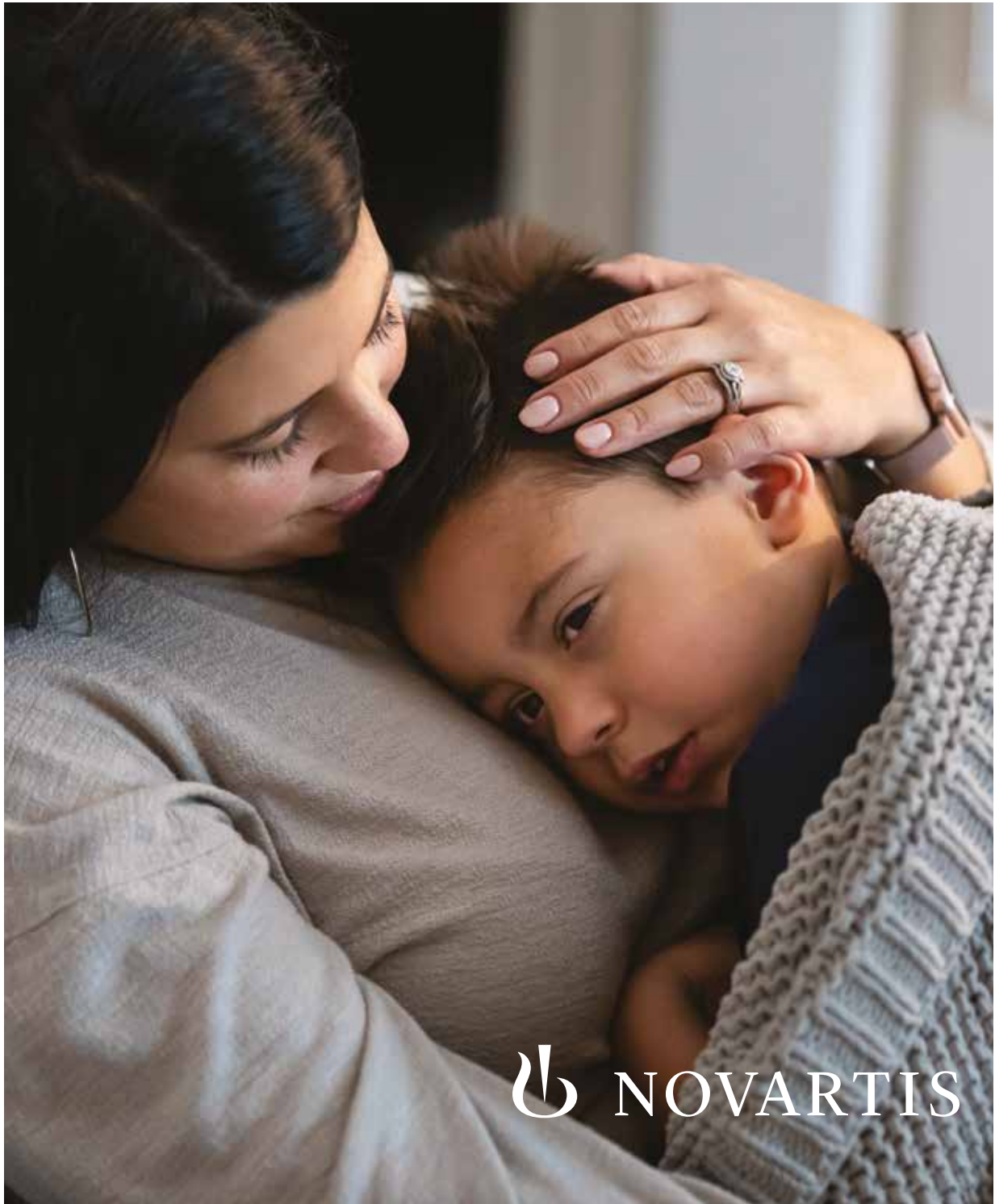


**El impacto de las terapias génicas  
en el manejo de enfermedades  
poco frecuentes: *el caso de la atrofia  
muscular espinal***



*El trabajo, promovido por la compañía Novartis Gene Therapies, ha contado con el apoyo metodológico de la firma de servicios profesionales Eversheds Sutherland-Salud Advisory.*

*Novartis Gene Therapies no se hace responsable de las opiniones de los expertos participantes en el presente documento.*

*Versión fecha: mayo 2021*

EVERSHEDS  
SUTHERLAND



# INDICE

**Pág. 4    INTRODUCCIÓN**

**Pág.9    ANTECEDENTES DEL DOCUMENTO**

*Pág. 10    OBJETIVOS*

*Pág. 11    PANEL DE EXPERTOS*

**Pág. 12    EL IMPACTO DE LAS TERAPIAS GÉNICAS EN EL  
TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES POCO  
FRECUENTES: EL CASO DE LA AME**

**Pág. 19    LOS RETOS DE LAS TERAPIAS GÉNICAS PARA  
LOS GESTORES SANITARIOS**

**Pág. 24    EL IMPACTO EN LA SOSTENIBILIDAD DEL  
SISTEMA SANITARIO**

**Pág. 29    LA PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES**

**Pág. 34    CONCLUSIONES**

**Pág. 36    BIBLIOGRAFIA**

# Introducción

*Los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular).*

*Las terapias avanzadas constituyen nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo permitirá ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces.*

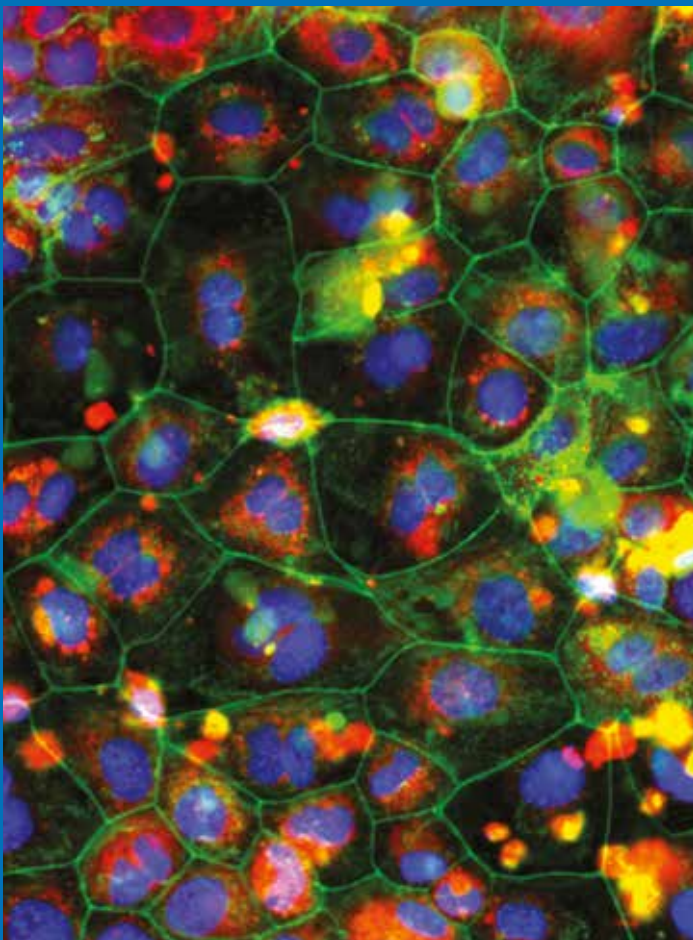
# Los medicamentos de terapia avanzada

Los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo (del mismo paciente), alogénico (de un donante) o xenogénico (de otra especie). Las terapias avanzadas constituyen nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo permitirá ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento cuentan con pocas opciones de tratamiento (1).

En el entorno español, el marco legal de las terapias avanzadas lo constituye el Reglamento Nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada, así como la Ley 29/2006, de 26 de julio de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios que traspone la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (1).

El trayecto de estos fármacos no ha sido sencillo ni exento de importantes obstáculos que han dilatado los tiempos para su implementación en la práctica asistencial. Las primeras terapias avanzadas presentaron bastantes dificultades para lograr la autorización de comercialización en el entorno europeo. De hecho, todos los productos autorizados hasta el año 2013; Chondroelect®, Glybera®, MACI® y Provenge®, fueron retirados o no validados.

Estas dificultades no han desaparecido por completo, ya que en la actualidad, las características específicas de estas terapias siguen generando ciertas incertidumbres clínicas y económicas que, hasta la fecha, no han hecho que su llegada al ámbito clínico sea sencilla.





Desde el año 2015, han recibido la autorización de comercialización por parte de la Comisión Europea\* doce medicamentos de terapias avanzadas: Alogliptin®, Kymriah®, Holoclar®, Imlygic®, Libmeldy®, Spherox®, Strimvelis®, Yescarta®, Zalmoxis®, Luxturna®, Zynteglo® y Zolgensma®.

Como se apuntaba anteriormente, la incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio, así como en algunos casos, las dificultades para garantizar la eficacia logística de la cadena de suministro, son algunos de los obstáculos que deben superarse en la negociación de las condiciones de fijación de precios y reembolso de estos medicamentos.

A su vez, los altos costes de desarrollo, producción y administración de estos tratamientos, que generalmente van destinados a un número relativamente pequeño de pacientes, hacen necesaria la fijación de un precio unitario elevado. Todo ello hace que las negociaciones para la autorización y fijación de precio con las administraciones sanitarias sean largas y complejas.

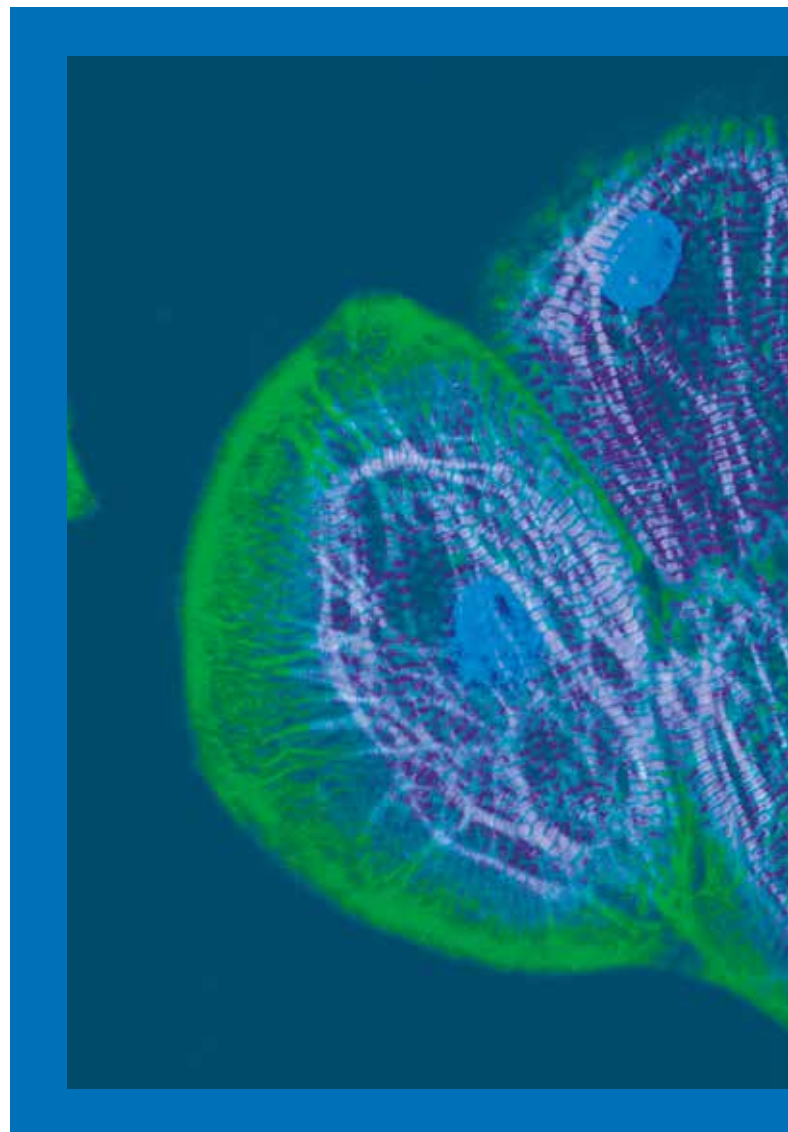
La compañía Novartis Gene Therapies cuenta con un nuevo fármaco para el tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (AME), una enfermedad devastadora, degenerativa y en la mayor parte de los casos mortal, que genera enormes costes al sistema sanitario y que cuenta con muy escasas opciones terapéuticas.

