

Nota Técnica 25006

Data de criação: 14/01/2021 10:17:02

Data de conclusão: 14/01/2021 10:37:33

Paciente

Idade:

1 ano

Sexo:

Masculino

Cidade:

Porto Alegre/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Atrofia muscular espinal infantil tipo I (Werdnig-Hoffman).

CID:

G12.0 - Atrofia muscular espinal infantil tipo I [Werdnig-Hoffman]

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo médico e laudos de investigação genética.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Onasemnogene Abeparovec (Zolgensma®)

Via de administração:

INTRATECAL

Posologia:

Onasemnogene abeparovec em aplicação intratecal única. O número de frascos deve ser calculado na época da administração pois está na dependência do peso atualizado da criança.

O lactente deverá receber terapia imunomoduladora com corticosteróide e realizar exames laboratoriais antes e após a infusão endovenosa da terapia com onasemnogene abeparvovec.

Uso contínuo?

Não

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma®)

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Nusinersena e tratamento não farmacológico suplementar.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de *Produto de Terapia Avançada*.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma®)

Laboratório:

NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A

Marca Comercial:

Zolgensma®

Apresentação:

ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma®□)

Dose Diária Recomendada:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

O onasemnogene abeparvovec foi recentemente registrado junto à ANVISA, e ainda não teve seu preço máximo de venda estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma®□)

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O onasemnogene abeparvovec é uma terapia gênica que utiliza um vetor viral para introduzir 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, este medicamento foi desenvolvido para fornecer uma cópia normal do gene que codifica a proteína SMN nos pacientes com AME. O medicamento é uma suspensão para infusão intravenosa apresentada em um frasco de uso único de 5,5 mL ou 8,3 mL. Todos os frascos têm uma concentração de $2,0 \times 10^{13}$ genomas vetoriais (vg) por mL e uma única dose é recomendada (3).

A eficácia do onasemnogene abeparvovec foi reportada, até o momento, em dois estudos clínicos. Cabe destacar, de pronto, que nenhum dos estudos incluiu pacientes com características similares às do caso em tela: diagnóstico concomitante de síndrome de Down e necessidade expressa de uso de ventilação mecânica de forma contínua. O primeiro deles, de

fase II, publicado em 2017, trata-se de uma coorte experimental, chamada de START, que incluiu 15 pacientes com AME do tipo 1 com idade entre 6 e 9 meses, diagnosticados até os 6 meses de vida, com mutação nos dois alelos do gene SMN1 e com duas cópias do gene SMN2. Foram avaliadas duas doses do medicamento e os desfechos analisados foram a segurança da terapia e sua eficácia (necessidade de suporte ventilatório, função motora, marcos do desenvolvimento) (3). Após cerca de 2 anos, todos os 15 pacientes estavam vivos, mas as análises consideram apenas os 12 que receberam a maior dose da tecnologia. Quanto à necessidade de suporte ventilatório, ao início do seguimento dois deles encontravam-se nesta situação já, ao final, cinco encontravam-se dependentes deste recurso; ao longo dos 24 meses de seguimento, dez, dos doze pacientes, necessitaram de ao menos uma internação hospitalar para tratamento de condições respiratórias. A melhora da função motora foi avaliada como a conquista da habilidade de sentar-se e ficar em pé/caminhar sem auxílio, foi observada em nove dos doze bebês que conseguiu sentar por 30 segundos e em 2 que conseguiram ficar em pé (4). Um total de 56 eventos adversos graves foram observados em 13 pacientes deste estudo. Desses eventos, os pesquisadores determinaram que dois apresentaram grau 4 de gravidade (determinaram risco de vida) e foram relacionados ao tratamento. Os dados dessa coorte de pacientes tratados foram comparados com os dados de pacientes provenientes de uma coorte prospectiva de pacientes com AME. Nesta análise, a sobrevivência em 24 meses foi maior no grupo tratado (100%) quando comparado com a coorte não tratada (38%). Além disso, os autores reportaram melhora na função motora dos pacientes tratados (5).

