



**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
NOTA TÉCNICA**

ZOLGENSMA (ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC-XIOI) / ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

PROCESSO: 1050181-07.2020.4.01.3400

Vara/ Serventia: 3ª Vara Federal Cível da SJDF

1. PACIENTE:

1.1. Nome: E.G.D.A.M.

1.2. Data de nascimento: 02/02/2019

1.3. Sexo: Masculino

1.4. Diagnóstico: ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO 1

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados: O teste genético molecular com análise de mutação direcionada para confirmar o diagnóstico de AME pela detecção de deleções homozigotas dos exóns 7 e 8 do gene SMN1

1.6. Resumo da história clínica:

Trata-se de paciente, no momento dessa nota técnica, de 1 ano e 7 meses de idade, sendo portador de ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO 1 (CID G12.1), doença genética rara conhecida como AME, caracterizada por degeneração motora progressiva, após período inicial de desenvolvimento aparentemente normal. Relatado que seu diagnóstico foi feito aos 4 meses e 12 dias de vida, por meio de teste genético realizado pelo laboratório Mendelics, sob responsabilidade técnica do Dr. Fernando Kok, CRM-SP 32255, que demonstrou a deleção em homozigose dos exóns 7 e 8 no gene SMN1 e com presença de duas cópias dos mesmos exóns no gene SMN2.

Desde então vem em tratamento com Nusinersena (Spinraza) para produção da proteína SMN, no sentido de melhorar o tônus e a força muscular, bem como introduzido o acompanhamento com terapias multidisciplinares (fonoaudiologia, nutrição, terapia ocupacional e fisioterapia motora e respiratória).

Diante do quadro clínico, por meio do relatório médico exarado pelo Dr. Adriano Cerri, CRM/SP 87878, pleiteia o fornecimento do medicamento ZOLGENSMA, dose única, indicado para o tratamento da moléstia de que é portador, conforme prescrito pelo mesmo que o assiste. O tratamento pleiteado é alegado por ter potencial curativo por se tratar de substituição da função do gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1), ausente nos portadores de AME, bem como que o pleiteante possui indicação absoluta para o tratamento com ZOLGENSMA, qual seja, possuir idade inferior a 2(dois) anos e mutações bi-alélicas no gene SMN1.

OBSERVAÇÃO: Não está clara a posologia em receituário anexado. Não há especificação do número de frascos em receituário médico, assim como o peso do paciente para determinar o número de frascos para infusão da medicação. Está prescrito $2,0 \times 10^3$ genomas vetoriais/mL para infusão, dose divergente da apresentação da suspensão.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia: Medicamentos

2.2. Princípio Ativo: Onasemnogene Abeparvovec-xioi

2.3. Via de administração : venoso

2.4. Posologia

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. Uma única dose é recomendada.

A dose recomendada de ZOLGENSMA é $1,1 \times 10^{14}$ genomas vetoriais por quilograma (vg / kg) de peso corporal, portanto, varia conforme o peso do paciente.

2.5.Registro na ANVISA?

Sim, há registro, conforme Resolução Nº 3.061, de 14 de agosto De 2020. A autorização foi dada em caráter excepcional, o que implica a realização de estudos adicionais acerca de sua eficácia.

2.6. Situação do registro: Ativo.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim, a aprovação para atuar como terapia genética

2.8. Oncológico? Não

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não. Em outubro de 2019, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para AME 5q tipo 1. 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. Neste PCDT não está incluída a medicação pleiteada.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?

Não.

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Terapia medicamentosa Nusinersena para AME tipo 1 subtipos B/C e terapias não medicamentosas multidisciplinares incluindo medidas gerais de suporte com intervenções de fisioterapia, cuidados respiratórios, terapia nutricional suplementar, fonoaudiologia.

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:

Não existe marca genérica ou similar.

2.13. Custo da tecnologia:

| Denominação genérica | Laboratório | Marca comercial | Apresentação |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------|--|
| ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC- XIOI | LABORATÓRIO AVEXIS, NOVARTIS | ZOLGENSMA | FRASCOS COM SUSPENSAO VENOSA COM 5,5 ML OU 8,3ML, AMBOS COM CONCENTRAÇÃO DE $2,0 \times 10^{13}$ GENOMAS VETORIAIS POR ML |

Custo do tratamento – dose única:

A estimativa do custo 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 o medicamento ainda não tem comercialização no País. O custo da dose única de Zolgensma seria de de 2,125 milhões de dólares, representando aproximadamente 11 milhões e 963mil reais.

