2 y el 29% (5/17) tenían 3 copias.

Los resultados de un análisis posterior con 18 sujetos indicaban que ningún paciente había fallecido o necesitaba asistencia ventilatoria permanente (ventilación invasiva o no invasiva ≥ 6 horas/día de forma continua durante ≥ 7 días consecutivos o traqueostomía). En los resultados preliminares la mayoría de los sujetos habían alcanzado la máxima puntuación de la escala HINE en las categorías de control de cabeza (13/18), pataleo (13/18), y sedestación (10/18). Además, 12 de los 18 sujetos podían sentarse de manera independiente, tres podían ponerse de pie y dos habían alcanzado la marcha autónoma. En 16/18 se obtuvo una mejora mantenida de la escala CHOP INTEND (7 de ellos habían obtenido la puntuación más alta posible).

En la siguiente tabla se enumeran de manera descriptiva los últimos resultados disponibles de los estudios NURTURE y SPRINT en algunas variables de interés:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Nusinersen**  **(EC NURTURE) (1)** | | **Onasemnogen abeparvovec**  **(EC SPR1NT) (2)** | |
|  | **2 copias SMN2** | **3 copias SMN2** | **2 copias SMN2** | **3 copias SMN2** |
| Capacidad de estar sentado sin asistencia | 15/15 (100%) | 10/10 (100%) | 8/8 (100%) (3) | 4/4 (100%) (4) |
| Capacidad de andar sin asistencia | 8/15 (53%) | 9/10 (90%) | 4/4 (100%) (5) | 3/3 (100%) (6) |
| 1. La mediana de edad en la visita más reciente era de 26,0 meses (rango: 14,3-34,3) 2. La mediana de edad en la visita más reciente era de 11,2 meses (rango: 6,0-18,6) para los pacientes con 2 copias de SMN2 y de 9,7 meses (rango:3,3-15,1) para los pacientes con 3 copias de SMN2. 3. 6 pacientes más no habían alcanzado todavía la edad para lograr los hitos y se excluyen del análisis 4. 11 pacientes más no habían alcanzado todavía la edad para lograr los hitos y se excluyen del análisis 5. 10 pacientes más no habían alcanzado todavía la edad para lograr los hitos y se excluyen del análisis 6. 12 pacientes más no habían alcanzado todavía la edad para lograr los hitos y se excluyen del análisis | | | | |

**Tratamiento secuencial onasemnogen abeparvovec-nusinersen[[26]](#endnote-22)**

Los datos disponibles en el estudio a largo plazo de onasemnogen abeparvovec muestran que 4 de los 10 pacientes recibieron posteriormente tratamiento con nusinersen. Asimismo, los datos del registro US AMP y RESTORE indican que el 15,85% de los pacientes tratados con onasemnogen abeparvovec recibieron posteriormente nusinersen (corte 31/1/2020).

Por esta razón se ha iniciado un estudio abierto fase IV (ensayo RESPOND) que examinará el beneficio clínico y la seguridad de nusinersen en bebés y niños con AME que aún tienen necesidades clínicas no cubiertas después del tratamiento con terapia génica. Se prevé que el estudio incluya 60 niños de hasta 3 años. La primera cohorte incluirá 40 bebés de 9 meses o menos (en el momento de la primera dosis de nusinersen) con dos copias de SMN2 (con probabilidad de desarrollar AME tipo 1) y que recibieron terapia génica (onasemnogen abeparvovec) a los 6 meses aproximadamente. Un segundo grupo de estudio incluirá 20 niños y generará datos en pacientes con un rango de edad más amplio (hasta los 3 años en el momento de la primera dosis de nusinersen. Después de un período de selección, los participantes recibirán la pauta habitual de nusinersen (cuatro dosis de carga, seguidas de dosis de mantenimiento cada cuatro meses) durante el período de estudio de dos años.

**Otros tratamientos en investigación.**

Otro fármaco modificador de la enfermedad es **risdiplam**, una pequeña molécula que es administrada por vía oral y está siendo estudiada en una amplia población de pacientes con AME tipo I, II y III, incluidos niños, adolescentes y adultos. Recientemente ha recibido la aprobación de la FDA en mayores de dos meses de edad.[[27]](#endnote-23)

**Onasemnogen abeparvovec** también está siendo investigado para administración **intratecal,** en niños con AME de hasta 5 años, aunque los resultados del ensayo fase III que ha exigido la FDA no estarán disponibles hasta 2023.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

## 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

Para la identificación de los pacientes presintomáticos sería necesaria la implantación rutinaria del cribado de los recién nacidos, algo que todavía no se realiza de manera rutinaria.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

## 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No se han localizado revisiones sistemáticas publicadas.

## 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

## 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

Se ha localizado una comparación indirecta, aunque no ajustada, que compara onasemnogen abeparvovec frente a nusinersen en pacientes con AME tipo 1[[28]](#endnote-24).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 5.3.b.1.1.* Modelo general de tabla de resultados de comparaciones indirectas.**  ***Referencia:*** ***Omar Dabbous, Benit Mar, 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) 36:1164–76*** | | | | | | | | | |
| **COMPARACIONES DE EECC** | | | | | | | | | |
| CI NO AJUSTADA METANÁLISIS DE REDES DE TRATAMIENTOS CI AJUSTADA  x | | | | | | | | | |
| Medicamento A: onasemnogen abeparvovec | | | | | | | | | |
| Tipo de estudio, diseño, ref: | | onasemnogen abeparvovec (n=12) | | Control (n=0) | | Características de los pacientes | | Duración del estudio | |
| EC fase I, no controlado  AVXS-101-CL-101; NCT02122952 | | Dosis única de 1,1 x 1014 vg/kg | | -- | | < 6 meses, AME tipo 1, 58,3% mujeres  Media CHOP-INTEND a la basal: 28,2 | | 24 meses | |
| Medicamento B: nusinersen | | | | | | | | | |
| Tipo de estudio, diseño, ref | | Nusinersen (n=80) | | Placebo (n=41) | | Características de los pacientes | | Duración del estudio | |
| EC fase III, controlado con placebo  ENDEAR; NCT02193074 | | 12 mg IT días 0, 14, 28 y 63 y después cada 4 meses | | Placebo IT días 0, 14, 28 y 63 y después cada 4 meses | | < 7 meses, AME tipo 1, 53,8% mujeres  Media CHOP-INTEND a la basal: 26,6 | | 13 meses | |
| COMPARACIÓN DIRECTA: SI NO  x | | | | | | | | | |
| **MÉTODOS USADOS PARA REALIZAR LA COMPARACIÓN INDIRECTA** | | | | | | | | | |
| Bucher Bayesiano Frecuentista  x  x  No especificado Otro \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  ¿Se especifica si se ajusta el sesgo? SÍ NO SÉ NO  x | | | | | | | | | |
| **Tabla 5.3.b.1. RESULTADOS DE LAS COMPARACIONES INDIRECTAS PUBLICADAS** | | | | | | | | | |
| Variable principal estudiada | | Intervención A  (onasemnogen abeparvovec) | | Intervención B (nusinersen) | | NNT/RAR/RR (IC 95%)  Método frecuentista | | NNT/RAR/RR (IC 95%)  Método bayesianos | |
| No muerte | | 100% (12/12) | | 84% (67/80) | | NNT = 6,2 (4,1 a 12,2)  RAR = 0,2 (0,1 a 0,2)  RR = 1,2 (1,1 a 1,3) | | NNT = 6,3 (4,0 a 11,7)  RAR = 0,2 (0,1 a 0,3)  RR = 1,2 (1,1 a 1,3) | |
| No uso de ventilación mecánica | | 100% (12/12) | | 78% (62/80) | | NNT = 4,4 (3,2 a 7,5)  RAR = 0,2 (0,1 a 0,3)  RR = 1,3 (1,1 a 1,5) | | NNT = 4,5 (3,1 a 7,4)  RAR = 0,2 (0,1 a 0,3)  RR = 1,3 (1,2 a 1,5) | |
| No muerte ni uso de ventilación mecánica | | 100% (12/12) | | 61% (49/80) | | NNT = 2,6 (2,0 a 3,6)  RAR = 0,4 (0,3 a 0,5)  RR = 1,6 (1,4 a 1,9) | | NNT = 2,6 (2,0 a 3,6)  RAR = 0,4 (0,3 a 0,5)  RR = 1,6 (1,4 a 2,0) | |
| **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA**  **Se interpretan correctamente SI NO Dudoso**  x | | | | | | | | | |
| Cómo se interpretaron:  Se discutió la heterogeneidad **SI NO Dudoso**  x  Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación) **SI NO**  x | | | | | | | | | |
| **Otros comentarios.** En este caso, a las habituales limitaciones de las comparaciones indirectas, se le suma el hecho de que el ensayos con onasemnogen abeparvovec no tiene grupo control. Aunque los criterios de inclusión eran muy parecidos, las características de los pacientes del ensayo con onasemnogen abeparvovec pueden considerarse más favorables (CHOP-INTEND: 28 frente a 26,6; edad media en la primera dosis: 3,4 frente a 5,3 y pacientes con ventilación mecánica al inicio: 17% frene a 26%) | | | | | | | | | |
| Está justificada la comparación indirecta: **SI NO Dudoso**  x | | | | | | | | | |
| Realizada por: Laboratorio fabricante Patrocinada por laboratorio Organismo independiente  x  Nombre: Avexis (Novartis) | | | | | | | | | |

## 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

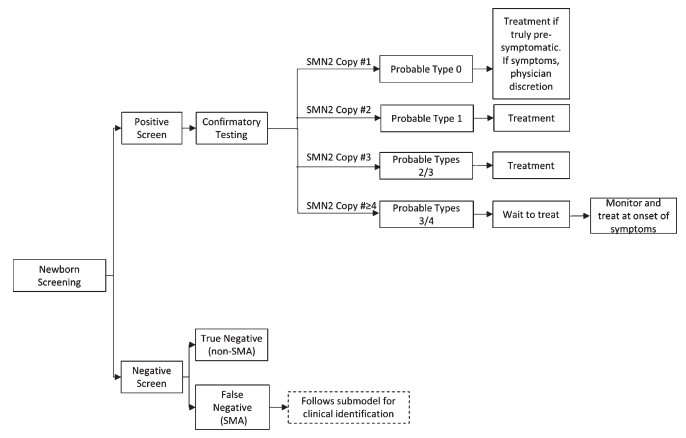
Debido al diseño no comparativo de los ensayos clínicos no es posible realizar comparaciones indirectas ajustadas del fármaco.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

## 5.4.1 Guías de Práctica clínica

**Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening: Cure SMA Group Working (2018)[[29]](#endnote-25):**

Un grupo de trabajo compuesto por 15 expertos, elaboró en 2018, mediante metodología Delphi, un algoritmo de tratamiento de la AME basado en el número de copias de SMN2. Cabe señalar que en el momento de publicación de este documento, el único tratamiento disponible para el tratamiento de la AME era nusinersen.

.

**Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la AME según el SMA Group Working 2018.**

## 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.

**IPT**

No disponible a 4 de diciembre de 2020.

**NICE**

El *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) está en desarrollo de su informe que tiene prevista su publicación para marzo de 2021.

**ICER****[[30]](#endnote-26)**

El *Institute of Clinical and Economic Review* (ICER) publicó en 2019 un informe en el que se revisa el uso de nusinersen y onasemnogen abeparvovec en AME.

* El Comité encontró evidencia suficiente para demostrar un beneficio neto en la salud para nusinersen y onasemnogen abeparvovec frente al tratamiento de soporte en la AME de **inicio infantil**, pero estas evidencias no fueron suficientes para comparar ni siquiera de manera indirecta nusinersen y onasemnogén abeparvovec.
* Se consideró que la evidencia era suficiente para mostrar un beneficio neto para la salud de nusinersen en las **formas tardías y presintomáticas**.
* Las evidencias disponibles de onasemnogen abeparvovec resultaron insuficientes para mostrar beneficio para la salud en pacientes **presintomáticos** (en la fecha de redacción del informe aún no había datos del estudio SPR1NT).

Los miembros del Comité consideraron otros beneficios y consideraciones contextuales que pueden no ser captadas por la evidencia clínica. Ambos tratamientos reducirían la carga familiar o del cuidador. Además, onasemnogén abeparvovec presenta menor complejidad de que nusinersen, ya que ofrece una dosis única.

Una posible desventaja asociada a estos tratamientos es que pueden crear o ampliar disparidades de salud a través de factores socioeconómicos, grupos geográficos, raciales o étnicos, dependiendo del modelo sanitario de cada país.

## 5.4.3 Opiniones de expertos

**European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy (2020).[[31]](#endnote-27)**

Un grupo de 15 expertos europeos emitieron una serie de recomendaciones en relación a la terapia de reemplazo en AME:

1. Los tipos tradicionales de AME (0, 1, 2, 3, 4) no son suficientes para definir las poblaciones de pacientes que podrían beneficiarse más de la terapia génica. En pacientes **sintomáticos**, la edad de inicio, la duración de la enfermedad y el estado de la función motora al inicio del tratamiento son los factores más importantes que predicen la respuesta al tratamiento.
2. En pacientes **presintomáticos**, el número de copias de SMN2 y la edad de aparición son los predictores más importante de gravedad clínica. Hasta que no haya mejores marcadores o predictores, las decisiones de tratamiento para pacientes presintomáticos deben basarse principalmente en el número de copias de SMN2.
3. Hasta el momento no hay datos publicados sobre la eficacia y seguridad en **mayores de 6 meses**. En esta población es particularmente importante que los médicos discutan la relación beneficio / riesgo y manejen cuidadosamente las expectativas de los pacientes.
4. En pacientes que presentan **síntomas al nacer,** tratados tras una **larga duración** de la enfermedad, o con una **evolución ya grave**, los padres deben ser conscientes de que a pesar del uso de la terapia génica existe un alto riesgo de vivir con una discapacidad muy grave. Los cuidados paliativos deben ser discutidos como una opción de tratamiento alternativa en estas circunstancias.
5. Dado que el riesgo de la terapia génica aumenta con la dosis administrada, y dado que la dosis es directamente proporcional al peso, los pacientes **que pesen más de 13,5 kg** solodeben ser tratados en circunstancias específicas. Para estos pacientes se debe considerar el tratamiento con otra terapia modificadora de la enfermedad o la futura administración intratecal de onasemnogén abeparvovec como alternativa.
6. Hasta ahora no hay evidencia publicada de que la **combinación de dos terapias** modificadoras de la enfermedad (por ejemplo, terapia génica y nusinersen) sea superior a cualquier tratamiento solo.
7. Los centros que administren terapia génica para la AME deben tener una amplia experiencia en la evaluación y tratamiento de la AME de acuerdo con los estándares internacionales y también debe tener la capacidad y los recursos para hacer frente a los posibles efectos secundarios de la terapia génica. El personal debe estar capacitado y tener experiencia en el uso de instrumentos estandarizados y validados de medida de resultados de la AME para documentar los efectos del tratamiento. El reconocimiento como centro de referencia europeo o una **acreditación** nacional como centro neuromuscular de experiencia podría servir como criterio de selección adicional.
8. Existe evidencia convincente de que el **inicio temprano** del tratamiento, idealmente en la etapa presintomática de la enfermedad, se asocia con notablemente mejores resultados en comparación con el inicio tardío del tratamiento. La AME es, por tanto, una buena candidata para su inclusión en programas de cribado neonatal. En pacientes recién diagnosticados, debe evitarse cualquier retraso del tratamiento. Idealmente, el período de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de un tratamiento modificador de la enfermedad no debe exceder los 14 días. Esto es particularmente importante en los lactantes debido al curso progresivo de la enfermedad.
9. Deben **recopilarse los datos sobre la eficacia y la seguridad** sistemáticamente para todos los pacientes tratados. El análisis de datos debe realizarse principalmente por instituciones y redes académicas.
10. Sobre la base de los datos actualmente disponibles y a la luz de las alternativas de tratamiento eficaces, la terapia de reemplazo génica intravenosa con onasemnogen abeparvovec para los pacientes con un peso > 13,5 kg solo deben realizarse bajo un control muy riguroso del protocolo, con seguimiento continuo de seguridad y eficacia. Esta recopilación de datos se logra mejor en un entorno de ensayo clínico.
11. Como el uso de onasemnogen abeparvovec generará evidencia adicional durante los próximos años, la industria farmacéutica, reguladores, representantes de pacientes y académicos deben colaborar para garantizar que todos los datos nuevos sobre eficacia y seguridad disponibles se publiquen de manera imparcial y oportuna. Este creciente cuerpo de evidencia es indispensable para una mejor evaluación de riesgo-beneficio para futuros pacientes y no debe ser obstaculizado por intereses comerciales o académicos particulares.

## 5.4.4 Otras fuentes.

**EPAR1**

Los expertos del “Scientific Advisory Group” (SAG), en las consideraciones adicionales del informe EPAR de onasemnogen abeparvovec, indicaron que la edad y el peso no deberían ser factores que restringieran el tratamiento.

Los expertos también fueron unánimes en que el tratamiento debe iniciarse lo antes posible. Los pacientes asintomáticos, deberían ser tratados inmediatamente después de la identificación de mutaciones genéticas bi-alélicas en el gen *SMN1*.

En este informe se indica que, aunque otra opción de tratamiento disponible es nusinersen, el tratamiento con nusinersen está asociado con una carga significativa para el paciente, ya que requiere una inyección intratecal de por vida, asociada con riesgos de seguridad. Se acuerda que los datos de onasemnogén abeparvovec evaluados hasta ahora sugieren fuertemente que su eficacia en la población de pacientes prevista superará la de nusinersen. Además, se considera que dada la diferencia en el mecanismo de acción entre nusinersen y onasemnogén abeparvovec, se espera que onasemnogén abeparvovec sea más eficaz en pacientes con 2 copias de SMN2 ya que nusinersen aumenta la transcripción de la proteína de longitud completa del gen SMN2. Por lo tanto, cabe esperar una importante ventaja terapéutica para onasemnogén abeparvovec.

|  |
| --- |
| 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. |

## 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

La descrita en el apartado 5.1.

## 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Según los datos del EPAR1, las reacciones adversas comunicadas con **más frecuencia** tras la administración fueron el aumento transitorio de transaminasas hepáticas (12,4%) y los vómitos (8,20%). Otras reacciones adversas frecuentes fueron trombocitopenia, pirexia y elevación de troponina I.

A continuación, se detallan algunos efectos adversos de especial interés:

Trastornos hepatobiliares

Se notificaron valores elevados de transaminasas superiores a dos veces el LSN en hasta un 12% de los pacientes tratados con la dosis recomendada, que se consideraron relacionados con el medicamento del estudio. Dos pacientes presentaron elevaciones de AST y ALT de > 20 × LSN (uno de estos pacientes estaba sufriendo una infección viral). Estos pacientes estaban clínicamente asintomáticos, no presentaban ictericia ni una elevación clínicamente significativa de la bilirrubina. Las elevaciones de transaminasas séricas se resolvieron con el tratamiento con prednisolona y los pacientes se recuperaron sin secuelas clínicas. Fuera de los estudios clínicos, se notificó un caso de lesión hepática aguda grave con onasemnogén abeparvovec; el paciente estaba en tratamiento con nusinersen y tenía elevaciones de AST y ALT de > 3 × LSN antes del tratamiento con onasemnogén abeparvovec. El paciente se recuperó con tratamiento adicional con esteroides.

Trombocitopenia transitoria

Se han observado disminuciones transitorias con respecto al inicio en los recuentos medios de plaquetas (4,1%) en múltiples puntos temporales con posterioridad a la administración, y normalmente se resuelven dentro de las dos semanas. Las disminuciones en los recuentos de plaquetas fueron más prominentes durante la primera semana de tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas clínicos asociados con una disminución de plaquetas

Aumentos de los niveles de troponina I

Se observaron aumentos de los niveles de troponina I cardíaca (3,1%) hasta 0,2 mcg/l tras la perfusión de onasemnogén abeparvovec. En el programa de estudios clínicos, no se observó ningún hallazgo cardíaco clínicamente evidente tras la administración.

Inmunogenia

En los estudios clínicos se midieron las concentraciones de anticuerpos anti AAV9 previas y posteriores a la terapia génica. Todos los pacientes tratados con onasemnogén abeparvovec presentaron valores de anticuerpos anti AAV9 iguales o menores a 1:50 antes del tratamiento. Se observaron aumentos medios con respecto al inicio en la concentración de anticuerpos anti AAV9 en todos los pacientes y en todos los puntos temporales salvo uno para niveles de concentración de anticuerpos al péptido AAV9, lo que refleja una respuesta normal al antígeno viral no propio. Algunos pacientes tuvieron concentraciones anti AAV9 que excedían el nivel de cuantificación; sin embargo, la mayoría de estos pacientes no tuvieron reacciones adversas que pudieran ser clínicamente significativas. En consecuencia, no se ha establecido ninguna relación entre las concentraciones elevadas de anticuerpos anti AAV9 y el potencial para producir reacciones adversas o afectar parámetros de eficacia.

