

Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma[®])

Indicação: Amiotrofia Muscular Espinhal

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-HSL)

São Paulo, outubro de 2020

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) para Amiotrofia Muscular Espinhal

Local e data: São Paulo, São Paulo, 15 de outubro de 2020

Nome do NATS elaborador do PTC: NATS-HSL

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: o onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) é eficaz e seguro para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME)?

Contextualização sobre a doença: a AME é uma doença neuromuscular genética autossômica recessiva, de caráter progressivo, causada por mutações bi-alélicas no gene SMN1 (neurônio motor de sobrevivência 1), resultando em degeneração dos neurônios motores.

Caracterização da tecnologia: o Zolgensma® é uma terapia gênica que utiliza um vetor viral para introduzir um material genético modificado no organismo humano. Como na AME ocorrem mutações no gene SMN1 que levam à perda de neurônios motores no tronco cerebral e medula espinhal, o Zolgensma® foi desenvolvido para fornecer uma cópia normal do gene que codifica a proteína SMN1 nos pacientes com AME. Este medicamento foi aprovado pela Anvisa para comercialização no Brasil em 17 de agosto de 2020.

Comparadores: as opções terapêuticas disponíveis SUS para tratamento da AME incluem terapias não medicamentosas multidisciplinares como medidas gerais de suporte com fisioterapia, cuidados respiratórios, terapia nutricional suplementar, fonoaudiologia, etc. Em abril de 2019, a Conitec recomendou a incorporação do nusinersena para a AME tipo 1 subtipos B/C. Para os tipos II e III, o Ministério da Saúde disponibiliza o nusinersena sob a modalidade de compartilhamento de risco.

Avaliações prévias da tecnologia: não foram identificados documentos oficiais do Ministério da Saúde/Conitec avaliando os efeitos do Zolgensma® para fins de incorporação no SUS, exceto um relatório de monitoramento de horizonte tecnológico publicado em 2020, considerando esta terapia como emergente.

Busca e análise de evidências científicas: foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados Cochrane Library, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Embase, Epistemonikos, Clinical trials.gov, WHO-ICRTP (WHO International Clinical Trials Registry Platform) e OpenGrey. Buscas manuais foram realizadas em listas de referências e em *websites* relevantes.

Estudos incluídos: foram identificados seis estudos (três finalizados e três em andamento) com dados disponíveis que preencheram os critérios de elegibilidade deste PTC. Todos são coortes experimentais únicos, sem grupo comparador – estudos clínicos de fase 2. Os resultados disponíveis sugerem algum efeito quanto a marcos e escores de desenvolvimento neuro-motor associados ao uso do Zolgensma® para pacientes com AME tipo 1 em fases iniciais. No entanto, a falta de um grupo comparador direto não permite avaliar de modo apropriado se estes efeitos seriam melhores do que os observados na história natural da doença, com o uso de cuidados de suporte multidisciplinar ou de nusinersena. Esta limitação reduz de modo importante a certeza sobre o benefício clínico adicional associado a estes efeitos. O risco de viés dos estudos finalizados é alto para a maioria dos domínios avaliados.

Breve justificativa para a recomendação: considerando as limitações metodológicas apresentadas pelos estudos finalizados (estudos não randomizados, sem grupo comprador direto, sem mascaramento, com alto risco de viés de relato seletivo e de dados incompletos dos desfechos), as evidências para apoiar a tomada de decisão sobre o uso do Zolgensma® para o tratamento da AME são INCERTAS.

Conclusão: diante do cenário de doença rara, e no qual as evidências disponíveis são limitadas, o processo de tomada de decisão quanto a recomendação/uso do Zolgensma® deve considerar: (a) as dificuldades relacionadas ao desenvolvimento de estudos de alta qualidade metodológica e com resultados mais confiáveis, (b) a possibilidade de que tais estudos não sejam desenvolvidos ou o sejam em um prazo longo e (c) a disponibilidade de outras opções terapêuticas para AME que sejam eficazes e já estejam incorporadas ao SUS.

Observação: a equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novos estudos para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário

RESUMO EXECUTIVO.....	3
Lista de Abreviaturas, Acrônimos e Siglas	6
Contexto (objetivo e motivação)	7
Pergunta estruturada	8
INTRODUÇÃO.....	9
Descrição da condição	9
<i>Aspectos epidemiológicos</i>	9
<i>Crítérios e métodos diagnósticos</i>	11
<i>Diretrizes de tratamento</i>	12
Descrição da tecnologia	12
<i>Mecanismo de ação</i>	12
<i>Apresentação e administração</i>	12
<i>Aspectos regulatórios</i>	13
<i>Informações econômicas</i>	13
<i>Disponibilidade no SUS</i>	13
<i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i>	14
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)	14
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	15
Critérios de inclusão de estudos	15
Busca por estudos.....	17
Seleção dos estudos	18
Avaliação crítica dos estudos incluídos.....	18
Apresentação dos resultados	19
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas	19
RESULTADOS.....	19
Resultados da busca.....	19
Caracterização dos estudos incluídos.....	21
Resultados dos estudos incluídos.....	28
DISCUSSÃO	33
CONCLUSÕES.....	36
REFERÊNCIAS	36

Lista de Abreviaturas, Acrônimos e Siglas

AME	Atrofia Muscular Espinhal
AMSTAR-2	A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews - 2
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COMET	Core Outcome Measures in Effectiveness Trials
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
Decit	Departamento de Ciência e Tecnologia
DP	Desvio-padrão
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
ICTRP	International Clinical Trials Register Platform
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NICE	National Institute of Clinical Excellence
PICO	P: população, I: intervenção; C: controle; O: <i>outcomes</i> (desfechos)
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PTC	Parecer Técnico-Científico
SMN1	Gene do neurônio motor de sobrevivência 1
SMN2	Gene do neurônio motor de sobrevivência 2
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO	World Health Organization

Contexto (objetivo e motivação)

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real [Gartlehner 2016]. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde [Palmer 1992]. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) para atrofia muscular espinhal (AME). Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do Zolgensma® quando comparado ao nusinersena, medidas de suporte, placebo ou nenhuma intervenção.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde [Ministério da Saúde 2014].

Pergunta estruturada

O onasemnogene abeparvovec-xioi 9 (Zolgensma®) é eficaz e seguro (a) para o tratamento da AME?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – Amiotrofia muscular espinhal (qualquer tipo e subtipo)

I – Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®)

C – Nusinersena, medidas de suporte, placebo ou nenhuma intervenção

O – Desfechos de eficácia e segurança

INTRODUÇÃO

Descrição da condição

Aspectos epidemiológicos

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neuromuscular genética autossômica recessiva, de caráter progressivo, causada por mutações bi-alélicas no gene SMN1 (neurônio motor de sobrevivência 1), localizado no cromossomo 5q, resultando em degeneração dos neurônios motores [Verhaart 2017].

A prevalência global estimada da AME é de um a dois casos para cada 100.000 pessoas e sua incidência é de, aproximadamente, um caso para cada 10.000 nascidos vivos [Lunn 2008; Ogino 2002]. No Brasil, estima-se uma incidência de 250 a 300 novos casos por ano, com um total de 3.800 casos diagnosticados no Brasil em 2019.

A AME é a causa monogênica mais comum de mortalidade infantil global [Darras 2015]. No Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) existem 113 óbitos relacionados a AME e síndromes correlatas registrados entre 2010 e 2017, com uma média de 14 óbitos/ano [SIM 2019].