La AME se caracteriza por la mutación bialélica del gen de supervivencia de las motoneuronas (*SMN1*) (3, 4, 5), dando lugar a una degeneración rápida y progresiva de las motoneuronas de la médula espinal hasta alcanzar su pérdida irreversible.

Onasemnogén abeparvovec es una terapia génica de una única administración que aborda la causa genética de la AME, mediante la aportación del gen *SMN1* humano estable y funcional, capaz de restablecer la expresión de la proteína SMN, previniendo así la pérdida de motoneuronas en el paciente (6).

Novartis Gene Therapies es consciente de los importantes retos que deben afrontar los sistemas sanitarios a la hora de articular y facilitar el acceso de los pacientes a las nuevas terapias avanzadas en general, y a las terapias génicas en particular, haciendo además este objetivo, compatible con la sostenibilidad.

Por ello, y contando con la participación de un grupo multidisciplinar de expertos, ha abordado en este trabajo el impacto en los diferentes ámbitos de las terapias génicas en el tratamiento de las enfermedades poco frecuentes, con el objetivo de generar conocimiento y aportar valor al sistema, para contribuir así al desarrollo de una hoja de ruta para el abordaje de los desafíos, que este nuevo paradigma de tratamientos dibuja para un número creciente de patologías.



\* Los medicamentos de terapias avanzadas se encuentran sujetos al proceso centralizado de autorización por parte de la Comisión Europea.

## ¿Qué es la terapia génica?

La terapia génica es la técnica empleada en el desarrollo de medicamentos, que tienen como objetivo corregir la causa genética de una enfermedad gracias a la introducción de material genético exógeno en los pacientes para corregir sus deficiencias genéticas.

Según la definición de la EMA, los medicamentos de terapia génica contienen genes que conducen a un efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Funcionan insertando genes recombinantes en el cuerpo, generalmente para tratar una variedad de enfermedades, incluidos trastornos genéticos, cáncer o enfermedades crónicas. Un gen recombinante es un tramo de ADN que se crea en el laboratorio, reuniendo ADN de diferentes fuentes (7).

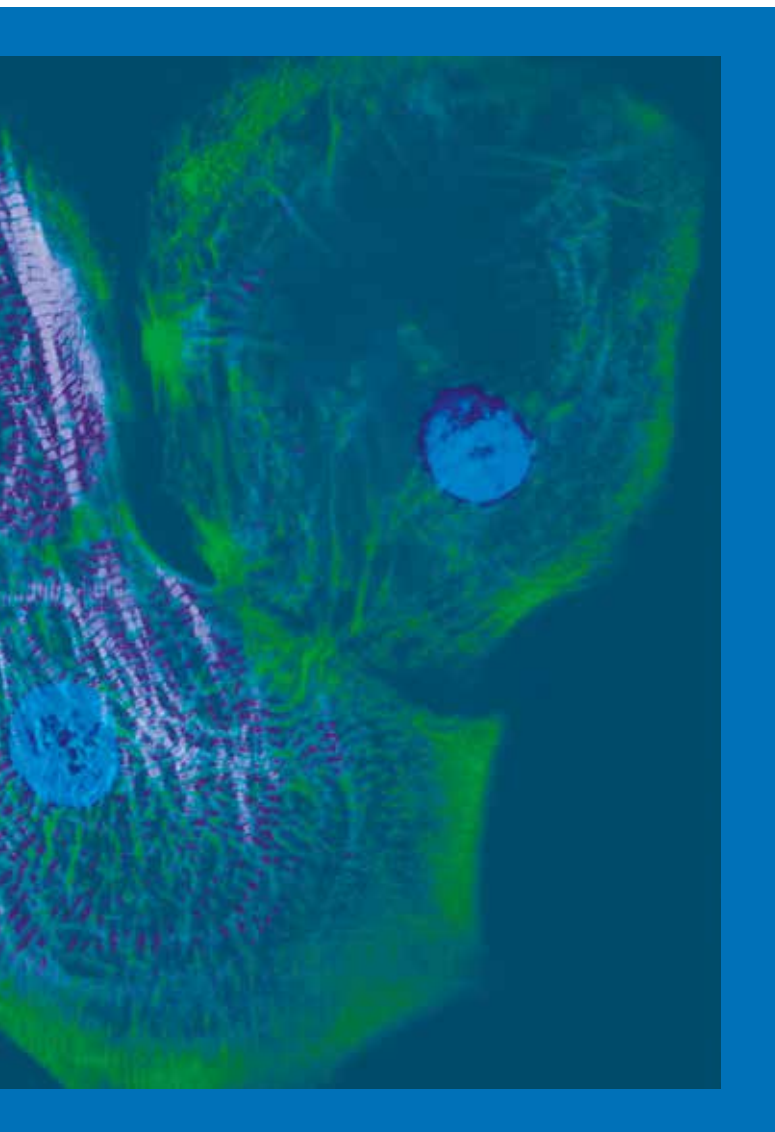
Las enfermedades que en la actualidad mayoritariamente pueden beneficiarse de la terapia génica, son aquellas de origen genético, específicamente las monogénicas. Este es el caso de algunas enfermedades poco frecuentes como la AME.

Para la transferencia del material genético al paciente se emplea un vector, generalmente un virus.

Existen dos estrategias de terapia génica: integrativa, cuando el gen se integra en el genoma de la célula; y no integrativa.

La terapia génica para la AME (onasemnogén abeparvovec) utiliza como vector la cápside del virus no replicativo adenoasociado serotipo 9 (AAV9) capaz de cruzar la barrera hematoencefálica para depositar (transducir) una copia plenamente funcional del gen *SMN1* humano en las células del paciente (8). Una vez dentro de la célula, el vector libera el gen *SMN1* en el núcleo celular sin incorporarse en el genoma (9, 10). También incluye un promotor que asegura la producción continua y sostenida de la proteína necesaria para un efecto terapéutico duradero. Gracias a este mecanismo, se prevé que el gen *SMN1* permanezca indefinidamente en las células que no se dividen, como por ejemplo las neuronas, siendo innecesarias más administraciones del tratamiento. El seguimiento de los pacientes tratados a medio y largo plazo permitirá comprobar si, como cabe esperar, con el paso del tiempo se mantiene el beneficio terapéutico del fármaco.

Onasemnogén abeparvovec está indicado para el tratamiento de pacientes con AME con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y un diagnóstico clínico de AME tipo 1 o pacientes con AME con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y hasta 3 copias del gen *SMN2* (6).







# Antecedentes del documento

*El documento “El impacto de las terapias génicas en el manejo de enfermedades poco frecuentes: el caso de la atrofia muscular espinal” se desarrolló entre los meses de septiembre y diciembre de 2020. En estos cuatro meses, los miembros que han conformado el panel de expertos han aportado su visión al tema en cuestión, desde su experiencia, perspectiva y conocimiento. Durante todo este tiempo se desarrollaron reuniones para la puesta en común y debate del objetivo, alcance y propuestas que se han acabado recogiendo en este documento final.*

## Objetivos

**E**l trabajo realizado persigue una serie de objetivos de distinta naturaleza y generarán beneficios para los gestores sanitarios, las organizaciones asistenciales, el Sistema Nacional de Salud, los pacientes y sus familias.

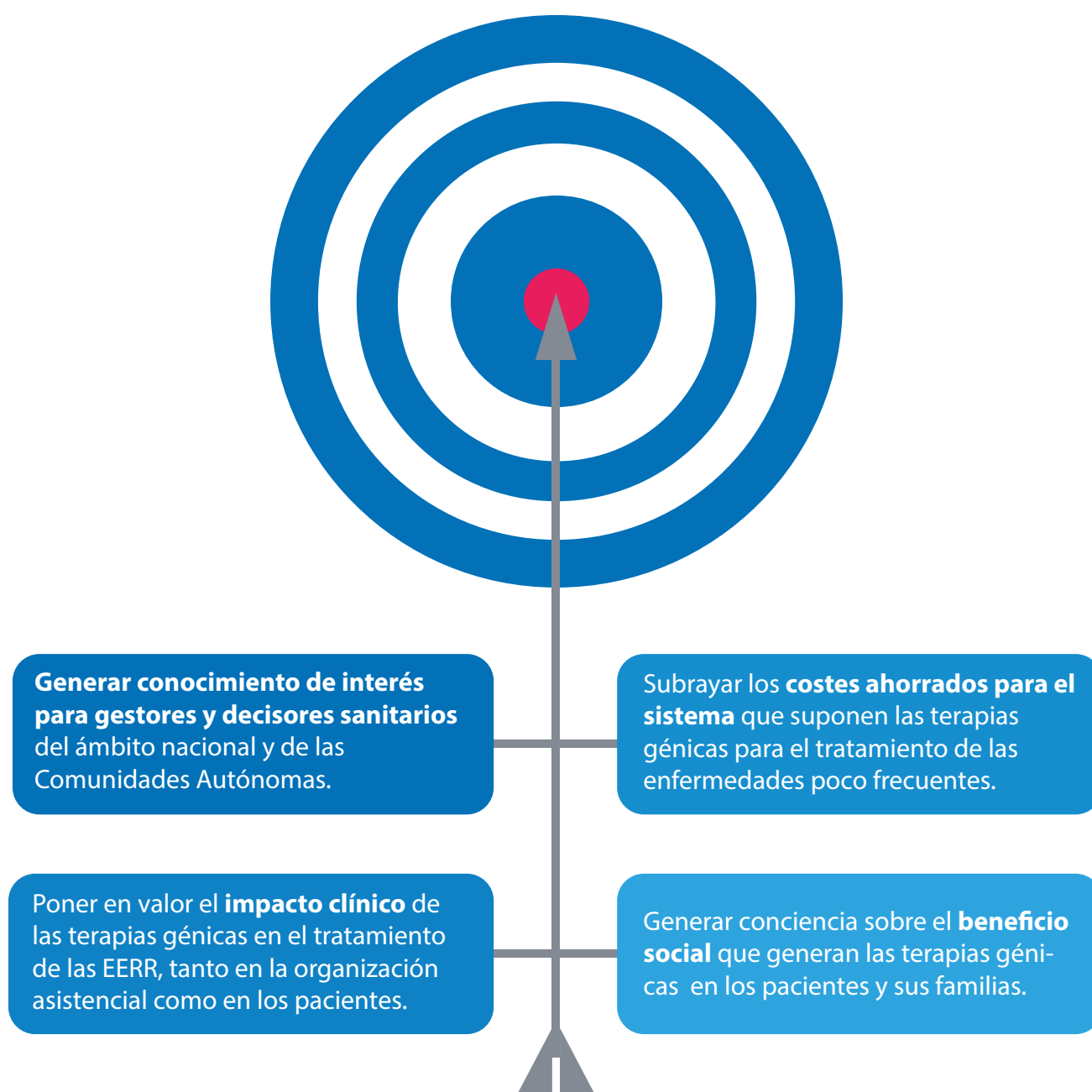


Gráfico 1: Objetivos del trabajo

## Panel de expertos

**P**ara el abordaje del presente documento se constituyó un panel multidisciplinar de expertos que permitiera abordar las diferentes perspectivas sobre las que impactan directamente las terapias génicas como alternativa terapéutica a las enfermedades poco frecuentes de origen genético: la perspectiva clínica, la perspectiva de gestión y organización asistencial, la del impacto en la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, la de la evaluación de la innovación o la de la visión de los pacientes y sus familias.