Los eventos **adversos graves** comunicados en más del 5% de los pacientes fueron: neumonía, distrés respiratorio, infección del tracto respiratorio superior y broquiolitis por VRS.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 6.1. Informe EPAR de la EMA1*** | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| **Efectos adversos grado III-IV** | **onasemnogén abeparvovec** | | | | |
| **CL-101** | **CL-302** | **CL-303** | **CL-304** | **TOTAL** |
| Neumonía | 58,3% | 12,1% | 9.1% | 0% | 13,4% |
| Distres respiratorio | 16,7% | 3% | 18,2% | 0% | 7,2% |
| Infección en el tracto respiratorio superior | 3% | 6,1% | 4,5% | 0% | 6,2% |
| Bronquiolitis por VRS | 16,7% | 0% | 9,1% | 0% | 4,1% |
| Fallo respiratorio | 0% | 3% | 9,1% | 0% | 3,1% |
| Elevación ALT | 0% | 3% | 4,5% | 0% | 2,1% |
| Elevación AST | 0% | 3% | 4,5% | 0% | 2,1% |
| Trastornos alimentarios | 0% | 0% | 4,5% | 0% | 1% |
| Atelectasias | 8,3% | 0% | 4,5% | 0% | 2,1% |
| Cianosis | 0% | 0% | 4,5% | 0% | 1% |
| Disfagia | 0% | 0% | 4,5% | 0% | 1% |
| Infección asociada a catéter | 0% | 0% | 4,5% | 0% | 1% |
| Neumonía bacteriana | 0% | 0% | 4,5% | 0% | 1% |
| Sepsis | 0% | 0% | 4,5% | 0% | 1% |
| Aumento de peso | 0% | 0% | 4,5% | 0% | 1% |
| Hidrocefalia | 0% | 0% | 4,5% | 0% | 1% |
| Insuficiencia respiratoria aguda | 0% | 0% | 4,5% | 0% | 1% |

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos

No se dispone de resultados de seguridad procedentes de estudios comparativos de onasemnogén abeparvovec en la indicación evaluada

A modo descriptivo se enumeran los afectos adversos más frecuentes que ha presentado **nusinersen** en los ensayos clínicos realizados:

* los EA más comunes informados en el estudio CS3A (ENDEAR) en pacientes con **AME tipo 1** (≥ 20% de los pacientes tratados con nusinersen, n = 20) fueron congestión nasal (35%), aumento de las secreciones en las vías respiratorias superiores (25%), insuficiencia respiratoria crónica (20%), hipoxia (20%), nasofaringitis (30%), otitis medios (30%), infección por rinovirus (30%), infección del tracto respiratorio (25%), infección viral (20%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (30%), diarrea (25%), dentición (20%), contractura articular (40%), escoliosis (35%), cifosis (20%), erupción cutánea (25%), dermatitis del pañal (20%) y dolor (20%).
* en el estudio SM201, el acontecimiento adverso informado en más del 20% de los pacientes **presintomáticos** tratados con nusinersen (n = 17) fue una infección del tracto respiratorio superior (35%).
* en el análisis integrado de 4 estudios abiertos (Estudio CS1, CS2, CS10 y CS12, n = 56) en **AME de inicio tardío**, los EA más comunes informados en más del 20% de los pacientes tratados con nusinersen (independientemente de la causalidad) fueron infección del tracto respiratorio superior (48%), nasofaringitis (29%), vómitos (21%), pirexia (29%), síndrome pospunción lumbar (41%), dolor de espalda (41%), escoliosis (27%) y dolor de cabeza (50%).

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No disponemos de fuentes secundarias sobre seguridad que aporten datos significativamente diferentes de los anteriormente descritos.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al fármaco o a alguno de sus excipientes

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

* **Trazabilidad.** El nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.
* **Inmunidad preexistente contra AAV9.** Tras una exposición natural puede tener lugar la formación de anticuerpos anti AAV9. Se han llevado a cabo varios estudios sobre la prevalencia de anticuerpos anti AAV9 en la población general, que muestran tasas bajas de exposición previa al AAV9 en la población pediátrica. Se deben realizar pruebas de detección de anticuerpos anti AAV9 a los pacientes antes de la perfusión con onasemnogén abeparvovec. Se puede repetir la prueba si se informan títulos de anticuerpos anti AAV9 por encima de 1:50.
* **AME avanzada**. Como la AME provoca un daño progresivo y no reversible a las motoneuronas, el beneficio de onasemnogén abeparvovec en pacientes sintomáticos depende del grado de carga de la enfermedad al momento del tratamiento, donde el tratamiento más temprano da lugar a un beneficio potencial mayor. Si bien los pacientes con AME sintomática avanzada no alcanzarán el mismo desarrollo motor global que sus pares sanos no afectados, pueden beneficiarse clínicamente de la terapia de reemplazo génico dependiendo del avance de la enfermedad al momento del tratamiento. El médico debe considerar que el beneficio se reduce gravemente en los pacientes con debilidad muscular profunda e insuficiencia respiratoria, los pacientes con ventilación permanente y los pacientes que no pueden tragar. No se ha establecido el perfil beneficio/riesgo del onasemnogén abeparvovec en pacientes con AME avanzada que son mantenidos con vida mediante ventilación asistida permanente y sin posibilidad de desarrollo.
* **Régimen inmunomodulador.** No debe iniciarse el tratamiento inmunomodulador en forma concurrente con infecciones activas, ya fueren agudas (como infecciones respiratorias agudas o hepatitis aguda) o crónicas no controladas (como hepatitis B activa crónica). El régimen inmunomodulador también podría impactar la respuesta inmunitaria a las infecciones (respiratorias) concurrentes, y potencialmente dar lugar a cursos clínicos más severos de las infecciones concurrentes. Se recomienda un cuidado adicional con respecto a la oportunidad de la administración de onasemnogén abeparvovec en presencia de pródromos de una infección (viral) o en fase de resolución. Se recomienda aumentar la vigilancia para el diagnóstico y el manejo activo de infecciones respiratorias (virales). Se recomienda profilaxis y actualización de la vacunación estacional para prevenir infecciones por virus sincitial respiratorio (VRS). Siempre que sea posible, se deberá ajustar el calendario de vacunación del paciente para acomodar la administración concomitante de corticosteroides antes y después de la perfusión con onasemnogén abeparvovec.

**Interacciones.**

No se han realizado estudios sobre interacciones con otros fármacos.

|  |
| --- |
| 7. AREA ECONÓMICA |

## 7.1 Costes. Coste incremental

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 7.1.1 Costes de la terapia con el medicamento y de las diferentes alternativas** | | |
|  | Onasemnogén abeparvovec | Nusinersen |
| Zolgensma® 2 x 1013 genomas vectoriales/ml solución para perfusión | Spinraza® 12 mg solución inyectable |
| Precio unitario (PVL+IVA) \* | 1.785.000 € | 72.800 € |
| Posología | Dosis única de 1,1 x 1014 vg/kg de onasemnogén abeparvovec. | Dosis de carga: 12 mg días 0, 14, 28 y 63.  Dosis de mantenimiento: 12 mg cada 4 meses |
| Coste Año de carga\*\* | 1.785.000 € | 436.800 € (6 dosis) |
| Coste años de mantenimiento | Dosis única | 218.400 € (3 dosis/año) |
| Nº de dosis administradas | Dosis única | 27 |
| Coste tratamiento 8 años | 1.785.000 € | 1.965.600 € |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia\*\*\* | **-180.600 €** | ------- |
| \*Precios de Zolgensma® en E.E.U.U ($2.100.000. Conversión de $ a € (08/09/2020): 1$ = 0,85 €) y precio notificado PVL-RD+IVA de Spinraza®. Zolgensma® no tiene precio en España ni en la aplicación de gestión de medicamentos en situaciones especiales de Ministerio de Sanidad a fecha 08/09/2020 | | |
| \*\*Se considera coste por paciente independiente del peso (se considera que el laboratorio proporciona el número de viales necesarios en función del peso en el caso de Zolgensma®) | | |
| \*\*\*Horizonte temporal de 8 años (expectativa de vida para pacientes tratados con nusinersen según estudio ICER en AME tipo 1) | | |

El coste del tratamiento con onasemnogén abeparvovec en EEUU al cambio es de 1.785.000 €. Si lo comparamos con el precio notificado de nusinersen durante 8 años (duración de tratamiento aproximada para pacientes con **AME tipo 1**), el coste de onasemnogén abeparvovec sería 180.600 € menor.

Si realizamos análisis de sensibilidad aplicando un descuento de aproximadamente un 15% (coste por vial de nusinersen = **61.900 €**), el coste incremental sería en este caso de **113.700 €** (ver tabla 7.1.2).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 7.1.2 Costes de la terapia con el medicamento y de las diferentes alternativas.**  **Análisis de sensibilidad con un precio menor para nusineren.** | | |
|  | Onasemnogén abeparvovec | Nusinersen |
| Zolgensma® 2 x 1013 genomas vectoriales/ml solución para perfusión | Spinraza® 12 mg solución inyectable |
| Precio unitario (PVL+IVA) \* | 1.785.000 € | 61.900 € |
| Posología | Dosis única de 1,1 x 1014 vg/kg de onasemnogén abeparvovec. | Dosis de carga: 12 mg días 0, 14, 28 y 63.  Dosis de mantenimiento: 12 mg cada 4 meses |
| Coste Año de carga\*\* | 1.785.000 € | 371.400 € (6 dosis) |
| Coste años de mantenimiento | Dosis única | 185.700 € (3 dosis/año) |
| Nº de dosis administradas | Dosis única | 27 |
| Coste tratamiento 8 años | 1.785.000 € | 1.671.300 € |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia\*\*\* | **+113.700 €** | ------- |
| \*Precios de Zolgensma® en E.E.U.U ($2.100.000. Conversión de $ a € (08/09/2020): 1$ = 0,85 €) y precio de Spinraza® con descuento de aproximadamente el 15%. Zolgensma® no tiene precio en España ni en la aplicación de gestión de medicamentos en situaciones especiales de Ministerio de Sanidad a fecha 08/09/2020 | | |
| \*\*Se considera coste por paciente independiente del peso (se considera que el laboratorio proporciona el número de viales necesarios en función del peso en el caso de Zolgensma®) | | |
| \*\*\*Horizonte temporal de 8 años (expectativa de vida para pacientes tratados con nusinersen según estudio ICER en AME tipo 1) | | |

Actualmente nusinersen tiene un acuerdo de techo de gasto con el SNS, por lo que su coste real es algo inferior, y varía cada año en función del consumo. Por lo tanto, es difícil calcular el coste incremental real, ya que variará en función del coste y duración del tratamiento del comparador nusinersen.

Si analizamos el coste incremental respecto a nusinersen en **pacientes presintomáticos**, habría que emplear un horizonte temporal mayor. En el informe ICER se barajan cifras de 26,58 años de supervivencia para estos pacientes tratados con nusinersen. Utilizando un horizonte temporal de 26 años, suponiendo que ningún paciente recibiera ambos fármacos, el coste incremental sería de - 5.718.300 €, es decir, se emplearían 5,7 millones de € menos por paciente en este periodo de tiempo. Si aplicáramos el descuento del 15% al coste de nusinersen el ahorro calculado sería algo menos (5.013.900 €).

## 7.2 Evaluaciones económicas publicadas

**7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas**

Con fecha 09/09/2020 se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE y el *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, utilizando la siguiente estrategia de búsqueda. Se aplicaron los siguientes filtros para localizar evaluaciones económicas: *"onasemnogene abeparvovec" AND ("economic evaluation"[All Fields] OR "economic analysis"[All Fields] OR "cost effectiveness"[All Fields] OR "cost utility"[All Fields]).*

Se localizó un estudio farmacoeconómico de coste-efectividad publicado en el que se realiza una comparación entre onasemnogén abeparvovec y nusinersen[[32]](#endnote-28).

Adicionalmente, se incluyen los datos de la evaluación económica del ICER, publicada con fecha del 24 de mayo de 201926.

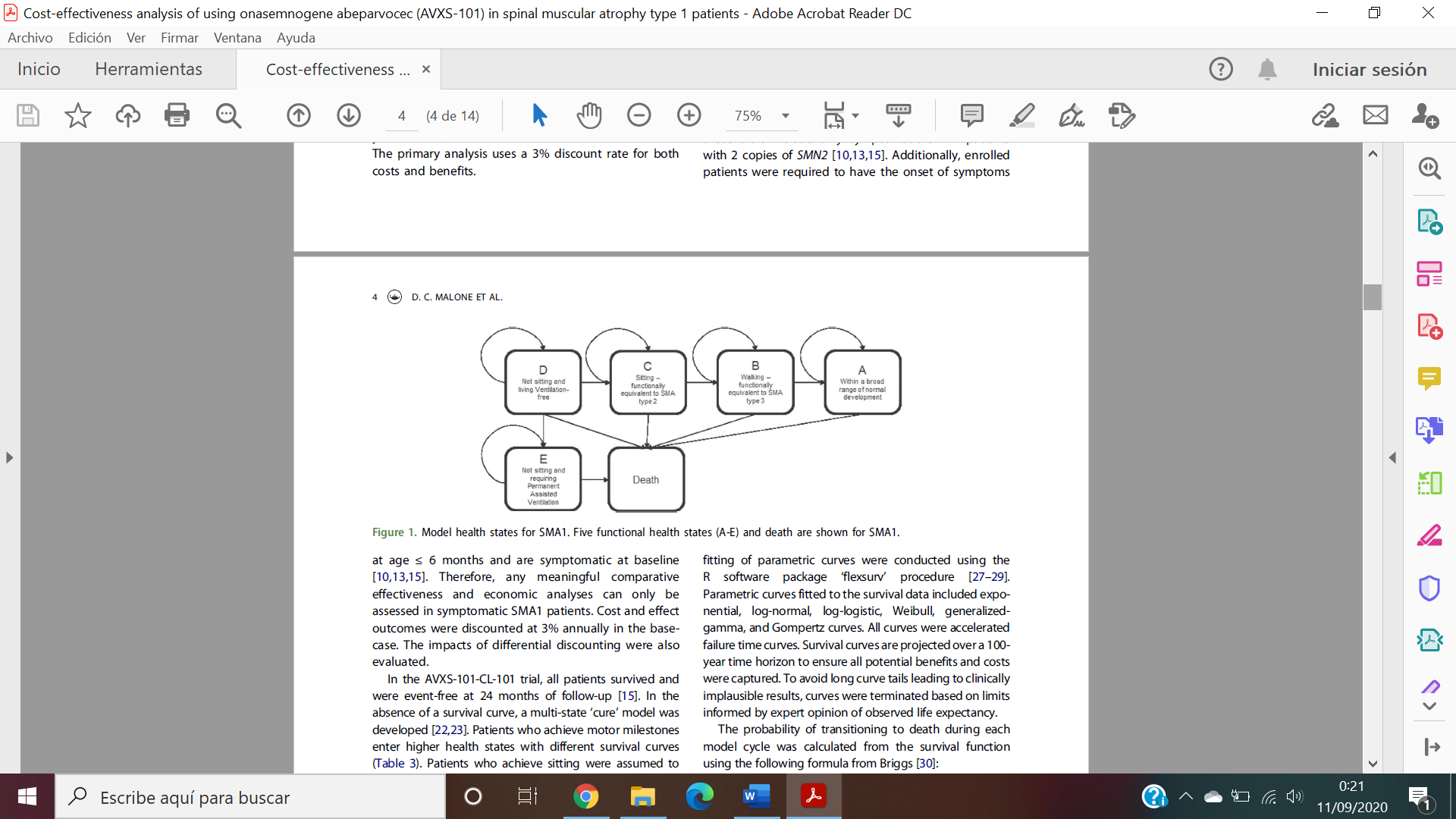
**7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas**

**Malone et al.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.2.b.1 Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada** | | | | | |
| **Referencia:** Malone DC, Dean R, Arjunji R, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogén abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. J Mark Access Health Policy. 2019;7(1):1601484.28 | | | | | |
| **Tipo de estudio:** Coste-utilidad | | | | | |
| **Fuente de datos:** onasemnogén abeparvocec: ensayo START (CL-101). Comparador: nusinersen con ensayo ENDEAR | | | | | |
| **Modelización:** modelo de Markov. | | | | | |
| **Perspectiva:** Pagador aseguradora comercial EEUU | | | | | |
| **Población del escenario base:** Pacientes con AME sintomática tipo 1 | | | | | |
| **Variables principales de resultado:** AVAC y AV | | | | | |
| **Horizonte temporal:** Vitalicio | | | | | |
| **Costes incluidos en el estudio:** Costes de adquisición y preparación del fármaco, premedicación, costes de monitorización de efectos adversos y costes de hospitalización, servicios ambulatorios y urgencias | | | | | |
| **Fuente de costes unitarios:** Bases de datos de costes sanitarios | | | | | |
| **Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** 3% | | | | | |
| **Valores de utilidad considerados:** AVAC | | | | | |
| **Análisis de sensibilidad:** Análisis probabilístico | | | | | |
| **Conflicto de interés:** Varios de los autores son empleados de Avexis y el estudio fue financiado por Avexis | | | | | |
| **COSTES** | **Nusinersen**  **(Comparador)** | **Onasemnogén abeparvovec** | | | |
|  |  | **$2,5 M** | **$3 M** | **$4 M** | **$5 M** |
| Coste total del paciente | $ 6.316.711 | $ 4.214.379 | $ 4.699.816 | $ 5.670.690 | $ 6.641.564 |
| **EFECTOS** | **Nusinersen**  **(Comparador)** | **Onasemnogén abeparvovec** | | | |
| AV | 7,11 años | 19,81 años | | | |
| AVAC | 5,29 AVAC | 15,65 AVAC | | | |
| **RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL** |  | Dominante | Dominante | Dominante | $31.379/AVAC |

La fuente de las que se extraen los datos de eficacia de onasemnogén abeparvocec es un ensayo clínico no comparativo, por lo que tiene el problema de la dificultad para comparar datos procedentes de ensayos no controlado. Sí que se especifica que la selección de los estudios se realizó en base a la similitud entre las poblaciones incluidas en los mismos para minimizar la incertidumbre a la hora de establecer comparaciones. Actualmente ya se dispone de otro ensayo en este tipo de pacientes con una población mayor, aunque también se trata de un estudio no comparativo y con escaso seguimiento hasta ahora (STR1VE-US)

En este estudio de coste-utilidad se utiliza un modelo Markov que simula la experiencia de niños con AME tipo 1 y 2 copias de SMN2, diagnosticados antes de los 6 meses y tratados con onasemnogén abeparvocec ® o nusinersen junto al tratamiento de soporte habitual. El modelo utiliza un horizonte temporal vitalicio para capturar todos los eventos y costes asociados. El marco del modelo se contextualizó con grupos de expertos, ensayos clínicos de nusinersen y otros modelos para trastornos genéticos raros similares. En el modelo se diseñaron 6 estados: A (desarrollo de vida normal), B (hito motor de caminar), C (hito motor de sentarse), D (vivir sin ventilación permanente, pero sin sentarse), E (ventilación asistida permanente) y muerte.El modelo tiene una duración de ciclos de 6 meses, durante los primeros 3 años, y, a partir de ahí, de 12 meses para todos los ciclos.

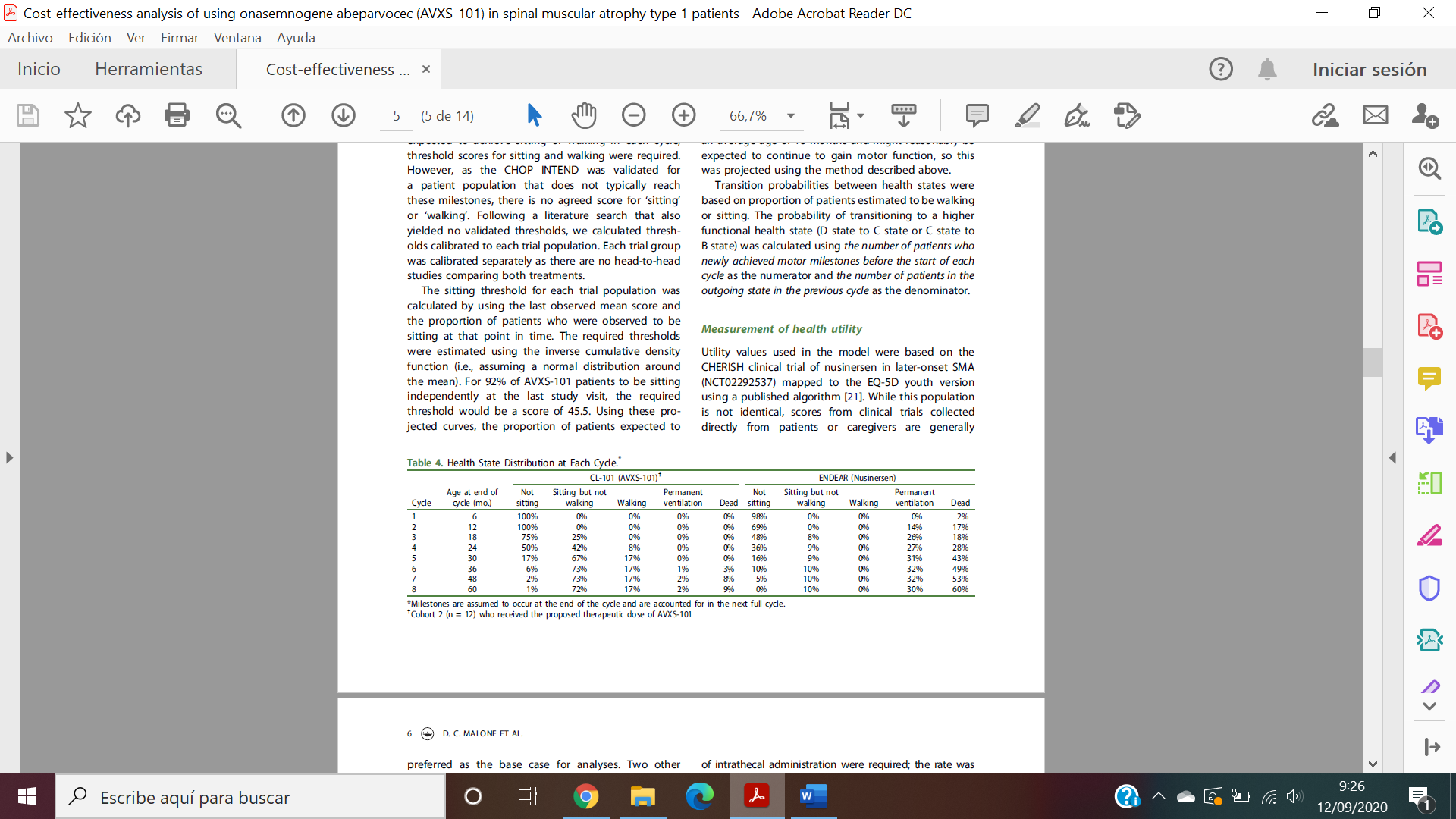


**Figura 2. Estados de salud para AME tipo 1. Malone et al.28**

Durante el desarrollo del modelo se asumen varias premisas:

* Duración del efecto: Se considera que la duración de la dosis única de onasemnogén abeparvocec será para toda la vida mientras que para lograr el mismo efecto con nusinersen será necesario recibir el tratamiento de forma continua.
* Supervivencia: El tratamiento genera hitos motores que se supone prolongarán la supervivencia más allá del tiempo de seguimiento de los estudios y se les asocia curvas de supervivencia superiores. Así, paciente con AME tipo I que logran el hito de sentarse pasarían a tener una supervivencia similar a los pacientes con AME tipo II y los pacientes que logran el hito de caminar se les asume una supervivencia similar a los pacientes con AME tipo III.
* CHOP-INTEND score: Se considera que todo el desarrollo de hitos motores se puede predecir con esta escala de puntuaciones. Los niños sintomáticos que son tratados con alguno de estos fármacos no experimentarán el deterioro natural de la enfermedad e irán alcanzando hitos motores en una proyección logarítmica basada en el ritmo al que se alcanzaban durante el tiempo de estudio de los ensayos.