As mutações no gene SMN1 parecem ser mais altas nas populações caucasiana e asiática em comparação com a população negra. No entanto, a frequência de pessoas portadoras da mutação não pode ser traduzida diretamente em incidência e prevalência, pois existem fenótipos muito graves (morte no útero) e muito leves (livres de sintomas em adultos) portadores de mutações bi-alélicas de SMN1, e sua frequência é desconhecida [Verhaart 2017].

Classificação e quadro clínico

De acordo com a idade de início da doença e a evolução clínica, a AME é classificada em cinco tipos, como apresentado no **Quadro 1**. A AME tipo 1 apresenta dois subtipos, que estão apresentados no **Quadro 2**.

Quadro 1. Classificação clínica da AME

Tipo	Idade de início	Suporte respiratório ao nascer	Capacidade e para sentar-se	Capacidade e de ficar em pé	Capacidade e para andar	Expectativa de vida
0	Pré-natal	Sim	Não	Não	Não	<6 meses
I	<6 meses	Não	Não	Não	Não	<2 anos
<i>(Doença de Werdnig Hoffmann)</i>						
II	6-18 meses	Não	Sim	Não	Não	10-40 anos
III	>18 meses	Não	Sim	Sim	Se assistido	Adulto
<i>(Doença de Kugelberg Welander)</i>						
IV	>5 anos	Não	Sim	Sim	Sim	Adulto

Traduzido e adaptado de Butchbach 2016

Quadro 2. Subtipos de AME tipo I

Subtipo	Início da doença	Marco do desenvolvimento atingido	Evolução	Número de cópias do gene SMN2
A	Pré-natal	Nenhum	Óbito em algumas semanas	1
B/C	<6 meses	Controle cefálico pobre ou ausente	Hipotonia grave e precoce, desordens respiratórias e alimentares com declínio progressivo, expectativa de vida de até 24 meses.	2,3

De modo geral, todos os tipos são caracterizados por fraqueza muscular, atrofia e, nos casos mais graves, por paralisia, insuficiência respiratória e morte

prematura (antes dos dois anos de idade), que ocorre em aproximadamente 68% dos pacientes [Zerres 1995]. A AME possui características clínicas de padrão miopático heterogêneo, com acometimento mais importante da musculatura inferior proximal, seguida da musculatura de membros superiores, da face e diafragma [Wang 2007]. Os tipos 0 e I são os mais frequentes e mais graves [Butchbach 2016].

Critérios e métodos diagnósticos

O diagnóstico de AME deve ser levantado frente a qualquer bebê com fraqueza inexplicável ou hipotonia. Sinais adicionais, que podem ser observados em bebês, crianças ou adultos, incluem dificuldade motora, perda de habilidades motora, fraqueza muscular proximal, hiporreflexia ou arreflexia, fasciculações da língua e sinais de doença do neurônio motor inferior ao exame físico [Arnald 2015].

O teste genético molecular com análise de mutação direcionada pode confirmar o diagnóstico de AME pela detecção de deleções homozigotas dos exons 7 do gene SMN1 [Arnald 2015; Mercuri 2012]. A deleção do exon 7 é, sem dúvidas, a mutação mais comum na AME, mas também podem ocorrer mutações pontuais. Assim, o sequenciamento do SMN1 para procurar uma mutação pontual deve ser realizado se as manifestações clínicas forem típicas da AME e apenas uma única exclusão for identificada.

A ausência de uma mutação patológica no SMN1 levanta dúvidas consideráveis sobre o diagnóstico. Nesta situação, é fundamental considerar outras condições no diagnóstico diferencial [Bodamer 2019].

A eletromiografia e a biópsia muscular já fizeram parte da avaliação diagnóstica padronizada para AME, mas com a disponibilidade do teste genético molecular, elas são raramente necessárias.

Rastreamento e aconselhamento genético

Em indivíduos oligossintomáticos ou assintomáticos, a suspeita diagnóstica surge com a presença de histórico familiar entre pais que já tiveram filhos diagnosticados com AME. Nestes casos, a realização do teste genético

molecular é indicada para confirmação diagnóstica logo após o nascimento do segundo filho [Bodamer 2019].

Em 2018, a AME foi adicionada ao Painel de Rastreamento Padrão para recém-nascidos nos Estados Unidos. A viabilidade e utilidade do rastreamento de recém-nascidos usando diferentes técnicas moleculares de alto rendimento são apoiadas pelos resultados de estudos piloto prospectivos [Kraszewski 2018].

Diretrizes de tratamento

Em outubro de 2019, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para AME 5q tipo 1 [Conitec 2019]. Este PCDT foi desenvolvido após a incorporação, em abril de 2019, do medicamento nusinersena no SUS. Além de orientar a conduta para o tratamento da AME tipo I, o documento define os critérios para o diagnóstico e para a indicação do nusinersena.

Descrição da tecnologia

Mecanismo de ação

O Zolgensma® é uma terapia gênica que utiliza um vetor viral para introduzir um material genético modificado no organismo humano. Como na AME ocorrem mutações no gene SMN1 que levam à perda de neurônios motores no tronco cerebral e medula espinhal, o Zolgensma® foi desenvolvido para fornecer uma cópia normal do gene que codifica a proteína SMN1 nos pacientes com AME [US-FDA 2019a].

Apresentação e administração

O Zolgensma® é uma suspensão para infusão intravenosa apresentada em um frasco de uso único de 5,5mL ou 8,3mL. Todos os frascos têm uma concentração de $2,0 \times 10^{13}$ genomas vetoriais (vg) por mL [US-FDA 2019a]. Uma única dose é recomendada.

Aspectos regulatórios

O *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a comercialização nos Estados Unidos do Zolgensma[®] em maio de 2019. A indicação na bula americana incluiu o uso para o tratamento de AME em pacientes pediátricos com menos de dois anos de idade com mutações bi-alélicas no gene SMN1 [US-FDA 2019a].

No website do FDA há uma notificação de que, um mês após a aprovação Zolgensma[®], a agência foi informada pela AveXis Inc. sobre a manipulação de dados durante testes do medicamento realizados em animais na fase pré-clínica dos estudos [US-FDA 2019b]. Essa informação não levou à suspensão da aprovação do medicamento, pois o FDA considerou que tal fato não alterou os resultados que sustentam o perfil positivo de risco/benefício dos estudos em humanos. No entanto, medidas apropriadas foram tomadas, uma vez que indústria fabricante sabia dessa informação antes da aprovação do Zolgensma[®]

A *European Medicines Agency* (EMA) também aprovou a comercialização do Zolgensma[®] [EMA 2020].

O registro do Zolgensma[®] foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 17 de agosto de 2020 [Anvisa 2020].

Informações econômicas

A estimativa do custo mensal e/ou anual referente ao tratamento com o Zolgensma[®] no Brasil foi estabelecida a partir da conversão em reais de seu custo dos Estados Unidos, uma vez que a regulação do medicamento no Brasil foi recente e ainda não foram apresentados dados de custo na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O custo da dose única de Zolgensma[®] seria de aproximadamente doze milhões de reais (conversão direta do valor aproximado sugerido nos Estados Unidos = U\$ 2.1 milhões/unidade, U\$ 1 dólar = 5,64 reais).

