



Boletín: Marzo 2021

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) para Atrofia Muscular Espinal

Un nuevo capítulo sobre las enfermedades raras, los medicamentos de alto costo y el dilema de la asignación de recursos limitados

La atrofia muscular espinal (AME) es una afección neuromuscular hereditaria que afecta las células nerviosas (neuronas motoras) en un área de la médula espinal llamada cuerno anterior.

Las personas con AME tienen un gen faltante o mutado de la neurona motora de supervivencia 1 (SMN1), necesario para que el organismo pueda fabricar una proteína esencial para los nervios que controlan los movimientos musculares. Todos los pacientes con AME presentan debilidad generalizada a predominio proximal y de miembros inferiores, reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes, y compromiso de músculos intercostales con relativa preservación del diafragma. Esto deriva en problemas con la respiración, así como con las actividades de movimiento como gatear, sentarse, caminar, alimentarse y controlar la cabeza; sin embargo, la capacidad intelectual no se ve afectada. La incidencia mundial de AME es de alrededor de 1 en 10.000, con una tasa de portadores entre 1/35 y 1/50, por lo que se clasifica como una enfermedad poco frecuente. Se clasifica en distintos tipos clínicos (I, II, III, IV) asociados a la presencia de la proteína SMN o su número de copias. La supervivencia de la forma con mayor incidencia (AME tipo I) varía entre el 30 a 70% al año de vida. Se estiman en Argentina unos 400 pacientes totales con AME tipo I.¹

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para AME y sólo se dispone de tratamiento sintomático para retrasar la progresión de la enfermedad y sus efectos incapacitantes, así como el tratamiento de sostén nutricional, ventilatorio y neuromuscular para mitigar sus complicaciones. La única terapia farmacológica extendida a nivel mundial hasta hace poco tiempo para el tratamiento de AME era nusinersen (Spinraza®). Este medicamento de alto costo (unos 750 mil dólares por paciente por año en nuestro país), fue evaluado por CONETEC en 2018 no recomendándose su cobertura. Pese a esto fue incluida en el Plan Médico Obligatorio, lo que provocó importantes erogaciones y puso en riesgo la sustentabilidad de algunos financiadores con

reducida capacidad de pago². Salud Pública de Neuquén no tuvo aún ningún caso, pero Salud Pública de Río Negro cubre actualmente un tratamiento y la obra social provincial de Neuquén cubre otro paciente con este fármaco.

A ese precio de venta de Spinraza, se estima que Argentina gastará en 400 niños más dinero que lo que invierte en todo el programa nacional de vacunación, amenazando la financiación de los ya débiles sistemas públicos de países en vías de desarrollo empeorando la equidad, como fue denunciado por académicos y expertos farmacólogos en nuestro país³.

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) es una nueva terapia génica recombinante recientemente aprobada en Estados Unidos, Europa y ahora en Argentina^{5,6,7}.

Está indicado en pacientes con mutaciones hereditarias que afectan a los genes conocidos como SMN1, a los que o bien se les ha diagnosticado atrofia muscular espinal (AME) de tipo I (el tipo más grave) o que presentan hasta 3 copias de otro gen conocido como SMN2. La atrofia muscular espinal es una enfermedad «rara». Entra en la categoría de «medicamento huérfano» (es decir, un medicamento utilizado en enfermedades raras).

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) utiliza un virus adenoasociado (VAA9) no replicativo para entregar una copia del gen que codifica la proteína SMN humana.¹⁷ La administración intravenosa única de Zolgensma® da como resultado la transducción celular y la expresión de la proteína SMN en humanos. Sin embargo hasta el momento se desconoce la duración máxima del efecto. La dosis se ajusta por kg de peso corporal. Se administra como una infusión intravenosa única durante 60 minutos junto con corticosteroides sistémicos equivalentes a prednisolona oral a 1 mg/kg de peso corporal por día durante un total de 30 días.



La FDA de los Estados Unidos aprobó en 2019 el tratamiento con Zolgensma® para pacientes pediátricos menores de 2 años con AME, sin especificar el tipo, con mutaciones bialélicas en el gen SMN1. En cambio, la EMA en Europa lo aprobó en 2020 en pacientes con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o pacientes con AME 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2. Ninguna de las dos agencias autoriza su empleo para más de una dosis ni en pacientes con AME avanzado (como por ejemplo, con parálisis completa de las extremidades o dependencia permanente del ventilador). En Argentina, con fecha 13/01/2021, ANMAT la autorizó, pese a que, hasta la fecha, la evidencia disponible sobre la utilidad y seguridad de este medicamento es escasa y de baja calidad, dado que solo se han realizado estudios abiertos, con pocos pacientes y de seguimiento corto.