**Max Brosa**

- Director General de Oblikue Consulting y Socio-Fundador de Medvance.
- Máster en Dirección de Empresas (MBA) por EADA.
- Desarrolla su actividad en el ámbito de la evaluación económica y el acceso al mercado de tecnologías sanitarias desde 1987, colaborando hasta hoy en distintas organizaciones públicas y privadas en España.



**Encarnación Cruz**

- Farmacéutica.
- 2018-2020 Coordinadora de Terapias Avanzadas en la Consejería de Sanidad de Madrid.
- 2017-2018 Directora General de Cartera Básica del SNS y Farmacia de Ministerio de Sanidad.
- 2006-2017. Subdirectora General de Farmacia. Consejería de Sanidad. Madrid.
- Desde abril de 2020, Directora General de BioSim.



**Álvaro Hidalgo**

- Director del Grupo de Investigación en Economía y Salud de la Universidad de Castilla-La Mancha y Presidente de la Fundación Weber.
- Presidente del Centro Español de Investigaciones Coreanas.
- Profesor asociado de economía de la salud de la Universidad para la Paz de las Naciones Unidas y de Farmacoeconomía del Instituto de Empresa.



**José Martínez Olmos**

- Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
- 2011-2019 Portavoz de Sanidad en el Congreso y en el Senado.
- 2005-2011 secretario General de Sanidad. Ministerio de Sanidad.
- 2004-2005 Director General de Cartera Básica del SNS y Farmacia de Ministerio de Sanidad.
- Actualmente, profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública.



**Francina Munell**

- Médico especialista en Pediatría.
- Médico Adjunta en el Servicio de Neurología Pediátrica en el Hospital Universitario de Vall d'Hebron.
- Coordinadora de la Unidad Enfermedades Neuromusculares Pediátricas en H.U. Vall d'Hebron.
- Investigadora Senior en Neurología Pediátrica y Enfermedades Neuromusculares en el Institut de Recerca Vall d'Hebrón.



**Mencía de Lemus**

- Presidenta de la Fundación Atrofia Muscular Espinal (FundAME).
- Miembro del Comité Directivo de la SMA Europe.
- 2018-2020 Presidenta de SMA Europe.
- Paciente experto habilitado para la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

# El impacto de las terapias génicas en el tratamiento de las enfermedades poco frecuentes: el caso de la AME

*La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa, causada por una mutación bialélica en el gen SMN1 (del inglés, Survival Motor Neuron), localizado en la región cromosómica 5q.*



# La Atrofia Muscular Espinal (AME)

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa, causada por una mutación bialélica en el gen *SMN1* (del inglés, *Survival Motor Neuron*), localizado en la región cromosómica 5q. Aunque la expresión del gen *SMN1* es ubicua, la ausencia del mismo causa principalmente la degeneración de las motoneuronas de la médula espinal, lo que conduce a debilidad y atrofia muscular (11).

La incidencia de la enfermedad se calcula alrededor de 1/10.000 recién nacidos vivos (12). La severidad es muy variable y se clasifica en 5 grupos fenotípicos, desde el más grave y de inicio más precoz, la AME congénita o tipo 0, al más leve y de inicio tardío en la edad adulta o tipo 4. Las manifestaciones incluyen hipotonía y debilidad de la musculatura axial y de las extremidades, de la musculatura bulbar y respiratoria. Los casos más precoces pueden presentar afectación en otros órganos.

El principal factor que condiciona el tipo de AME es el número de copias de un segundo gen, *SMN2*. Este gen está incluido en una región de 500 kb que sufrió una duplicación invertida durante la evolución de los primates. Aunque estructuralmente el gen *SMN2* es muy parecido al gen *SMN1*, un cambio nucleotídico en una posición relevante para la incorporación del exón 7 condiciona que tan solo una pequeña proporción (alrededor del 10 %) de la proteína *SMN* que produce sea totalmente funcional. Aunque lo habitual es que tengamos dos copias de *SMN2*, los humanos podemos poseer un número variable de copias del mismo y es el principal factor que determina el tipo de AME que presentarán los individuos con la mutación bialélica en *SMN1*.

El tipo más incidente de AME es el 1 y estos pacientes, generalmente, poseen dos copias del gen *SMN2* (13). Clásicamente, el tipo de AME se definía por los hitos motores que podía alcanzar el paciente y la edad de inicio de síntomas.

Aunque estas clasificaciones han sido útiles para definir a los pacientes, la AME representa un espectro continuo de severidad y los distintos tipos se superponen. Además, al ser una enfermedad progresiva, el estado de un paciente en un momento determinado no depende tan solo del tipo de AME sino también del estadio evolutivo en el que se encuentra y del posible tratamiento que haya recibido. La reunión de un grupo de expertos sobre la AME ha llegado al consenso por unanimidad de que los tipos de AME no son criterios suficientes para caracterizar a los pacientes y deben tenerse en cuenta factores adicionales para definir a las poblaciones que se pueden beneficiar de determinadas terapias (14).

Hasta hace pocos años no existía cura para esta enfermedad y el tratamiento se basaba en la mejor aplicación posible de los estándares de cuidado (standards of care o SOCS) (15, 16). Los pacientes con AME tipo 1 solían tener una esperanza de vida libre de ventilación que no sobrepasaban la edad de 2 años.

En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias dirigidas a combatir la enfermedad, ya sea modificando la expresión del gen *SMN2* modulando la inclusión del exón 7 (mediante oligonucleótidos antisentido de administración intratecal o medicamentos de administración oral) o abordando la causa genética aportando una copia funcional del gen *SMN1* (terapia génica de administración endovenosa) (17, 18).

Los datos obtenidos en los diversos ensayos clínicos desarrollados hasta el momento, así como los recogidos en las experiencias de la vida real, demuestran que la respuesta es tanto mejor cuanto más precoz sea el tratamiento y que la rehabilitación y seguimiento clínico a nivel respiratorio, nutricional y motor juega un papel importante en esta respuesta.

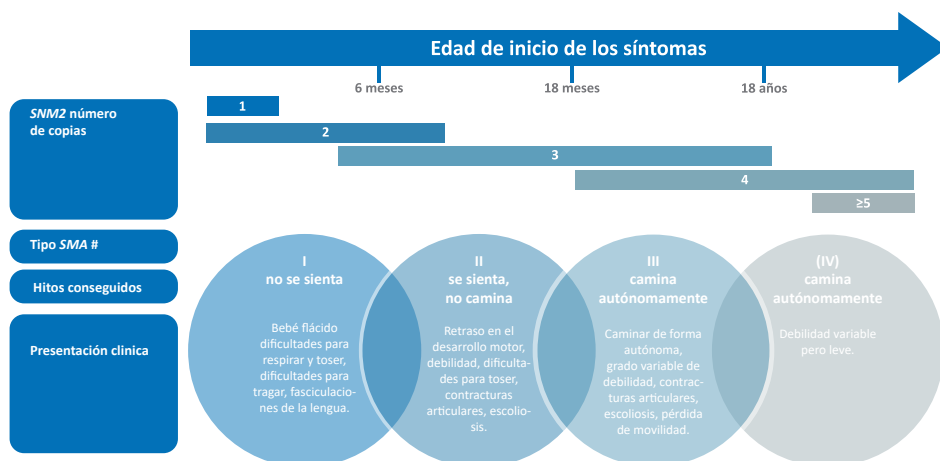


Gráfico 2: Tipos de AME en función del número de copias de *SMN2* (12).

## La terapia génica en el tratamiento de las enfermedades poco frecuentes

**L**a terapia génica es un enfoque pionero para las enfermedades monogénicas ya que permite la introducción de un gen funcional para abordar la causa de la enfermedad, es decir, la deficiencia genética del paciente.

En la actualidad se cuenta con terapias génicas autorizadas o en fase de investigación clínica avanzada para patologías muy diversas; desde enfermedades con alternativas terapéuticas en el mercado, a enfermedades degenerativas con alto impacto en la vida del paciente (y sus familias) sin otra alternativa que el tratamiento paliativo y de soporte.

En mayo de 2017 la EMA aprobó el uso del fármaco nusinersen para el tratamiento de la AME. Esta aprobación supuso el primer gran cambio en la enfermedad, ya que pasó a ser una patología con tratamiento, al ser este el primer fármaco dirigido de manera específica para la abordar su causa.

La administración de nusinersen se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico 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.

Onasemnogen abeparvovec es la primera y única terapia génica para el tratamiento de la AME autorizada por la FDA y por la EMA (marzo de 2019 y mayo de 2020 respectivamente). Onasemnogen abeparvovec introduce, mediante un vector AAV recombinante serotipo 9, una copia funcional del gen *SMN1* humano. Los estudios preclínicos demostraron que este vector era capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y transducir las motoneuronas de la médula espinal y del cerebro. Los resultados obtenidos de la fase 1 del ensayo clínico llevado a cabo por la compañía biofarmacéutica AveXis en 15 pacientes con AME tipo 1 de menos de 8 meses de edad superaron las expectativas: al final del estudio, en diciembre del 2017, la supervivencia era del 100% y 12 de los niños no requerían ventilación permanente. La mejoría motora valorada mediante la escala CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) fue rápida, objetivándose, de media, un aumento de 9.8 puntos al mes y de 15.4 puntos a los tres meses. Once de los 12 pacientes de la primera cohorte (dosis alta) consiguieron alcanzar la capacidad de deglutir, hablar, sujetar la cabeza y sentarse y en una proporción importante de los mismos disminuyó la necesidad de soporte respiratorio y nutricional. Los dos pacientes del grupo de dosis alta que iniciaron el tratamiento más precozmente consiguieron marcha independiente.

El único paciente que no respondió a la terapia había recibido el tratamiento a los 7.9 meses de edad. El único efecto adverso grave fue el aumento de transaminasas que pudo corregirse con el uso de corticoides como terapia inmunomoduladora (19, 20).

Los ensayos abiertos de fase 3 realizados en niños con AME tipo 1 de menos de 6 meses, con una o dos copias de *SMN2* (STR1VE, NCT03306277 en Estados Unidos y STR1VE-EU NCT03461289 en Europa) contribuyeron a corroborar los resultados de la fase 1. El ensayo en pacientes presintomáticos de menos de 6 semanas de edad (SPR1NT, NCT03505099) con varias copias de *SMN2* mostró que la mayoría de los niños con 3 copias de *SMN2* tratados presintomáticamente podían alcanzar los hitos motores del desarrollo (sentarse sin soporte, mantenerse de pie, caminar de manera independiente) a una edad similar a los niños sin la enfermedad, y un porcentaje importante de los niños con 2 copias de *SMN2* podían alcanzar estos hitos en este intervalo o unos meses más tarde (21). Por este motivo, la AME se añadió al panel de enfermedades en las que se recomienda hacer cribado neonatal (Recommended Uniform Screening Panel o RUSP) (21).

Desde la perspectiva clínica, las terapias génicas ya autorizadas para enfermedades poco frecuentes o que se encuentran en fases avanzadas de investigación, poseen algunas características que las distinguen de otros tratamientos tradicionales.

La primera de ellas hace referencia a la duración de los efectos de la terapia. Las terapias génicas se caracterizan por ser tratamientos de una sola administración, *one shot*. A pesar de que aún no se dispone de evidencia suficiente sobre la perdurabilidad de los efectos terapéuticos de estas nuevas terapias, se confía en que una única administración de tratamiento sea suficiente para controlar e impedir el avance de la enfermedad.

La administración única es el principal factor diferencial frente a los tratamientos disponibles hasta ahora en algunas patologías -otras sólo cuentan con tratamiento paliativo- que deben administrarse de forma periódica al paciente para que los efectos terapéuticos se mantengan.

En el caso concreto de la AME, la única terapia disponible en España aprobada de forma específica para su tratamiento, se administra por vía intratecal mediante punción lumbar cada cuatro meses. En el caso de pacientes que han requerido fusión espinal como tratamiento para la escoliosis el proceso de administración se complica más, requiriendo el uso de técnicas de imagen además de sedación para localizar el punto de administración.