La distribución de los estados de salud en cada ciclo del modelo fue:



En la imputación de costes, además del coste de adquisición del fármaco, se tuvieron en cuenta, en el caso de onasemnogén abeparvocec, el coste de la administración iv, la premedicación y la monitorización y el test diagnóstico por parte del laboratorio clínico, mientras que para nusinersen, se sumaron los costes de cada visita de administración (administración intratecal, anestesia, uso de imagen guiada y monitorización de efectos de la administración).

Los resultados de este análisis reflejan principalmente la diferencia de supervivencia que estima el modelo para ambos fármacos (la supervivencia del 50% de pacientes es de 35 años para onasemnogén abeparvocec y de 3 años para nusinersen), lo que provoca que onasemnogén abeparvocec, usando el rango de precios de $2,5M a $5M, sea coste-efectivo en todas las situaciones dentro de un umbral de disponibilidad a pagar de $150.000-$500.000/AVAC.

Algunas de las limitaciones de este estudio las marca la propia naturaleza de los ensayos pivotales. En el caso del estudio START, el limitado tamaño muestral, el escaso tiempo de seguimiento y la ausencia del grupo control son las principales debilidades. Esto obliga a que el modelo base casi la totalidad de la supervivencia de los pacientes en extrapolaciones y que apenas tenga en cuenta efectos adversos, ya que apenas han sido capturados en los ensayos.

Otra de las debilidades del estudio, es asumir que la dosis única de onasemnogén abeparvocec será eficaz para toda la vida del paciente sin explorar la posibilidad de que sea necesaria una terapia de rescate.

Otro de los problemas del modelo es adoptar la escala CHOP-INTEND como un marcador validado para el alcance de hitos motores y el paso entre los diferentes estados de salud del modelo, y también poder modelizar estados de salud que no se contemplan con la historia natural de la enfermedad como por ejemplo el tiempo sin ventilación permanente en pacientes que aún no alcancen el hito de sentarse pero vayan a desarrollarlo.

**Evaluación económica del ICER26**

El ICER desarrolla en su informe tres evaluaciones económicas para tres escenarios diferentes:

1) pacientes sintomáticos con AME de inicio infantil (Tipo I)

2) para pacientes sintomáticos con AME de aparición tardía (Tipo II / III);

3) para pacientes presintomáticos con AME, comparando con el mejor tratamiento de soporte desde la perspectiva de la atención médica de EEUU.

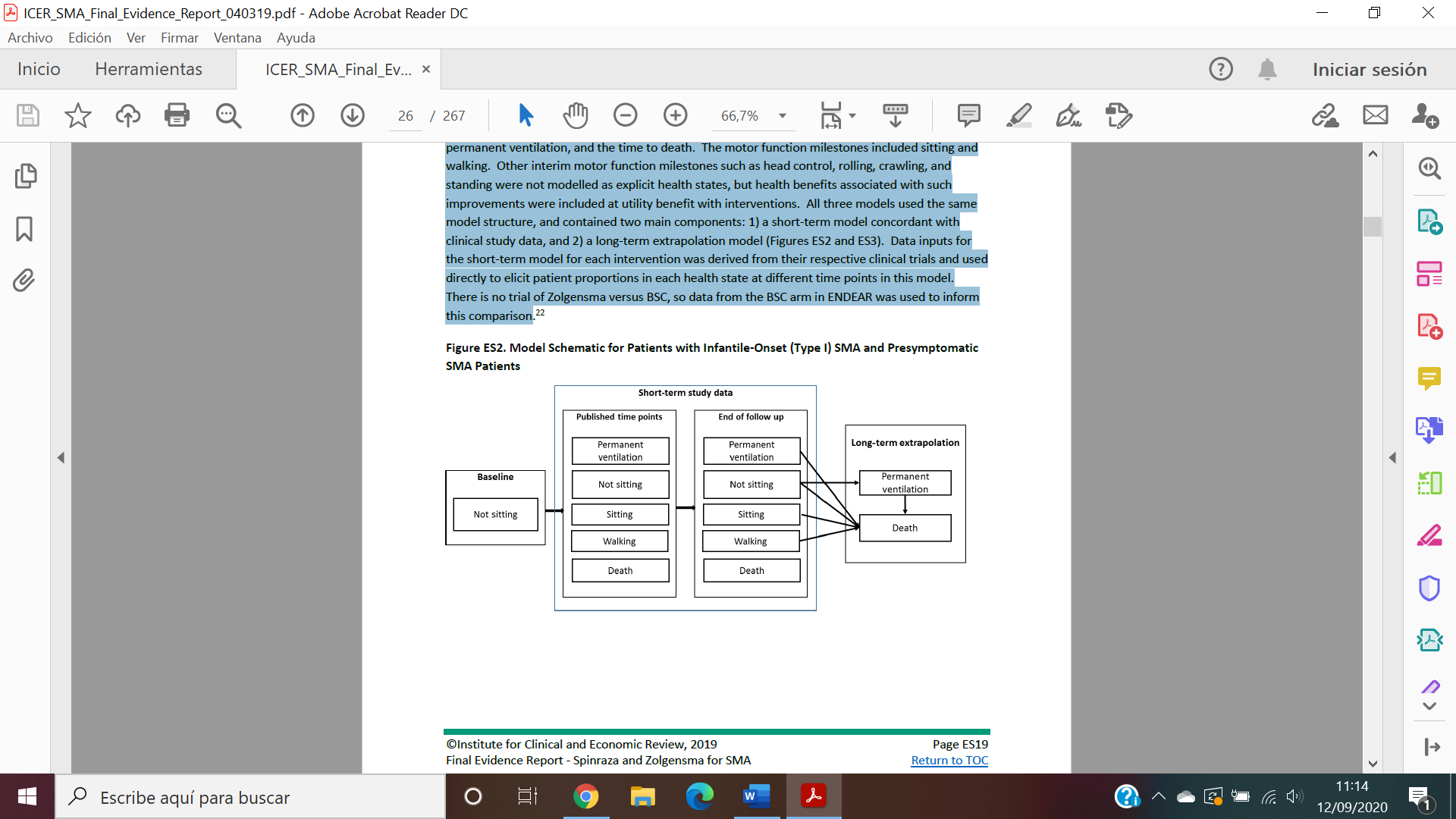
El primer escenario (pacientes sintomáticos con AME tipo I) es el único en el que se valoran las dos opciones (onasemnogén abeparvocec y nusinersen) ya que en el momento de redacción del informe no se habían llevado a cabo estudios en sintomáticos de aparición tardía ni en presintomáicos con onasemnogén abeparvocec.

El modelo se fundamentaba en diferentes estados de salud basados en hitos de función motora alcanzados (sentarse y caminar), necesidad de ventilación permanente y muerte y con una estructura de modelo que contenía dos componentes principales:

1) un modelo a corto plazo concordante con los datos del estudio clínico

2) un modelo de extrapolación a largo plazo, y con ciclos mensuales.

Al no existir un ensayo comparativo de onasemnogén abeparvocec frente al mejor tratamiento de soporte, se utilizaron los datos del brazo de mejor tratamiento de soporte del estudio ENDEAR con nusinersen para hacer esta comparación.

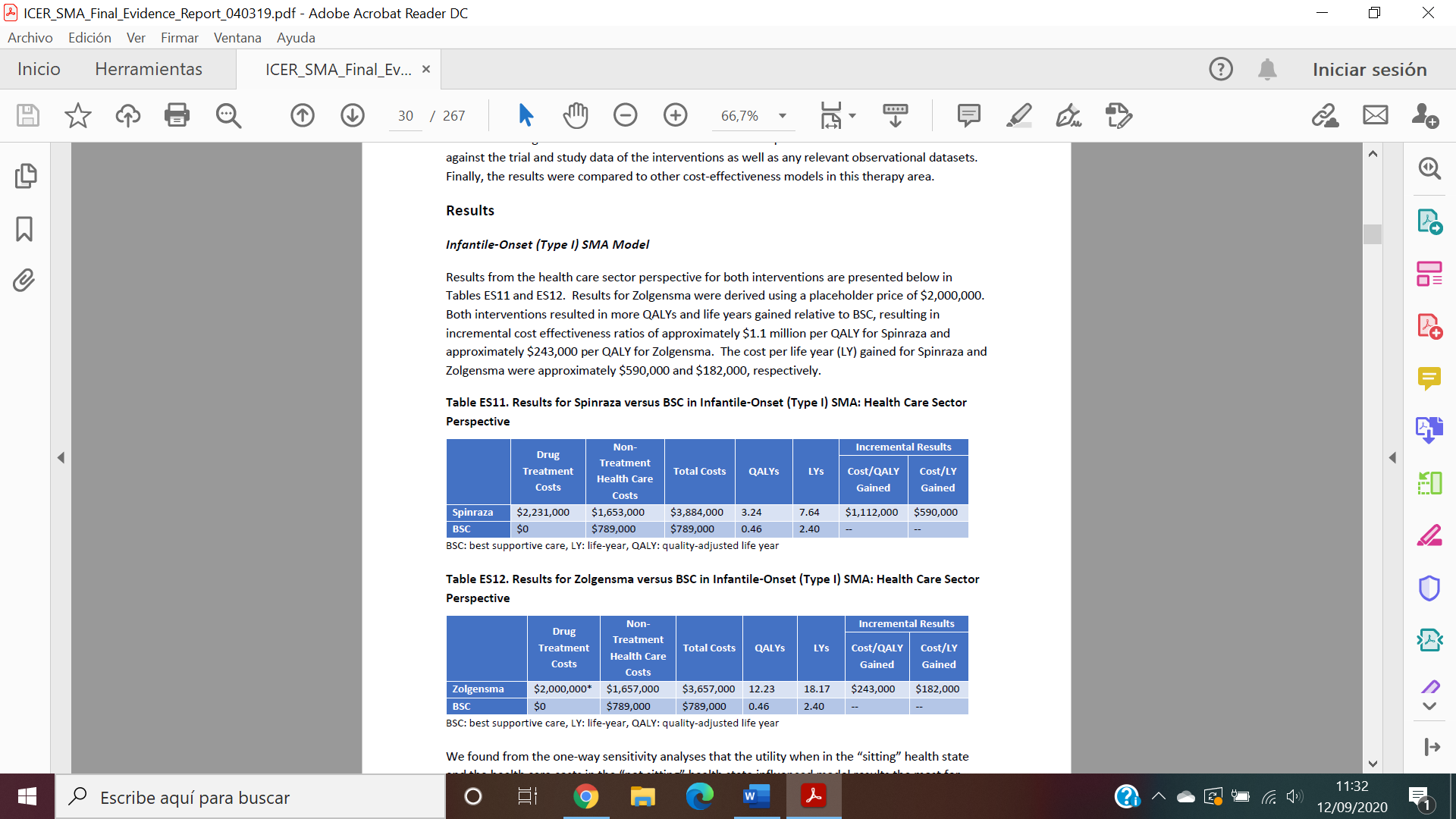


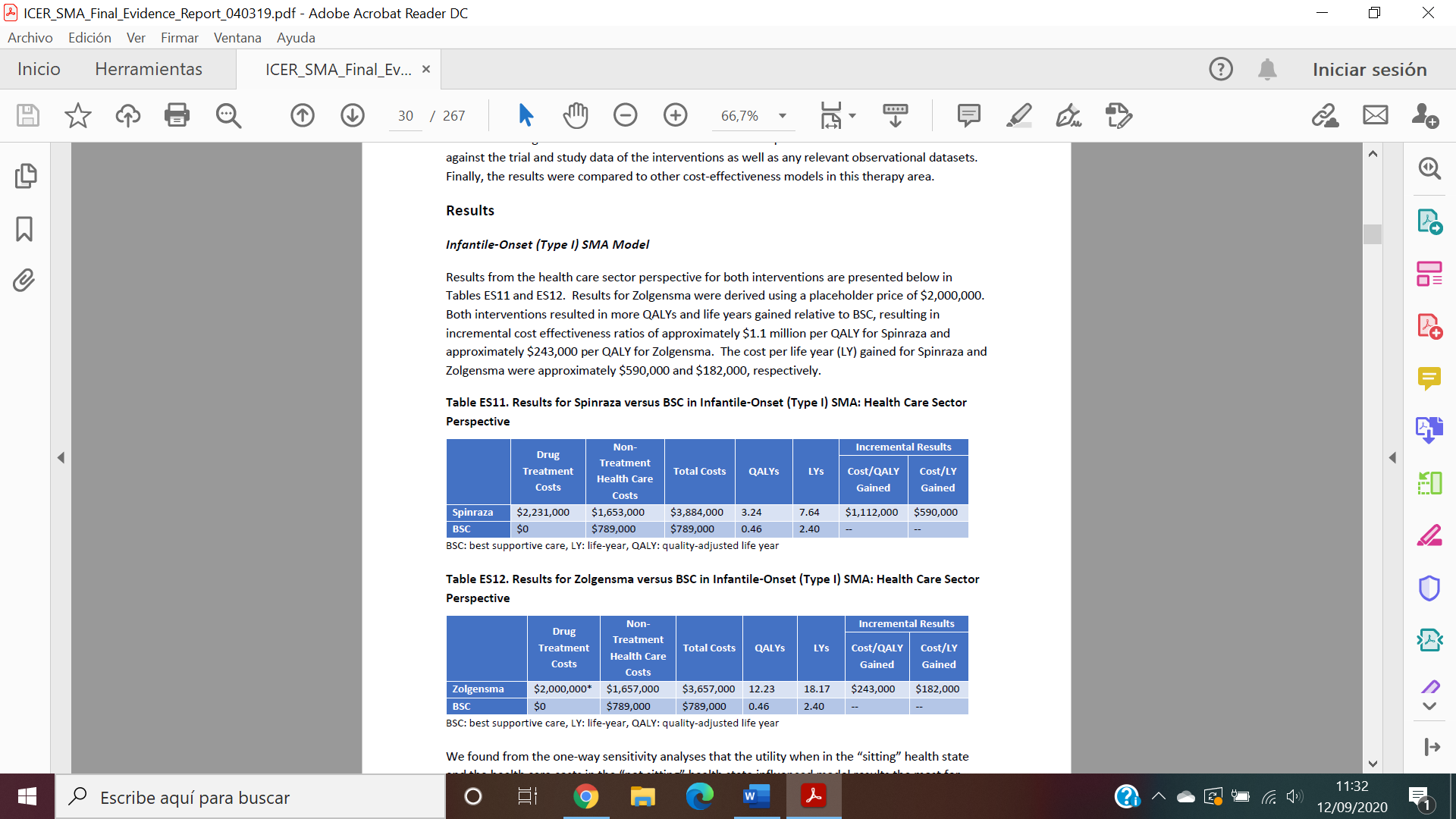
**Figura 3. Modelo según estados de salud**

Las diferentes premisas asumidas en el modelo fueron:

* Utilizar una comparación indirecta no ajustada entre onasemnogén abeparvocec y el mejor tratamiento de soporte
* Aplicar los datos de los ensayos solo en el modelo a corto plazo.
* En el modelo a corto plazo de nusinersen, se asumió que la proporción de pacientes que logran sentarse que no reciben seguimiento y siguen vivos es la misma que la proporción observada en pacientes que logran sentarse y asisten a las visitas de seguimiento.
* El hito de función motora alcanzado al final del seguimiento se mantiene hasta la muerte.
* Solo los pacientes en el estado de salud "no sentado" podían pasar al estado de "ventilación permanente".
* Los pacientes en el estado de salud "no sentado" al final del modelo a corto plazo tuvieron la misma supervivencia que aquellos con "ventilación permanente".
* Se aplica una regla de interrupción del tratamiento a los 24 meses para los pacientes en tratamiento con nusinersen que no lograron los hitos de función motora con el tratamiento.
* Se considera que no ocurren muertes en el grupo de onasemnogén abeparvocec, debido a los resultados del ensayo clínico, lo cual genera la mayor limitación e incertidumbre de todo el análisis.

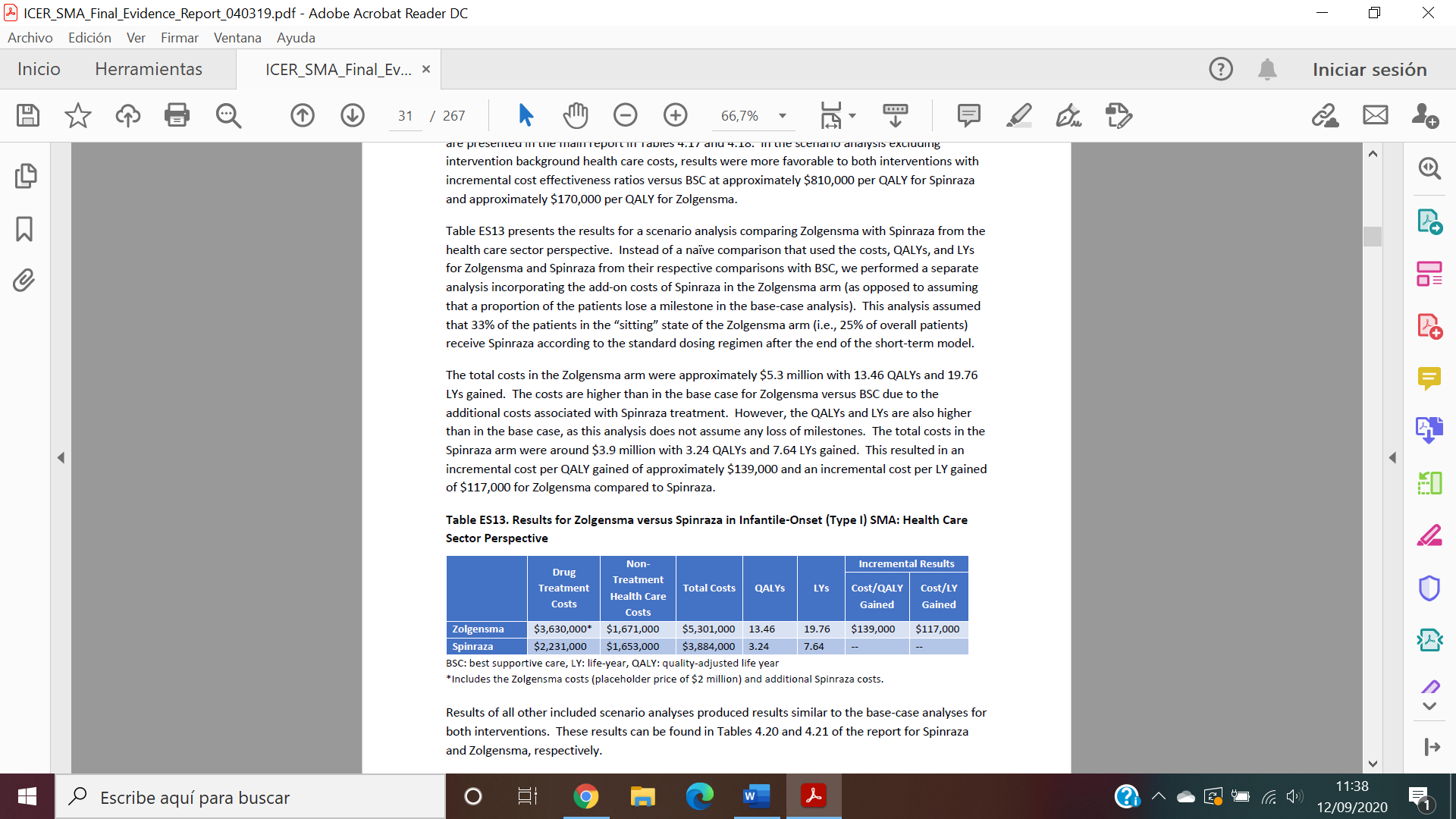
Ambas intervenciones resultaron en más AVAC y años de vida ganados **en relación con el mejor tratamiento de soporte**, lo que resultó en índices de coste-utilidad incrementales de aproximadamente **$1,1 millones por AVAC para nusinersen** y **aproximadamente $243.000 por AVAC para onasemnogén abeparvocec**(usando como precio de adquisición de onasemnogén abeparvocecun valor de $2.000.000). El coste por año de vida ganado para nusinersen y onasemnogén abeparvocec fue de aproximadamente $590.000 y $182.000, respectivamente.





A partir de los análisis de sensibilidad unidireccionales, encontramos que la utilidad en el estado de salud "sentado" y los costes de atención médica en el modelo de estado de salud "no sentado" fueron los factores que más afectaron al modelo. Los análisis probabilísticos mostraron que para nusinersen, ninguna de las simulaciones produjo resultados incrementales que fueran coste-efectivas hasta un umbral de $500.000 por AVAC. Para onasemnogén abeparvocec todas las simulaciones produjeron resultados que fueron coste-efectivas desde un umbral de $ 300.000 por AVAC.

En la siguiente tabla (Tabla ES13), se muestra **una comparación de onasemnogén abeparvocec con nusineren** en la que se incorporan los costes adicionales de nusinersen en el brazo de onasemnogén abeparvocec asumiendo que el 33% de los pacientes en el estado "sentado" del brazo de onasemnogén abeparvocec (es decir, el 25% de los pacientes en general) reciben nusinersen después del final del modelo a corto plazo.



**Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios:**

* Validez Interna: El principal problema de estos estudios radica en que realizan comparaciones con estudios de un único brazo y también por el escaso tiempo de seguimiento de los estudios que obliga a que el modelo base casi la totalidad de hitos motores y de supervivencia de los pacientes en extrapolaciones, lo que influye enormemente en una evaluación coste-utilidad del fármaco en el horizonte temporal de la vida. En esta línea, el ICER ya indica que la extrapolación de los datos de supervivencia en el brazo de onasemnogén abeparvocec aportaba una gran incertidumbre. La consideración de efectos adversos es escasa en los estudios. En ambas evaluaciones económicas solo se valoran los resultados en salud del primer ensayo clínico realizado con onasemnogén abeparvocec, que incluyó únicamente a 12 pacientes (START). Posteriormente se ha realizado otro ensayo (STR1VE-US) y se han publicado resultados a más largo plazo del estudio START.
* Validez externa: los principales aspectos que podrían comprometer la aplicabilidad de los resultados a nuestro medio son: los costes unitarios considerados para los medicamentos, los valores de utilidad asignados a los diferentes estados de salud del modelo (obtenidos en población diferente a la española), el umbral de disponibilidad a pagar considerado (que es diferente al considerado en el sistema nacional de salud) y la perspectiva del modelo.

## 7.3 Evaluación económica de elaboración propia

**7.3.0 Consideraciones generales y selección del tipo de evaluación económica**

Al disponer únicamente de ensayos clínicos con un solo brazo, en el caso de onasemnogén abeparvocec, resulta imposible realizar una evaluación económica completa.

**7.3.1. Análisis de minimización de costes. Estudios propios**

No procede

**7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios**

Ver el siguiente apartado

**7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios**

Con todas las limitaciones, que esto supone, y asumiendo los resultados de AV y AVAC del ICER, podemos hacer una aproximación del coste-efectividad y coste utilidad incremental de onasemnogén abeparvocec frente a nusinersen en pacientes **sintomáticos con** **AME tipo 1** utilizando los costes disponibles en España para nusinersen (aplicando un descuento del 15%) y el coste actual de onasemnogén abeparvocec en EEUU. Para ello, hemos utilizado un horizonte temporal de 8 años (aproximadamente los años de vida esperados con nusinersen) para calcular el coste de las dosis de nusinersen y no hemos tenido en cuenta ningún otro coste que no sea el de adquisición. Tampoco se ha considerado si algunos de los pacientes que reciben onasemnogén abeparvocec también reciben nusinersen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Onasemnogén abeparvovec** | **Nusinersen**  **(15% de descuento)** |
| **Precio unitario** | 1.785.000 €\* | 61.900 € |
| Coste Año de carga\*\* | 1.785.000 € | 371.400 € |
| Coste años de mantenimiento | Dosis única | 185.700 € |
| **Coste global del tratamiento\*\*** | **1.785.000 €** | **1.671.300 € (8 años)** |
| \*Precios de Zolgensma® en E.E.U.U ($2.100.000. Conversión de $ a € (08/09/2020): 1$ = 0,85€)  \*\*Horizonte temporal de 8 años | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.3.1. Análisis de coste-utilidad y coste-efectividad frente a nusinersen (15% de descuento)** | | | | | | |
| **Referencia** | **VARIABLE**  **evaluada** | **Eficacia de Zolgensma** | **Eficacia de Spinraza** | **Diferencia de eficacia** | **Coste incremental** | **CEI** |
| ICER | AVAC | 12,23 | 3,24 | 8,99 AVAC | 113.700 € | 12.647 €/AVAC |
| AV | 18,17 | 7,64 | 10,53 AV | 10.798 €/AV |

Interpretación: Según los resultados de AV y AVAC del estudio farmacoeconómico publicado por el ICER y el coste del tratamiento, el coste por AVAC sería de 12.647 € y el coste por AV 10.798€.

Interpretación: Según los datos del informe del ICER sobre los AVAC obtenidos con los tratamientos onasemnogén abeparvocec y nusinersen y la diferencia de costes entre ellos, si se tratara a los pacientes con onasemnogén abeparvocec en lugar de con nusinersen, cada AVAC adicional que ganaran los pacientes costará 12.647 € y cada año de vida adicional ganado 10.798€.

También utilizando los datos de AV y AVAC de la evaluación realizada en el informe del ICER y utilizando el coste actual de onasemnogén abeparvocec en EEUU y sin considerar todos los costes asociados, el RCEI que resultaría de la comparación entre onasemnogén abeparvocec y la mejor terapia de soporte sería el que se muestra en la tabla 7.3.3.2.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.3.2. Análisis de coste-utilidad y coste-efectividad frente a la mejor terapia de soporte** | | | | | | |
| **Referencia** | **VARIABLE**  **evaluada** | **Eficacia de Zolgensma** | **Eficacia de comparador** | **Diferencia de eficacia** | **Coste incremental** | **RCEI** |
| ICER | AVAC | 12,23 | 0,46 | 11,77 AVAC | 1.785.000 € | 151.656 €/AVAC |
| AV | 18,17 | 2,4 | 15,77 AV | 113.189 €/AV |

## 7.3.4. Análisis de sensibilidad

Uno de los principales puntos de incertidumbre en el análisis económico de este fármaco es el **horizonte temporal** de su uso. Debido al escaso tiempo de seguimiento de los ensayos clínicos, se desconoce si la dosis única será permanente para toda la vida del paciente o si, por el contrario, aquellos pacientes tratados con onasemnogén abeparvocec necesitarán **rescate** con nusinersen pasado un determinado tiempo. Por otro lado, debido a la corta duración de los ensayos, también existe una gran incertidumbre en cuanto a los **efectos a largo plazo** y, además, al ser ensayos no comparativos, se añade aún más incertidumbre a las estimaciones de AV y AVAC ganados con el tratamiento.

También hay que tener en cuenta que, actualmente hay un **techo de gasto en España** para nusinersen. Dependiendo de si se ha alcanzado este techo y de si se renueva o se modifica en el futuro, los costes de nusinersen podrían variar, y por tanto el coste incremental de onasemnogén abeparvocec.

Otro aspecto que no se ha tenido en cuenta es el de los **costes de administración**, que en el caso de nusinersen son muy elevados debido a la administración tan compleja y el seguimiento continuo que requiere el tratamiento.

Por otra parte, tanto los **costes directos sanitarios,** como los **no sanitarios**, son muy elevados, por lo que idealmente deberían ser valorados al analizar el coste del tratamiento.

En la tabla 7.3.4.1 se muestra el RCEI con diferentes escenarios a los que faltaría añadir otros como la incertidumbre en la estimación de los AV o AVAC ganados.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.4.1. RCEI según diferentes escenarios** | | | | | |
| **Escenario** | **Eficacia de Zolgensma** | **Eficacia de Comparador** | **Coste**  **Zolgensma** | **Coste comparador** | **RCEI** |
| **Frente a Nusinersen** | | | | | |
| Caso base1 | 12,23 AVAC | 3,24 AVAC | 1.785.000 € | 1.671.300 € | 12.647 €/AVAC |
| 18,17 AV | 7,64 AV | 10.798 €/AV |
| Si un 33% de los tratados con Zolgensma reciben Nusinersen2 | 12,23 AVAC | 3,24 AVAC | 2.336.529 € | 1.671.300 € | 73.996 €/AVAC |
| 18,17 AV | 7,64 AV | 63.175 €/AV |
| Si un 16% de los tratados con Zolgensma reciben Nusinersen | 12,23 AVAC | 3,24 AVAC | 2.052.408 € | 1.671.300 € | 42.392 €/AVAC |
| 18,17 AV | 7,64 AV | 36.192 €/AV |
| Incluyendo costes directos diferentes de los medicamentos3 | 12,23 AVAC | 3,24 AVAC | 3.205.350 € | 3.076.350 € | 14.349 €/AVAC |
| 18,17 AV | 7,64 AV | 12.250 €/AV |
| Si un 33% de los tratados con Zolgensma reciben Nusinersen2 + Incluyendo costes directos diferentes de los medicamentos3 | 12,23 AVAC | 3,24 AVAC | 3.756.879 € | 3.076.350 € | 75.698 €/AVAC |
| 18,17 AV | 7,64 AV | 64.627 €/AV |
| Si un 16% de los tratados con Zolgensma reciben Nusinersen+ Incluyendo costes directos diferentes de los medicamentos | 12,23 AVAC | 3,24 AVAC | 3.472.758 € | 3.076.350 € | 44.094 €/AVAC |
| 18,17 AV | 7,64 AV | 37.646€/AV |
| Si un 33% de los tratados con Zolgensma reciben Nusinersen2 + Incluyendo costes directos diferentes de los medicamentos3, suponiendo que estos costes son un 20% menores que en EEUU | 12,23 AVAC | 3,24 AVAC | 3.472.809 € | 2.795.340 € | 75.358 €/AVAC |
| 18,17 AV | 7,64 AV | 64.337 €/AV |
| Si un 16% de los tratados con Zolgensma reciben Nusinersen+ Incluyendo costes directos diferentes de los medicamentos, suponiendo que estos costes son un 20% menores que en EEUU | 12,23 AVAC | 3,24 AVAC | 3.188.688 € | 2.795.340 € | 43.754 €/AVAC |
| 18,17 AV | 7,64 AV | 37.355 €/AV |
| **Escenario** | **Eficacia de Zolgensma** | **Eficacia de Comparador** | **Coste**  **Zolgensma** | **Coste comparador** | **RCEI** |
| **Frente a mejor terapia de soporte** | | | | | |
| Caso base1 | 12,23 AVAC | 0,46 AVAC | 1.785.000 € | 0 € | 151.656 €/AVAC |
| 18,17 AV | 2,4 AV | 113.189 €/AV |
| Si un 33% de los tratados con Zolgensma reciben Nusinersen2 | 12,23 AVAC | 0,46 AVAC | 2.336.529 € | 0 € | 198.516 €/AVAC |
| 18,17 AV | 2,4 AV | 148.163 €/AV |
| Si un 16% de los tratados con Zolgensma reciben Nusinersen | 12,23 AVAC | 0,46 AVAC | 2.052.408 € | 0 € | 174.376 €/AVAC |
| 18,17 AV | 2,4 AV | 130.146 €/AV |
| Incluyendo costes directos diferentes de los medicamentos3 | 12,23 AVAC | 0,46 AVAC | 3.205.350 € | 670.650 € | 215.352 €/AVAC |
| 18,17 AV | 2,4 AV | 160.729 €/AV |
| Si un 33% de los tratados con Zolgensma reciben Nusinersen2 + Incluyendo costes directos diferentes de los medicamentos3 | 12,23 AVAC | 0,46 AVAC | 3.756.879 € | 670.650 € | 262.211 €/AVAC |
| 18,17 AV | 2,4 AV | 195.702 €/AV |
| Si un 16% de los tratados con Zolgensma reciben Nusinersen+ Incluyendo costes directos diferentes de los medicamentos | 12,23 AVAC | 0,46 AVAC | 3.472.758 € | 670.650 € | 238.072 €/AVAC |
| 18,17 AV | 2,4 AV | 177.685 €/AVAC |
| Si un 33% de los tratados con Zolgensma reciben Nusinersen2 + Incluyendo costes directos diferentes de los medicamentos3, suponiendo que estos costes son un 20% menores que en EEUU | 12,23 AVAC | 0,46 AVAC | 3.472.879 € | 536.520 € | 249.478 €/AVAC |
| 18,17 AV | 2,4 AV | 186.199 €/AV |
| Si un 16% de los tratados con Zolgensma reciben Nusinersen+ Incluyendo costes directos diferentes de los medicamentos, suponiendo que estos costes son un 20% menores que en EEUU | 12,23 AVAC | 0,46 AVAC | 3.188.688 € | 536.520 € | 225.332 €/AVAC |
| 18,17 AV | 2,4 AV | 168.178 €/AV |

1 AV y AVAC obtenidos de ICER y costes exclusivamente de los medicamentos

2 Si el 33% de los pacientes que han recibido onasemnogén abeparvocec reciben nusinersen como se estima en la valuación económica del ICER, de la cual hemos extraído los resultados de AV y AVAC, el coste de los pacientes que reciben onasemnogén abeparvocec sería de 1.785.000 + 0,33 x1.671.300= 2.336.529 €

3 Costes diferentes de los medicamentos obtenidos de la evaluación económica del ICER, 1.671.000$ (1.420.350€) para onasemnogén abeparvocec, 1.653.000$ (1.405.050€) para nusinersen y 789.000$ (670.650€) para la mejor terapia de soporte. Estos costes de nusinersen no se han considerado en el 33% de los pacientes que recibiendo onasemnogén abeparvocec también reciben nusinersen, cuando se ha valorado este escenario.

**7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud**

**7.4.1. Estimación de la población diana**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 7.4.1.1. Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada.** | |
| **Fármaco e indicación:** Onasemnogén abeparvovec en AME | |
| **Escenario**: **AME tipo I** | |
| **Ámbito y horizonte temporal**: Ámbito estatal (España). Anual | |
| **Estimación:** Se extraen los datos de la población de referencia (recién nacidos vivos en 2019) INE (1), realizándose una estimación con la incidencia de la enfermedad (2) | |
| **Ámbito** | España |
| **0. Población de referencia recién nacidos vivos en España en 2019** | 359.770 |
| **A.** Incidencia AME: 1/10.000 nacidos vivos | 36 |
| **B.** Pacientes con AME tipo I o infantil (50%-60%) | 18-22 |
| **C.** **POBLACION DIANA** | **18-22** |
| **Referencias:**  (1) INE Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=ultiDatos&idp=1254735573002>  (2) Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. 2018 | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 7.4.1.2. Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada.** | |
| **Fármaco e indicación:** Onasemnogén abeparvovec en AME | |
| **Escenario**: **AME (presintomáticos) con hasta 3 copias del gen SMN2** | |
| **Ámbito y horizonte temporal**: Ámbito estatal (España). Anual | |
| **Estimación:** Se extraen los datos de la población de referencia (recién nacidos vivos en 2019) INE (1), realizándose una estimación con la incidencia de la enfermedad (2) | |
| **Ámbito** | España |
| **0. Población de referencia recién nacidos vivos en España en 2019** | 359.770 |
| **A.** Incidencia AME: 1/10.000 nacidos vivos | 36 |
| **B.** Pacientes con AME tipo II (30%): 2-3 copias SMN2 | 11 |
| **C.** Pacientes con AME tipo III (10%-20%): la mitad aproximadamente con 3 copias de SMN2 | 3 |
| **D.** **POBLACION DIANA** | **14** |
| **Referencias:**  (1) INE Disponible en <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=ultiDatos&idp=1254735573002>  (2) Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. 2018 | |

La población diana anual de candidatos a tratamiento con onasemnogén abeparvovec, en pacientes con AME tipo I, se estima que es de **18-22 pacientes** en el ámbito estatal.

Si también se trataran a todos los pacientes presintomáticos con AME y hasta tres copias de SMN2 habría que añadir **otros 14 pacientes** más anuales.

**7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario**

No se han encontrado estudios de impacto presupuestario para onasemnogén abeparvovec.

**7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel estatal**

Al no disponer de un ensayo clínico comparativo no se ha podido establecer ninguna ratio de coste eficacia incremental (RCEI), por lo que se presentan los datos de respuesta al tratamiento del ensayo clínico pivotal y se calculan los pacientes que presentarán supervivencia libre de eventos al año.

**Análisis basal**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.1.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud estatales anuales en el caso de variables de eficacia binarias.** | | | | | |
| **Medicamento e indicación:** Onasemnogén abeparvovec en **AME tipo I** | | | | | |
| **Variable evaluada y comparador:** Supervivencia libre de eventos. No existe comparador (ensayo no controlado) | | | | | |
| **Escenario y ámbito:** Ámbito estatal (España) | | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste por paciente | % de supervivencia libre de eventos\* | Impacto económico anual | Pacientes con supervivencia libre de eventos\* | |
| Valor | Valor | |
| 18-22 | 1.785.000 € | 90,9% | 32.130.000 €  39.270.000 € | 16-20 pac/año |
| \*Se utilizan los valores del ensayo STR1VE a los 14 meses. | | | | | |

Se estima que durante un año serían tratados entre 18 y 22 pacientes con AME tipo I con el fármaco. El coste para el Sistema Nacional de Salud, suponiendo que actualmente no se estuvieran tratando estos pacientes con ningún otro fármaco, se situaría entre 32.130.000 € y 39.270.000 €. El beneficio global que se obtendría estaría entre 16 y 20 pacientes con supervivencia libre de eventos (ni muerte ni ventilación permanente) a los 14 meses de edad.

Si suponemos que estos pacientes se tratarían igualmente con nusinersen, en lugar de con onasemnogén abeparvovec, el impacto presupuestario del primer año estaría entre 25,44 y 31,1 millones de euros, al descontar el coste de nusinersen (6 dosis el primer año).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.1.2. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud estatales anuales en el caso de variables de eficacia continuas.** | | | | | |
| **Medicamento e indicación:** Onasemnogén abeparvovec en **AME tipo I** | | | | | |
| **Variable evaluada y comparador:** AVAC, nusinersen (con 15% de descuento) | | | | | |
| **Escenario y ámbito:** Ámbito estatal (España) | | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente  (8 años) | AVAC ganados | Impacto económico anual | AVAC ganados | |
| Valor | Valor | |
| 18-22 | 113.700 € | 8,99 | 2.046.600 €  2.501.400 € | 161,82 – 197,78 |
| \*Se utilizan los valores de la evaluación económica del ICER | | | | | |

Se estima que durante un año serían tratados entre 18 y 22 pacientes con AME tipo I con el fármaco. El coste para el Sistema Nacional de Salud, de estos pacientes durante los próximos 8 años, se situaría entre 2.046.600 € y 2.501.400 €. El beneficio global que se obtendría estaría entre 161,82 y 197,78 AVAC ganados.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.1.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud estatales anuales en el caso de variables de eficacia binarias.** | | | | | |
| **Medicamento e indicación:** Onasemnogén abeparvovec en pacientes presintomáticos con **AME y hasta 3 copias del gen SMN2** | | | | | |
| **Variable evaluada y comparador:** Supervivencia libre de eventos. No existe comparador (ensayo no controlado) | | | | | |
| **Escenario y ámbito:** Ámbito estatal (España) | | | | | |
| Nº anual de pacientes | Coste por paciente | % de supervivencia libre de eventos\* | Impacto económico anual | Pacientes con supervivencia libre de eventos\* | |
| Valor | Valor | |
| 14 | 1.785.000 € | 100% | 24.990.000 € | 14 pac/año |
| \*Se utilizan los valores del ensayo SPR1NT a los 8,74 meses de seguimiento | | | | | |

Se estima que durante un año serían tratados entre 14 pacientes presintomáticos con AME y hasta tres copias del gen SMN2 con el fármaco. El coste para el Sistema Nacional de Salud, suponiendo que actualmente no se estuvieran tratando estos pacientes con ningún otro fármaco, sería de 24.990.000 €. El beneficio global que lo obtendrían los 14 pacientes, que mantendrían la supervivencia libre de eventos (ni muerte ni ventilación permanente) a los 8,74 meses tras la administración del fármaco. Al no tener estudios comparativos, desconocemos el beneficio incremental que se obtendría frente al tratamiento con nusinersen. En esta comparación, el impacto presupuestario sería de 19,79 millones de euros para este grupo de pacientes el primer año, aunque es de esperar un menor impacto a largo plazo al no utilizarse nusinersen en estos pacientes.

**Análisis de sensibilidad**

Actualmente, onasemnogén abeparvovec no tiene precio en España. Se han realizado los cálculos utilizando el coste en EEUU con el cambio de $ a €. La comparación con nusinersen es complicada, debido a que en un caso la dosis administrada es única y en otro el tratamiento es indefinido. Por lo tanto, para el cálculo del coste del tratamiento completo debemos aplicar un horizonte temporal que sería la media de años en los que se administra nusinersen. Aunque este dato no lo tenemos, según el informe del ICER, los años de vida asignados a los pacientes con AME tipo I que reciben nusinersen son 7,64. Por lo tanto, asumimos que los pacientes recibirán nusinersen entre 7 y 8 años. Realizamos análisis de sensibilidad aplicando un coste de onasemnogén abeparvovec similar al de nusinersen en este periodo de tiempo.

Por otro lado, actualmente nusinersen está sujeto a un techo de gasto. Realizamos, por tanto, análisis de sensibilidad suponiendo que el coste real del tratamiento sea un 10% menor.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.1.4. Análisis de sensibilidad. TABLA DE VARIABILIDAD DE COSTES.**  Estimación del coste incremental por paciente en función de costes del tratamiento diversos. | | | | | |
| Tipo de coste | Coste adquisición medicamento en estudio  (unidad) | Coste adquisición medicamento comparador (unidad)\* | Coste del tratamiento con el medicamento en estudio | Coste del tratamiento con el comparador | Coste incremental por paciente |
| Coste a precio EEUU | 1.785.000 € | 61.900 € | 1.785.000 € | 1.671.300 €  (8 años) | 113.700 € |
| Coste a precio de nusinersen durante 8 años | 1.671.300 € | 61.900 € | 1.671.300 € | 1.671.300 €  (8 años) | 0 € |
| Coste a precio de nusinersen durante 7 años | 1.485.600 € | 61.900 € | 1.485.600 € | 1.485.600 €  (7 años) | 0 € |
| Coste a precio de nusinersen durante 8 años con un 10% de descuento | 1.654.587 € | 55.710 € | 1.654.587 € | 1.654.587 €  (8 años) | 0 € |
| Coste a precio de nusinersen durante 7 años con un 10% de descuento | 1.470.744 € | 55.710 € | 1.470.744 € | 1.470.744 €  (7 años) | 0 € |
| \*se aplica un 15% de descuento para nusinersen (+un 10% más en los dos últimos supuestos) | | | | | |

Este tipo de tratamientos son candidatos participar en programas de pago por resultados. En el caso de los pacientes con AME tipo I, la eficacia a los 14 meses en cuanto a supervivencia libre de eventos es alta (90,9%). Se realiza análisis de sensibilidad suponiendo que solo se pagaran los tratamientos con eficacia a los 14 meses de edad.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.1.5. Análisis de sensibilidad.**  **TABLA AUXILIAR DE VARIABILIDAD DEL IMPACTO POBLACIONAL EN SALUD**  Estimación de diferentes nº de pacientes candidatos a tratamiento y de distintas eficacias diferenciales. | | | | | |
| **Descripción del supuesto** | **Población Diana** | | **Impacto presupuestario** | | **Diferencia de presupuesto** |
| **Original** | **Nueva** | **Original** | **Nuevo** |
| Si solo se financiaran los tratamientos que logren resultados de salud (supervivencia libre de eventos) a los 14 meses de edad en AME tipo I | 18-22 | 16-20 | 32.130.000 €  39.270.000 € | **28.560.000 €**  **35.700.000 €** | -3.570.000 €  -3.570.000 € |

**7.4.4 Estimaciones de coste de fabricación y de investigación del medicamento**

**a) Búsqueda de información**

Debido a que no se dispone del dosier aportado por el laboratorio farmacéutico que solicita asignación de precio y financiación, ya que no es de acceso público (es confidencial) se ha realizado una búsqueda de información en artículos científicos y en prensa nacional e internacional y otras publicaciones de organizaciones. Al tratarse algunas de ellas de fuentes no oficiales o sin revisión por pares, la información se debe interpretar con cautela, pero sirve para tener una idea aproximada de la magnitud de los costes.