Disponibilidade no SUS

O Zolgensma[®] não está disponível no SUS.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

O Zolgensma® não está disponível na Saúde Suplementar.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

Atualmente, as opções terapêuticas disponíveis para AME no SUS incluem terapias não medicamentosas multidisciplinares incluindo medidas gerais de suporte com intervenções de fisioterapia, cuidados respiratórios, terapia nutricional suplementar, fonoaudiologia etc.).

Em abril de 2019, a Conitec recomendou a incorporação do nusinersena para a AME tipo 1 subtipos B/C, forma mais grave e mais prevalente da doença, que representa 58% dos casos diagnosticados no Brasil [Conitec 2019].

Para os tipos II e III, o Ministério da Saúde disponibiliza o nusinersena sob a modalidade de compartilhamento de risco. Nestes casos, todos os pacientes serão acompanhados por especialistas, terão seus dados clínicos coletados rotineiramente durante três anos para permitir a avaliação dos efeitos do medicamento.

O nusinersena é um medicamento administrado por via intratecal. Cada frasco de 5 mL contém 12 mg de nusinersena (2,4 mg/mL). A posologia recomendada é de 12 mg (5 mL) por dose administrada nos dias 0, 14, 28 e 63. Posteriormente, deve-se administrar uma dose de manutenção a cada quatro meses.

Os custos do nusinersena estão apresentados no **Quadro 3** com base nos dados da CMED.

Quadro 3. Custos médios (reais) do nusinersena no Brasil (base CMED)*

Apresentação	Custo por dose (um frasco)	Custo tratamento inicial de 4 doses (4 frascos)	Custo do tratamento de manutenção/ano (3 frascos/ano)
Frasco-ampola com 5 mL (2,4 mg/mL)	400.843,22	1.603.372,88	1.202.529,66

* preço de fábrica, ICMS 18%, outubro/2020.

METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes com diagnóstico de qualquer forma de AME (independente da indicação em bula), em qualquer idade, que já tenham ou não recebido algum tratamento para a doença.

(b) Tipo de intervenção

Zolgensma® isolado ou em associação com outras intervenções, desde que tenha sido possível avaliar os efeitos isolados desta tecnologia.

(c) Tipos de estudos

Para incluir estudos neste PTC, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma revisão sistemática recente e de boa qualidade que contemplasse o PICO do PTC, os resultados do PTC deveriam ser focados nos resultados desta revisão sistemática. Se houvesse uma ou mais revisões sistemáticas recentes, os resultados do PTC deveriam ser embasados na revisão com maior qualidade metodológica de acordo com a ferramenta *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews – 2 (AMSTAR-2)* [Shea 2017].

Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem adequadamente o PICO, seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle), estudos de coorte experimental sem grupo controle (estudos de fase 1 ou 2).

Relatos e séries de casos não foram considerados por serem desenhos extremamente suscetíveis a viés de relato e de recordação/memória (muito comum a estudos observacionais retrospectivos), o que limita consideravelmente qualquer conclusão de eficácia sobre a intervenção estudada.

Estudos secundários, com métodos de comparações indiretas a partir de resultados de estudos primários, não foram considerados devido ao alto grau de incerteza em torno de seus resultados.

Desfechos

Primários

- Necessidade de ventilação mecânica invasiva
- Função motora
- Eventos adversos graves

Secundários

- Necessidade de suporte nutricional invasivo
- Eventos adversos não graves
- Qualidade de vida
- Mortalidade
- Sobrevida global
- Sobrevida livre de ventilação mecânica e/ou alimentação não-oral (suporte nutricional)

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Ovid);
- Epistemonikos;
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)
- International Clinical Trials Register Platform (ICTRP), mantida pela World Health Organization (WHO).

Foi realizada busca eletrônica adicional nos *websites* dos fabricantes do medicamento:

- <https://novartis.com>
- <https://avexis.com>.
- <https://zolgensma.com>

As estratégias elaboradas e utilizadas para cada base de dados eletrônica estão apresentadas no **Anexo 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 16 de dezembro de 2019, atualizadas em 30 de agosto e 30 de setembro de 2020.

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes, e qualquer divergência foi resolvida por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016].

Avaliação crítica dos estudos incluídos.

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos no PTC foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Revisão sistemática: AMSTAR-2 [Shea 2017]
- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2018]
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I [Sterne 2016]
- Estudo longitudinal observacional comparativo (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Sterne 2016].
- Coorte único experimental sem grupo controle (estudos clínicos fase 1 ou fase 2): foi utilizada a Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2018], uma vez que não foram identificadas ferramentas validadas e/ou amplamente utilizadas para avaliação destes tipos de estudo.

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança (intervalos de confiança e valores de p) e de variância (medidas de dispersão como desvio padrão e intervalo interquartil).

Avaliação da certeza do conjunto das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final do PTC seria utilizada a abordagem GRADE [Guyatt 2008]. No entanto, devido à ausência de evidências comparativas, esta avaliação não foi possível.

RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 257 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 21 referências duplicatas (duplicatas idênticas), 181 referências que não estavam de acordo com o PICO após a leitura de título e resumo (primeira etapa) e seis estudos após a leitura do texto completo (segunda etapa).

Os estudos e as razões para exclusão dos mesmos durante a segunda fase do processo de seleção foram:

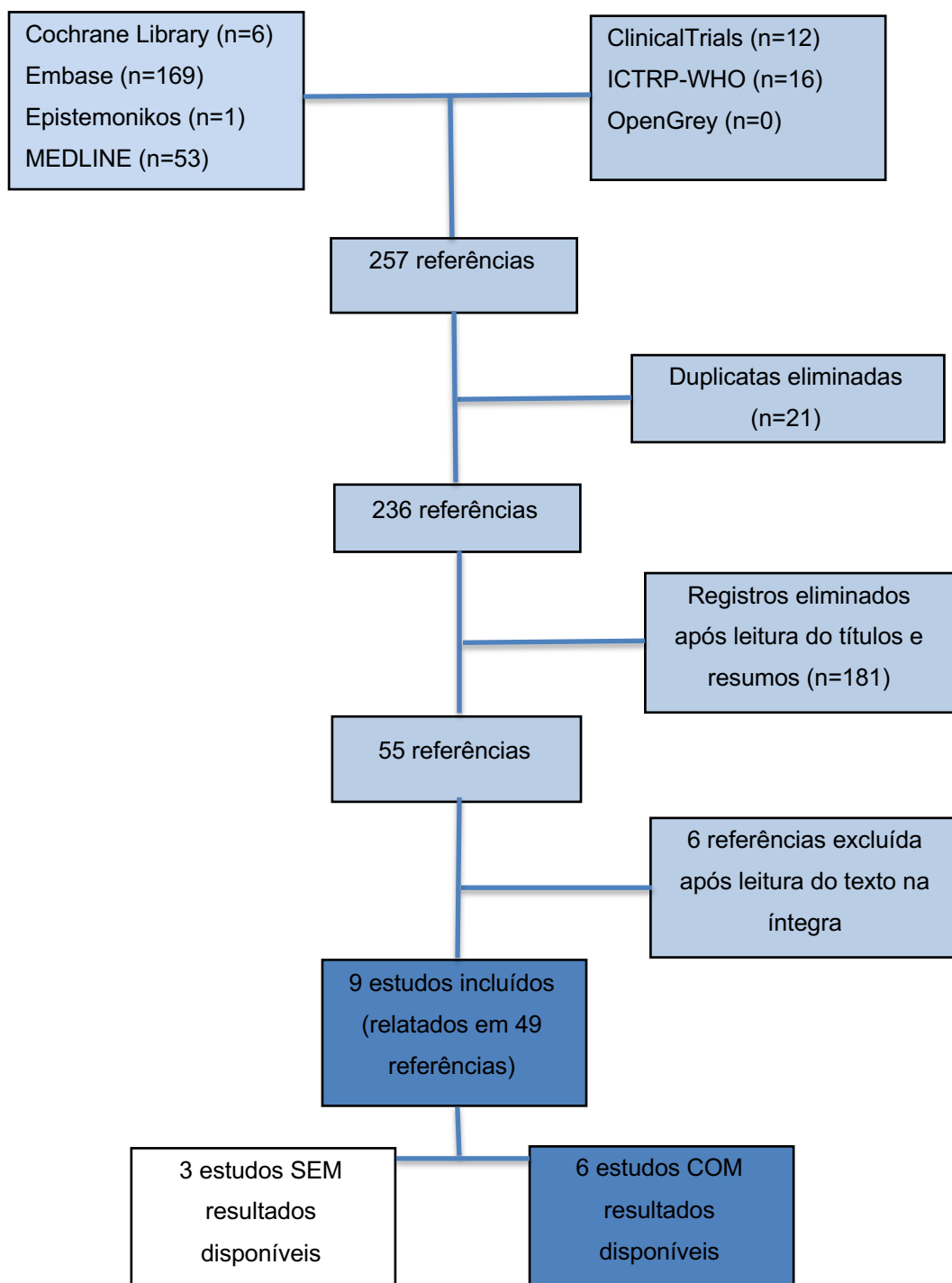
- Wadman 2019 - revisão sistemática que, apesar de ter tido como objetivo avaliar qualquer intervenção para AME, não incluiu nenhum estudo primário com Zolgensma®.
- Stevens 2020 - revisão sistemática que considerou apenas o estudo START, que já havia sido incluído neste PTC.
- Harada 2020; Schultz 2020; Waldrop 2020 - series de casos.
- Matesanz 2020 - um relato de caso.