Um segundo estudo, de fase III, chamado STRIVE-US, de mesmo delineamento e perfil de pacientes do anterior, teve seus dados interinos publicados em abril deste ano, quando haviam sido recrutados 22 pacientes, submetidos a uma dose única da tecnologia. Do total de pacientes incluídos, um evoluiu a óbito por causas não relacionadas ao tratamento e outro optou por abandonar o seguimento. Dos 20 restantes, 19 que alcançaram os 13,6 meses na data da avaliação tiveram seus resultados reportados. Naquele momento; a grande maioria (17; 89,9%) manteve-se sem necessidade de suporte ventilatório, enquanto a história natural da doença sugere que, a esta idade, 25% necessitam de tal intervenção. Quanto à função motora, 50% deles sentava sem auxílio por 30 segundos ou mais, conquista alcançada em um tempo mediano de 8,2 meses após a administração da tecnologia. Os resultados sugerem que uma administração única, contrapondo as duas doses utilizadas no estudo START, seriam suficientes para alcançar o benefício (6).

Ambos os estudos continuam em acompanhamento dos pacientes. Em pesquisa à plataforma de registro de ensaios clínicos do governo norte americano foram localizados outros dois estudos (SPR1NT NCT03505099 e STRONG NCT03381729 - suspenso), além de um braço europeu do já mencionado STRIVE-US (STRIVE-EU NCT03461289), mas ainda sem resultados publicados.

Estes estudos, apesar de apontarem resultados promissores, apresentam diversas limitações, muitas delas inerentes às doenças raras, como o desenho de coorte sem grupo comparador e o número pequeno de pacientes. Ainda, têm patrocínio da indústria que produz o medicamento e apresentaram alterações em seus protocolos, em especial modificações na definição dos desfechos de interesse. Além disso, os efeitos no longo prazo e os efeitos associados ao uso de mais de uma dose do medicamento ainda não são conhecidos. Dessa forma, não é possível afirmar que seja um tratamento curativo para a doença em questão.

Não há estudos comparativos entre onasemnogene abeparvovec e nusinersena, o tratamento oferecido pelo SUS. Encontramos na literatura apenas o relato de dois casos em que a terapia combinada, como a pleiteada pela parte autora, foi utilizada (7). Os dois pacientes estavam em uso de nusinersena, porém, a despeito do uso desse medicamento, apresentaram piora respiratória com necessidade de escalonamento do suporte ventilatório. Por conta desse fato

em específico, ambos receberam tratamento concomitante com onasemnogene abeparvovec, com a justificativa de uso compassivo. Ao final, ressaltam que os clínicos devem estar atentos aos efeitos adversos em longo prazo, especialmente pelo uso combinado das terapias.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

O autor apresenta o diagnóstico de Síndrome de Down e AME tipo I. Realizou tratamento farmacológico com nusinersena e mantém tratamento não farmacológico com equipe multidisciplinar. Pleiteia acesso à tecnologia onasemnogene abeparvovec, cujas evidências disponíveis, de eficácia e segurança, foram descritas nesta nota.

Cabe destacar, de pronto, que nenhum dos estudos incluiu pacientes com características similares às do caso em tela: diagnóstico concomitante de síndrome de Down e necessidade expressa de uso de ventilação mecânica de forma contínua. Assim, nunca tendo sido testado o uso da tecnologia nestas condições, podemos inferir que esta indicação configura uso experimental. Fato reforçado pelo próprio fabricante que inclui, em bula, no tópico limitação de uso: “O uso de Zolgensma® em pacientes com AME avançada (p. ex., paralisia total dos membros, dependência permanente de ventilação) não foi avaliado.”.

Assim, não há qualquer indício cientificamente válido, até o momento, de que a indicação de onasemnogene abeparvovec para o caso em tela seja benéfica e segura, nem de que onasemnogene abeparvovec seja curativo ou mesmo que ofereça benefício superior ao do nusinersena.