**b) Costes de producción**

**Tratamiento:** Dosis única de onasemnogén abeparvovec a dosis nominal de 1,1 x 1014 vg/kg. No se ha encontrado información relativa al coste de producción.

El proceso de producción precisa aproximadamente 30 días de principio a fin. Los vectores utilizados para fabricar Zolgensma® se producen en líneas celulares adherentes que requieren tecnologías y sistemas especializados. Se usa la triple transfección de las células HEK293 para producir los vectores del virus adeno-asociado y procesos posteriores de captura y filtración para lograr el perfil de impurezas deseado y la proporción de cápside llena / vacía [[33]](#endnote-29).

Se basa en la tecnología NAV patentada de ***Regenxbio*** y su vector de virus adenoasociado AAV9. *Regenxbio* otorgó a ***AveXis*** una licencia comercial mundial exclusiva, con derechos de sublicencia, para el vector NAV AAV9 para la AME mediante terapia génica *in vivo* [[34]](#endnote-30). En febrero de 2020 tenía capacidad para producir entre 700 y 800 dosis al año en su planta de fabricación en Libertyville, Illinois, suficiente para cubrir a los recién nacidos en los EE.UU. Se tenía previsto abrir nuevas instalaciones en Durham, Carolina del Norte. ***Novartis*** también ha invertido más de 200 millones $ para la construcción en Durham de un centro, que prevé emplear a unas 400 personas para fin de año. La instalación se utilizará tanto para la fabricación comercial de Zolgensma® como para respaldar la producción clínica de otras terapias génicas que *Novartis* está desarrollando. También espera obtener las autorizaciones para la fabricación de Zolgensma® en unas instalaciones en Longmont, Colorado, compradas en 2019.[[35]](#endnote-31)

**c) Costes de investigación**

**Coste Investigación básica e inicial.**

La investigación inicial costó a entre **12 y 15 millones de €.** Se llevó a cabo en ***Généthon*** un laboratorio francés sin ánimo de lucro. Généthon fue fundado y financiado por la Asociación Francesa de Miopatías (AFM-Théléthon que, a su vez, se financia con donaciones de miles de personas, por entidades y con ayudas públicas: Inserm, CNRS, Unión Europea…). Es una organización de I + D sin fines de lucro dedicada al desarrollo de bioterapias para enfermedades genéticas huérfanas, desde la investigación hasta la validación clínica. Genethon está especializada en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos de terapia génica y tiene múltiples programas en curso en la etapa clínica, preclínica y de investigación para enfermedades neuromusculares, sanguíneas, del sistema inmunológico y hepáticas. Los derechos de propiedad intelectual de Zolgensma® fueron autorizados por la Universidad de Pensilvania, Nationwide Children's Hospital (NCH) y Genethon. Varias organizaciones benéficas estadounidenses, como Sophia's Cure, Cure SMA y Miracle for Madison, también recaudaron millones de dólares para avanzar en la investigación. El papel de las organizaciones benéficas en la financiación de la investigación relacionada con la AME en general y con Zolgensma® en particular ha sido importante. [[36]](#endnote-32),**[[37]](#endnote-33),****[[38]](#endnote-34),[[39]](#endnote-35)**

***AveXis*,** compró los derechos de la patente a*Généthon*por **13,3 millones de €** (más entre el 3,75% y el 5% de royalties)[[40]](#endnote-36). Un mes más tarde *Novartis*compró *AveXis* por **7.700 millones de €** 34**.** Faltaban las últimas fases de ensayos clínicos, la autorización y comercialización.

Los costos clínicos capitalizados de un medicamento huérfano se estimaron en **$ 291 millones,** y en $ 412 millones para otros medicamentos[[41]](#endnote-37). El Coste estimado de I + D de los Medicamentos huérfanos aprobados por la FDA fue de **501,2 millones de dólares** y para Medicamentos no huérfanos 2140,8 millones de dólares[[42]](#endnote-38). En general se estima que el coste medio de la investigación clínica de un medicamento huérfano aprobado es la mitad que el de un medicamento no huérfano.

Se estima que AveXis destinó $ **500 millones** para realizar los ensayos clínicos de Zolgensma®,36, 32,[[43]](#endnote-39).

**Coste ensayos clínicos.**

Se han realizado cuatro ensayos clínicos (tres en fase 3 y uno de fase 1) con un total de 97 pacientes estudiados (ver tabla).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ensayos realizados** | **Tipo y fase del ensayo para la indicación evaluada** | **N º pacientes de ensayo** |
| STR1VE-US | (Estudio AVXS-101-CL-303). Fase III pivotal, EEUU | **22** |
| Ensayo START | (AVXS-101-CL-101). Fase I, | **12** |
| STR1VE-EU. | (Estudio AVXS-101-CL-302). Fase III pivotal, Europa en curso, | **33** |
| SPR1NT | (Estudio AVXS-101-CL-304). Fase III, neonatos presintomáticos | **30** |
| **TOTAL** |  | **97** |

El coste medio por paciente en un ensayo clínico oscila entre $ 38.500 y $ 42.000 por participante, según varios estudios[[44]](#endnote-40),[[45]](#endnote-41),[[46]](#endnote-42). Los datos de costos por paciente se obtuvieron de Cutting Edge Information (CEI), una consultoría que proporciona información detallada sobre costos para una variedad de actividades de ensayos clínicos, incluidas las siguientes:

- **Investigador y sitio:** gastos generales institucionales, honorarios y honorarios del investigador, revisión ética…

- **Junta de Revisión Institucional**, reuniones de investigadores (viajes)

- **Reclutamiento de pacientes:** costes de contratación (publicidad, estipendio de viaje, etc.), selección, visitas al consultorio (equipos, diagnósticos, etc.)

- **Procedimientos generales de prueba**: examen inicial, examen físico, signos vitales, historial médico detallado.

- **Materiales:** Suministro de medicamentos, medicamento comparador, otros equipos, envío, etc.

- **Evaluaciones de eficacia:** resonancias magnéticas, tomografías computarizadas, otras pruebas de diagnóstico.

- **Laboratorio:** tarifas de laboratorio local, almacenamiento, envío de muestras, etc.

- **Gestión de datos / TI basada en el sitio:** archivo maestro de prueba, captura de datos electrónicos, sistema interactivo de respuesta de voz / web

- **Gastos de CRO específicos del sitio:** seguimiento, aleatorización, bioestadística, viajes, reuniones, etc.

Según esta tarifación, los aproximadamente 100 pacientes estudiados en los cuatro ensayos clínicos fase I a III de Zolgensma® a 35.000 € por paciente, habrían precisado para financiar los ensayos unos **3,5 millones de €,** costes muy inferiores a los anteriores. Esa estimación se ha basado en estimaciones de las referencias indicadas arriba, con incertidumbre, si se utilizaran otras posibles cifras valoradas en las mismas, la estimación del coste de los ensayos seguiría estando muy por debajo de la cifra de 500 millones de $.

**Ventas actuales Zolgensma®.**

La terapia se ha aplicado a más de **700 pacientes** con AME[[47]](#endnote-43). *Novartis* informó que Zolgensma® ha obtenido **$ 1.027 millones** de ventas netas hasta el momento. En el tercer trimestre de 2020 fue de $ **291 millones** (aumento del 82%)[[48]](#endnote-44), lo que coloca a la terapia génica en la categoría de “blockbuster”. En este tercer trimestre en los EEUU las ventas ascendieron a $ **122 millones** y en el resto países suman **$ 169 millones[[49]](#endnote-45)**. Por su parte, desde la aprobación de la FDA en 2019, la compañía *Regenxbio* ha obtenido más de $140 millones en ingresos y pagos comerciales relacionados con Zolgensma.[[50]](#endnote-46)

**Expectativas de ventas.**

Según un informe de GlobalData[[51]](#endnote-47),[[52]](#endnote-48) se espera que Zolgensma® genere ventas globales de **$ 2.500 millones** para **2025.** Se espera que el mercado de AME crezca a una tasa de crecimiento anual compuesta del **16%** para alcanzar un valor global de **$ 6.600 millones** en **2028** y que Zolgensma® sea el líder del mercado con ventas de **$ 3.100 millones[[53]](#endnote-49),[[54]](#endnote-50),[[55]](#endnote-51)**. Actualmente Spinraza® se posiciona como líder del mercado con ventas globales reportadas de$2.100 millones en 2019[[56]](#endnote-52). También se estima que Evrysdi® alcanzará ventas globales de $ 1.800 millones para 2026.

Novartis también espera expandir el uso de Zolgensma® en niños de mayor edad. Un estudio de administración intratecal, sin embargo, fue suspendido parcialmente por la FDA el año pasado debido a los signos de inflamación observados en estudios en animales, y también por la inclusión de datos manipulados en el estudio. [[57]](#endnote-53)

Por otra parte, **Biogen inc** en un nuevo estudio busca determinar si los pacientes que reciben Zolgensma® inicial podrían beneficiarse del tratamiento adicional con Spinraza®. El tratamiento sucesivo con los dos fármacos no se ha estudiado formalmente, pero cuatro de cada diez pacientes en un estudio a largo plazo con Zolgensma® recibieron posteriormente Spinraza®.*[[58]](#endnote-54)*, [[59]](#endnote-55)

**d) Precio razonable**

**Precio de la compañía.**

El medicamento se pone a la venta a **2,1 millones de dólares (1,78 millones de euros)** por tratamiento. Novartis ha implementado un modelo de pago basado en resultados y opciones de pago a plazos de hasta cinco años.[[60]](#endnote-56) Se ha propuesto implementar un modelo de pago basado en resultados en el que los pacientes y las aseguradoras solo pagan el precio completo si el medicamento funciona.

El informe ICER destaca cómo Novartis justificó un precio más alto que el que tendría con un análisis realizado con los estándares esenciales de las evaluaciones económicas de la salud. Éstos incluyen: heterogeneidad del beneficio entre subgrupos, efectos sobre la longevidad y la calidad de vida, atribución inflacionaria de los ahorros de costos, horizontes temporales de pagos y beneficios esperados desalineados.[[61]](#endnote-57)

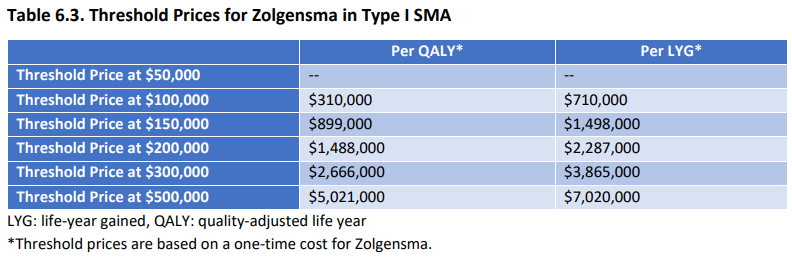
**Estimación de precio según costes**.

La patente debería permitir recuperar a lo largo de 20 años los costes de I+D, es decir, los **12-15 millones** que gastó *Généthon*, los supuestos **500 millones** recaudados por *AveXis* para los ensayos clínicos y los gastos imputables de investigaciones fallidas. No sabemos cuánta ayuda recibió *AveXis* en subvenciones públicas, bonus y desgravaciones fiscales.32,57

Para amortizar los 500 millones de investigación y tratar 15.000 pacientes (horizonte de 10 años a 1500 pacientes/año), el precio por tratamiento se podría estimar en unos **30.000 €/tratamiento.** Habría que sumar a esta cifra, el coste de producción, el de investigación fallida y un beneficio razonable. No disponemos de datos para calcular este precio final, pero sería de varios dígitos inferior al precio de venta aplicado por la compañía.

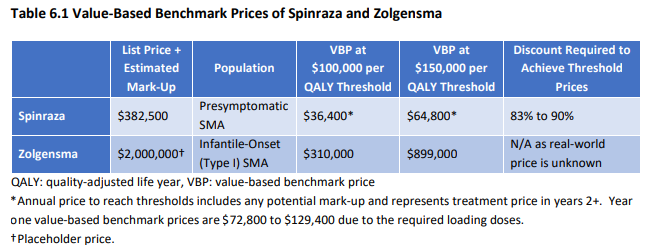
**Estimación del precio máximo para que el RCEI esté por debajo del umbral**

En la tabla 6.3 del informe ICER[[62]](#endnote-58) se presentan los resultados de precio estimado para Zolgensma® en AME Tipo I aplicando una escalada de umbrales entre $ 50.000 a $ 500.000 por AVAC ganado (ver apartado 7.2.b de este informe)

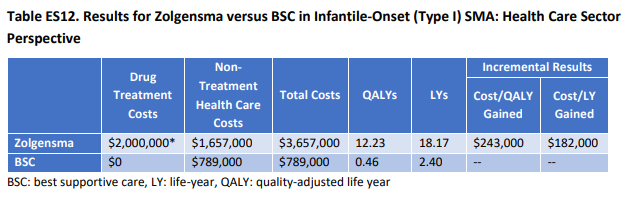


Según el informe ICER el rango de precios basado en el valor de onasemnogén abeparvovec está entre **$310,000 y $900,000** usando una metodología estándar basada en umbrales de coste utilidad de $100.000 y $150.000 por AVAC respectivamente26,[[63]](#endnote-59),[[64]](#endnote-60) y comparado con el mejor tratamiento posible en la población de inicio infantil (Tipo I), que no incluye bebés presintomáticos[[65]](#endnote-61).

El cálculo se realiza con la comparación frente al mejor tratamiento base posible y no frente a nusinersen, dado que nusinersen ya se comercializó a precios extremadamente elevados no ajustados a los umbrales de RCEI habituales y ello impulsaría a precios todavía mayores para Zolgensma y a que ninguno de los dos tuviera precios ajustados a los RCEI habituales y, por tanto, que ninguno de los dos fuera costo-efectivo frente a la mejor terapia de soporte. Ver tabla 6.1 del informe ICER en la que para nusinersen se calcula un precio de 36.400 $ a partir del segundo año, con el umbral de 100.000 $/AVAC.



Adicionalmente si se compara Zolgensma® al precio de adquisición de 2.000.000 $ con la mejor terapia de soporte, la estimación de coste por AVAC ganado es de 243.000 $, muy por encima de los umbrales de 100.000 o 150.000 $/AVAC (ver tabla ES12).

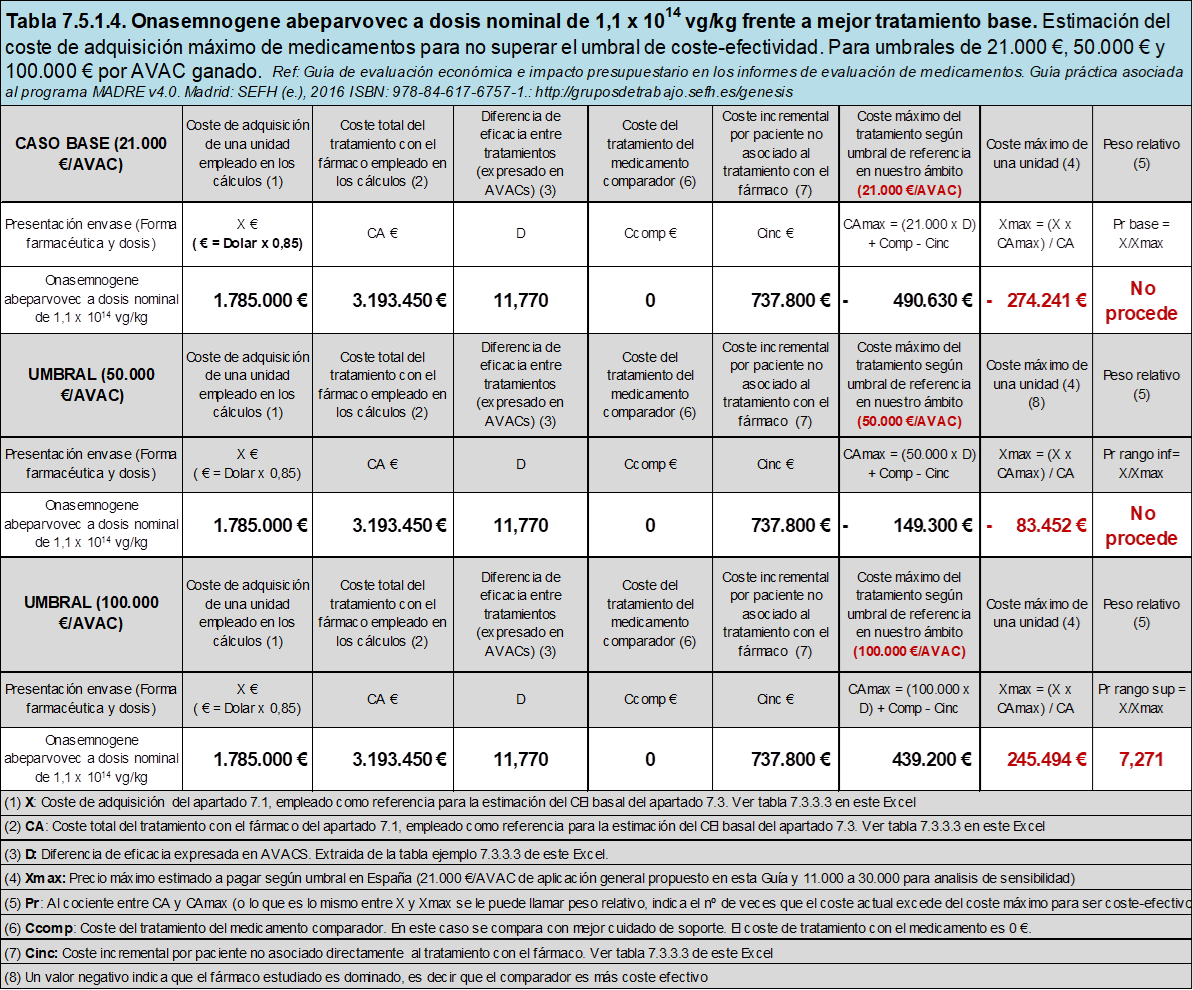


Por ello si tomamos como referencia los umbrales de referencia propuestos por GENESIS de 21.000 € por AVAC ganado, con un valor superior de 30.000 € y en el caso de Eol de 50.000 € por AVAC ganado el precio debería ser muchísimo más bajo para no superar los umbrales.

Si aplicamos el método GENESIS[[66]](#endnote-62) y tomando los costes sanitarios directos asociados (hospitalizaciones, atención médica, pag 66) del informe ICER, para el umbral por AVAC de 21.000 € resulta un coste por unidad con valores negativos, como se puede observar en la siguiente tabla 7.5.1.4. Ello indica que la opción Zolgensma® **es dominada frente al mejor tratamiento de soporte.** Lo mismo ocurre con un umbral de 50.000 € por AVAC ganado. Indica que ni aunque Zolgensma® tuviera un coste de 0 € sería costo-efectivo a esos umbrales. Ello se debe a que existen unos costes asociados (diferentes al fármaco) elevados.

Para una estimación precisa, los datos de la tabla 7.5.1.4 de costes directos sanitarios diferentes al del medicamento del informe ICER, deberían contrastarse con los costes directos de la atención sanitaria en nuestro ámbito6 y considerarse otros costes no incluidos en el informe ICER.

A pesar de estas limitaciones, en la tabla se puede observar que si se toma como referencia el umbral de 100.000 €/AVAC, el precio de adquisición de Zolgensma® para no superarlo debería ser menor de **245.494 € por unidad,** cantidad muy inferior a 1.785.000 € (2.100.000 $).



|  |
| --- |
| 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. |

## 8.1 Descripción de la conveniencia

La principal diferencia en este aspecto entre los dos fármacos comercializados para tratar la AME es la vía de administración y la posología. Onasemnogén abeparvovec se administra por vía intravenosa en una dosis única mientras que nusinersen requiere la vía intratecal para su administración cada 4 meses por tiempo indefinido (tras recibir cuatro dosis de carga separadas catorce días las 3 primeras y 35 días después la cuarta), lo que puede dar un perfil más favorable para la preferencia del paciente/tutor hacia onasemnogén abeparvovec.

|  |
| --- |
| 9. AREA DE CONCLUSIONES. |

## 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

1. **Indicación, posología y forma de administración:**

* Onasemnogén abeparvovec está indicado en AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo I y en pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.
  + El fármaco es una terapia génica diseñada para introducir una copia funcional del gen de supervivencia de las motoneuronas (SMN1) en las células transducidas lo que supone un abordaje de la causa de esta enfermedad monogénica.
  + Se administra a una dosis de 1,1 x 1014 vg/kg, en un volumen total que se determina en función del peso corporal del paciente, en una perfusión intravenosa en dosis única.