Após o processo de seleção, nove estudos (relatados em 49 referências) foram identificados:

- Seis estudos COM resultados disponíveis:
 - Finalizados: quatro coortes experimentais sem grupo controle (estudo clínico de fase 2): START [NCT02122952], STR1VE-US [NCT03306277], STR1VE-EU [NCT03461289], STRONG (estudo suspenso) [NCT03381729];
 - Em andamento: um estudo de seguimento (START fase estendida) [NCT03421977] e um estudo clínico de fase 2 (SPR1NT) [NCT03505099].
- Três estudos SEM resultados disponíveis:
 - Um coorte experimental sem grupo controle ativo, não recrutando [NCT03837184];
 - Um estudo de seguimento (coorte único fase estendida) na fase de recrutamento de participantes [NCT04042025]
 - Um coorte observacional prospectivo sem grupo comparador (acesso expandido) [NCT03955679].

O fluxograma do processo de seleção está apresentado em detalhes na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção



Caracterização dos estudos incluídos

O **Quadro 4** apresenta os detalhes metodológicos dos seis estudos com resultados disponíveis e o **Quadro 5** apresenta os detalhes dos três estudos sem resultados disponíveis.

Quadro 4. Detalhes metodológicos dos estudos finalizados ou em andamento e com resultados parciais disponíveis

Estudo	START NCT02122952	START estendido NCT03421977	STRIVE-US NCT03306277	STRIVE-EU NCT03461289	STRONG NCT03381729	SPR1NT NCT03505099
Desenho	Estudo clínico fase 2 (coorte único experimental)	Estudo de extensão	Estudo clínico fase 2 (coorte único experimental)	Estudo clínico fase 2 (coorte único experimental)	Estudo clínico fase 2 (coorte único experimental)	Estudo clínico fase 2 (coorte único experimental)
Status	Finalizado	Em andamento	Finalizado	Finalizado	Suspenso	Em andamento
Data prevista de finalização	NA	Dezembro /2033	NA	NA	Julho/2021	Julho/2021
População	- AME com início até 6 meses de vida - Idade: 6 a 9 meses - Mutação bi-alélica do gene SMN1 (n = 15)	- Pacientes do estudo START (NCT02122952)	- AME com início até 6 meses de vida - Idade de inclusão no estudo: até 6 meses - Mutação bi-alélica SMN1 e uma ou duas cópias de SMN2 (n=22)	- AME com início até 6 meses de vida - Idade de inclusão do estudo: até 6 meses - Mutação SMN1 e uma ou duas cópias de SMN2 (n=33)	- AME com início até 12 meses de vida - Idade de inclusão no estudo: 6 a 60 meses -Três cópias de SMN2 e deleção de SMN1 (n=31)	- AME tipo 1 com duas cópias SMN2 - AME tipo 2 com três cópias SMN2 - Idade de inclusão no estudo: até 6 semanas (<42 dias) (n=30)
Zolgensma®	Dose única intravenosa - Grupo 1: 6,7 x 10 ¹³ vg/kg (n=3) - Grupo 2: 2.0 x 10 ¹⁴ vg/kg (n=12)	Dose única intravenosa - Grupo 1: 6,7 x 10 ¹³ vg/kg (n=3) - Grupo 2: 2.0 x 10 ¹⁴ vg/kg (n=12)	Dose única terapêutica intravenosa (não especificada)	Dose única terapêutica intravenosa (não especificada)	- Grupo 1: 6.0 x 10 ¹³ vg - Grupo 2: 1.2 x 10 ¹⁴ vg - Grupo 3: 2.4 x 10 ¹⁴ vg	1.1 x 10 ¹⁴ vg/kg (dose única)
Comparador	Inexistente	Inexistente	Inexistente	Inexistente	Inexistente	Inexistente
Financiamento	AveXis, Inc	AveXis, Inc	AveXis, Inc	AveXis, Inc	AveXis, Inc	AveXis, Inc

Quadro 5. Detalhes metodológicos dos estudos em andamento ou ainda sem resultados publicados

Características /Estudo	NCT03837184 (STR1VE-AP)	NCT04042025	NCT03955679*
Status	Em andamento	Em andamento, recrutando pacientes	Em andamento
Início/Término	Maio 2019/ junho 2021 (previsto)	Fevereiro 2020 / dezembro 2035 (previsto)	Não identificado
Desenho	Estudo clínico fase 2	Estudo de extensão	Coorte único observacional (<i>programa de acesso expandido</i>)
Participantes (n)	- AME tipo 1 com mutação bi-alélica SMN1 e uma ou duas cópias de SMN2 - Idade de inclusão no estudo: até 6 meses (n=6) <i>Em um poster de 2019, é relatado que foram recrutados 6 pacientes até aquele momento. No registro do clinicaltrials.gov, estavam previstos 2 pacientes.</i>	- AME com uma, duas ou três cópias do SMN2 - Ter sido incluído em algum estudo clínico da AveXis	- AME com mutação bi-alélica SMN1 e uma, duas ou três cópias de SM2
Zolgensma	Dose única terapêutica (não especificada)	Dose terapêutica (não especificada) intratecal ou intravenosa	Dose única terapêutica (não especificada)
Comparador	Inexistente	Inexistente	Inexistente
Financiamento	AveXis, Inc.	AveXis, Inc.	AveXis, Inc.