Las terapias génicas de administración única y que puedan administrarse por vía intravenosa, facilitarán el seguimiento de los pacientes, consumirán menos recursos asistenciales y resultarán mucho menos agresivas para el paciente, lo que sin duda redundará en su calidad de vida.

En la actualidad, aún son necesarios datos que permitan conocer la duración de los efectos terapéuticos de las terapias génicas, su seguridad a medio y largo plazo, la posibilidad y seguridad de acceder a otros tratamientos en caso de que la terapia génica no resulte eficaz y, en el caso de la AME u otras enfermedades neuromusculares, los resultados en pacientes de mayor edad y/o peso.

Por ello, la administración de terapias génicas en las enfermedades poco frecuentes va a requerir un estrecho seguimiento clínico de los pacientes, así como el registro sistemático de los resultados clínicos a corto, medio y largo plazo.

Estos registros deben ser gestionados a nivel internacional, con la finalidad de generar evidencia y compartir el conocimiento acumulado en la vida real.



## La importancia del diagnóstico neonatal de las enfermedades genéticas

**L**os programas de cribado neonatal tienen como objetivo reducir la morbimortalidad y las discapacidades asociadas a estas patologías. En la actualidad, se llevan a cabo determinaciones sobre todo de patologías de origen metabólico, endocrino, hematológico, inmunológico y cardiológico. La introducción de nuevas tecnologías aplicables a nuevos biomarcadores bioquímicos y al análisis del ADN mediante secuenciación masiva puede repercutir favorablemente en el futuro del cribado de enfermedades (22).

Actualmente, las enfermedades que forman parte del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (SNS) y que se ofertan a todos los recién nacidos en España son: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3 hidroxiacl-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (GA-I) y anemia falciforme.

La mayoría de las enfermedades poco frecuentes incluidas en los cribados neonatales son de origen metabólico, endocrino y hematológico, pero también se incluyen la cardiopatía congénita (cuya detección no se realiza con una toma de muestra, sino mediante la valoración de la saturación de oxígeno por pulsioximetría) y las inmunodeficiencias combinadas severas que son de origen genético. (22)

La aparición de alternativas terapéuticas para enfermedades que hasta la fecha no disponían de tratamiento eficaz, conllevará un incremento en el número de patologías que se incluyan en los programas de cribado. Será importante disponer de estos sistemas de detección suficientemente eficaces y fiables y que además puedan resultar compatibles con el resto de cribados que se desarrollan en la actualidad.

La inclusión de una nueva patología en los programas de cribado neonatal implica una ampliación de la cartera de servicios del SNS. Para ello, debe contarse previamente con un informe favorable de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y, posteriormente, que el Consejo Interterritorial del SNS apruebe la incorporación del nuevo cribado a la cartera de servicios.

Como se ha señalado, el tratamiento de pacientes con AME debe iniciarse cuanto antes para obtener los mejores resultados, y a ser posible en fases presintomáticas, ya que la degeneración de motoneuronas precede a la aparición de los síntomas.



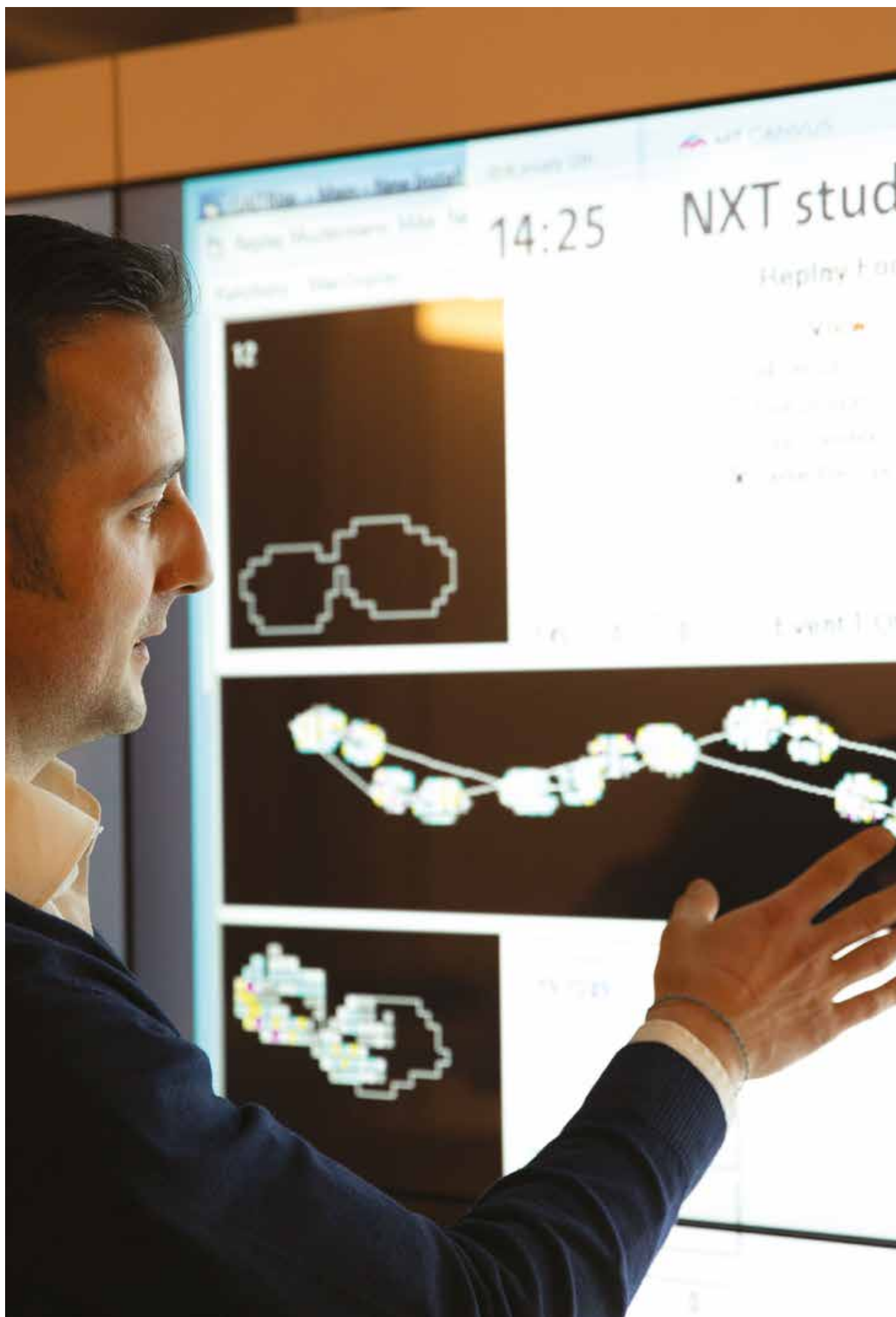




Asimismo, en opinión de los clínicos, dado que la enfermedad va a acabar diagnosticándose y tratándose, para la obtención de los mejores resultados en salud lo mejor es hacerlo cuanto antes.

Estos resultados han alentado a muchos países a iniciar programas de cribado neonatal y a la Comunidad Europea de AME a lanzar una nueva alianza para lograr este objetivo (23). En Europa los primeros países en poner en marcha el programa han sido Bélgica, Alemania e Italia.

Aún siendo muy importante iniciar el tratamiento de la AME lo antes posible, este hecho no debe suponer que se descarte el tratamiento de pacientes en los que ya han aparecido síntomas, y en los que pueden conseguirse cambios muy significativos y de alto valor para los pacientes y sus familias.



# Los retos de las terapias génicas para los gestores sanitarios

*Aproximadamente el 80% de las enfermedades poco frecuentes tienen una causa genética, por lo que la existencia de terapias que vayan dirigidas al defecto genético que causa la enfermedad, es la mejor aproximación posible en cuanto a tratamiento se refiere.*

# Terapias génicas: el reto para los gestores sanitarios

**A**proximadamente el 80% de las enfermedades poco frecuentes tienen una causa genética, por lo que la existencia de terapias que vayan dirigidas al defecto genético que causa la enfermedad, es la mejor aproximación posible en cuanto a tratamiento se refiere (aunque el paciente pueda precisar también de la administración de otros fármacos).

En la actualidad, se están haciendo múltiples esfuerzos en investigación para mejorar el tratamiento de este tipo de enfermedades con centenares de ensayos clínicos sobre terapias génicas en desarrollo, muchos de ellos en las últimas fases de investigación. Sin embargo, todo este esfuerzo no será productivo si no se consigue que los pacientes accedan adecuadamente a estas terapias.

Los sistemas sanitarios públicos tienen que ser capaces de incorporar a su cartera de prestaciones las innovaciones capaces de alcanzar importantes mejoras en la salud de las personas y, en especial, en patologías graves y muy graves. Las terapias génicas están generando una posibilidad cierta de avanzar de manera decisiva en el tratamiento de diversas enfermedades poco frecuentes como es el caso la AME.

Para que el acceso a estas terapias se produzca en tiempo y forma adecuados, es conveniente desarrollar instrumentos institucionales y de gestión que permitan definir procedimientos válidos para la toma de decisiones relativas a la autorización, a la fijación de precio, a la incorporación a la cartera de servicios y al uso clínico de estas nuevas terapias.

La definición y protocolización de estos procedimientos, permitirá ofrecer garantías a los pacientes, y a las empresas que investigan y trabajan en el desarrollo de estas nuevas alternativas terapéuticas.

Uno de los mayores desafíos que suponen estas nuevas terapias es la sostenibilidad del SNS, dado que la situación general de insuficiencia presupuestaria del sistema, condiciona la disponibilidad de recursos para la incorporación de innovaciones con alto impacto presupuestario, que dependerá en definitiva del número de candidatos a tratar.

El primer reto a afrontar en el acceso será, por lo tanto, la decisión de precio y financiación. Las decisiones de financiación de medicamentos huérfanos están condicionadas por varios factores que no siempre operan en la misma dirección, entre ellos, la promoción del acceso equitativo y oportuno a los pacientes, las estrategias de contención de gastos para la sostenibilidad de los servicios públicos y la necesaria recompensa a la investigación e innovación.

Aun teniendo en cuenta que llegado el momento de afrontar la estrategia de precio los medicamentos han superado los criterios de eficacia, seguridad y calidad exigidos por las agencias reguladoras; en el caso de las terapias génicas, surgen una serie de aspectos que los gestores sanitarios deben afrontar de manera innovadora y que generan dificultades en la toma de decisiones.

Algunos de estos retos son:

- **Incertidumbres acerca de la eficacia** de los tratamientos, así como de los umbrales de eficacia que se consideran aceptables para la financiación.
- Desconocimiento de los factores que pueden influir en la **respuesta variable que muestran los pacientes con similares características**.
- Los **altos precios** en este tipo de terapias debido al número limitado de pacientes al que van dirigidas.
- Indefinición, cuando no manifiesto incumplimiento, de los **umbrales de coste-efectividad** que pudieran existir en cualquier contexto.
- **Mantenimiento de la eficacia** e inexistencia de modelos que permitan predecir el comportamiento de la modificación genética pretendida.
- **Dificultad para cuantificar el valor del nuevo tratamiento**. Es necesario pasar de un modelo coste/tratamiento/año a coste de la curación o mejora de la calidad de vida del paciente en relación con su pronóstico vital.
- Incertidumbre sobre los aspectos de **seguridad a largo plazo** que puede producir la terapia génica.
- **Falta de experiencias previas en materia de financiación y precio** que favorezca que las partes se sientan cómodas en la negociación.
- **Inexistencia, en la mayor parte de los casos, de tratamiento previo que actúe como comparador** y permita establecer un posicionamiento terapéutico adecuado con resultados similares. En el caso de que exista tratamiento previo que pueda usarse como comparador, será igualmente necesario establecer parámetros que permitan comparar eficacia y seguridad, teniendo en cuenta además aspectos relacionados con la propia administración del fármaco y la percepción del paciente

Todas estas características hacen prácticamente inviable que la terapia génica pueda adaptarse al proceso general de fijación de un precio por envase. **Será absolutamente necesario avanzar hacia fórmulas innovadoras que se incorporen a los acuerdos de sostenibilidad** que se han venido utilizando hasta el momento.