1. **Eficacia:**
   * Los datos de eficacia de este fármaco se basan en dos estudios pivotales fase III (uno para pacientes tipo I sintomáticos y otro para presintomáticos con un máximo de 3 copias de SMN2). Además, los resultados en pacientes tipo I se apoyan en un ensayo fase I. Todos ellos son ensayos de un **único brazo**, por lo que no tenemos datos comparativos de eficacia, y con un **pequeño tamaño muestral**. Los resultados a largo plazo aún están inmaduros, lo que también genera incertidumbre en cuanto a la eficacia a largo plazo.
   * El estudio STR1VE14, realizado en 22 pacientes menores de 6 meses con **AME tipo I** sintomática, muestra una supervivencia libre de eventos (ni muerte ni ventilación permanente) superior al 90% cuando los pacientes alcanzan los 14 meses de edad. Además, entre un 64-85% de ellos logran alcanzar hitos motores como el control de la cabeza o la capacidad de sentarse sin apoyo. Un paciente (4,5%) pudo incluso caminar con ayuda a los 12,9 meses. Tres pacientes no alcanzaron ningún objetivo motor (13,6%) y seis pacientes (27,2%) lograron control de la cabeza como objetivo motor máximo antes de la visita final del estudio a los 18 meses de edad.
   * Estos datos son coherentes con el otro estudio publicado (SPR1NT) en 30 pacientes menores de 6 semanas **presintomáticos** y 2 o 3 copias de SMN217 en el que, tras 11 meses de seguimiento, todos los pacientes estaban vivos y sin ventilación permanente y cuatro pacientes alcanzaron el objetivo de caminar solos (28,6%). Esta situación no es habitual, ya que actualmente el cribado de esta enfermedad no se realiza rutinariamente. Lo habitual es el diagnóstico tras la aparición de los primeros síntomas.
   * Ambos estudios tienen el problema de su diseño no comparativo, lo que impide dimensionar la magnitud del efecto del fármaco, así como su impacto en la práctica clínica. El escaso tamaño muestral y el corto período de seguimiento también añaden incertidumbres a la duración de la eficacia de la dosis única.
2. **Seguridad:**
   * Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia tras la administración fueron el aumento transitorio de transaminasas hepáticas (12,4%) y vómitos (8,2%). Otras reacciones adversas frecuentes fueron trombocitopenia, pirexia y elevación de troponina I.
   * Los principales efectos adversos graves estaban relacionados con el aparato respiratorio (distrés respiratorio, bronquiolitis y fallo respiratorio).
   * Debido al escaso tamaño muestral y al corto periodo de seguimiento, hay incertidumbre en cuanto a la posible aparición de efectos adversos tardíos y desconocidos con las terapias génicas.
   * Los ensayos clínicos no incluyeron pacientes mayores de 6 meses, ni pacientes con AME tipo III, ni con más de tres copias de SMN2. Tampoco se incluyeron pacientes ya tratados con nusinersen, aunque algunos pacientes con resultados sub-óptimos lo recibieron posteriormente.
3. **Adecuación:**
   * Onasemnogén abeparvovec es un fármaco de administración intravenosa única, mientras que la alternativa nusinersen se administra por vía intratecal cada cuatro meses a partir del segundo año, con un primer año con seis administraciones.
4. **Evaluación económica e impacto presupuestario:**
   * Onasemnogén abeparvovec no dispone de decisión de precio y financiación en España. Todos los cálculos presentes en este informe se han realizado adoptando el precio de venta en EEUU.
   * El coste total por paciente calculado asciende a 1.785.000 € (usando precios de venta en EEUU) mientras que el de la alternativa disponible en el mercado (nusinersen) es de 1.965.600 € (en un horizonte temporal de 8 años), 1.671.300 € en el caso de aplicar un descuento comercial del 15%.
   * Se ha encontrado en la literatura una evaluación económica28 publicada en el ámbito de EEUU realizada por el laboratorio fabricante. Sitúa al fármaco como dominante en su RCUI respecto a nusinersen (en un rango de coste del fármaco desde $2M a $4M) o con un RCUI de $31.379/AVAC si el precio de adquisición del fármaco fuera de $5M. Tiene como principal limitación, a parte del conflicto de intereses, que las comparaciones se llevan a cabo con estudios de un único brazo. Además, el escaso tiempo de seguimiento de los estudios obliga a que, en el modelo, casi la totalidad de hitos motores y de supervivencia de los pacientes se basen en extrapolaciones, lo que influye enormemente en una evaluación coste-utilidad de un fármaco con el horizonte temporal de la vida.
   * El ICER ha publicado su evaluación económica26 en pacientes con AME tipo I en la que concluye que el RCUI respecto a nusinersen es de aproximadamente $139.000 por AVAC (usando como precio de adquisición de onasemnogén abeparvovec un valor de $2.000.000). El informe del ICER, que solo utiliza como fuente de resultados para onasemnogén abeparvovec el ensayo fase I, recalcó que la extrapolación de los datos de supervivencia libre de eventos aportaba una gran incertidumbre a los datos de coste utilidad.
   * El informe ICER usando umbrales de coste utilidad de $100.000 y $150.000 por AVAC, obtiene un rango de precios basado en el valor que estaría entre $310.000 y $900.000 respectivamente, comparado con el mejor tratamiento posible en AME tipo I.
   * Tomando los resultados del ICER, la opción onasemnogén abeparvovec es dominada frente al mejor tratamiento posible, para unos umbrales por AVAC de 21.000 € o de 50.000 €. Ello Indica que Zolgensma® no debería financiarse por el sistema público al precio de 1.785.000 €. Utilizando los AVAC y los costes diferentes al fármaco estimados en el informe del ICER para la comparación de Zolgensma® frente a la mejor terapia de soporte y si se toma como referencia el umbral de 100.000 €/AVAC, el precio de adquisición de Zolgensma® para no superarlo debería ser menor de 245.494 € por unidad.
   * Se estima que 15.000 pacientes (horizonte de 10 años a 1.500 pacientes/año), podrán ser tratados con Zolgensma®. Para amortizar los 12-15 millones de € que dedicó a la investigación básica y los 500 millones recaudados para los ensayos cínicos, el precio por tratamiento se podría estimar en unos 30.000 €/tratamiento. Habría que sumar a esta cifra, el coste de producción, el de investigación fallida y un beneficio razonable. No disponemos de datos para calcular este precio final pero sería muy inferior al precio de venta aplicado por la compañía.
   * Se prevé que en España la población diana sea de **18-22 pacientes con AME tipo 1** por año, aproximadamente, lo que generaría un impacto presupuestario entre 32.130.000 € y 39.270.000 € (usando el precio de venta en EEUU). Asimismo, serán tratados otros **14 pacientes presintomáticos con AME y hasta 3 copias se SMN2**, lo que supondría un impacto presupuestario de 24.990.000 €. En ambos casos habría que restar el coste del tratamiento alternativo asumiendo que dejaría de administrarse (nusinersen).

## 9.2 Decisión

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

**D2. Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas, y con el compromiso de revisión cuando existan nuevos datos.**

Esta propuesta incluye que el precio del fármaco se considere razonable y coste-efectivo frente a la mejor terapia de soporte y frente a nusinersen, es decir, que el precio se encuentre entre un límite superior por debajo del precio cuya razón de coste-efectividad frente a estas dos alternativas no supere el umbral razonable y un límite inferior igual al coste de fabricación e investigación del medicamento

Para ello, se propone:

1. En función de los acuerdos de precio alcanzado, dividir el coste del tratamiento con onasemnogén abeparvovec en plazos anuales.
2. Abonar cada año el coste del tratamiento de los pacientes respondedores (hasta un máximo de años a determinar).

Se considerarán **respondedores** los pacientes que:

* 1. Se mantengan vivos y sin ventilación permanente (definida como traqueotomía o requisito de ≥ 16 horas de asistencia respiratoria por día durante ≥ 14 días consecutivos en ausencia de una enfermedad aguda reversible, excluyendo ventilación perioperatoria) y,
  2. Alcancen y mantengan la sedestación independiente a partir de los 18 meses de edad y,
  3. No presenten deterioro de su función motora y,
  4. No precisen tratamiento con ningún otro fármaco modificador de la enfermedad (nusinersen, ridisplam…)

## 9.3 Condiciones de uso

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

* Menores de 6 meses.
* 2 copias de SMN2.
* Peso inferior a 7,5 kg
* Saturación de oxigeno > 96%
* Sin traqueotomía ni necesidad de soporte ventilatorio no invasivo > 6 horas
* Sin infección viral activa (VIH, serología positiva para hepatitis B o C)
* Sin enfermedades no respiratorias graves que requieran tratamiento sistémico u hospitalización.
* Sin tratamiento previo con nusinersen o ridisplam.

2.       Pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y **hasta 3 copias del gen SMN2.**

* Presintomáticos.
* Menores de 6 semanas.
* 2 o 3 copias de SMN2.
* Saturación de oxigeno >96%
* Sin traqueotomia ni necesidad de soporte ventilatorio no invasivo
* Sin enfermedades no respiratorias graves que requieren tratamiento sistémico u hospitalización
* Peso >2 kg
* Sin tratamiento previo con nusinersen o ridisplam.

## 9.4 Seguimiento

Se recomienda realizar un seguimiento cuatrimestral incluyendo los resultados  en un registro nacional incluyendo los siguientes parámetros de eficacia:

* Escala Hammersmith Infant Neurological sección 2 (HINE-2).
* Children´s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND).
* Horas de soporte ventilatorio.
* Ventilación asistida
* Control de cabeza
* Sedestación
* Deambulación; prueba de marcha en 6 minutos.
* Infecciones respiratorias y necesidad de ingresos hospitalarios.
* Necesidad de administrar otro fármaco modificador de la enfermedad.

**ANEXO 1: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Nombre persona que hace la alegación propuesta:** Raúl Arocho

**Cargo que ocupa:** Director de Acceso

**Centro, sociedad o empresa:** Novartis Gene Therapies

**Teléfono de contacto:** +34 616399913

**FÁRMACO:** Onasemnogén Abeparvovec

**INDICACIÓN/ES.** Tratamiento de:

-Atrofia Muscular Espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo I, o

-pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2

**Tutor: Vicente Arocas Casañ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS)** | | **Respuesta del tutor** |
| Elena Martínez, Directora Médico, Novartis Gene Therapies (NGTx) | Pág. 4. Sección “Principales manifestaciones clínicas”: El cuadro clínico de los pacientes con AME incluye habitualmente contracturas, problemas respiratorios que requieren de soporte ventilatorio (Cuscó et al. Neurol Genet 2020;6(6):e530). La función respiratoria se encuentra afectada debido a la debilidad de los músculos intercostales, conservando la actividad del diafragma ocasionando una respiración paradójica. La denervación bulbar resulta en dificultad para la succión y deglución, aumentando el riesgo de neumonía por aspiración (Herrera-Rodríguez et al. Rev Med Hosp Gen Méx 2012;75(3):162-167). | Se acepta. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 4. Sección “Evolución/Pronóstico”: La enfermedad aparece entre los 6 y los 18 meses. En general, los niños afectados tienen dificultades para sentarse de forma independiente y son incapaces de mantenerse en pie y de caminar al año. La debilidad muscular afecta principalmente a las piernas y a los músculos del tronco, incluyendo los intercostales. Es común la insuficiencia respiratoria, que requiere soporte ventilatorio, y la escoliosis, que suele precisar corrección quirúrgica. La esperanza de vida es variable (Orphanet, 2009). | Se acepta parcialmente. Algunos aspectos ya estaban reflejados en este apartado. |
| Raúl Arocho, Director de Acceso, NGTx | Pág. 6. Sección “Carga de la enfermedad”: ampliar el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida de los pacientes, así como de sus cuidadores, evaluado específicamente para el entorno español a través del estudio de López-Bastida et al. (2017), en el que se mostró que los cuidadores informales de pacientes con AME dedican, de media, más de 4h al día a su atención. Además, se observó una puntuación media a través del cuestionario EQ-5D de 0,16 y 0,49 notificada por los pacientes y cuidadores. Ello representa un deterioro de la calidad de vida de pacientes y cuidadores del 84% y 50%, respectivamente frente a la población general emparejada por edad. Finalmente, la subpoblación más extensa de pacientes evaluada (AME tipo II; 74%) notificó una puntuación media del cuestionario EQ-5D inferior a cero, haciendo patente la carga clínica que padecen estos pacientes al notificar estados de salud valorados como peores que la muerte. | Se acepta. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 7 Tabla 3.3: Inclusión registro RESTORE de seguimiento de los pacientes tratados durante 15 años (Finkel et al., J Neuromuscul Dis. 2020;7(2):145-152). | No acepada. No es una característica diferencial entre las dos alternativas que se están comparando. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 8. Sección 4.2: incluir la aprobación de comercialización en Canadá, 16 de diciembre de 2020. | No procede. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 11. Tabla. 5.1b: revisar la descripción de las variables principales y secundarias de eficacia descritas para onasemnogén abeparvovec. La variable principal de eficacia del estudio STRIVE-EU fue la proporción de pacientes que alcanzaron la sedestación independiente, durante al menos 10 segundos. Asimismo, la supervivencia de los pacientes se estableció como variable de eficacia secundaria en los estudios START, STRIVE-US y SPRINT (subpoblación con 2 copias del gen SMN2). Sugeriríamos reestructurar la descripción indicada en al Tabla 5.1.b de forma que diferencie las variables de eficacia establecidas para los distintos ensayos clínicos pivotales y de soporte vinculados a la autorización de la EMA (es decir los STRIVE-US, STRIVE-EU, SPRINT, START y LT-011). Asimismo, sugeriríamos revisar el valor máximo indicado de la escala CHOP-INTEND, dado que es de 64 puntos (Mendell et al., N Engl J Med 2017; 377:1713-1722). | Aceptada. Se reestructura la tabla y se rectifica el valor máximo de la escala CHOP-INTEND. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 12 Tabla 5.2.1.a.1:  - revisar los criterios de inclusión/exclusión descritos para el estudio STRIVE-US al no ser fieles a los criterios estipulados en el estudio. | Se revisan, pero no se incluyen todos los criterios, solo se resumen los más relevantes. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 12 Tabla 5.2.1.a.1:  - Adecuar la descripción del motivo de las discontinuaciones observadas en el estudio: Dos pacientes discontinuaron el estudio antes de los 13,6 meses de edad. Un paciente murió a los 7,8 meses de edad por fallo respiratorio no relacionado con el tratamiento. Un paciente abandonó el estudio de forma voluntaria. | Aceptada |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 12 Tabla 5.2.1.a.1:  - Indicar “18 meses de edad” en la descripción de los resultados de la variable primaria de eficacia | Aceptada |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 13: - El estudio START representó el ensayo clínico pivotal y de soporte para la autorización de comercialización de onasemnogén abeparvovec por la FDA y por la EMA. Ampliar su descripción a través de la tabla descriptiva del diseño, criterios de elegibilidad y resultados (Mendell et al. N Engl J Med 2017;377:1713-1722).  - El estudio LT-001 es el estudio de extensión que posee el mayor horizonte temporal de seguimiento de los pacientes con AME de tipo 1 tratados con onasemnogén abeparvovec en el ensayo START. A 31 de diciembre de 2019, el seguimiento medio de los pacientes fue de 4,8 años (rango 4,1-5,7 años). Ampliar con tabla descriptiva de diseño, criterios de elegibilidad y resultados (EPAR,2020) | Tanto el ensayo START como su extensión (ensayo LT-001) son estudios se soporte y están convenientemente resumidos en el informe. No consideramos necesario desarrollar más la información referente a ellos. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 14, Tabla 5.2.a.2: criterios de inclusión/exclusión no fieles a los criterios estipulados en el estudio. | Se revisan, pero no se incluyen todos los criterios, solo se resumen los más relevantes. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 14: Descripción resultados de eficacia del estudio SPRINT; Cohorte 1: incluir el % de pacientes que lograron supervivencia libre de evento y sedestación independiente. Ampliar la descripción de los resultados de motricidad gruesa y fina según la escala Bayley. | Se incluyen los resultados de motricidad gruesa y fina según escala de Bayley. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 15: Descripción resultados de eficacia del estudio SPRINT; Cohorte 2: incluir el % de pacientes que lograron supervivencia libre de evento y sedestación independiente. Ampliar la descripción de los resultados de motricidad gruesa y fina según la escala Bayley. Asimismo, los hitos motores observados en el estudio SPR1NT representan un apropiado desarrollo motor de la población pediátrica por edad, lo que demuestra el excepcional beneficio clínico atribuido al tratamiento temprano. En la fecha de corte de 31 de diciembre de 2019, determinados pacientes no alcanzaron los hitos motores debido a su limitada edad y seguimiento disponible hasta la fecha. | Se incluyen los resultados de motricidad gruesa y fina según escala de Bayley. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 15, Secciones A y B: En el momento del diseño del programa de desarrollo clínico no había aprobado ningún tratamiento capaz de modificar el curso de la enfermedad, lo que imposibilitó el diseño de estudios con grupo comparador activo. Considerando el beneficio clínico de onasemnogén abeparvovec frente a la historia natural de los pacientes con AME tipo 1 sin tratamiento activo no se consideró ético el diseño de ensayos clínicos aleatorizados con grupo placebo. Ello fue validado a través de las distintas agencias regulatorias durante el diseño del programa de desarrollo clínico. Asimismo, se consensuó y aportó un extenso conjunto de datos demográficos y de resultados clínicos de la historia natural de pacientes con AME tipo 1 permitiendo así realizar comparaciones indirectas con cohortes de control adecuadamente emparejadas. Ello también fue considerado como válido por la EMA, entre otras agencias regulatorias. | En este apartado no se valora si el desarrollo clínico fue o no correcto, simplemente se comentan las limitaciones actuales para aplicar los resultados que disponemos a la práctica clínica. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Tal y como indica la EMA, las cohortes establecidas para definir la historia natural PNCR y NeuroNext fueron considerados como conjuntos de datos clínicamente relevantes y adecuadamente comparables para establecerse como grupos control apropiados para los estudio START, STR1VE-US y STR1VE-EU. | No procede. Mantenemos el texto. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 16, Sección C.2: Tal y como se explicita en el EPAR (2020), el tratamiento único de onasemnogén abeparvovec representa una ventaja para los pacientes en comparación con la necesidad de tratamiento crónico con nusinersen. Los datos evaluados claramente sugieren que la eficacia de onasemnogén abeparvovec en la población de pacientes prevista excederá la de nusinersen. Dada la diferencia en el mecanismo de acción entre nusinersen y onasemnogén abeparvovec, se espera que onasemnogén abeparvovec sea más eficaz que nusinersen en pacientes con 2 copias del gen SMN2. Por lo tanto, es de esperar una gran ventaja terapéutica asociada. | Nusinersen es, actualmente, el estándar de tratamiento y, por tanto, consideramos relevante presentar sus resultados de eficacia y seguridad. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 18. Todos los pacientes del estudio START completaron el período de seguimiento de 24 meses sin recibir nusinersen y sin mostrar ninguna pérdida de los hitos alcanzados. En el momento en que se completaba el estudio START, la aprobación de nusinersen por la FDA lo convirtió en estándar de tratamiento para la AME. Lo que justificó que determinados pacientes iniciaran tratamiento con nusinersen entre la finalización del estudio START y el inicio del estudio LT-001 a pesar de la carencia de una justificación clínica para ello. Onasemnogén abeparvovec logra introducir un gen SMN humano completamente funcional y restaurar la expresión continua y sostenida de la proteína SMN, por ello el uso concomitante de nusinersen tras la administración de onasemnogén abeparvovec carece de justificación clínica. Asimismo, los datos del registro US MAP y RESTORE con fecha de corte del 31 de enero de 2020, indican que únicamente el 15,85% de los pacientes tratados con onasemnogén abeparvovec recibieron de forma posterior nusinersen (Servais et al. 2020; P.173). Consecuentemente, sugeriríamos rectificar dicha sección, valorando su omisión o la inclusión de la evidencia alegada. | Se incluye el dato del registro US MAP y RESTORE aportado. |
| Elena Martínez, Directora Médico, NGTx | Pág. 24, Tabla 6.1: Sugeriríamos revisar los valores de la fila “elevación ALT y AST” dado que según la fuente indicada, la elevación de ALT se observó en el 0% (CL-101), 3% (CL-302), 4,5% (CL-303), 0% (CL-304 y 2,1% (total) de los pacientes. Mientras que la elevación de ASET se observó en el 0% (CL-101), 0% (CL-302), 4,5% (CL-303), 0% (CL-304) y 1% (total) de los pacientes. | Aceptada |
| Raul Arocho, Director de Acceso, NGTx | Alegaciones generales para la sección 7. Área económica:  - En línea con las recomendaciones metodológicas de la SEFH-GENESIS (Ortega Eslava et al., 2016) sugeriríamos el uso de precios notificados para el caso base, valorando a modo de análisis de sensibilidad, potenciales deducciones asociadas al precio financiado, así como la inclusión de los costes asociados a la administración y monitorización de los tratamientos evaluados. | Aceptada. Realizamos nuevamente todos los cálculos utilizando el precio notificado –RD+IVA de nusinersen y aplicamos análisis de sensibilidad con descuento del 15% para nusinersen. |
| Raul Arocho, Director de Acceso, NGTx | Alegaciones generales para la sección 7. Área económica:  - La duración media del tratamiento con nusinersen se ha asumido a través de la supervivencia modelizada de pacientes con AME tipo 1 tratados con nusinersen de la evaluación económica del ICER. Sugeriríamos considerar, bien para el caso base o como análisis de sensibilidad: la supervivencia modelizada para los pacientes presintomáticos (26,58 años de vida), que dicha supervivencia incluye una tasa de deducción anual por preferencia temporal del 3% sobre los años de vida, así como la supervivencia estimada para los pacientes con AME tipo 1 tratados con nusinersen de la evaluación económica de Malone et al. (2019). | Aceptada. Se incluye coste incremental según horizonte temporal de 26 años para pacientes presintomáticos. |
| Raul Arocho, Director de Acceso, NGTx | Alegaciones generales para la sección 7. Área económica:  - En España, nusinersen es el único tratamiento comercializado y financiado para el tratamiento de los pacientes con AME, excluyendo los tipos 0, 1A y 4, a través de un protocolo farmacoclínico y registro nacional de pacientes. Considerando las recomendaciones metodológicas de la SEFH-GENESIS (Ortega Eslava et al., 2016), nusinersen no puede ser obviado como tratamiento comparador de onasemnogén abeparvovec durante los análisis de coste-efectividad y los de impacto presupuestario. | No aceptada. Sí que se ha realizado un análisis coste –utilidad respecto a nusinersen en pacientes con AME tipo 1. En pacientes presintomáticos, al no disponer de ninguna comparación de eficacia, no se ha podido realizar. En el análisis de impacto presupuestario ya se ha indicado que habría que descontar el coste de las dosis de nusinersen evitadas. |
| Raúl Arocho, Director de Acceso, NGTx | Págs. 32-33; Sección 7.3.4. Adecuar los escenarios de uso concomitante de onasemnogén abeparvovec junto nusinersen a través de un umbral máximo del 16%, tal y como se observa a través de los registros US MAP y RESTORE (Servais et al. 2020; P.173). | Se añade este supuesto en el análisis de sensibilidad (tabla 7.3.4.1 |
| Raúl Arocho, Director de Acceso, NGTx | Pág. 37. Estimaciones de coste de fabricación y de investigación del medicamento: En el entorno europeo el coste de fabricación e investigación de una tecnología sanitaria no representa el principal elemento de relevancia desde la perspectiva de la evaluación económica. Por el contrario, su objetivo es establecer las condiciones de precio y reembolso en base a su valor, demostrado a través de los análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario, tal y como se describe en la guía metodológica de la SEFH-GENESIS (Ortega Eslava et al., 2016). Los sistemas de salud del entorno europeo así como la propia guía metodológica de la SEFH-GENESIS son explícitas respecto al hecho de establecer condiciones de precio y reembolso en base al valor clínico y económico que aportan las tecnologías sanitarias. Consecuentemente, recomendamos la omisión de la sección 7.4.4. | No aceptada. Consideramos la información de este apartado muy relevante en u fármaco con este impacto presupuestario. |
| Raúl Arocho, Director de Acceso, NGTx | Pág. 40: En línea con las recomendaciones de la guía SEFH-GENESIS (Ortega Eslava et al., 2016), nusinersen no puede ser obviado para la estimación del precio máximo de onasemnogén abeparvovec para que su ratio coste-efectividad resulte por debajo del umbral de disponibilidad a pagar habitual de nuestro entorno, dado que representa hasta la fecha el único tratamiento modificador de la enfermedad indicado y financiado para el tratamiento de la AME. Asimismo, en el entorno europeo, la mayoría de los sistemas sanitarios han considerado nusinersen como terapia comparadora válida para estimar la eficiencia de onasemnogén abeparvovec en el tratamiento de la AME. | No aceptada. El umbral máximo de disponibilidad a pagar en relación a las alternativas no tiene por qué ser la única variable a analizar para fijar el precio de un medicamento, |
| Raúl Arocho, Director de Acceso, NGTx | Pág. 43, Sección 5: Sugerimos revisión de esta conclusión en función de las alegaciones generales propuestas para la sección 7. | No aceptada. |

