

Nota Técnica 90594

Data de conclusão: 17/08/2022 19:06:57

Paciente

Idade: 2 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 90594

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

Diagnóstico: Atrofia muscular espinal infantil tipo I (Werdnig-Hoffman)

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE

Via de administração: IV

Posologia: zolgensma, aplicar 8 frascos em 1 hora, com bomba de infusão, dose única

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: nusinersena (3)

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 6.978.918,04

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE

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 (4).

A eficácia do onasemnogene abeparvovec foi reportada, até o momento, em dois estudos clínicos. O primeiro deles, de fase II, publicado em 2017, trata-se de 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 a administração de baixa dose (N=3) e alta dose (N=12) do medicamento, adotada como dose padrão para os estudos seguintes e comercialização. Os desfechos analisados foram a segurança da terapia e sua eficácia (necessidade de suporte ventilatório, função motora, marcos do desenvolvimento) (4). Após cerca de 2 anos, todos os 15 pacientes estavam vivos, mas as análises consideram apenas os 12 que receberam a dose alta 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 conseguiram sentar por 30 segundos, e em 2 que conseguiram ficar em pé (5). 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 desfechos observados nos pacientes tratados foram comparados com os dados de uma coorte prospectiva de pacientes com AME, não tratados, representando a história natural da doença. Nesta análise, a sobrevida 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 (6).

Com o objetivo de acompanhar os pacientes do estudo START ao longo do tempo, realizou-se o estudo START LFTU (do inglês, long-term follow-up), cujos resultados abordam a segurança e eficácia do onasemnogene abeparvovec em até 5 anos após o tratamento e 5 anos de idade ou mais. Todos os pacientes do estudo clínico START foram elegíveis. Observou-se que 10 dos 12 pacientes que receberam a dose alta de tratamento no estudo START atingiram marcos de desenvolvimento com idade média de 5,2 anos (DP 0,5, variando entre 4,7–6,1). Cabe considerar que quatro deles estavam em uso de nusinersena no seguimento mais recente (2020). Nenhum novo sinal de segurança foi identificado (7).

Um terceiro estudo, de fase III, chamado STRIVE, realizado com crianças de até 6 meses de idade, sintomáticas, com diagnóstico genético de AME do tipo 1 (mutação nos dois alelos do gene SMN1 e uma ou duas cópias do gene SMN2), objetivou confirmar e ampliar os resultados de segurança e eficácia (necessidade de suporte ventilatório, função motora, marcos do desenvolvimento) do onasemnogene abeparvovec observados pelos estudos START (8,9). Tratou-se de uma coorte aberta, de braço único e dose única, realizado em 12 hospitais e universidades nos EUA. Foram incluídos 22 pacientes ao estudo, os quais receberam o

tratamento e foram acompanhados por 18 meses. Os resultados observados foram comparados com aqueles de uma coorte prospectiva de pacientes com AME, que não receberam tratamento. Do total de pacientes incluídos, um evoluiu à óbito por causas não relacionadas ao tratamento, e outro optou por abandonar o seguimento (8). Quanto à necessidade de suporte ventilatório aos 14 meses de idade, em uma análise por intenção de tratar, observou-se que 20 dos 22 pacientes (91%) sobreviveram sem necessidade de suporte ventilatório, enquanto a coorte histórica mostra que apenas 6 (26%) dos 23 pacientes incluídos ($P < 0,0001$), alcançaram tal feito. Já considerando-se o marco motor de desenvolvimento, observou-se que 13 (59%) dos 22 pacientes incluídos conquistaram a habilidade de sentar sem auxílio por 30 segundos ou mais, aos 18 meses de idade; este marco não foi alcançado por nenhum paciente da coorte histórica ($P < 0,0001$) (9). Esta conquista foi alcançada em um tempo mediano de 8,2 meses após a administração da tecnologia (8). Os resultados sustentam que uma administração única de $2,0 \times 10^{14}$ gv/Kg é o suficiente para alcançar o benefício clínico previamente demonstrado pelos estudos START (8).

Além dos estudos supracitados, cita-se o estudo SPR1NT (10), realizado com pacientes com diagnóstico de AME, porém ainda assintomáticos, motivo pelo qual não encontra-se detalhado nesta nota técnica.