*AME: Amiotrofia Muscular Espinhal; SMN: gene do neurônio motor de sobrevivência. * O objetivo deste protocolo para uma coorte de tratamento e permitir o acesso ao medicamento para pacientes elegíveis diagnosticados com AME. O Médico solicitante envia uma solicitação de acesso ao medicamento (geralmente chamada de Uso Compassivo) à AveXis, que é revisada e aprovada pela equipe médica com experiência no medicamento e indicação.*

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos finalizados

O julgamento do risco de viés dos cinco ensaios clínicos sem grupo comparador com dados de desfechos disponíveis, bem como as justificativas para cada domínio estão apresentados no **Quadro 6**.

**Quadro 6. Risco de viés dos estudos com dados de desfechos disponíveis
(Tabela de Risco de Viés da Cochrane)***

Estudo	START NCT02122952	STR1VE-US NCT03306277	STR1VE-EU NCT03461289	STRONG NCT03381729	SPR1NT NCT03505099
Geração da sequência de alocação	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
	Comentário: estudo de braço único não randomizado	Comentário: estudo de braço único não randomizado	Comentário: estudo de braço único não randomizado	Comentário: estudo de braço único não randomizado	Comentário: estudo de braço único não randomizado
Sigilo de alocação	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
	Comentário: estudo de braço único não randomizado	Comentário: estudo de braço único não randomizado	Comentário: estudo de braço único não randomizado	Comentário: estudo de braço único não randomizado	Comentário: estudo de braço único não randomizado
Mascaramento dos participantes e equipe	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
	Comentário: Estudo aberto	Comentário: Estudo aberto	Comentário: Estudo aberto	Comentário: Estudo aberto	Comentário: Estudo aberto
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
	Comentário: Estudo aberto	Comentário: Estudo aberto	Comentário: Estudo aberto	Comentário: Estudo aberto	Comentário: Estudo aberto
Relato incompleto dos desfechos	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Incerto
	Comentário: para alguns desfechos, houve 'dados faltantes' para pacientes que morreram – como a amostra era reduzida, isso pode ter impactado nos resultados	Comentário: para alguns desfechos, houve 'dados faltantes' para pacientes que morreram – como a amostra era reduzida, isso pode ter impactado nos resultados	Impossível de se avaliar devido ao fato de só terem sido encontrados relatos parciais deste estudo, nos quais o time-point e número de pacientes avaliados é incerto.	Impossível de se avaliar devido ao fato de só terem sido encontrados relatos parciais deste estudo, nos quais o time-point e número de pacientes avaliados é incerto.	Impossível de se avaliar devido ao fato de só terem sido encontrados relatos parciais deste estudo, nos quais o time-point e número de pacientes avaliados é incerto.

Relato	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
seletivo	Comentário: Vários desfechos relatados nas publicações não foram planejados no protocolo e houve alteração dos desfechos ao longo do estudo.	Comentário: Vários desfechos relatados nas publicações não foram planejados no protocolo e houve alteração dos desfechos ao longo do estudo.	Comentário: Os desfechos planejados foram alterados após o início do estudo.	Comentário: Os desfechos planejados foram alterados após o início do estudo.	Comentário: Os desfechos planejados foram alterados após o início do estudo.
Outras fontes de viés	Incerto	Alto Comentário: o: os critérios de exclusão foram modificados ao longo do estudo.	Incerto	Incerto	Incerto

** Como pontuado na seção métodos, a Tabela de risco de Viés da Cochrane não é a ferramenta mais apropriada para avaliar este desenho de estudo, mas foi utilizada devido à ausência de ferramenta mais apropriada, validada e amplamente utilizada.*

Quanto ao risco de viés, os estudos foram classificados como tendo alto risco na maioria dos domínios da Tabela de Risco de Viés, principalmente pelo fato de serem estudos abertos, não randomizados e sem grupo comparador.

Outro ponto observado foi a presença de alto risco de viés de relato seletivo dos desfechos presente nos estudos:

- **START [NCT02122952]**
 - os autores do estudo relataram em suas publicações resultados de desfechos não planejados ou planejados de modo diferente no protocolo, incluindo capacidade de deglutir, falar e se alimentar sem ajuda, taxa e duração da internação hospitalar.
 - ao longo do estudo, após recrutamento e inclusão de participantes, houve modificações substanciais dos desfechos primários e secundários apresentados na base de registro Clinicaltrials.gov

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02122952?A=9&B=10&C=Side-by-Side#StudyPageTop>). Algumas destas modificações estão apresentadas a seguir.

- a definição do desfecho primário foi modificada de *'qualquer toxicidade grau II ou superior relacionada ao medicamento'* para *'incidência de qualquer toxicidade grau III ou superior, imprevista, relacionada ao tratamento, que se manifeste com sintomas clínicos e exija tratamento médico'*
 - o desfecho 'mortalidade' foi excluído
 - o momento de avaliação dos desfechos de eficácia foi alterado de '24 meses após a administração da intervenção' para '15 meses de idade do participante'.
 - foi incluído um novo desfecho primário composto: *'tempo desde o nascimento até (a) necessidade de assistência respiratória de ≥ 16 horas por dia (inclui suporte ventilatório não invasivo), continuamente por ≥ 2 semanas na ausência de uma doença reversível aguda, excluindo ventilação perioperatória ou (b) morte'*.
 - o desfecho *'tempo para indicação de assistência ventilatória'* foi substituído por *'alteração no escore CHOP-INTEND a partir da linha de base e demonstração da melhora da função motora e da força muscular, conforme determinado pela conquista de marcos significativos de desenvolvimento, incluindo, mas não se limitando à capacidade de sentar-se sozinho e rolar sem assistência'*.
- STR1VE-US [NCT03306277]
 - ao longo do estudo, após recrutamento e inclusão de participantes, houve modificações substanciais dos desfechos primários e secundários apresentados na base de registro Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03306277?A=1&B=22&C=Side-by-Side#StudyPageTop>). Algumas destas modificações estão apresentadas a seguir.
 - o desfecho primário *'sentar-se sem auxílio aos 18 meses de idade'* foi alterado para *'sentar-se sem auxílio por 30 segundos aos 18 meses de idade'*.

- o desfecho primário '*sobrevida livre de eventos*' foi especificado para '*sobrevida livre de eventos definida como sobrevivida livre de um dos desfechos combinados (a) morte ou (b) ventilação permanente, definida por traqueostomia ou pela exigência de ≥ 16 horas de assistência respiratória por dia durante ≥ 14 dias consecutivos na ausência de uma doença aguda reversível, excluindo ventilação perioperatória*'.
 - o desfecho secundário '*capacidade de crescimento*' foi especificado para '*capacidade de crescimento definida como ausência de necessidade de nutrição por meio de suporte mecânico ou outro método não oral; capacidade de tolerar líquidos finos, como demonstrado por meio de um teste formal de deglutição; manutenção do peso corporal*'.
- STR1VE-EU [NCT03461289]
 - Houve alterações substanciais do desfecho primário e secundário no protocolo registrado no Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03461289?A=7&B=14&C=merged#StudyPageTop>).
 - Alguns desfechos relatados, como o escore CHOP-INTEND não estavam planejados no protocolo do estudo.
- SPR1NT [NCT03505099]
 - Durante o período de condução do estudo, foram realizadas alterações substanciais nos desfechos primários e secundários (<https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03505099?A=1&B=19&C=Side-by-Side#StudyPageTop>), principalmente com a separação das análises por número de cópias do SMN2.
 - Alguns desfechos relatados foram adicionados após o início do estudo, o que está detalhado na página de histórico do registro do Clinicaltrials.gov.