Considerando estas limitaciones, hay estudios que sugieren que en pacientes sintomáticos con AME tipo I, con deleciones homocigotas de SMN1, dos copias de SMN2 y ninguna mutación modificadora de SMN2, el tratamiento con Zolgensma® frente al tratamiento de sostén habitual mejoraría de forma importante la supervivencia sin necesidad de asistencia ventilatoria a los 14 meses de vida (seguimiento = 10 meses), con desarrollo de habilidad motora a 23 meses de seguimiento. La muy baja calidad de evidencia no permite determinar si Zolgensma® comparado con el tratamiento de sostén, provocaría una mejora significativa de la puntuación de CHOP-INTEND, que es una escala validada para evaluación de la mejoría de este tipo de patologías. Tampoco pueden sacarse conclusiones sobre la eficacia y seguridad de la comparación de Zolgensma® frente a Spinraza® (no existen estudios de comparación directa de ambos tratamientos), ni sobre Zolgensma® en estudios más prolongado en bebés sintomáticos con AME tipo I, como tampoco en bebés asintomáticos con AME tipo I.

No existen evaluaciones de costo-efectividad publicadas para nuestro país, pero, evaluaciones realizadas en Estados Unidos sugieren que el tratamiento con Zolgensma® sería costo-efectivo frente a Spinraza® o al tratamiento de sostén (aunque considerando esquemas de costos prestacionales sensiblemente diferentes a nuestro país). Un análisis de impacto presupuestario elaborado por la CONETEC⁸ estimó que el costo incremental neto de incluir Zolgensma® a nuestro sistema de salud tendría un elevado impacto sobre el financiamiento, sin generar ahorros prestacionales ni beneficios relevantes.

La totalidad de los países de Latinoamérica relevados no dan cobertura al tratamiento con Zolgensma®, teniendo sólo cobertura en algunos países de altos ingresos (Estados Unidos y Francia)⁹. En nuestro país ya hay al menos un pedido para una paciente, tramitado ante una prepaga, que se acompañó de una importante campaña en redes sociales¹⁰.

El análisis de Zolgensma® requiere que se consideren precios ajustados a las características y posibilidades del sistema de salud de nuestro país, con una alta selección de la población objetivo y mecanismos de generación de mayor evidencia prospectiva a cargo de los productores de la tecnología. El precio de los medicamentos de alto costo para enfermedades huérfanas es un tema de gran controversia que requiere una discusión profunda, especialmente en países de recursos limitados como Argentina y en contexto de pandemia con urgentes necesidades sanitarias que también deben ser atendidas.



Bibliografía

1. Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°1 Spinraza en Atrofia Musculo Espinal. Ministerio de Salud de la Nación Argentina 2018. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/conectec-informe-zolgensma.pdf>
2. Embargan a obra social que rechazó la cobertura de Spinraza. Disponible en <https://miradaprofesional.com/landingpage?id=52548>
3. Lorena Dos Santos, Sebastian Genero y Ana Cristina López. Spinraza, aprobado en Argentina con un precio de venta catastrófico. No Gracias. Disponible en <http://www.nogracias.org/2019/06/21/spinraza-aprobado-en-argentina-con-un-precio-de-venta-catastrofico-por-lorena-dos-santos-sebastian-genero-y-ana-cristina-sanchez/>
4. Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, Kessler TL, Walker C. Onasemnogene Abeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. Ann Pharmacother. 2020;54(10):1001-1009. doi:10.1177/1060028020914274 18. IBM Micromedex. Zolgensma. Disponible en www.micromedexsolutions.com.
5. FDA Zolgensma approval. Disponible en <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
6. European Medicines Agency. Spinraza. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>. Published 2016. Accessed December 30, 2020.
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Zolgensma. Disponible en <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=zolgensma>
8. Informe rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria Zolgensma. CONETEC 2021 Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Disponible en 1. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/conectec-informe-zolgensma.pdf>
9. European Medicines Agency. Zolgensma. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>. Published 2020.
10. Nota en el periódico digital NOTIFE. "Cruzada por Valentina: reclamaron un tratamiento para su hija y la prepaga dio su respuesta". 11 de abril del 2021. Disponible en <https://notife.com/787915-cruzada-por-valentina-reclamaron-un-tratamiento-para-su-hija-y-la-prepaga-dio-su-respuesta/>