Por la propia idiosincrasia de la terapia génica, las características de la patología a tratar y del propio medicamento, serán los aspectos que determinen qué tipo de acuerdo de compra y financiación es el más adecuado en cada caso, puesto que no existe un único modelo válido para todos los medicamentos de este tipo.

Sin embargo, la utilización de acuerdos de riesgo compartido basados en la evaluación de los resultados en salud obtenidos gracias a la administración de estas nuevas terapias, requiere un análisis y reflexión muy profundos sobre los aspectos que deben considerarse e incluirse en estos acuerdos.

Los principales aspectos a considerar son:

### 1. La definición de la variable de resultado.

La correcta definición de la variable de resultado es un aspecto clave en la configuración del acuerdo de riesgo compartido. Lo más razonable sería ligarla a una medida relacionada con eficacia, perdurabilidad de los resultados y seguridad; de forma que cada pago fuese ligado a un “hito” terapéutico objetivo y perfectamente demostrable. A la hora de definir el tipo de variable sobre la que se determina el resultado puede optarse por variables de impacto (por ejemplo, supervivencia global) o variables intermedias en base a hitos (como la necesidad de ventilación, hitos motores, etc.) con una respuesta escalada.

Las variables de resultado deben tener relación directa con la evolución de la enfermedad y con las variables de eficacia que se han determinado en los ensayos clínicos en los que se ha basado la autorización del medicamento y tener en cuenta la relevancia que estos resultados pueden tener en la vida cotidiana de los pacientes.

A su vez, debe tenerse en cuenta que las pruebas médicas para objetivar estos resultados deberían tener la menor variabilidad posible y ser fáciles de obtener. A su vez, deberán determinarse las actuaciones a llevar a cabo en el caso de que los datos obtenidos no sean suficientemente concluyentes.

### 2. Selección de los pacientes candidatos a la terapia génica

Uno de los principales retos de estos tratamientos es la selección de pacientes susceptibles a los mismos, que puede o no formar parte del acuerdo de sostenibilidad que se incorpore a la resolución de financiación de la terapia génica.

El principal factor de selección de pacientes no puede ser otro que la determinación genética de la patología, pero sería razonable que se incorporaran criterios adicionales como los relacionados con el grado de evolución de la enfermedad, sobre todo si estos criterios tienen alguna influencia sobre la efectividad posterior del tratamiento y la calidad de vida esperable. Debe tenerse en cuenta que los pacientes que presentan síntomas evidentes al nacimiento o los que se encuentran en estadios muy evolu-

cionados de la enfermedad, la terapia génica puede no ser capaz de evitar una discapacidad muy severa y los cuidados paliativos no deberían descartarse como opción a ser considerada en estos casos (14). Los comités de ética asistencial deberían participar en la toma de decisiones en estas situaciones especiales.

En este punto, desde las organizaciones de pacientes se subraya que se debería posibilitar el acceso a los nuevos tratamientos a todos aquellos para los que pueda esperarse una modificación relevante en el curso de su enfermedad en condiciones de seguridad.

En todo caso, para evitar inequidades en el acceso es imprescindible que los criterios de selección de pacientes sean acordados y aprobados para todo el conjunto del SNS. Esto requerirá, no sólo que se elaboren de forma consensuada, sino que además, se presenten en el Consejo Interterritorial del SNS.

Asimismo, deberían optimizarse aquellos factores que influyen en la respuesta y en el coste de la atención sanitaria, como el momento de diagnóstico y el acceso precoz a las unidades con experiencia. Sería conveniente abordar también en este punto y con la finalidad de propiciar un tratamiento temprano, la posibilidad de llevar a cabo un test de cribado neonatal que identifiquen de forma muy precoz a los pacientes portadores del defecto genético responsable de la enfermedad y, por lo tanto, candidatos al tratamiento. Como se ha visto anteriormente, este diagnóstico y tratamiento precoz tiene especial relevancia en el caso de la AME.

### 3. Sistema de pago

En el caso de la terapia génica para una patología como la AME, parece razonable plantear un pago fraccionado en función de los hitos clínicos conseguidos. También se deben plantear las resoluciones alternativas ante escenarios en los que los hitos no se consigan.

Probablemente, el aspecto más relevante en el caso de la terapia génica y en el que además la experiencia es menor, se refiere a la necesidad de evaluar mecanismos que permitan a la administración pública dilatar a un pago futuro el precio presente de un medicamento.

La Ley de Contratos del Sector Público\* da cabida a este aspecto, y de hecho este procedimiento ya se emplea en el pago de los medicamentos CAR-T. Sin embargo, actualmente la normativa no permite aplazar un pago más allá de cuatro años, algo que de alguna forma tendrá que ser solventado para tratamientos cuyos resultados pueden apreciarse de por vida.

\* Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2017/11/08/9/con>

## 4. Registros de pacientes

Para el desarrollo de la terapia génica y para la puesta en marcha de acuerdos de riesgo compartido basados en resultados en salud, la existencia de registros fiables de tratamiento de resultados clínicos, y también de resultados reportados por los pacientes, va a ser indispensable.

Estos registros deben contener datos de seguridad y eficacia y deben ser recogidos sistemáticamente en todos los pacientes que reciban tratamiento usando medidas de resultado estandarizadas. Este ha sido uno de los consensos a los que se ha llegado por unanimidad entre los expertos en el manejo de la AME (13).

En España existe un registro clínico de los pacientes de AME (CuidAME), que a su vez, forma parte de un proyecto internacional (SMartCARE).

En este sentido es importante evolucionar hacia un modelo que no exija una cumplimentación manual de las variables clínicas. Para asegurar la persistencia de estos modelos en un futuro próximo, será necesario integrar estos registros en la historia clínica de los pacientes, y que no se trate exclusivamente de registros de gestión.

## 5. Otras variables complementarias

Otro factor a tener en cuenta es si la variable resultado tiene efecto de “cierre de pago” o se pueden definir **variables de resultado intermedias** que permitan ir adelantando los pagos de forma progresiva a lo largo del periodo del acuerdo de sostenibilidad.

En aquellos casos en los que, además, determinar el volumen de la población diana de tratamiento no tuviese la precisión requerida, podría ser conveniente un **acuerdo de techo máximo de gasto** para el medicamento, puesto que disminuiría el riesgo de un sobrecoste para la administración y además facilitaría la negociación de financiación.

En aquellos casos en los que la incertidumbre pueda centrarse en la necesidad de dosis adicionales necesarias para mantener el efecto de la terapia génica, podría establecerse un **precio máximo por paciente**.

Parece muy probable que, en algunos medicamentos de terapia génica como puede ser el caso de la terapia de la AME, puedan coexistir varias de las incertidumbres mencionadas anteriormente; por lo que es posible que deba valorarse la utilización combinada de varios de los tipos de acuerdos a los que se ha hecho mención. Será necesario valorar de forma muy precisa el peso y el riesgo que cada uno de los modelos pueda tener en el reembolso final del medicamento para que el acuerdo sea favorable a todas las partes implicadas en él, incluyendo a los pacientes aún cuando no formen parte de la negociación de las condiciones de precio y reembolso.

## El acceso equitativo a las terapias génicas en el SNS: los centros de referencia

Dadas las características de la terapia génica y el previsible bajo número de pacientes afectados por las enfermedades objeto de tratamiento, será necesaria la designación de centros de referencia, que además de acumular conocimientos técnicos sobre la terapia génica, cuenten con experiencia sobre la evolución y el manejo clínico de la enfermedad.

Estos centros deberán disponer de la posibilidad de realizar, en caso de estar disponibles, test genéticos que permitan detectar con fiabilidad los pacientes susceptibles de tratamiento. Asimismo, deberán contar con equipos multidisciplinares entre los que se encuentren además de los especialistas en la patología a tratar, profesionales familiarizados con el manejo de productos de terapia génica o especialistas en el ámbito de la genética.

Para la atención de patologías poco frecuentes, a procedimientos que revistan especial complejidad o para el acceso a técnicas o tecnologías muy específicas, el modelo basado en unidades de referencia obtiene la mejor práctica asistencial por la especialización y la experiencia que aporta el hecho de conocer en detalle la historia natural de la enfermedad y el manejo más óptimo de la misma, la atención a las situaciones agudas y complicaciones, así como el conocimiento de métodos y escalas adecuados para valorar la respuesta a tratamiento. Ello también permitiría tratar el máximo número de pacientes de una manera agregada, generando conocimiento y también investigación y desarrollo. El SNS cuenta, para ello, con los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) regulados en el Real Decreto 1302/2006.

Un centro de referencia es un centro sanitario que “dedica fundamentalmente su actividad a la atención de determinadas patologías o grupos de patologías que cumplan una o varias de las características establecidas”, mientras que un Servicio o Unidad de referencia es aquel que “se dedica a la realización de una técnica, tecnología o procedimiento o a la atención de determinadas patologías o grupos de patologías que cumplan una o varias de las características establecidas en el Real Decreto 1302/2006, aunque además ese servicio o unidad atienda otras patologías para las que no sería considerado de referencia”.

Los CSUR deben:

- Dar cobertura a todo el territorio nacional y atender a todos los pacientes en igualdad de condiciones, independientemente de su lugar de residencia.
- Proporcionar atención en forma de equipo multidisciplinar: dando asistencia sanitaria y apoyo para la confirmación diagnóstica, definiendo estrategias terapéuticas y de seguimiento y actuando de consultor para las unidades clínicas que atienden habitualmente a estos pacientes.
- Garantizar la continuidad en la atención entre etapas de la vida del paciente (transición niño-adulto) y entre niveles asistenciales.
- Evaluar los resultados.
- Dar formación a otros profesionales.

Cualquier servicio o unidad que se proponga para ser CSUR debe contar con la autorización sanitaria de funcionamiento y el informe favorable de la Comunidad Autónoma donde está ubicado. En la actualidad, hay aprobados CSUR por parte del Consejo Interterritorial del SNS para 71 patologías y/o procedimientos (24).

La atención a la AME mediante terapia génica ofrece una buena oportunidad para considerar que es una buena candidata a proponer el procedimiento basado CSUR como la mejor forma de organizar la respuesta asistencial a los pacientes en España, con la finalidad de asegurar así la equidad en el acceso junto con la máxima calidad asistencial; objetivos que son factibles por la incorporación de la experiencia asistencial que este tipo de unidades pueden incorporar con el paso del tiempo al sumar toda su capacidad clínica y de investigación en aquellas unidades clínicas que se definan y se consideren necesarias.

Actualmente, el SNS cuenta con siete centros designados como CSUR para la atención a las enfermedades neuromusculares raras; uno de ellos para población pediátrica (Hospital de Sant Joan de Déu), dos para niños y adultos (Hospital U. Vall D'Hebrón y el Hospital U. y Politécnico La Fe) y cuatro para adultos (Hospital U. Virgen del Rocío, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital U. 12 de Octubre y Hospital U. de Bellvitge). Junto a ellos, para el tratamiento concreto de la AME el centro de referencia en la Comunidad de Madrid es el Hospital Universitario de La Paz.

No hay duda de que la generación de una red de unidades de referencia para la atención y administración de terapia génica en las enfermedades poco frecuentes requiere un esfuerzo de gobernanza y de coordinación por parte del conjunto del sistema sanitario y, por lo tanto, un esfuerzo de cooperación entre las Comunidades Autónomas, que implica también un importante trabajo técnico.

Este trabajo técnico tendrá como objetivo esencial permitir, disponer y definir un conjunto de criterios técnicos que deben utilizarse tanto para la acreditación de estas unidades, como para la evaluación de su impacto asistencial en beneficio de la calidad que merecen los pacientes

No debe olvidarse que uno de los principales retos de la terapia génica es el seguimiento del paciente y de la eficacia y seguridad del tratamiento.