- STRONG [NCT03381729]
 - Durante o período de condução do estudo, foram realizadas alterações substanciais nos desfechos primários e secundários (<https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03381729?A=1&B=11&C=merged#StudyPageTop>), incluindo alterações no *time-point* de avaliação dos desfechos primários.
 - Alguns desfechos relatados foram adicionados após o início do estudo, o que está detalhado na página de histórico do registro no Clinicaltrials.gov.

Resultados dos estudos incluídos

Os resultados dos desfechos (planejados, modificados ou *post-hoc*) relatados pelos estudos com dados disponíveis estão apresentados no **Quadros 7**.

Quadro 7. Principais achados dos estudos com resultados disponíveis

Desfecho	NCT02122952* (START)	NCT033062 77 (STR1VE- US)	NCT03461289 (STR1VE-EU)	NCT03421977 (extensão do START)	NCT03381729 (STRONG)***	NCT03505099 (SPR1NT)
Sobrevida global ou livre de ventilação mecânica	24 meses: 12/12	14 meses: 20/22	---	12 meses após inclusão: 13/13 vivos	---	29/29 vivos e livres de ventilação (não está claro o intervalo entre a administração do medicamento e a mensuração do desfecho)
Suporte respiratório	(a) Participantes em ventilação mecânica não-invasiva <ul style="list-style-type: none"> • no início do estudo: 2/12 • após 24 meses: 5/12 	(a) Participantes com suporte ventilatório <ul style="list-style-type: none"> • início do estudo: 0/22 	---	(a) Participantes sem necessidade de suporte respiratório diário <ul style="list-style-type: none"> • 6/10 dos pacientes com coorte 	---	---

	(b) Necessidade de traqueostomia (24 meses): 0/12	<ul style="list-style-type: none"> • após 18 meses: 0/20 		com dose de 2.0 x 10 ¹⁴ vg/kg (tempo de avaliação não relatado)		
Função motora	<p>(a) Escore médio no CHOP-INTEND:</p> <ul style="list-style-type: none"> • início do estudo: 37 • 12 meses: 50 • 24 meses: 56,5 <p>(b) Melhora >4 pontos no CHOP-INTEND: 12/12</p> <p>(c) Sentar-se sem assistência (24 meses):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 segundos: 11/12 • 10 segundos: 10/12 • 30 segundos: 9/12 <p>(d) Ficar em pé/andar sem assistência (24 meses): 2/12</p>	<p>(a) Escore médio no CHOP-INTEND**</p> <ul style="list-style-type: none"> • início do estudo: 32,6 (17 a 52) • após 1 mês: aumento u 6,9 (-4 a 16, n = 20) • após 2 meses: aumento u 10,4 (2 a 18, n= 12) • após 3 meses: aumento u 11,6 (-3 a 23, n = 9) <p>(b) Sentar-se sem assistência por 30 segundos (18 meses): 14/22. Mediana de idade para este marco foi 12,5 meses (9,2</p>	<p>(a) Escore médio no CHOP-INTEND**</p> <ul style="list-style-type: none"> • início do estudo: 26 (14 a 38) • após 1 mês: aumentou 5.5 (sem dados da amplitude) • após 2 meses: aumentou 9.4 (sem dados de amplitude) 	Na avaliação de 31/05/19 nenhum paciente perdeu os marcos de desenvolvimento ganhos (ver estudo START).	<p>(a) Escore médio na escala <i>Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded</i></p> <p>Pacientes com idade ≥6-<24 e ≥24-<60 meses: aumento de 4,2 na escala em comparação com a linha de base</p> <p>Pacientes com idade ≥24-<60: 50% teve aumento > que 3 pontos na escala</p> <p>(o <i>time-point</i> de avaliação não está claro)</p>	<p>(a) Escore médio no CHOP-INTEND:</p> <p>Pacientes com 2 cópias SMN2, 1 mês após administração : aumento de 8,9 (sem dados de dispersão) [avaliação com 8 pacientes]</p> <p>Pacientes com 2 cópias SMN2, 3 meses após administração: aumento de 14,4 (sem dados de dispersão) [avaliação com 8 pacientes]</p> <p>(b) Sentar-se sem assistência por 30 segundos:</p> <p>Pacientes com 2 cópias SMN2, 3 meses pós</p>

		<p>a 18,6 meses).</p> <p>(c) Ficar em pé/andar com assistência (18 meses): 1/22</p> <p>(d) Controle da cabeça (18 meses): 19/22. Mediana para atingir este marco foi 6,8 meses.</p> <p>(e) Rolar deitado para os lados (18 meses): 13/22. Mediana para atingir este marco foi 12,5 meses.</p> <p><i>Na bula oficial da Anvisa foi apresentado que 21/22 pacientes haviam atingido um CHOP-INTEND escore ≥ 40, 14/22 escore ≥ 50 e 5/22 escore ≥ 60.</i></p>			<p>administração: 50% (4/8)</p> <p>Mediana de idade para este marco foi 6,1 meses (2,7 a 9,1)</p> <p>Na bula oficial da Anvisa consta que em 31/12/2019, 8/15 pacientes do grupo com 2 cópias SMN2 conseguia se sentar de modo independente por mais de 30 segundos e que 12/14 pacientes tinham obtido escore médio ≥ 60 no CHOP-INTEND (não está claro o intervalo entre a administração do medicamento e a mensuração do desfecho)</p> <p>Consta também que dos pacientes do grupo 3 cópias SMN2, 10/15 conseguiram</p>
--	--	---	--	--	--

						se sentar de modo independente por mais de 30 segundos, 3 foram capazes de ficar de pé sem suporte e 2 foram capazes de andar pelo menos 5 passos de modo independente
Eventos adversos graves	(a) Número de eventos: 53 (2 foram relatados como associados ao tratamento) (b) Número de participantes com pelo menos um evento: 10/12	---	---	08/03/19: nenhum paciente teve novos eventos adversos graves.	7 eventos adversos graves em 4 pacientes 13% (4/31) dos pacientes com pelo menos um evento adverso grave (não está claro o intervalo entre a administração do medicamento e a mensuração do desfecho)	---
Suporte nutricional	(a) Participantes com suporte nutricional: <ul style="list-style-type: none"> • no início do estudo: 5/12 • após 24 meses: 6/12 	(a) Participantes com suporte nutricional: <ul style="list-style-type: none"> • no início do estudo: 0/22 	---	---	---	---

		• após: ---				
Infecção respiratória/hospitalização	(a) Número de participantes hospitalizados pelo menos uma vez devido a infecção respiratória: 25 meses: 10/12 (b) Número médio de infecções respiratórias/participante que levaram à hospitalização (24 meses): 1,4 (DP = 0,41)	---	---	---	---	---
Eventos adversos não graves	(a) Número de eventos: 222 (2 foram relatados como associados ao tratamento) (b) Número de participantes com pelo menos um evento: 12/12	---	---	---	---	---
Qualidade de vida	Não avaliada diretamente por ferramentas validadas	---	---	---	---	---
Crescimento	---	---	---	---	---	---
<p><i>* resultados referentes apenas aos participantes que receberam a maior dose de onasemnogene abeparvovec-xioi.</i></p> <p><i>** desfechos exploratórios (não planejados).***Este estudo foi suspenso devido à administração intratecal da intervenção (atualização do status no clinical trials ocorreu dia 8 de novembro de 2019 e está como suspenso até então).--- aguardando confirmação de dados finais. CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders. Escore de avaliação funcional neuromuscular com pontuação de zero a 64, e no qual escores maiores representam melhores funções; DP: desvio-padrão.</i></p>						

De modo geral, os estudos identificados sugeriram algum efeito do Zolgensma® quanto a marcos do desenvolvimento motor e escores de função. Eventos adversos sérios foram relatados com frequência nos estudos que avaliaram desfechos de segurança.