**Nombre persona que hace la alegación propuesta:** Beatriz Casado Caínzos

**Cargo que ocupa:** Director de Acceso al Mercado

**Centro, sociedad o empresa:** Biogen

**Teléfono de contacto:** 620 933 349

**FÁRMACO:** Onasemnogén Abeparvovec

**INDICACIÓN/ES.** Tratamiento de:

-Atrofia Muscular Espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo I, o

-pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2

**Tutor: Vicente Arocas Casañ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS)** | | **Respuesta del tutor** |
| Cristina Puig.  Responsable  de AME,  Departamento  Médico.  Biogen | La página 6 del informe establece que nusinersen no se evaluó en pacientes con AME tipo II y III de larga evolución ni en la forma adulta (AME tipo IV). Sin embargo, existen datos de una pequeña cohorte de pacientes (n=7) del ensayo CS2/CS12 que son actualmente adultos con resultados en eficacia publicados.1  Además existen datos de más de 11.000 pacientes con AME de larga evolución de tipos II a IV tratados con nusinersen2 con datos observacionales prospectivos de dos grandes cohortes de adultos.3,4 | Se acepta. |
| Cristina Puig.  Responsable  de AME,  Departamento  Médico.  Biogen | La página 8 del informe, al describir el mecanismo de acción de onasemnogén abeparvovec, establece que la causa de la enfermedad es debida a la falta del gen SM1. Sin embargo, hay que tener en cuenta que es la síntesis insuficiente de proteína SMN (survival motor neuron) funcional la causa de las alteraciones que provoca la enfermedad. Por lo tanto, existen dos vías para aumentar su síntesis: 1) Reponer el gen SMN1 o 2) incrementar la síntesis a través del pseudogen existente SMN2.5  Además, al final de esta misma página 8 del informe, se establece que la expresión del trasgén provoca la expresión continua y sostenida de la proteína SMN. Sin embargo, esta afirmación no es posible en este momento dado que se desconoce el efecto a largo plazo de la terapia génica en AME | No acepada. Este apartado es una transcripción literal de la ficha técnica del producto. |
| Cristina Puig.  Responsable  de AME,  Departamento  Médico.  Biogen | Al comentar los resultados del estudio START6 en la página 14 del informe, es relevante notar que de los 15 pacientes tratados, 12 lo hicieron a dosis altas de 2.0 x 1014 vg/kg (por encima de la dosis indicada) y 3 a dosis baja (6.7×1013 vg/kg por debajo de la dosis indicada).  Los resultados de eficacia recogidos en el documento hacen referencia a los pacientes tratados a dosis alta de onasemnogén abeparvovec. Por tanto, la dosis autorizada en ficha técnica es menor que la dosis que demostró eficacia en el estudio START. | Aceptada. Se incluye este aspecto en el apartado de aplicabilidad del ensayo clínico a la práctica habitual. |
| Cristina Puig.  Responsable  de AME,  Departamento  Médico.  Biogen | Aunque las indicaciones aprobadas para el tratamiento con onasemnogén abeparvovec, y recogidas en la página 8 del informe, no definen un umbral de peso para los pacientes, la ficha técnica del producto indica una posología para pacientes de hasta 21 kg (ya que la dosis de onasemnogén abeparvovec es dependiente del peso).  Sin embargo, es importante hacer notar que la evidencia disponible para onasemnogén abeparvovec es en pacientes de hasta 13,5 kg6. Su eficacia en pacientes de más de 13,5 kg de peso no está respaldada por los datos disponibles. | Aceptada. Se incluye el texto “No se dispone de experiencia en pacientes con peso por encima de 13,5 kg.” |
| Cristina Puig.  Responsable  de AME,  Departamento  Médico.  Biogen | No podemos concluir que onasemnogén abeparvovec tenga eficacia demostrada en pacientes AME tipo II, tal como se recoge en la página 14 del informe, al hablar de AME en pacientes presintomáticos. Como el diagnóstico del AME se basa actualmente en el máximo hito motor alcanzado, no se puede clasificar a los pacientes presintomáticos según el tipo de AME ya que no han desarrollado hitos motores, por lo tanto no podemos asumir que onasemnogén abeparvovec haya sido probado en pacientes AME tipo II7  Onasemnogén abeparvovec no dispone de evidencia en pacientes con AME tipo II y III, se desconoce la eficacia y la seguridad del tratamiento en pacientes con debut mayor de 6 meses de edad en administración intravenosa (mientras que nusinersen cuenta con los datos del estudio CHERISH8).  Onasemnogén abeparvovec no dispone de evidencia en pacientes tratados sintomáticamente con 3 copias (solo presintomáticos). | En este apartado no concluimos nada, solo presentamos los resultados publicados. No entendemos cual es la modificación propuesta. |
| Cristina Puig.  Responsable  de AME,  Departamento  Médico.  Biogen | En la página 15 del informe, a la hora de evaluar la validez y utilidad práctica de los resultados disponibles, se comenta que el seguimiento de los pacientes fue insuficiente para determinar si serían necesario el tratamiento con algún otro fármaco. Sin embargo, existe evidencia disponible que demuestra que el 40% de los pacientes tratados con onasemnogén abeparvovec requirieron de tratamiento posterior con otro TME (nusinersen) a lo largo del tiempo de seguimiento.9  Esta evidencia también es relevante en la evaluación económica del fármaco. En el análisis de sensibilidad de la misma se analiza el coste-efectividad asumiendo un 33% de pacientes que tendrían que recibir tratamiento con nusinersen tras tratamiento con onasemnogén abeparvovec. Siendo esta asunción más conservadora que la demostrada en la evidencia (40%). Además esta misma referencia9 indica que los pacientes tratados con onasemnogén abeparvovec a dosis baja, estaban tratados con nusinersen. | Incluimos este aspecto en el apartado “Tratamiento secuencial” (pag 18): *Los datos disponibles en el estudio a largo plazo de onasemnogén abeparvovec muestran que 4 de los 10 pacientes recibieron posteriormente tratamiento con nusinersen. Asimismo, los datos del registro US AMP y RESTORE indican que el 15,85% de los pacientes tratados con onasemnogén abeparvovec recibieron posteriormente nusinersen (corte 31/1/2020).* |
| Beatriz  Casado.  Directora de  Acceso al  Mercado.  Biogen | En relación al análisis económico comparativo de onasemnogén abeparvovec frente a nusinersen que se desarrolla a partir de la página 26 del informe, queremos reforzar el mensaje recogido en la página 31 respecto a las limitaciones de su validez.  Las comparaciones indirectas disponibles de ambos tratamientos (informe de ICER y publicación Malone DC, 2019) presentan numerosas limitaciones de las que a continuación comentamos las principales, y que hacen que cualquier comunicación o conclusión en torno a ellas deba ser interpretada con precaución, ya que se han empleado métodos de comparación inapropiados y no ajustados. Por tanto, el análisis económico llevado a cabo en el informe en base a los AV y AVAC del estudio ICER, reflejaría estas mismas limitaciones.  Limitaciones de la evaluación económica del ICER   El informe del ICER no ajusta la evaluación económica de onasemnogén abeparvovec frente a nusinersen a pesar de las diferencias clínicamente significativas en las poblaciones y diseño de los estudios ENDEAR y CL-10110. De acuerdo a las propias palabras de ICER: ”Las diferencias en las poblaciones del ensayo relacionadas con la edad del paciente en el momentos de comenzar el tratamiento y la duración de la enfermedad, limitan nuestra capacidad para distinguir de manera adecuada el beneficio neto en salud de Zolgensma vs Spinraza en el tratamiento de pacientes con AME de inicio precoz. Por tanto, consideramos que la evidencia es insuficiente”. 11   La justificación para las puntuaciones de evidencia otorgadas por ICER son inconsistentes. El informe del ICER reconoce las diferencias en cuanto a la potencia de la evidencia para nusinersen y onasemnogén abeparvovec pero aun así puntúa ambos estudios (ENDEAR y CL-101) al mismo nivel (puntuación A). De hecho, el estudio CL-101 no cumple algunos de los criterios establecidos por ICER para la categoría A de  evidencia, como por ejemplo, la disponibilidad de comparaciones directas, o la disponibilidad de datos a largo plazo en riesgo/beneficio   Las asunciones en el informe del ICER en cuando a la duración del efecto del tratamiento para onasemnogén abeparvovec no considera posibles incertidumbres asociadas con la terapia génica   Agencias de evaluación como NICE en Reino Unido y TLV en Suecia, son cautas a la hora de llevar a cabo comparaciones de coste-efectividad naïve y solicitan comparaciones ajustadas | No aceptada. En el informe ya está incluida una valoración crítica del estudio, con una revisión de su validez interna y externa. |
| Beatriz  Casado.  Directora de  Acceso al  Mercado.  Biogen | Limitaciones en torno al manuscrito publicado por Malone et al.   Poblaciones de pacientes: se asume de manera inapropiada que las poblaciones de pacientes incluidas en los estudios ENDEAR y CL-101/START son comparables mencionando que las puntuaciones CHOPINTEND al inicio eran comprables: 26.63 ± 8.13 vs 28, rango de 12–50 para los estudios ENDEAR y CL-101, respectivamente.   Costes del tratamiento con nusinersen: se establece un incremento del 60% sobre el coste del tratamiento asumiendo que los pacientes tratados en el hospital con nusinersen están ingresados y en base a “opinión clínica”.   Costes del tratamiento con onasemnogén abeparvovec: se asume que la administración de onasemnogén abeparvovec es ambulatoria. No considera costes relacionados con la administración de Spinraza para pacientes tratados con onasemnogén abeparvovec, ni efectos adversos relacionados con el tratamiento con onasemnogén abeparvovec.   Extrapolación del estudio/Duración del efecto del tratamiento: La media de las puntuaciones CHOP-INTEND se proyectaron a futuro utilizando curvas logarítmicas, que reflejan incrementos iniciales rápidos, seguidos de un aplanamiento de las puntuaciones medias (efecto plateau). Se asume un efecto del tratamiento con onasemnogén abeparvovec para pacientes con AME tipo I permanente. Mientras que la eficacia y seguridad de la terapia génica en AME es hoy en día desconocida. Cabe señalar que recientemente, se ha publicado en ISPOR una comparación indirecta ajustada de onasemnogén abeparvovec y nusinersen en el tratamiento de pacientes con AME tipo I, no recogida en el informe12.  El programa clínico de nusinersen abarca a más de 300 pacientes con AME, a lo largo de múltiples ensayos, con pacientes desde recién nacidos hasta población joven. A julio de 2020, más de 11.000 pacientes con AME (recién nacidos, niños y adultos) han sido tratados con nusinersen en el mundo entero13. | No aceptada. En el informe ya está incluida una valoración crítica del estudio, con una revisión de su validez interna y externa.  Tampoco se incluye la comparación indirecta ajustada entre nusinersen y onasemnogén abeparvovec porque no se ha publicado, solo se dispone de la comunicación a un congreso. |

Referencias:

1. Darras BT, Day JW, Swoboda KJ. Nusinersen in Adolescents and Young Adults with SMA: Longitudinal Experience From an Expanded Cohort of CS2/CS12 and SHINE Participants. Presentado en Cure Spinal Muscular Atrophy (CSMA) 2020, Jun 11th - Jun 14th, 2020; Orlando, Florida, USA.

2. Biogen. <https://investors.biogen.com/static-files/7d40149f-af6a-4bcb-8bd0-97b18ff2d9fd>. Accessed October 2020

3. Maggi L et al. 2020;91:1166-1174.

4. Hagenacker T et al. Lancet Neurol 2020; 19: 317–25

5. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy - insights and challenges in the treatment era. Nat Rev Neurol. 2020 Dec;16(12):706-715. doi: 10.1038/s41582-020-00413-4. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33057172

6. Mendell JR, Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1713-1722.

7. International SMA Consortium Meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany). Neuromuscular Disorders. 1992;2(5-6):423-428

8. Mercuri E et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2018; 378:625-635. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504

9. Mendell JR, et al. Poster 261. Long-Term Follow-Up of Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy in Spinal Muscular Atrophy Type 1, Presented at WMS 2020.

10. Finkel RS, Farwell W. Reply letter to the editor. Therapy for Spinal Muscular Atrophy [correspondence]. New Engl J Med. 2018; 378;5:487-488. Available at: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc1715769. Accessed July 3, 2018.

11. ICER Final Evidence Report, page ES19 and page 49. https://icer-review.org/wpcontent/uploads/2018/07/ICER\_SMA\_Final\_Evidence\_Report\_052419.pdf

12. Bischof M., Lorenzi M., Lee J., Dabbous O. PND8 Matching-Adjusted Indirect Comparison of Onasemnogene Abeparvovec and Nusinersen for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1). ISPOR Value in Health. VOLUME 23, SUPPLEMENT 2, S623-S624, DECEMBER 01, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.1333>

13. <https://www.marketscreener.com/quote/stock/BIOGEN-INC-4853/news/Biogen-Q2-2020-Biogen-Earnings-Presentation-30968809/>

**Nombre persona que hace la alegación propuesta:** Maria Grazia Cattinari

**Cargo que ocupa:** directora médica

**Centro, sociedad o empresa:** FundAME Fundación atrofia muscular espinal

**Teléfono de contacto:** 606 66 70 40

**FÁRMACO:** Onasemnogen Abeparvovec

**INDICACIÓN/ES.** Tratamiento de:

-Atrofia Muscular Espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo I, o

-pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2

**Tutor: Vicente Arocas Casañ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS)** | | **Respuesta del tutor** |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | 9.1 1 Indicación, posología y forma de administración, pág. 45. Sugerimos revisar:  “Onasemnogén abeparvovec está indicado en pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico o genético de AME tipo 1 y hasta 3 copias del gen SMN2. Texto de la alegación. Estas indicaciones no corresponden a las establecidas por la EMA. La EMA establece tipos 1 sin limitar al número de copias y en el resto de los tipos (que incluiría además a presintomáticos), pacientes hasta 3 copias. Sugerimos, por lo tanto, modificar este párrafo a la indicación de la EMA: Onasemnogén abeparvovec está indicado en Atrofia Muscular Espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo I o pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2. | Se acepta |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | Tabla 7.4.1.2 Estimación de la población diana en tratamiento, pag, 34. Pag 36 (entre otros). .Sugerimos revisar: el emplear a los “AME tipo II y tres copias de SMN2” excluyendo los AME tipos 2 con 2 copias, para establecer el cálculo de la población diana y las indicaciones del tratamiento. Se descarta a los pacientes AME tipo II con 2 copias de SMN2. La indicación de la EMA establece hasta 3 copias. Sugerimos por lo tanto modificar la orientación de las indicaciones, población diana etc, a los pacientes AME tipo II **con hasta 3 copias**. | Aceptada. Se rectifica la población diana y el impacto presupuestario |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias pág 6. Sugerimos revisar: ”debido a la existencia de formas más precoces y graves de AME, se considera que estas últimas serían poblaciones más prioritarias en cuanto a la necesidad de tratamiento”. Texto de la alegación: Al ser una enfermedad degenerativa, muy grave y altamente discapacitante en todas sus presentaciones no sería ético (principio de beneficencia) “priorizar” pacientes. No se puede priorizar el derecho a la salud. Si la eficacia del tratamiento se establece en todos los tipos, todos los tipos son prioritarios para dicho tratamiento. Si el mecanismo de acción es el mismo y se espera que los resultados sean positivos, es un contrasentido establecer prioridades en función de que sean o no formas precoces. | Se acepta. Se elimina la última parte del párrafo |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias, pàg 6 Sugerimos revisar: “El mecanismo de acción en estos tipos de AME es el mismo y podrían, por tanto, esperarse resultados positivos en estos pacientes; sin embargo, se desconoce cuál sería el beneficio neto del tratamiento en esta población”. Texto de la alegación: Debido a que la mutación y el mecanismo de acción del tratamiento es el mismo, es de esperarse beneficios en toda la población. Se cuenta además con evidencia en el “mundo real” del beneficio del tratamiento de los pacientes fuera del perfil de los ensayos clínicos. Es decir, pacientes mayores de 12 años, adultos, crónicos(1–4). Este mismo argumento se aplicaría a la pág. 15, punto 2b: “Los estrictos criterios de exclusión y el pequeño número de participantes plantean dudas sobre la generalización de los resultados a la población de pacientes con AME en general (p. ej., aquellos más gravemente afectados, inicios de tratamiento más tardío, pacientes con comorbilidades como la escoliosis).” | Se acepta. Se modifica el apartado 3.2.b, de la pág. 6, pero no el punto 2.B de la página 15, ya que, en este caso, se analiza la aplicabilidad de un EC concreto y no de la experiencia en la vida real. |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | 3.2.a Definición pág. 5 Sugerimos revisar: “… de forma que los pacientes con mayor número de copias presentan una forma menos grave de la enfermedad”. Texto de la alegación: El número de copias SMN2 es un fuerte predictor de la AME, pero existen además otros modificadores como por ejemplo el c.859G>c. Los pacientes con un mayor número de copias, *suelen* presentar formas menos graves, sin embargo, el número de copias SMN2 no permite predecir con precisión el curso de la enfermedad en un individuo dado. Por ejemplo, un paciente con 3 copias, puede presentar una afectación en todo el espectro de la AME desde un tipo 1 hasta un tipo 3. (2,3). Por lo tanto, sugerimos cambiar a: “de forma que los pacientes con mayor número de copias suelen presentan una forma menos grave de la enfermedad”(5,6). | Se acepta. |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | 3.2.a Grados de gravedad / Estadiaje, pág. 5. Sugerimos revisar: el número de copias que se establecen por tipo de AME. Los AME tipo 1 pueden presentar de 1 a 3 copias (el 20% presenta 3 copias SMN2) y los AME tipo 2 pueden presentar 2, 3 y hasta 4 copias(5). | Se acepta. |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | 3.2.a Evolución / Pronóstico pág. 5. Sugerimos revisar: “y en algunos casos no se compromete la vida del paciente, pero sí se ve reducida su movilidad a una silla de ruedas.” Texto de la alegación: La AME es altamente discapacitante en todas sus presentaciones, la discapacidad no se reduce exclusivamente a la silla de rueda. Sugerencia: El 80% de los pacientes ven reducida su esperanza de vida. Sólo un 20% no la ve reducida. El 100% ve su calidad de vida empeorada dramáticamente debido a la condición degenerativa y discapacitante de la enfermedad. | Se acepta. |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | 3.2.a Grados de gravedad / Estadiaje, pág. 4. Sugerimos revisar: “La AME se clasifica clínicamente en cuatro grandes grupos, en función de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución”. Texto de la alegación: Esta clasificación clásica, no considera los nuevos fenotipos producto de los tratamientos modificadores de la enfermedad, y no considera la clasificación funcional (non-sitters, sitters, Walkers). Incluye además el tipo 0 (congénito) dentro de los tipo 1. Sugerencia: La AME se clasifica convencionalmente en cuatro grandes grupos, en función de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución, con un fenotipo adicional (tipo 0) para describir las formas graves de atrofia muscular espinal de inicio prenatal(7,9). Esta clasificación no es aplicable a los pacientes tratados pre sintomáticamente. | Se acepta. |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | 3.2.a Grados de gravedad / Estadiaje pág. 4. Sugerimos revisar: “La forma muy grave congénita (Tipo IA o Tipo 0)”Texto de la alegación Es importante diferenciar el tipo 0 del 1A. El tipo 0 tiene que diferenciarse fuera del grupo 1. El tipo 0 es congénito, prenatal, siempre con 1 copia de SMN2, cardiopatía, artrogriposis, necesidad de asistencia ventilatoria desde el nacimiento, supervivencia menor de dos meses, respuesta pobre al tratamiento. El tipo 1A, se presenta en las primeras dos semanas de vida con hipotonía, y se caracteriza por no alcanza el control cefálico. Importante diferenciar esto de cara al cribado neonatal. Los tipos 0 no responden bien al tratamiento. Los tipos 1A con el cribado van a aflorar mucho (va a existir más sensibilidad al momento de valorar la hipotonía, la arreflexia por un especialista al cual le llega un paciente diagnosticado con cribado). Si no se diferencian estos dos subgrupos, pacientes 1A que hoy en día cumplen criterios y están recibiendo tratamiento, al momento de realizarse el cribado neonatal, ese perfil de pacientes dejaría de recibir tratamiento(9,10). | Se acepta. |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | 3.2.a Principales manifestaciones clínicas, pág. 4Sugerimos incluir. En las manifestaciones clínicas, las formas más severas presentarán además afectación de otros órganos(11). | Se acepta. |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | 7.2.b Malone Extracción de datos de las evaluaciones económicas pág 27. Sugerimos revisar esta publicación y no considerarla en el informe. Está publicación está basada en un comparativo de los estudios Endear y Start. Estos dos ensayos no son comparativos (tipos de pacientes que ingresaron, edades, Chop de inicio, situación respiratoria y de deglución, seguimiento y medidas proactivas deglución, etc), por lo que los resultados extrapolados de esta comparativa tampoco serian adecuados. Nos llama la atención además los conflictos de interés de la mayoría de sus autores. | No aceptada. En el informe ya está incluida una valoración crítica del estudio, con una revisión de su validez interna y externa. |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | Tabla 5.2.a.2. pág 14. Sugerimos revisar: “Pacientes presintomáticos con AME tipo 1 con 2 copias de SMN2, Pacientes presintomáticos con AME tipo 2 con 3 copias de SMN2 “Texto de la alegación: No se puede establecer en pacientes presintomáticos una relación directa entre un valor de copias de SMN2 y un fenotipo de AME .En este ensayo tampoco lo hacen. Indican que el 76% de los niños con 2 copias de SMN2 el 76% podrá presentar una AME tipo 1 y el 19% una ame tipo 2. El 53% de los casos con 3 copias SMN2 desarrollarán una AME tipo 2 y el 17% un AME tipo 1. | Se rectifican los criterios de inclusión. |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | B Aplicabilidad del ensayo a la práctica en el hospital pág 15. Sugerimos revisar: “También se desconoce cómo habrían progresado los pacientes si no hubieran sido tratados con ningún fármaco. Las comparaciones con los controles históricos pueden exagerar los efectos percibidos del tratamiento, particularmente cuando los tratamientos de cuidados básicos mejoran con el tiempo o cuando hay una historia natural variable, como ocurre con la AME”. Texto de la alegación Sin duda los efectos de los cuidados son mejores, pero ni han cambiado tanto desde la existencia de Spinraza ni su efecto es tan diferencial como para despreciar la enorme diferencia de tener tratamiento a no tenerlo. Cuando los efectos se miden con indicadores tan objetivos como fallecimiento, sedestación o uso de respirador, no cabe exageración por efecto del tratamiento. | No aceptada. Los datos recogidos en el informe PNCR corresponden a pacientes registrados entre 2005 y 2009. Por lo tanto, los cuidados básicos es posible que hayan mejorado ostensiblemente. |
| Maria Grazia Cattinari  Directora Médica Fundame. | La orientación final del texto y las conclusiones establecen que la población diana serian todos los niños nacidos en España con AME tipo 1. Se interpreta además, que estos pacientes tendrían únicamente la opción del tratamiento con Onasemnogén abeparvovec descartándose otras opciones de tratamiento. Por una parte, si todavia no se tiene constancia de que un tratamiento sea superior a otro, deberían ser los especialistas conjuntamente con los padres quienes establezcan cual es la mejor opción para un paciente. Además con esta aproximación, se descarta la opción de tratamiento a los pacientes presintomáticos, asi como, a los pacientes ya nacidos, actualmente en tratamiento con nusinersen , pero que por circunstancias personales (dificultad de punción, por ejemplo) sean más subsidiarios de este tratamiento. Consideramos que debe ampliarse el concepto de la población diana, pero que a su vez, no sea restrictivo a un tratamiento. | No compartimos esta apreciación. En el informe se han desarrollado las dos indicaciones aprobadas y se han revisado también las características de las alternativas disponibles. |