Por fim, e ainda não menos importante, restam considerações a serem feitas acerca do custo do tratamento, estimado em 11 milhões de reais, excluídas as despesas com aplicação. Trata-se de uma cifra alta que torna imperativa a correspondência robusta entre a magnitude e relevância dos desfechos clínicos e o preço do tratamento. Ainda, tal impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, poderá acarretar prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. [Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. Bradley's Neurology in Clinical Practice E-Book \(English Edition\). Edição: 7. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. Elsevier; 25 de outubro de 2015. 2348 p.](#)
2. [Bodamer OA. Spinal muscular atrophy. In: Nordli DR, Dashe JF, editors. UpToDate.](#)

[Waltham, MA: UpToDate; 2019.](#)

3. [Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377\(18\):1713–22.](#)

4. [Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. Pediatr Pulmonol. 2019 Feb;54\(2\):179–85.](#)

5. [Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. AVXS-101 \(Onasemnogene Apeparvovec\) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. J Neuromuscul Dis. 2019;6\(3\):307–17.](#)

6. John W. Day, Claudia A. Chiriboga, Thomas O. Crawford, Basil T. Darras, Richard S. Finkel, Anne M. Connolly, Susan T. Iannaccone, Nancy L. Kuntz, Loren D.M. Peña, Perry B. Shieh, Edward C. Smith, Meredith Schultz, Douglas E. Feltner, Sitra Tauscher-Wisniewski, Francis G. Ogrinc, Ankita Shah, Haojun Ouyang, Thomas Macek, Elaine Kernbauer, Douglas M. Sproule, Jerry R. Mendell. Onasemnogene Apeparvovec-xioi Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Phase 3 US Study (STRIVE) Update (1828) Neurology Apr 2020, 94 (15 Supplement) 1828;

7. [Lee BH, Collins E, Lewis L, Guntrum D, Eichinger K, Voter K, et al. Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in SMA type 1. Neurology. 2019 Oct 1;93\(14\):640–1.](#)

8. National Institute of Clinical Excellence. Project information | Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy type 1 [ID1473] | Guidance | NICE. [citado em 16 de novembro de 2020]; Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst-10026>

9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Onasemnogene abeparvovec [SG0649-000]. 6 novembro 2020. [citado em 16 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec>.

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

O autor, hoje com 13 meses de idade, foi diagnosticado com trissomia livre do cromossomo 21 (síndrome de Down) ao nascimento e com atrofia muscular espinhal (AME) tipo I seis meses de idade, confirmada por análise genética que mostrou ausência de cópias tanto do éxon 7 quanto do éxon 8 do SMN1 e duas cópias do SMN2. Não apresenta cardiopatia, alimenta-se exclusivamente por gastrostomia, tem acompanhamento fonoaudiológico regular e mantém uso contínuo de ventilador mecânico. Encontra-se com ausculta pulmonar audível, com leve ronco em ápices, normalmente antes dos atendimentos de fisioterapia, que acontecem duas vezes ao dia, sete dias por semana, quando é realizada aspiração de vias aéreas e outras terapias manuais e com uso de reanimador manual. Em março de 2020 fez uso de quatro doses de nusinersena, tendo alcançado melhora da movimentação ativa de mãos e cabeça em setembro de 2020. Por indicação de geneticista, pleiteia acesso ao medicamento onasemnogene abeparvovec.

A AME é uma doença genética e neurodegenerativa progressiva com incidência que varia

entre 4 a 10 casos por 100.000 nascidos vivos. Cursa com a degeneração das células do corno anterior da medula espinhal e núcleos motores do bulbo. Como consequência, ocorre perda de força, atonia muscular e disfunção respiratória progressivas. A AME tipo I manifesta-se entre o nascimento e o sexto mês de vida. O paciente atinge como função motora máxima sentar-se com suporte e o óbito ocorre ao redor dos dois anos de vida. Existem ainda uma forma de AME pré-natal, de maior gravidade, e outras 3 formas, com apresentações mais tardias e com melhor prognóstico. A AME tipo I tem herança autossômica recessiva e é causada por deleções no gene SMN1, localizado no cromossomo 5q. Esse gene codifica a proteína SMN, importante no processamento de transcritos de outros genes, com grande expressão nos neurônios motores.

O tratamento da AME tipo I envolve fisioterapia respiratória e motora, acompanhamento nutricional e ventilatório. Conforme a doença progride, pode ser necessário suporte ventilatório e gastrostomia. Mais recentemente, foram desenvolvidas terapias com potencial de modificação da doença, como o nusinersena e o onasemnogene abeparvovec [\(1,2\)](#).