DISCUSSÃO

Aspectos de eficácia e segurança

Foram identificados seis estudos com resultados disponíveis (coortes experimentais únicos, sem grupo comparador – estudos de fase 2), sendo que três são estudos finalizados e três ainda não estão em andamento. Também foram identificados três estudos sem resultados publicados até o momento.

Os resultados disponíveis sugerem algum efeito quanto a marcos de desenvolvimento neuro-motor e escores de função associados ao uso do Zolgensma® para pacientes com AME tipo 1 em fases iniciais. Eventos adversos sérios também foram frequentes. Apesar destes achados, a falta de um grupo comparador direto não permite avaliar de modo apropriado se estes efeitos seriam melhores, semelhantes ou piores do que os observados na história natural da doença, com o uso de cuidados de suporte multidisciplinar ou com o uso de nusinersena. Esta limitação reduz de modo importante a certeza sobre o benefício clínico adicional associado a estes efeitos.

Limitações

Os estudos identificados no PTC apresentam limitações metodológicas de planejamento, condução e relato, o que aumenta o risco de viés, e reduz a certeza que temos no conjunto final das evidências existentes até o momento.

Nenhum dos estudos identificados no PTC (finalizados ou em andamento) tem o delineamento de um ensaio clínico randomizado duplo-cego, considerado o desenho de estudo primário mais adequado para avaliar efeitos de intervenções em saúde. Todos os estudos são abertos, sem mascaramento, sem grupo comparador paralelo e não são randomizados.

A raridade da condição de interesse é apontada, muitas vezes, como justificativa para a escolha de diferentes desenhos de estudo [Riera 2019]. Entretanto, estudos meta-epidemiológicos têm mostrado que a ausência ou a inadequação nos métodos de randomização, de manutenção do sigilo de alocação e de mascaramento são capazes de alterar a estimativa do efeito de uma intervenção, seja quanto à direção ou à magnitude [Moher 1998].

Embora sejam reconhecidas as dificuldades associadas à condução de um ensaio clínico randomizado duplo-cego em uma condição rara como a AME, isto não muda o fato de que a confiança nas estimativas geradas pelos estudos disponíveis (sem grupo controle) é limitada. A grande questão é que a incerteza sobre os benefícios e riscos associados ao uso do Zolgensma[®] é alta e, talvez, nunca seja reduzida. E este fato precisa ser levado em conta na tomada de decisão.

Pontua-se aqui que, na ausência de estudos com grupos para comparação direta, os resultados dos estudos finalizados têm sido comparados indiretamente com dados de coortes históricas de pacientes com AME. Os resultados das comparações indiretas parecem mostrar algum benefício com o uso do Zolgensma[®] quando comparado a história natural da doença. No entanto, as mesmas limitações metodológicas apresentadas acima estão presentes em estudos de comparações indiretas, adicionando-se a presença de diferenças entre as características dos dois grupos indiretamente comparados que não podem ser ignoradas, pois não houve um processo de randomização.

Implicações para estudo futuros

Como considerações para estudos futuros, para além da necessidade de estudos com grupo comparador direto, recomenda-se estudos sobre desfechos de interesse para pacientes com AME. Entende-se que ainda há incertezas quanto aos desfechos e ferramentas mais apropriados para serem utilizados em estudos clínicos envolvendo participantes com AME. Uma busca na base de dados da Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET Initiative, www.comet-initiative.org) não identificou nenhuma recomendação sobre a escolha de desfechos em ensaios clínicos para esta condição, o que ressalta a dificuldade relacionada aos desfechos.

Nos estudos incluídos nesta revisão, a função motora foi avaliada por meio do escore de função CHOP-INTEND, que embora seja uma ferramenta válida, ainda é necessário avaliar e definir a porcentagem de melhora/alteração de pontuação que deva ser considerada como clinicamente relevante na evolução de pacientes com AME. Apenas um dos estudos incluídos (estudo START) avaliou e relatou de modo completo os desfechos de segurança.

Por fim, estudos futuros devem considerar também outros desfechos importantes como qualidade de vida, além de mensurarem, de modo sistematizado, a ocorrência e a gravidade dos eventos adversos.

Aplicabilidade dos achados do PTC

Quanto à validade externa dos resultados deste PTC, é importante salientar que os efeitos do Zolgensma[®] ainda não foram investigados para casos avançados de AME, o que limita a extrapolação dos resultados existentes para essa subpopulação de pacientes. Além disso, os efeitos no longo prazo e os efeitos associados ao uso de mais de uma dose do medicamento ainda não são conhecidos.

SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO

Em setembro de 2018, o *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) iniciou o processo de avaliação do Zolgensma[®] no Reino Unido. O documento final tem publicação prevista para 25 de março de 2021 [NICE 2020].

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) também está considerando uma solicitação de avaliação do Zolgensma®. A data prevista para a recomendação sobre o pedido está prevista para 02 de dezembro de 2020 [CADTH 2020].

O Zolgensma® ainda não foi avaliado pela Conitec para fins de incorporação, porém foi citado em um documento de monitoramento de horizonte tecnológico publicado em agosto de 2020 [Conitec 2020]. Este documento cita alguns dos estudos identificados por este PTC e apresenta apenas os dados de desfechos do estudo [NCT02122952] também incluídos neste PTC.

CONCLUSÕES

Diante do cenário de doença rara, e no qual as evidências disponíveis são limitadas, o processo de tomada de decisão quanto a recomendação/uso do Zolgensma® deve considerar: (a) as dificuldades relacionadas ao desenvolvimento de estudos de alta qualidade metodológica e com resultados mais confiáveis, (b) a possibilidade de que tais estudos não sejam desenvolvidos ou o sejam em um prazo longo e (c) a disponibilidade de outras opções terapêuticas para AME que sejam eficazes e já estejam incorporadas ao SUS.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Aprovado registro de produto de terapia gênica. 17 de agosto de 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/aprovado-registro-de-produto-de-terapia-genica>. [Acessado em 16 de outubro de 2020].

Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*.2015;51(2):157.

Bodamer AO, Nordli DR, Firth HV, Martin R, Dashe JF. Spinal muscular atrophy. UpToDate. 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=amiotrofia%20espinhal&source=search_result&selectedTitle=1

[~150&usage_type=default&display_rank=1](#). [Acessado em 30 de setembro de 2020].

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4a.; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2

Brasil. SIM-Sistema de Informações de Mortalidade [homepage on the Internet] Datasus. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/simsistema-de-informacoes-de-mortalidade> [Acessado em 30 de setembro de 2020].

Butchbach ME. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci.* 2016; 3:7. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmolb.2016.00007/full> [Acessado em 30 de setembro de 2020].

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Onasemnogene abeparvovec [SG0649-000]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec>. [Acessado em 16 de outubro de 2020].

Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1. Relatório de Recomendação no. 492. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_AME.pdf. [Acessado em 30 de setembro de 2020].

Conitec. Monitoramento do horizonte tecnológico - medicamentos em desenvolvimento para o tratamento da atrofia muscular espinhal. 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/estudo-aponta-tecnologias-emergentes-para-tratamento-da-atrofia-muscular-espinhal>. [Acessado em 30 de setembro de 2020]

Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):743.

Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of

health care interventions. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1998;52:377-384. Disponível em:

<https://jech.bmj.com/content/jech/52/6/377.full.pdf>. [Acessado em 30 de setembro de 2020].

European Medicines Agency (EMA). Zolgensma. 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>. [Acessado em 16 de outubro de 2020]

U.S Food & Drug Administration. BL 125694/0, BLA Approval. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/126130/download> [Acessado em 30 de setembro de 2020]. (US-FDA 2019a)

U.S Food & Drug Administration. Statement on data accuracy issues with recently approved gene therapy. Disponível em: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy?utm_campaign=080619_Statement_Statement%20by%20FDA%20on%20data%20accuracy%20issues%20with%20gene%20therapy&utm_medium=email&utm_source=Eloqua [acessado em 16 de dezembro de 2019]. (US-FDA 2019b)

Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016). Rockville, MD; 2016.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*.2008;336:924.

Harada Y, Rao VK, Arya K, et al. Combination molecular therapies for type 1 spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2020 Oct;62(4):550-554. doi: 10.1002/mus.27034.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2018]. The Cochrane Collaboration,

2018. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. [Acessado em 30 de setembro de 2020].

Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med*. 2018;20(6):608.

Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008. 21; 371(9630):2120–33. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608609216> [Acessado em 30 de setembro de 2020].

Matesanz SE, Curry C, Gross B, et al. Clinical Course in a Patient With Spinal Muscular Atrophy Type 0 Treated With Nusinersen and Onasemnogene Apeparvovec. *J Child Neurol*. 2020;35(11):717-723. doi: 10.1177/0883073820928784.

Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):443.

Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* [Internet]. 1998 Aug 22 352(9128):609–13. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9746022> [Acessado em 30 de setembro de 2020].

(NCT02122952) 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;54(2):179-185. doi: 10.1002/ppul.24203.

NCT03306277. Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STR1VE). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277>. [Acessado em 30 de setembro de 2020].

NCT03381729. ClinicalTrials.gov. Study of Intrathecal Administration of AVXS-101 for Spinal Muscular Atrophy (STRONG). Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03381729>. [Acessado em 30 de setembro de 2020].

NCT03421977. ClinicalTrials.gov. Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS101-CL-101 (START). Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421977>. [Acessado em 30 de setembro de 2020].

NCT03461289. ClinicalTrials.gov. Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-EU). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289>. [Acessado em 30 de setembro de 2020].

NCT03505099. ClinicalTrials.gov. Pre-Symptomatic Study of Intravenous AVXS-101 in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT). Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099> [Acessado em 30 de setembro de 2020].

NCT03837184. ClinicalTrials.gov. Single-Dose Gene Replacement Therapy Using for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03837184>. [Acessado em 30 de setembro de 2020].

NCT03955679. ClinicalTrials.gov. AveXis Managed Access Program Cohort for Access to AVXS-101. Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03955679>. [Acessado em 30 de setembro de 2020].

NICE. Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy type 1 [ID1473]. In development [GID-HST10026]. Suggested remit - To appraise the clinical and cost effectiveness of onasemnogene abeparvovec within its marketing authorisation for treating spinal muscular atrophy type 1. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10026> [Acessado em 30 de outubro de 2020].

Ogino S, Leonard DGB, Rennert H, Ewens WJ, Wilson RB. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet.* 2002;110(4):301-7. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12116201> [Acessado em 30 de setembro de 2020].

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136.

Riera R, Bagattini AM, Pachito D. Eficácia, segurança e aspectos regulatórios dos medicamentos órfãos para doenças raras: o caso Zolgensma®. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*. 2019; 8(3): 48-59.

Schultz M, Richardson R, Patterson K. Spinal Muscular Atrophy Patients Treated with Onasemnogene Apeparvovec through a Managed Access Program: A Case Series. *Annals of Neurology*. 48th National Meeting of the Child Neurology Society. S149. doi: 10.1002/ana.25559

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savoić J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of intervention; *BMJ* 2016;355@i4919. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>. [Acessado em 30 de setembro de 2020].

Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, Kessler TL, Walker C. Onasemnogene Apeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother*. 2020;54(10):1001-1009. doi: 10.1177/1060028020914274.

Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* [Internet]. 1995;52(5):518-23. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7733848> [Acessado em 30 de setembro de 2020].

Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AFJE. Drug treatment for spinal muscular

atrophy type I. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 12. Art. No.: CD006281. DOI: 10.1002/14651858.CD006281.pub5.

Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. Pediatrics. 2020;146(3):e20200729. doi: 10.1542/peds.2020-0729.

Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. Journal of Child Neurology.2007;22(8):1027-49.

Anexo 1. Estratégias de busca em bases eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	#1 (onasemnogene abeparvovec-xioi) #2 (onasemnogene abeparvovec xioi) #3 Zolgensma #4 (AVXS-101) #5 (AVXS 101) #6 AVXS101 #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6	6
Embase	#1 'onasemnogene abeparvovec'/exp #2 (onasemnogene abeparvovec-xioi) OR (onasemnogene abeparvovec xioi) OR Zolgensma OR (AVXS-101) OR (AVXS 101) OR AVXS101 #3 #1 OR #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	169
Epistemonikos	(title:((title:(onasemnogene abeparvovec-xioi)) OR abstract:((onasemnogene abeparvovec-xioi))) OR (title:(onasemnogene abeparvovec xioi)) OR abstract:((onasemnogene abeparvovec xioi))) OR (title:(Zolgensma) OR abstract:(Zolgensma)) OR (title:(AVXS-101) OR abstract:((AVXS-101))) OR (title:(AVXS101) OR abstract:((AVXS101))) OR (title:(AVXS 101) OR abstract:((AVXS 101)))) OR abstract:((title:(onasemnogene abeparvovec-xioi)) OR	1

	<p>abstract:((onasemnogene abeparvovec-xioi))) OR (title:((onasemnogene abeparvovec xioi)) OR abstract:((onasemnogene abeparvovec xioi))) OR (title:(Zolgensma) OR abstract:(Zolgensma)) OR (title:((AVXS-101)) OR abstract:((AVXS-101))) OR (title:((AVXS101)) OR abstract:((AVXS101))) OR (title:((AVXS 101)) OR abstract:((AVXS 101))))</p>	
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 (onasemnogene abeparvovec-xioi) #2 (onasemnogene abeparvovec xioi) #3 Zolgensma #4 (AVXS-101) #5 (AVXS 101) #6 AVXS101 #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6</p>	53
Opengrey	<p>(onasemnogene abeparvovec-xioi) OR (onasemnogene abeparvovec xioi) OR Zolgensma OR (AVXS-101) OR (AVXS101) OR (AVXS 101)</p>	0
ClinicalTrials.gov	<p>(onasemnogene abeparvovec-xioi) OR (onasemnogene abeparvovec xioi) OR Zolgensma OR (AVXS-101) OR (AVXS101) OR (AVXS 101)</p>	12
WHO-ICTRP*	<p>(onasemnogene abeparvovec-xioi) OR (onasemnogene abeparvovec xioi) OR Zolgensma OR (AVXS-101) OR (AVXS101) OR (AVXS 101) Filtro: Adultos (9) Filtro: Crianças (7)</p>	16
Total		257
* Busca não atualizada em 30 de setembro pois a base encontrava-se indisponível.		