Estes estudos, apesar de apontarem resultados promissores, apresentam limitações, muitas delas inerentes às doenças raras, como o desenho de coorte sem grupo comparador e o número pequeno de pacientes. Quando analisada em detalhe, por exemplo, a coorte histórica apresenta alta proporção de pacientes em uso de traqueostomia. 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 ainda não são conhecidos. Dessa forma, não é possível afirmar que seja um tratamento curativo para a doença em questão.

Não foram encontrados estudos comparativos entre onasemnogene abeparvovec e nusinersena, tratamento disponível na rede pública.

Considerando a prescrição juntada aos autos e o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 17%), conforme Tabela CMED publicada em junho de 2022, foi construída a tabela acima, onde se lê que o tratamento pleiteado, para uso em dose única, tem um custo total de, aproximadamente, 7 milhões de reais, desconsiderados os custos de administração do referido tratamento, que deve se dar, restritamente, em ambiente hospitalar.

O National Institute of Clinical Excellence (NICE), após apreciação dos resultados clínicos de segurança e eficácia (provenientes dos estudos START e do estudo STR1VE), recomenda o onasemnogene abeparvovec como alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes diagnosticados com AME Tipo I desde que: (i) apresente mutação bialélica no gene SMN1; (ii) o diagnóstico genético seja acompanhado por diagnóstico clínico; (iii) paciente tenha, no máximo, 6 meses de idade quando da administração do medicamento; (iv) paciente não faça uso de traqueostomia ou ventilação mecânica por mais de 16 horas ao dia e, por fim, (v) que a farmacêutica responsável pela comercialização do produto cumpra com acordo comercial de redução de preço (tratativa confidencial, valores não divulgados). Para aqueles pacientes que cumprem com os critérios i, iii, iv e v, mas que tenham idade entre 7 e 12 meses de vida, um comitê multidisciplinar deverá avaliar o caso individualmente, sendo atendidos apenas os casos em que exista, pelo menos, 70% de chance de que o tratamento promova melhora motora (sentar sem auxílio). O instituto ainda salienta a incerteza da manutenção dos resultados clínicos a longo prazo, uma vez que ainda não estão disponíveis estudos que tenham acompanhado os pacientes em uso do tratamento por tanto tempo. em relação à custo efetividade do tratamento, os números referentes à razão de custo-efetividade incremental (RCEI) não foram divulgados, uma vez que foi firmado acordo comercial confidencial com a

fabricante, que oferece desconto no preço do produto (11).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda uso e reembolso pelo sistema somente para: a) pacientes sintomáticos ou pré-sintomáticos com uma a três cópias do gene SMN2, com 180 dias de idade ou menos, e que não requerem alimentação por ostomia ou suporte ventilatório (invasivo ou não invasivo) intermitente. Ademais, destacam que sua prescrição permite apenas uma aplicação na vida, e deve ser emitida por especialista com experiência no diagnóstico e manejo de pacientes com essa condição clínica. Por fim, condicionam seu acesso à redução de preço do medicamento: a agência destacou que a reanálise do modelo de custo-utilidade submetido pelo patrocinador (demandante da incorporação) estimou que o onasemnogene abeparvovec provavelmente não era custo-efetivo ao preço enviado, de 2,9 milhões de dólares americanos (aproximadamente 14 milhões de reais na cotação atual), apresentando RCEI estimado em USD 334.090 por QALY, quando comparado com melhores cuidados de suporte. Uma redução de preço de pelo menos 90% seria necessária para que o medicamento atingisse uma RCEI abaixo de \$ 50.000 por QALY ganho, alcançando um valor estimado de 291 mil dólares americanos por aplicação, ou 1,4 milhões de reais (considerando cotação atual) (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora da função motora e redução do risco de necessidade de suporte ventilatório invasivo quando comparado ao não tratamento (coorte histórica). Sem dados para afirmar sobre comparação com nusinersena.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar dos resultados de eficácia clínica do tratamento pleiteado serem promissores, ainda não é possível afirmar que onasemnogene abeparvovec seja um tratamento curativo, ou mesmo que ofereça benefício superior ao do nusinersena.

Outrossim, cabem considerações acerca do custo do tratamento. A agência canadense de avaliação de tecnologias apontou que seria necessária redução de cerca de 90% do preço para que apresentasse RCEI dentro dos limites de disposição a pagar do país, estimado em 290 mil dólares americanos (aproximadamente 1,4 milhões de reais) por aplicação para que seja considerado custo-efetivo. O custo de uso no Brasil é estimado em 7 milhões de reais por aplicação, excluídas as despesas com aplicação. Assim sendo, 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. Decisão em contrário significaria atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade que, pelo alto impacto orçamentário, poderia acarretar prejuízos indiretos à população assistida pelo SUS.