Por ello, y especialmente pensando en los pacientes que pertenecen a áreas de salud alejadas del CSUR donde se les trata, tendrán que potenciarse sistemas de seguimiento que, a través de herramientas digitales, permitan una valoración del paciente a distancia cuando sea necesario.

Existen sin embargo algunos desafíos a considerar que deben abordarse para que el acceso a las terapias génicas en la AME así como en otras patologías, se produzca de manera equitativa y accesible.

Uno de estos desafíos hace referencia a **la financiación de los CSUR**. La normativa establece que los CSUR deben estar financiados por el Fondo de Cohesión Sanitaria que, desgraciadamente, ha visto disminuida de manera importante su dotación presupuestaria

Se debe tener en cuenta además que la financiación debe recoger, no sólo la asistencia sanitaria relacionada con la administración y seguimiento del tratamiento, sino también del propio coste del medicamento que en algunos casos (y la terapia génica es el paradigma) puede ser incluso muy superior al coste de la asistencia.



# El impacto en la sostenibilidad del sistema sanitario

*En la última década las terapias avanzadas, entre ellas la terapia génica, han supuesto una revolución terapéutica en el pronóstico y en la esperanza y calidad de vida de los pacientes con enfermedades tan diversas como el cáncer oncohematológico o enfermedades poco frecuentes de origen genético.*



# Terapias génicas y sostenibilidad del SNS

Como ya ha sido señalando, en la última década las terapias avanzadas, entre ellas la terapia génica, han supuesto una revolución terapéutica en el pronóstico y en la esperanza y calidad de vida de los pacientes con enfermedades tan diversas como el cáncer oncohematológico o enfermedades poco frecuentes de origen genético.

Esta nueva generación de terapias personalizadas, como también se ha ido poniendo de manifiesto a lo largo de este documento, plantea nuevos retos en el ámbito asistencial, regulatorio y financiero, que es necesario conocer y anticipar, para poder optimizar su abordaje dentro del sistema sanitario.

Terapia	Fabricante	Indicación	Fecha Aprobación
Imlygic®	Amgen INC	Melanoma metastático no resecable en adultos	dic-15
Strimvelis®	Orchard Therapeutics	Inmunodeficiencia combinada grave por déficit de adenosina desaminasa	may-16
Kymriah®	Novartis	Leucemia linfobástica aguda de células B	ago-18
		Linfoma de células B grandes	
Yescarta®	Kite Pharma	Linfoma de células B grandes	ago-18
		Linfoma de células B grandes mediastínico primario	
Luxturna®	Novartis/Spark Therapeutics	Pérdida de visión debida a distrofia de retina hereditaria por mutaciones de RPE65	nov-18
Zynteglo®	Bluebird Bio	Beta-talasemia de 12 años o más que precisan de transfusiones periódicas	may-19
Zolgensma®	Novartis/Avexis	Atrofia Muscular Espinal	may-20
Libmeldy®	Orchard Therapeutics	Leucodistrofia metacromática en niños	dic-20

Gráfico 3: Terapias génicas aprobadas por la EMA

Las terapias génicas presentan características que implican que los modelos tradicionales de evaluación, financiación o fijación de precio de los medicamentos, no se ajusten a las especificidades de estos nuevos tratamientos.

La primera de estas características claramente diferencial es que la pauta de tratamiento se basa en una única administración (*one shot*), lo que junto con los elevados costes de desarrollo y producción deriva, con frecuencia, en un pago único muy elevado en el momento inicial de la terapia, que puede percibirse como un coste excesivo por parte del sistema sanitario.

Sin embargo, la aplicación de un modelo de pago fraccionado diferido en el tiempo de un producto con estas características ayudaría a evidenciar que esta apreciación puede ser precipitada, en caso de que se estableciera una comparación entre este coste único inicial y el coste sostenido en el tiempo de un tratamiento crónico que se administra de forma periódica al paciente.

Las terapias génicas suelen asociarse a precios más elevados que los tratamientos tradicionales, debido no sólo a los costes de investigación, sino también a los complejos procesos de fabricación y administración, todo ello repercutiéndose, en principio, en el momento de la administración (única) del tratamiento.

No obstante, debe tenerse en cuenta el cambio de paradigma que pueden suponer estos productos para los pacientes, para los sistemas sanitarios y para la sociedad en general a largo plazo, gracias a que se trata de terapias que han demostrado su eficacia en situaciones en las que, en algunos casos, no cabe otra alternativa terapéutica. Más aún, los beneficios pueden durar muchos años, incluso potencialmente toda la vida, evitando un tratamiento crónico, y sus costes asociados, alargado en el tiempo.

Otra diferencia significativa de las terapias avanzadas con respecto a otros tratamientos, es la incertidumbre sobre la efectividad real a largo plazo e incluso la variabilidad que puede presentar la eficacia entre distintos pacientes. Por ello, es fundamental el seguimiento a largo plazo, tanto en los ensayos clínicos como en la vida real.

Estas características propias de las terapias génicas hacen que los actuales marcos de evaluación no tengan la capacidad para capturar todo el valor asociado a estos tratamientos, principalmente debido a la brecha entre la generación de evidencia factible en el momento del lanzamiento y los estándares requeridos para financiarlos (25). Más allá de la posibilidad de cura de los pacientes, los beneficios asociados a las terapias génicas también se trasladan a sus cuidadores, familias y la sociedad en general (26). Así, gran parte del valor que generan proviene de los ahorros generados por tratamientos y procedimientos evitados, así como de la mejora de la calidad de vida y productividad laboral a lo largo de la vida del paciente, tanto para él como para su familia y cuidadores.

Existen dos formas de aproximar la posible solución a las limitaciones de la evaluación económica tradicional aplicadas a estas nuevas terapias.

La primera sería la **utilización de umbrales de coste-efectividad distintos para las terapias avanzadas** (27), tal y como en muchas jurisdicciones se viene haciendo con fármacos ultra-huérfanos o con intervenciones para el final de la vida (end of life). Una aproximación operativa podría pasar por la sobrevaloración de los beneficios en base a la gravedad de la patología tratada, el incremento de la esperanza de vida de los pacientes beneficiados a través de estas terapias génicas, los beneficios indirectos aportados o la ausencia de alternativas terapéuticas.

Otra aproximación totalmente distinta es la que, con creciente presencia en la literatura, propone **ir más allá de la ganancia en AVACs e incorporar la perspectiva social**, incluyendo otros elementos en la evaluación de los beneficios generados por estas terapias: desde el valor de curación o rescate, al valor social completo, pasando por el impacto en la investigación, en el medio ambiente y en otros sectores sociales y productivos.

Es decir, más allá del beneficio clínico y la relación de coste-efectividad, el impacto de una nueva terapia puede evaluarse desde una perspectiva social que incluya su impacto -no sólo económico- en el conjunto de la sociedad y en la calidad de vida del paciente, estimando todos los beneficios sociales y ambientales aportados (28).

En la actualidad, se están desarrollando diferentes metodologías de evaluación que van más allá del coste por AVAC y tienen un notable potencial de aplicación para las terapias génicas. Entre ellas, el **Social Return of Investment (SROI)** o el **Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA)** son claros exponentes de métodos de evalua-

ción que identifican y cuantifican los distintos elementos de valor de los tratamientos y su aportación integral a la sociedad.

Junto a la necesidad de innovar en los modelos de evaluación de las terapias génicas que se adapten a sus características específicas, también es necesario el abordaje de nuevos modelos para el pago y la financiación de las mismas y hacer frente así a los desafíos relacionados con el acceso de los pacientes a estos nuevos tratamientos.

En este sentido, entre las recomendaciones esbozadas por agrupaciones, como la Alianza para la Medicina Regenerativa (ARM), destacan el pago por resultados, el reembolso condicional y los pagos aplazados o fraccionados (25).

## Acuerdos de pago por resultados

Aunque existen distintas acepciones para definir los acuerdos de pago por resultados (29), a nivel general consisten en vincular los pagos del fármaco a los resultados clínicos logrados en la práctica clínica real, en una población objetivo predefinida (26). Su principal ventaja es que permite compartir riesgos entre ambas partes del acuerdo y reducir, por tanto, la incertidumbre asociada a su efectividad y seguridad. Por contra, entre los obstáculos identificados en la adopción de este tipo de modelos, destaca su implementación práctica (carga burocrática-administrativa, necesidad de registro de datos, coste de puesta en marcha, etc.).

Normalmente el denominador común en estos acuerdos es que el precio de la innovación o del servicio no es fijo, sino que variará en función de lo que ocurra en la realidad con relación a los objetivos pactados: desde los tradicionales acuerdos de precio/volumen hasta la financiación condicionada a la generación de evidencia clínica, pasando por el pago por resultados clínicos o los techos de gasto (poblacionales o individuales).

España ha implementado este tipo de acuerdos de pago por resultados para el reembolso de algunas terapias génicas como las dos CAR-T industriales aprobadas hasta la fecha, sujetas a los resultados individuales obtenidos por los pacientes (30).

Los criterios de eficacia a ser tenidos en cuenta en estos modelos de pago por resultados deberán tener correlación con los criterios evaluados en la fase de ensayos clínicos, para poder, de esta forma, efectuar una comparación que permita extraer conclusiones acerca de eficacia terapéutica del medicamento.

## Acuerdos de reembolso condicional

Estos acuerdos hacen referencia a un tipo de modelo de pago por resultados, consistente en el reembolso vinculado a la recopilación de evidencia posterior a la aprobación de comercialización, y que permite reevaluar el reembolso y ampliar o retirar la cobertura (31). Este tipo de acuerdos ayudan a abordar la incertidumbre existente en el momento de la aprobación regulatoria, pudiendo generar una renegociación de precios si el producto no cumple con las expectativas en la práctica clínica real (32). Asimismo, ayudan a conseguir el equilibrio entre el acceso temprano a fármacos innovadores, particularmente terapias con un gran potencial para abordar necesidades importantes no satisfechas, y las incertidumbres sobre eficacia, seguridad y/o costes para los pagadores.

Son aplicables a todas aquellas innovaciones farmacéuticas prometedoras, que requieren a su vez de evidencia adicional para la toma de una decisión informada. Un acuerdo de reembolso condicional es aplicable a (33):

- Medicamentos de alto coste cuya evidencia ha sido evaluada con variables clínicas subrogadas o intermedias.
- Medicamentos con potencial de uso generalizado, cuya eficacia y/o seguridad está cuestionada.
- Medicamentos que han sido evaluados en ensayos clínicos de poblaciones pequeñas y/o que no son representativos de la población objetivo.

Para las terapias avanzadas, este tipo de acuerdos de reembolso condicional ayudaría a recopilar evidencia de los resultados a largo plazo que, por definición, es poco probable que estén disponibles en el momento del lanzamiento. El reembolso condicional de terapias génicas ya está en uso en algunos países, como es el caso de Inglaterra, a través del Cancer Drugs Fund y en Escocia, a través de los procedimientos de medicamentos ultra huérfanos (34). Sin embargo **en España, estos modelos de pago condicionado no pueden ser implementados con la actual legislación.**

## Acuerdos de pago aplazado o fraccionado

Este modelo consiste establecer unos plazos de pago repartidos en un período de tiempo predeterminado (mensual, anual). Este esquema facilita a los pagadores distribuir los altos costes iniciales de una terapia innovadora y disruptiva en un período prolongado de tiempo, durante el cual los beneficios (y ahorros de costes) podrán ser constatados tanto por los pacientes como por los pagadores (35).

En todo caso debe tenerse en cuenta que, en España, la regulación actual no permite comprometer un gasto a largo plazo en medicamentos, ya que esta modalidad sólo se puede utilizar en otro tipo de inversiones (como equipos). Por ello, será necesario introducir modificaciones en la normativa que permitan la aplicación de estos instrumentos de pago fraccionado en función de hitos sujetos a resultados.