Bibliografia

1. Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno C, et al.; Italian EAP working group. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. Neuromuscul Disord. 2018 Jul;28(7):582–5.

2. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. J Neuromuscul Dis. 6(4):453–65.

3. Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ, Swoboda KJ. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. J Neuromuscul Dis. 2020;7(3):257-268.

4. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Nov;9(11):1166–74.

5. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscular Disorders. 2018 Mar;28(3):208–15.

6. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening – Opportunity or Burden? JND. 2020 Mar 20;7(2):109–17.

7. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscular Disorders. 2018 Feb;28(2):103–15.

8. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscular Disorders. 2018 Mar;28(3):197–207.

9. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. The Lancet Neurology. 2012 May;11(5):443–52.

10. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders. 2018 Jan;28(1):24–8.

11. Simone C, Ramirez A, Bucchia et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? Cell Mol Life Sci. 2016 Mar;73(5).

**Formulario de declaración de conflictos de intereses (ANEXO 2)**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** David Gómez Gómez

**– Institución en la que trabaja:** Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander).

**– Institución que le vincula al informe:** Informe compartido GENESIS-SEFH

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor

2-Tutor

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**10 de enero 2021 David Gómez Gómez**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses (ANEXO 2)**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Vicente Arocas Casañ

**– Institución en la que trabaja:** Consejería de Salud de la Región de Murcia

**– Institución que le vincula al informe:** Informe compartido GENESIS-SEFH

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**10 de enero de 2021 Vicente Arocas Casañ**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses (ANEXO 2)**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Francesc Puigventós Latorre

**– Institución en la que trabaja:** Grupo GENESIS SEFH

**– Institución que le vincula al informe:** Informe compartido GENESIS-SEFH

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor

3-Revisor

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**10 de enero de 2021 Francesc Puigventós Latorre**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses (ANEXO 2)**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Ana Ortega Eslava

**– Institución en la que trabaja:** Servicio de Farmacia. Clínica Universitaria de Navarra.

**– Institución que le vincula al informe:** Informe compartido GENESIS-SEFH

Participación en el informe de evaluación como:

2-Autor

2-Tutor

3-Revisor

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**10 de enero 2021 Ana Ortega Eslava**

# 10. BIBLIOGRAFÍA

1. ***Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B.*** Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html> [↑](#footnote-ref-1)
2. ***Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH***). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis> [↑](#footnote-ref-2)
3. EMA. Informe EPAR de Zolgensma® [Internet]. 2020. [Citado 10 de Julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf> [↑](#endnote-ref-1)
4. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. 2018 [citado 10 de julio de 2020]. [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nusinersen-Spinraza-atrofia-muscular-espinal.pdf> [↑](#endnote-ref-2)
5. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. NeurolClin. 2015; 33(4): 831–46 [↑](#endnote-ref-3)
6. FundAME. Qué es la Atrofia Muscular Espinal. [Internet]. [Citado 10 de julio de 2020]. Disponible en: <http://www.fundame.net/sobre-ame/que-es-la-ame.html> [↑](#endnote-ref-4)
7. A. Madrid Rodríguez∗, P.L. Martínez Martínez, J.M. Ramos Fernández, A. Urda Cardona y J. Martínez Antón. Atrofia muscular espinal: revisión de nuestra casuística en los últimos 25 años. An Pediatr (Barc). 2015;82(3):159-65. [↑](#endnote-ref-5)
8. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. Orphanet J Rare Dis 2017;12:14 [↑](#endnote-ref-6)
9. Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. Orphanet J Rare Dis 2016;11:58 10.1186 [↑](#endnote-ref-7)
10. Lewin Group I. Cost of amyotrophic lateral sclerosis, muscular dystrophy, and spinal muscular atrophy in the United States final report prepared for the muscular dystrophy association. Falls Church, VA, 2012. [↑](#endnote-ref-8)
11. Darbà J, Marsà A. Patient characteristics and hospitalisation costs of spinal muscular atrophy in Spain: a retrospective multicentre database analysis. BMJ Open. 2019 Nov 21;9(11):e031271. doi: 10.1136/bmjopen [↑](#endnote-ref-9)
12. Finkel RK, Mercuri E, Group ESWS. Revisiting the consensus on standards of care in SMA. Neuromuscul Disord 2017:Naarden, The Netherlands 19-21 February 2016 [↑](#endnote-ref-10)
13. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone E et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders 26 (2016) 754–759 [↑](#endnote-ref-11)
14. EMA. Ficha técnica de Spinraza® [Internet]. 2017 [citado 10 de Julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza#product-information-section> [↑](#endnote-ref-12)
15. FDA. Product Information. Package Insert - ZOLGENSMA <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma> [↑](#endnote-ref-13)
16. Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STR1VE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03306277. Estudio AVXS-101-CL-303 [↑](#endnote-ref-14)
17. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, Nagendran S, Sproule DM, Feltner DE, Wells C, Ogrinc F, Menier M, L'Italien J, Arnold WD, Kissel JT, Kaspar BK, Mendell JR. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. J Neuromuscul Dis. 2019;6(3):307-317. doi: 10.3233/JND-190403. PMID: 31381526. [↑](#endnote-ref-15)
18. Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (START). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03421977. Estudio AVXS-101-CL-301 [↑](#endnote-ref-16)
19. Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03505099. Estudio AVXS-101-CL-304. [↑](#endnote-ref-17)
20. Novartis . Zolgensma® data including patients with more severe SMA at baseline further demonstrate therapeutic benefit, including prolonged event-free survival, increased motor function and milestone achievement <https://www.novartis.com/news/media-releases/zolgensma-data-including-patients-more-severe-sma-baseline-further-demonstrate-therapeutic-benefit-including-prolonged-event-free-survival-increased-motor> [↑](#footnote-ref-3)
21. <https://www.progressnp.com/news/progress-for-treatments-of-rare-disorders/> [↑](#footnote-ref-4)
22. Finkel RS et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology Aug 2014, 83 (9) 810-817 [↑](#endnote-ref-18)
23. Kolb SJ et al. Natural History of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. Ann Neurol. 2017 December ; 82(6): 883–891. [↑](#endnote-ref-19)
24. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, et al; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017;377(18):1723-32. [↑](#endnote-ref-20)
25. [Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 2016;388(10063):3017-26.](https://clinicaltrials.gov/ct2/bye/rQoPWwoRrXS9-i-wudNgpQDxudhWudNzlXNiZip9Ei7ym67VZR0wxRF5EgC5A6h9Ei4L3BUgWwNG0it.) [↑](#endnote-ref-21)
26. SMA Europe. [Consultado 2/10/2020]. Disponible en: <https://www.sma-europe.eu/?s=onasemnogene+abeparvovec> [↑](#endnote-ref-22)
27. 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: 1-13. [↑](#endnote-ref-23)
28. Omar Dabbous . Benit Maru . Jeroen P. Jansen . Maria Lorenzi 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) 36:1164–1176 [↑](#endnote-ref-24)
29. Glascock J SJ, Haidet-Phillips A, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. Journal of Neuromuscular Diseases. 2018;5(2):145–58. [↑](#endnote-ref-25)
30. Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. April 3, 2019 (Updated May 24, 2019). [Consultado 18/8/2020]. Disponible en: <https://icer-review.org/material/sma-final-evidence-report/> [↑](#endnote-ref-26)
31. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, et al, European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy, European Journal of Paediatric Neurology (2020), [Consultado 2/10/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001>. [↑](#endnote-ref-27)
32. Malone DC, Dean R, Arjunji R, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. J Mark Access Health Policy. 2019;7(1):1601484. [↑](#endnote-ref-28)
33. Zolgensma: We all know the price, but how is it made? Gareth Macdonald. 10/06/2020. Bioprocess international <https://bioprocessintl.com/bioprocess-insider/therapeutic-class/zolgensma-we-all-know-the-price-but-how-is-it-made/> [↑](#endnote-ref-29)
34. Spotlight on Zolgensma®: REGENXBIO receives $80m from Novartis for AAV vector Allie Nawrat 18-11- 2020 [https://www.pharmaceutical-technology.com/features/Zolgensma®-regenxbio-novartis/](https://www.pharmaceutical-technology.com/features/zolgensma-regenxbio-novartis/) [↑](#endnote-ref-30)
35. Ned Pagliarulo Feb. 21, 2020 With supply tight, Novartis readies gene therapy plant for production [https://www.biopharmadive.com/news/Zolgensma®-manufacturing-durham-novartis/572731/](https://www.biopharmadive.com/news/zolgensma-manufacturing-durham-novartis/572731/) [↑](#endnote-ref-31)
36. Lamata F,¿Es el precio de Zolgensma (2,1 millones de dólares) un precio justo? Blog 20/06/2019 <http://fernandolamata.blogspot.com/2019/06/el-caso-de-zolgensma-el-medicamento-con.html?m=1> [↑](#endnote-ref-32)
37. Novartis enters agreement to acquire AveXis Inc. for USD 8.7 bn to transform care in SMA and expand position as a gene therapy and Neuroscience leader Apr 09, 2018 <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-enters-agreement-acquire-avexis-inc-usd-87-bn-transform-care-sma-and-expand-position-gene-therapy-and-neuroscience-leader#:~:text=Basel%2C%20April%209%2C%202018%20-,USD%208.7%20billion%20in%20cash> [↑](#endnote-ref-33)
38. Charity and NIH funding related to Zolgensma KNOWLEDGE ECOLOGY INTERNATIONAL 14/06/2019 <https://www.keionline.org/charity-nih-funding-related-to-zolgensma> [↑](#endnote-ref-34)
39. Martin Connock, Will the US$5 million Onasemnogene abeparvosec treatment for spinal muscular atrophy represent ‘value for money’ for the NHS? A rapid inquiry into suggestions that it may be cost-effective. <https://www.researchgate.net/profile/Lazaros_Andronis/publication/341546301_Will_the_US5_million_onasemnogene_abeparvosec_treatment_for_spinal_muscular_atrophy_represent_'value_for_money'_for_the_NHS_A_rapid_inquiry_into_suggestions_that_it_may_be_cost-effective/links/5ef455bc299bf15a2ea096da/Will-the-US5-million-onasemnogene-abeparvosec-treatment-for-spinal-muscular-atrophy-represent-value-for-money-for-the-NHS-A-rapid-inquiry-into-suggestions-that-it-may-be-cost-effective.pdf> [↑](#endnote-ref-35)
40. Le casse d'un géant pharmaceutique sur une merveille de la recherche française. Dans le Canard enchaîné du 5 juin 2019. <http://shaarli.guiguishow.info/?-sGUjA> [↑](#endnote-ref-36)
41. Jayasundara et al Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. Orphanet Journal of Rare Diseases (2019) 14:12 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6327525/pdf/13023_2018_Article_990.pdf> [↑](#endnote-ref-37)
42. Berdud, M., Drummond, M. & Towse, A. Establishing a reasonable price for an orphan drug. Cost Eff Resour Alloc 18, 31 (2020). <https://resource-allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12962-020-00223-x> [↑](#endnote-ref-38)
43. Jeanne Le Borgne Une découverte française vendue des milliards par des Américains

    rédigé le 01 juillet 2019 à 12h52 <https://www.alternativesante.fr/genes/une-decouverte-francaise-vendue-des-milliards-par-des-americains> [↑](#endnote-ref-39)
44. Biopharmaceutical Industry-Sponsored Clinical Trials: Impact on State EconomiesPrepared by Battelle Technology Partnership Practice Prepared for Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) March 2015 <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-sponsored-clinical-trials-impact-on-state-economies.pdf> [↑](#endnote-ref-40)
45. Ledesma P .How much does a clinical trial cost? 2 Jan, 2020 <https://www.sofpromed.com/how-much-does-a-clinical-trial-cost/> [↑](#endnote-ref-41)
46. Thomas J Moore Variation in the estimated costs of pivotal clinical benefit trials supporting the US approval of new therapeutic agents, 2015–2017: a cross-sectional study BMJ Open. 2020; 10(6): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295430/> [↑](#endnote-ref-42)
47. News briefing: Novartis' Zolgensma hits blockbuster status, triggering $80M milestone; John Carroll October 27, 2020 <https://endpts.com/news-briefing-novartis-zolgensma-hits-blockbuster-status-triggering-80m-milestone-caris-raises-310m-for-genomic-profiling-expansion/> [↑](#endnote-ref-43)
48. Novartis delivers strong Q3 performance from key growth drivers, Entresto sales +47%, Zolgensma up 82%

    Oct. 27, 2020 4:21 AM ETNovartis AG (NVS)By: Mamta Mayani, SA News Edito <https://seekingalpha.com/news/3626180-novartis-delivers-strong-q3-performance-from-key-growth-drivers-entresto-salesplus-47> [↑](#endnote-ref-44)
49. Novartis Q3 2020 Results Investor presentation October 27, 2020 <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/q3-2020-investor-presentation.pdf> [↑](#endnote-ref-45)
50. REGENXBIO to Receive $80.0 Million Milestone Payment from Novartis AG Published: Oct 27, 2020 <https://www.biospace.com/article/releases/regenxbio-to-receive-80-0-million-milestone-payment-from-novartis-ag/> [↑](#endnote-ref-46)
51. Study suggests Zolgensma will generate $2.5bn of global sales by 20251 March 2020 | Victoria Rees EPR European Pharmaceutical Review <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/116064/study-suggests-zolgensma-will-generate-2-5bn-of-global-sales-by-2025/> [↑](#endnote-ref-47)
52. Novartis’ Zolgensma expected to generate global sales of $2.5bn by 2025 with new data set to bolster the drug’s uptake, says GlobalData 27 Mar 2020. <https://www.globaldata.com/novartis-zolgensma-expected-to-generate-global-sales-of-2-5bn-by-2025-with-new-data-set-to-bolster-the-drugs-uptake-says-globaldata/> [↑](#endnote-ref-48)
53. 14 Aug 2019 Manipulated Zolgensma data may add to further woes for Novartis Posted in Pharma <https://www.globaldata.com/manipulated-zolgensma-data-may-add-to-further-woes-for-novartis/> [↑](#endnote-ref-49)
54. 17 Jul 2019 Zolgensma’s reimbursement challenges are expected to be overcome, says GlobalData Posted in Press Release <https://www.globaldata.com/zolgensmas-reimbursement-challenges-are-expected-to-be-overcome-says-globaldata/> [↑](#endnote-ref-50)
55. <https://store.globaldata.com/report/gdhc096poa--spinal-muscular-atrophy-sma-opportunity-analysis-and-forecasts-to-2028/> [↑](#endnote-ref-51)
56. Spinal Muscular Atrophy (SMA): Opportunity Analysis and Forecasts to 2028 Pages: 88 Published: June 2019. <https://www.globaldata.com/novartis-intrathecal-zolgensma-delay-older-patients-bodes-well-competitors/> [↑](#endnote-ref-52)
57. Drug Launch of the Year: Zolgensma Dic 2019. <https://www.biopharmadive.com/news/zolgensma-novartis-drug-launch-dive-awards/566260/> [↑](#endnote-ref-53)
58. Ned Pagliarulo Biogen to study use of key SMA drug after Novartis gene therapy. 21/07/2020 <https://www.biopharmadive.com/news/biogen-to-study-use-of-key-sma-drug-after-novartis-gene-therapy/581996/> [↑](#endnote-ref-54)
59. Biogen plana to initiate phase 4 study evaluating benefit of Spinraza (nusirensen) in pateints trated with Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec) July 21, 2020 <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-plans-initiate-phase-4-study-evaluating-benefit-spinrazar> [↑](#endnote-ref-55)
60. Novartis Gene Therapies president talks Zolgensma competition, path forward for new formulation by Angus Liu | Oct 29, 2020 <https://www.fiercepharma.com/pharma/novartis-gene-therapies-president-talks-zolgensma-competition-path-forward-for-new> [↑](#endnote-ref-56)
61. Peter B. Bach Zolgensma: A Remarkable New Treatment, An ICER Analysis, And A Poorly Justified Price JUNE 18, 2019 <https://www.healthaffairs.org/do/10.1377/hblog20190617.50453/full/> [↑](#endnote-ref-57)
62. ICER. Spinraza® and Zolgensma®® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value

    Final Evidence Report April 3, 201

    <https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/07/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_110220.pdf> [↑](#endnote-ref-58)
63. ICER’s Assessment Finds Spinraza and Zolgensma Provide Substantial Health Benefits for People with Spinal Muscular Atrophy February 22, 2019 <https://icer-review.org/announcements/sma_evidence_report/>

    How this gene therapy drug earned its $2.1 million price tag SALLY C. PIPES .Fortune February 7, 2020 <https://fortune.com/2020/02/07/zolgensma-high-drug-prices/> [↑](#endnote-ref-59)
64. How this gene therapy drug earned its $2.1 million price tag SALLY C. PIPES .Fortune February 7, 2020 <https://fortune.com/2020/02/07/zolgensma-high-drug-prices/> [↑](#endnote-ref-60)
65. Peter B. Bach Zolgensma: A Remarkable New Treatment, An ICER Analysis, And A Poorly Justified Price JUNE 18, 2019 <https://www.healthaffairs.org/do/10.1377/hblog20190617.50453/full/> [↑](#endnote-ref-61)
66. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1.: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis> [↑](#endnote-ref-62)