Por fim, mas não menos importante, cabe destacar que, apesar de concluirmos de maneira desfavorável ao pleito, salientamos que esta trata-se de uma avaliação técnica, e não de um julgamento quanto à legitimidade da indicação de tratamento, ou da solicitação de acesso ao mesmo pela via judicial. É reconhecido por este corpo técnico que a AME, independentemente do seu tipo, representa uma condição rara, de importante morbimortalidade e com tratamento baseado em medidas de suporte. Também assentimos que, embora nenhuma alternativa

terapêutica seja considerada curativa, as novas alternativas terapêuticas, a exemplo daquela pleiteada em processo, representam um avanço no tratamento desta doença, e que as evidências disponíveis até o momento apontam na direção do controle da progressão da doença. Contudo, dado o caráter técnico desta apreciação, não podemos nos furtar de trazer à baila as incertezas quanto à relevância clínica e sustentabilidade do benefício observado nestes estudos, bem como a apreciação da relação custo-efetividade do tratamento pleiteado, quesitos que subsidiam nossos pareceres.

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; 2022.](#) Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=Spinal%20muscular%20atrophy&source=search_result&selectedTitle=1~65&usage_type=default&display_rank=1
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 03, de 18 de janeiro de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-3_pcdt-ame-5q-tipos-i-e-ii.pdf
4. [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.](#)
5. [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.](#)
6. [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.](#)
7. J Mendell, R Shell, K Lehman, et al. SMA – THERAPY P.261 Long-term follow-up of onasemnogene abeparvovec gene therapy in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1) Neuromuscul Disord, 30 (suppl 1) (2020), pp. S122-S123 (abstract).
8. 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 Abeparvovec-xioi Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Phase 3 US Study (STR1VE) Update (1828) *Neurology* Apr 2020, 94 (15 Supplement) 1828;

9. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, Iannaccone ST, Kuntz NL, Peña LDM, Shieh PB, Smith EC, Kwon JM, Zaidman CM, Schultz M, Feltner DE, Tauscher-Wisniewski S, Ouyang H, Chand DH, Sproule DM, Macek TA, Mendell JR. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021 Apr;20(4):284-293. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33743238.
10. Day JW, Mendell JR, Mercuri E, Finkel RS, Strauss KA, Kleyn A, Tauscher-Wisniewski S, Tukov FF, Reyna SP, Chand DH. Clinical Trial and Postmarketing Safety of Onasemnogene Abeparvovec Therapy. *Drug Saf.* 2021 Oct;44(10):1109-1119. doi: 10.1007/s40264-021-01107-6. Epub 2021 Aug 12. Erratum in: *Drug Saf.* 2022 Feb;45(2):191-192.
11. National Institute of Clinical Excellence. Project information | Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy. HST15. Guidance, NICE. Publicado em 07 de julho de 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/chapter/4-Consideration-of-the-evidence>
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Onasemnogene abeparvovec [SG0649-000]. Publicada em maio de 2021. Disponível em: <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec>.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, hoje com 8 meses de idade, foi diagnosticada com atrofia muscular espinhal (AME) tipo I aos seis meses de idade, confirmada por análise genética que mostrou ausência de cópias tanto do éxon 7 quanto do éxon 8 do SMN1. Conforme descrito em laudo de médica neuropediatra, a paciente demonstra contato visual satisfatório, segue objetos, apresenta sorriso social, mantém respiração normal, silenciosa e sem esforços; encontra-se ativa e reativa, com pares cranianos normais e sustento cefálico intermitente. Senta com apoio e apresenta força muscular de 4- nos membros superiores e de 3+ nos membros inferiores, mobilizando espontaneamente todos os membros, sem retrações. O laudo também cita que a parte autora não faz uso de suporte ventilatório, alimenta-se exclusivamente pela via oral e não apresenta deformidades torácicas. Por último, descreve-se arreflexia total (ausência de reflexos). Frente ao quadro, foi prescrito uso de onasemnogene abeparvovec, uma terapia gênica que age no gene SM1; enquanto aquela disponível na rede pública de

saúde (nusinersena) tem ação no gene SMN2.

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 [\(1,2\)](#).