Otra modalidad innovadora de creciente exposición es el establecimiento de **precios basados en la indicación**. Esta tipología se basa en el hecho de que un medicamento utilizado en diversas condiciones puede ofrecer beneficios clínicos de diversa magnitud según el grupo de pacientes que recibe el tratamiento, por tanto, el propio valor del medicamento puede diferir según la indicación (36).

Para la implementación de cualquiera de estas modalidades innovadoras en la adquisición y financiación de las terapias avanzadas es necesario contar con una infraestructura que facilite la recopilación de datos en la práctica clínica real.

En España, en el contexto del Plan de Abordaje de las terapias avanzadas y para planificar el acceso a los medicamentos CAR-T, se ha desarrollado el Sistema de Información VALTERMED para determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de algunos medicamentos de alto impacto sanitario y económico en el SNS, con el objetivo de instrumentar esquemas de precios innovadores basados en resultados (37). En VALTERMED, sistema gestionado por la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia (DGCYF), se incorpora el registro de datos de carácter administrativo, clínico y terapéutico que permite conocer el estado inicial y la evolución de los pacientes tras iniciar un tratamiento.

VALTERMED tiene cuatro roles asociados: el facultativo, el farmacéutico hospitalario, la Comunidad Autónoma y el Ministerio de Sanidad. Además, se está evaluando que el paciente pueda introducir en una segunda fase información sobre su calidad de vida.

Gráfico 4: Roles fijados por VALTERMED

Facultativo/a	Farmacéutico/a Hospitalario/a
Dar de alta a los pacientes, registrar las variables y consultar y explotar los registros de los pacientes pertenecientes a su hospital en los protocolos asignados.	Lo mismo que el facultativo/a, pero además podrá consultar y explotar todos los registros de los pacientes pertenecientes a su hospital de todos los protocolos que estén dados de alta en el centro.
Comunidad Autónoma	Ministerio
Podrán consultar y explotar los registros, siempre anonimizados, de los pacientes pertenecientes a los hospitales de su CCAA y a aquellos que pertenezcan a estos centros y hayan sido derivados a otra CCAA diferente.	Además de poder consultar y explotar los registros de los centros del SNS, podrán gestionar los usuarios y parametrizar el módulo de medicamentos y de protocolos.

Fuente: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2019) (38)



# La perspectiva de los pacientes

*Cuando se habla de terapias génicas para el tratamiento de enfermedades poco frecuentes se habla en general, de patología graves, con un alto impacto en la vida del paciente y de sus familias y, en algunos casos, mortales.*



# El caso de la AME

## (Atrofia Muscular Espinal)

Cuando se habla de terapias génicas para el tratamiento de enfermedades poco frecuentes se habla en general, de patología graves, con un alto impacto en la vida del paciente y de sus familias y, en algunos casos, mortales.

Bien es cierto que en la actualidad se encuentran en fase de investigación clínica diferentes tratamientos de terapia génica para patologías de características muy distintas y con una situación diferente en cuanto a opciones terapéuticas. Desde patologías con tratamientos en el mercado con un muy buen perfil de eficacia y seguridad, a otras que permanecen huérfanas de terapia, pudiendo optar tan sólo a tratamientos de soporte que alivian la sintomatología que la enfermedad genera.

La AME es una enfermedad muy grave, tal y como ha quedado descrita en otras secciones de este documento. Sus consecuencias para el paciente y sus familiares es devastadora en todos los aspectos de la vida. La AME supone para el afectado un riesgo cierto para su supervivencia y, en cualquier caso, una enorme discapacidad física que limita prácticamente todas las actividades de la vida diaria.

Las personas afectadas por AME no tienen ninguna discapacidad intelectual, y, sin embargo, debido a la enorme afectación física progresiva que produce la enfermedad, progresivamente dejan de ser autónomas

para la movilidad, aseo, nutrición, y respiración. Con AME es habitual que se requieran cuidados 24 horas al día debido a las limitaciones durante el día, pero también por la noche, ya que es habitual que se necesite asistencia para cambiar de postura en la cama durante la noche o para ajustar el soporte respiratorio nocturno.

Además del impacto físico, el impacto económico y emocional tanto en el paciente como en su familia es muy alto.

La falta de autonomía y la necesidad de terapias, visitas médicas y hospitalizaciones es tan significativa, que, con frecuencia, uno de los progenitores debe dejar su puesto de trabajo para ocuparse a tiempo completo del miembro de la familia afectado por AME.

Los cuidados y necesidad de adaptación que se requieren para la persona afectada por la enfermedad son numerosos y costosos. Son necesarios soportes ortopédicos, silla de ruedas, en la mayoría de casos mecanizada, muy frecuentemente soporte respiratorio y/o nutricional y cuidados especializados de fisioterapia. Se hace necesario adaptar el domicilio y el vehículo.

Hoy en día no se puede hablar de una cura para la AME, si bien algunos de los bebés afectados tratados presintómicamente con alguno de los fármacos actualmente aprobados en Europa, están alcanzando los hitos motores



que corresponden a su edad. Sin embargo, se ignora si desarrollarán algún tipo de síntomas en el futuro.

Otros pacientes han experimentado importantes mejoras en la progresión de su enfermedad tras el acceso a alguna de estas terapias. Incluso en los casos en los que se ha conseguido estabilizar y detener la progresión de la enfermedad, el impacto para el paciente supone una gran mejora. La AME es una enfermedad tan grave para la inmensa mayoría de las personas que la desarrollan, que estos resultados suponen un cambio radical para su vida. Sólo el poder detener la pérdida de funciones y el continuo reajuste a una condición peor tiene un impacto muy positivo tanto para la persona afectada, como para sus familiares. Este impacto no es exclusivamente físico. El beneficio psicológico, emocional y económico también son notables.

La terapia génica ofrece una **alternativa prometedora para tratar la enfermedad y, a pesar de que aún tiene poco recorrido, los datos de seguridad y eficacia resultantes de los ensayos clínicos nos indican que puede cambiar de manera significativa el curso de la misma.**

Las perspectivas para tratar la AME en los últimos años, han cambiado dramáticamente. Actualmente en Europa hay aprobados tres tratamientos para la enfermedad. Para los pacientes, la cuestión clave teniendo varias opciones terapéuticas es, por un lado, que, estas opciones terapéuticas sean accesibles para los pacientes que puedan beneficiarse de ellas, y, por otro, que los médicos puedan determinar, basados en evidencias científicas, qué opción terapéutica es la que más puede beneficiar al paciente que la va a recibir.

Sin embargo, aún no se han podido definir predictores que permitan identificar qué pacientes podrían responder mejor a una terapia que a otra.

La aprobación condicionada de la EMA de la terapia génica para la AME pone claramente de manifiesto la importancia de recoger información en el mundo real sobre la seguridad y eficacia de esta nueva generación de terapias génicas, algo\* muy importante para las comunidades de pacientes.

Por todo ello, resulta de vital importancia que el tratamiento con terapia génica, al igual que con el resto de terapias para la AME, vaya siempre acompañado de un seguimiento clínico adecuado, y una recogida de datos que permita establecer la eficacia comparativa de los diferentes tratamientos de los que en un momento dado se pueda disponer para una patología concreta.

En muchas patologías, como la AME u otras neuromusculares degenerativas, **este seguimiento no debe centrarse exclusivamente en datos de supervivencia o en hitos motores, sino que ha de tener también en cuenta variables de especial relevancia para los pacientes sobre su enfermedad. Para ello, la recogida de datos debe de estar basada en la patología, no en**

**la terapia, y deben incluirse los criterios reportados por los pacientes.**

Asimismo, por parte de las organizaciones de pacientes considera importante que exista una representación de los mismos en los comités directivos de los registros, para asegurar la inclusión de la perspectiva de los pacientes, tanto en la selección de datos a recoger, como en el posterior análisis de los mismos.

En el caso de la AME, existen iniciativas internacionales de recogida de datos como el registro global de TREAT NMD o iSMAC y SMARtCARE, que tienen por objeto la recogida de datos para estudiar la evolución de la enfermedad y para evaluar los resultados de los tratamientos existentes, incluida su eficacia y seguridad a largo plazo. Además, en España, se cuenta con el Registro Nacional de Pacientes con AME, de FundAME, asociado al registro global de TREAT NMD. Se trata de un registro de pacientes que, además de los datos mínimos solicitados por TREAT NMD, cuenta con un módulo, PROFuture, que recoge los datos más relevantes para los pacientes sobre su enfermedad y su evolución. Este registro, junto con el registro clínico CuidAME, que forma parte de la red de SMARtCARE, están realizando una importante recogida de datos de mundo real sobre la enfermedad que podrá contribuir a resolver algunas de las importantes cuestiones planteadas sobre la enfermedad, y sobre los efectos terapéuticos de los diferentes tratamientos. En el caso de la terapia génica, en España se recogerán datos de seguimiento de pacientes a través del estudio RESTORE, en el que se incluirán pacientes registrados en el registro CuidAME.

El seguimiento clínico de los pacientes tratados con terapia génica puede ser complejo, y debe ser llevado a cabo por profesionales experimentados y con entrenamiento en el manejo de la patología. Asimismo, debe tenerse en cuenta que tanto la administración del tratamiento como el seguimiento puede hacerse en un centro lejano al domicilio del paciente, por lo que deben establecerse los mecanismos adecuados para asegurar un seguimiento a largo plazo.

También es fundamental asegurarse de que el acceso de los pacientes a la terapia génica sea en condiciones de equidad en todo el territorio español. Para ello, la comunidad de pacientes cree conveniente la creación de un comité de expertos a nivel nacional, que incluya representación de los pacientes, y donde se puedan establecer criterios comunes para determinar el acceso a la terapia génica, o bien donde se puedan consultar aquellos casos que precisen de una evaluación específica.

En este sentido es de vital importancia que todo paciente que sea candidato a recibir terapia génica en base a la/las indicación/ aprobada/s por la EMA, pueda tener la opción a ello, siempre que el médico o el comité de expertos en caso de que sea necesario, junto con el paciente o sus padres o tutores responsables, concluya que esa es la mejor opción terapéutica para el individuo.

\* Encuesta SMA Europe (Rouault et al 2017) Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients.

La AME, como otras, es una enfermedad con distintos niveles de gravedad. La evolución de todos los pacientes que inician síntomas en los primeros años de su infancia es extremadamente grave e incapacitante. Por ello, por parte de la comunidad AME se pide que no se excluya a un subgrupo de pacientes sobre otro a la hora de establecer el acceso al tratamiento en España.

La literatura científica evidencia que los tratamientos existentes para la AME son más eficaces cuanto antes empiezan a administrarse, de ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz, incluso antes de la aparición de los síntomas, para cualquiera de los tratamientos elegidos. Por ello es necesario impulsar el cribado neonatal, como herramienta esencial para poder tratar a los pacientes antes de haber comenzado a desarrollar síntomas.

No obstante, a la hora de valorar el acceso a la terapia génica para la AME, debe tenerse en cuenta que, con independencia de la edad del paciente, la gravedad, los años de evolución o el acceso a otros tratamientos:

**la estabilización de la enfermedad ya es en sí mismo una enorme ganancia para los pacientes.\***

Para los pacientes y familiares resulta de vital importancia coordinar los esfuerzos de todos los actores implicados para que los procesos de llegada efectiva de las nuevas terapias avanzadas, que arrojan grandes esperanzas para ellos, se produzcan en los plazos más cortos de tiempo posible.

Tal y como se ha visto anteriormente en la aprobación de otros fármacos, es necesario priorizar acuerdos de consenso que permitan a los pacientes que cumplan los requisitos definidos, acceder al fármaco lo antes posible.

**En este sentido, parecería razonable contar con algún tipo de procedimiento acelerado para la evaluación y negociación de precio y reembolso para los tratamientos de enfermedades poco frecuentes, especialmente, en aquellas con una necesidad no cubierta importante**

Los acuerdos de aprobación de las nuevas terapias deberían incorporar un protocolo fármaco-clínico común para todo el territorio nacional, que posibilite un acceso rápido y equitativo en el conjunto del SNS. Este protocolo debe establecer un seguimiento de la evolución del paciente basado en su patología, y ser el mismo con independencia del tratamiento que esté recibiendo.

Ante la posibilidad de que la financiación de las terapias génicas contemple acuerdos de riesgo compartido y de pago en función de la eficacia, los pacientes consideran crucial establecer de forma adecuada y concreta qué se considera eficacia y qué no y que estas variables sean comparables entre personas que están recibiendo diferentes tratamientos.

Para ello, y dadas las diferentes trayectorias en las que pueden evolucionar los pacientes, tanto con tratamiento como sin él, parece imprescindible establecer criterios de eficacia basados en las variables que se sabe tienen una influencia determinante en la evolución de la enfermedad y en el impacto del tratamiento como son el estado del paciente, la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de inicio del tratamiento y el número de copias de SMN. Asimismo, las variables para establecer la eficacia del fármaco deberán tener en cuenta la relevancia para el paciente de los cambios en su patología, para valorar el impacto de los cambios en la calidad de vida y en las actividades de la vida diaria.

Para los pacientes estos acuerdos de riesgo compartido son interesantes puesto que facilitan el acceso a terapias innovadoras, pero siempre que no dificulten que el paciente reciba la mejor opción terapéutica para su situación clínica, incluyendo un cambio de tratamiento o combinación de más de una terapia.

---

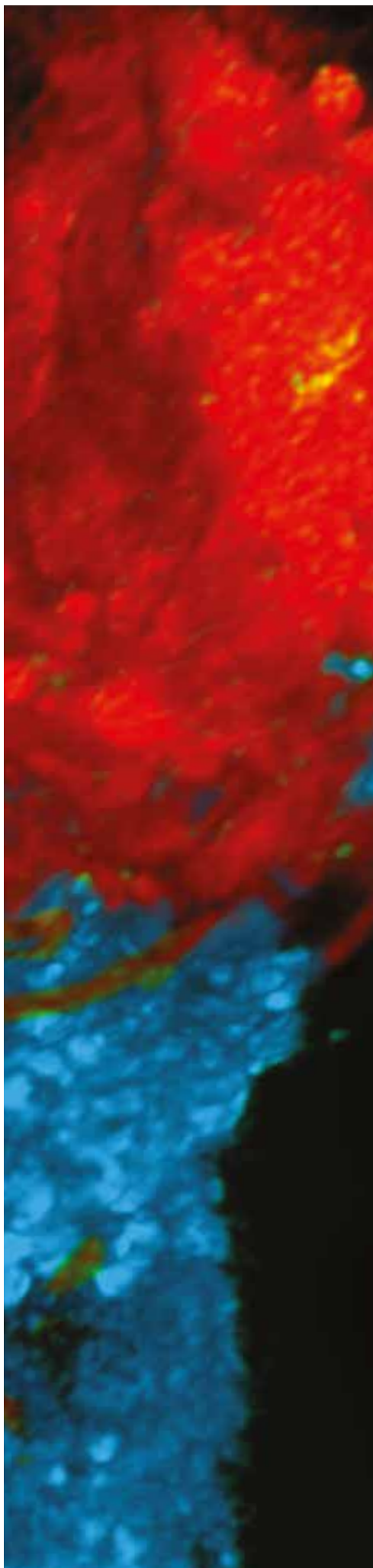
\* La encuesta EUPESMA señala que un 97% de los afectados por AME, con independencia de su edad y gravedad valoran la estabilización de la patología como una ganancia muy valiosa.



# Conclusiones

*Tras el abordaje realizado, a continuación, se recogen las principales conclusiones alcanzadas en el documento en forma de recomendaciones, en cuanto al impacto de las terapias génicas en el tratamiento de las enfermedades poco frecuentes.*





Definir **modelos que ayuden a generar evidencia en la vida real** sobre el efecto terapéutico de estas nuevas terapias, su perfil de seguridad y eficacia, así como a definir grupos de pacientes en los que pueden ser más eficaces que en otros, como instrumentos necesarios para establecer comparaciones entre distintas opciones terapéuticas, que ayuden a médicos y pacientes en la toma de decisiones sobre el tratamiento más beneficioso en cada caso.



Diseñar, alimentar y explotar **registros de pacientes y de información clínica** que permita esta generación de evidencia, así como una evaluación de resultados en base a unas variables definidas y consensuadas por los expertos en el manejo de la patología y en las que se tenga en cuenta la opinión reportada por los pacientes.



Trabajar por la **equidad en el acceso a la terapia génica**, estableciendo protocolos fármaco-terapéuticos para el conjunto del SNS y estableciendo circuitos y flujos que permitan el acceso al tratamiento y seguimiento clínico óptimos de los pacientes a través de una red de centros, servicios o unidades de referencia con una financiación adecuada a las necesidades a cubrir.



Instar al Ministerio de Sanidad y a las Comunidades Autónomas a desarrollar un **procedimiento rápido para la aprobación** de las condiciones de precio y reembolso de las terapias génicas para enfermedades poco frecuentes, especialmente en los casos en los que no existe alternativa terapéutica disponible.



Apostar por el **desarrollo de acuerdos de riesgo compartido basados en resultados terapéuticos**, que faciliten el acceso a las terapias génicas para las enfermedades poco frecuentes, y trabajar de forma coordinada entre la administración, los profesionales sanitarios y los pacientes para una adecuada definición de las variables resultado.



Promover el **acceso temprano al tratamiento** con terapia génica, especialmente en aquellas patologías como la AME en las que el momento de administración de la terapia puede condicionar de forma importante el resultado de la misma. Para ello, es una necesidad extender los cribados neonatales en aquellas patologías en las que la evidencia y la calidad de los test de cribado así lo sugiera.



Facilitar el **acceso a las terapias génicas en todos los pacientes que cumplan con la indicación aprobada por la EMA**, aunque no pertenezcan al colectivo en el que el tratamiento ha demostrado ser más eficaz, siempre que pueda esperarse que la terapia vaya a ofrecer un beneficio al paciente. En enfermedades tan graves e incapacitantes como puede ser el caso de AME, toda ganancia en salud tiene un gran valor para el paciente y sus familias.

# Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Terapias avanzadas. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/>. Consultado el 20 de octubre de 2020.
2. MEDVANCE-Walzer-et-al-2019-MA-Gene-therapies.pdf. Disponible en: MEDVANCE-Walzer-et-al-2019-MA-Gene-therapies.pdf
3. Coover D, Le TT, McAndrew PE, Strasswimmer J, Crawford TO, Mendell JR, Coulson SE, Androphy EJ, Prior TW, Burghes AH. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 1997 Aug; 6(8):1205-14.
4. Prior TW, Krainer AR, Hua Y, Swoboda KJ, Snyder PC, Bridgeman SJ, et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *Am J Hum Genet*. 2009;85:408-13.
5. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S. Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Mol Neurobiol*. 2018 Aug;55(8):6307-6318. doi: 10.1007/s12035-017-0831-9. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29294245.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Committee for Advanced Therapies (CAT), 26 March 2020. EMA/200482/2020.
7. European Medicines Agency. Web: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>. Access: 20 January 2022
8. Dashkoff J, Lerner E.P, Truong N, Klickstein J.A., Fan Z, Mu D, Maguire C.A, Hyman B.T. et al. Tailored transgene expression to specific cell types in the central nervous system after peripheral injection with AAV9. *Molecular Therapy — Methods & Clinical Development* (2016) 3, 16081.
9. Mulcahy P.J, Iremonger K, Karyka E, Herranz-Martín S, Shum K, Kal Van Tam J, Azzouz M. Gene therapy: a promising approach to treating spinal muscular atrophy. *Hum Gene Ther* 2014;25:575-586.
10. Mendell J.R, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold W.D, Rodino-Klapac L.R, Prior T.W, Lowes L, Alfano L, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377:1713-1722.
11. Prior TW; Professional Practice and Guidelines Committee. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genet Med*. 2008;10:840-2.
12. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(1):1-13. doi: 10.3233/JND-190424.
13. Prior TW, Krainer AR, Hua Y, Swoboda KJ, Snyder PC, Bridgeman SJ, et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *Am J Hum Genet*. 2009;85:408-13.
14. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;28:38-43.
15. 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. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:103-15.
16. 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. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:197-207.
17. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther*. 2017 Sep;24:529-533.
18. Waldrop MA, Kolb JK. Current Treatment Options in Neurology-SMA Therapeutics 2019 Apr 29;21(6):25.

19. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM, Wells C, Cardenas JA, Heitzer MD, Kaspar A, Corcoran S, Braun L, Likhite S, Miranda C, Meyer K, Foust KD, Burghes AHM, Kaspar BK. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1706198. PMID: 29091557
20. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, Church K, Lehman K, Sproule DM, Dabbous O, Maru B, Berry K, Arnold WD, Kissel JT, Mendell JR, Shell R. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Feb;54(2):179-185. doi: 10.1002/ppul.24203. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30548438; PMCID: PMC6590370.
21. Jerry R. Mendell, Samiah A. Al-Zaidy, Louise R. Rodino-Klapac, Kimberly Goodspeed, Steven J. Gray, Christine N. Kay, Sanford L. Boye, Shannon E. Boye, Lindsey A. George, Stephanie Salabarria, Manuela Corti, Barry J. Byrne, and Jacques P. Tremblay. Current clinical applications of in vivo gene therapy with AAVs. *Molecular Therapy* Vol. 29 No 2 February 2021
22. Couce, M<sup>a</sup> L. El cribado neonatal en las enfermedades raras. AELMHU. Año 2016. Disponible en: <https://aelmhu.es/images/REVISION-cribado-neonatal.pdf>
23. <https://www.sma-europe.eu/opening-a-new-horizon-for-children-born-with-sma/>
24. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/ListaCSUR.pdf>
25. Alliance for Regenerative Medicine. Getting ready: Recommendations for Timely Access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe 2019.
26. Thornton Snider J, Brauer M, Kee R, Batt K, Karaca-Mandic P, Zhang J, et al. The potential impact of CAR T-cell treatment delays on society. *Am J Manag Care*. 2019 Aug;25(8):379–86).
27. Garrison LP, Jackson T, Douglas P and Kenston M. Value-Based Pricing for Emerging Gene Therapies: The Economic Case for a Higher Cost-Effectiveness Threshold. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(7):793-799.
28. Milotay N. European Parliamentary Research Service - Measuring social impact in the EU. 2017.
29. WHO. Paying for Performance in Health Care. Implications for health system performance and accountability 2014.
30. Jorgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *Journal of Market Access & Health Policy*. 8.).
31. Hutton J, Trueman P, Henshall C. Coverage with Evidence Development: An examination of conceptual and policy issues. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007 Oct;23(4):425–32.
32. Hanna E, Toumi M, Dussart C, Borissov B, Dabbous O, Badora K, et al. Funding breakthrough therapies: A systematic review and recommendation. *Health Policy Amst Neth*. 2018;122(3):217–29.
33. Lexchin J. Coverage with evidence development for pharmaceuticals: a policy in evolution? *Int J Health Serv Plan Adm Eval*. 2011;41(2):337–54).
34. NHS England. NHS England » National Cancer Drugs Fund list [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 28]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/national-cancer-drugs-fund-list>.
35. Jørgensen J, Kefalas P. Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England's net budget impact test. *J Mark Access Health Policy*. 2017 Jan 1;5(1):1355203).
36. Yeung, K., Li, M., & Carlson, J. J. (2017). Using performance-based risk-sharing arrangements to address uncertainty in indication-based pricing. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 23(10), 1010-1015.
37. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan de Abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: Medicamentos CAR. Aprobado en el Consejo Interterritorial del SNS del 15 de noviembre de 2018.
38. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Preguntas y respuestas frecuentes sobre el sistema de información para determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de los medicamentos de alto impacto sanitario y económico en el sistema nacional de salud (VALTERMED) 2019.