Cotação de fechamento do dólar no dia 28/09/2020 – dólar comercial de 5.63 reais.

Existe no prospecto do laboratório AveXis, subsidiária da Novartis, o relato de parcelamento em até 5 anos, para algumas situações e parcerias.

2.14. Fonte de custo da tecnologia:

Prospecto do fabricante Laboratório Avexis, Novartis, conforme o site <<https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-announces-innovative-zolgensma-gene-therapy-access-programs-us-payers-and-families>> Acesso em 28/09/2020

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA:

3.1. Sobre a Atrofia Muscular Espinhal (AME):

As atrofas musculares espinhais (AME) é uma doença rara e grave, causada pela alteração do gene que codifica a proteína SMN (survival motor neuron), molécula necessária para a sobrevivência do neurônio motor, responsável pelo controle do movimento muscular. A AME causa fraqueza, hipotonia, atrofia e paralisia muscular progressiva e possui incidência mundial aproximada de 1:10.000 nascidos vivos, dos quais cerca de 45% a 60% dos casos são AME do tipo 1, forma mais grave da doença, sendo a principal causa de mortalidade infantil decorrente de uma doença monogênica. As diferentes formas de AME estão associadas a numerosas mutações genéticas e significativa variabilidade fenotípica.

Atrofia muscular espinhal tipo I (doença de Werdnig-Hoffmann) está presente intra-útero ou torna-se sintomática por volta dos 6 meses de idade. Os bebês afetados apresentam hipotonia (em geral, percebida ao nascimento), hiporreflexia, fasciculações na língua e dificuldade intensa para sugar, engolir e eventualmente respirar. A morte decorre geralmente de insuficiência respiratória, no primeiro ano de vida, em 95% dos casos, e até os 4 anos de idade, no restante.

Na atrofia muscular espinhal tipo II (intermediária), os sintomas geralmente se manifestam entre 3 e 15 meses de idade. Cerca de 25% das crianças afetadas aprendem a sentar e nenhuma anda ou engatinha. As crianças apresentam fraqueza muscular flácida e fasciculações, que podem ser difíceis de visualizar em crianças pequenas. Os reflexos tendinosos profundos estão ausentes. Pode haver disfagia. A maioria das crianças fica confinada a uma cadeira de rodas e falece aos 2 a 3 anos de idade. A doença costuma ser fatal no início da vida, com frequência em decorrência de complicações respiratórias. Entretanto, a progressão pode ser interrompida espontaneamente, deixando a criança com fraqueza permanente e não progressiva e um risco de escoliose grave e suas complicações.

Atrofia muscular espinhal tipo III (doença de Wohlfart-Kugelberg-Welander) em geral manifesta-se entre as idades de 15 meses e 19 anos. Os achados são semelhantes aos do tipo I, mas a progressão é mais lenta e a expectativa de vida é maior, podendo alguns pacientes apresentar sobrevida normal. Alguns casos familiares são secundários a defeitos enzimáticos específicos (p. ex., deficiências de hexosaminidase). A fraqueza simétrica e a perda muscular evoluem das áreas proximais para as distais e são mais evidentes nas pernas, iniciando-se no quadríceps e flexores dos quadris. Mais tarde, os braços são afetados. A expectativa de vida depende do desenvolvimento ou não de complicações respiratórias.

A atrofia muscular espinhal tipo IV pode ser recessiva, dominante, ou ligada ao X, com início na idade adulta (idades de 30 a 60 anos) e progressão lenta de fraqueza muscular proximal principalmente e perda muscular. Pode ser difícil diferenciar essa doença da Esclerose Lateral Amiotrófica, que envolve predominantemente os neurônios motores inferiores.

3.2 Sobre o tratamento da doença:

O tratamento inclui medidas de suporte e medicação. Fisioterapia, aparelhos e equipamentos especiais podem beneficiar pacientes com doença estática ou de progressão lenta, mediante prevenção de escoliose e contraturas. Aparelhos adaptativos disponíveis por meio de fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais podem aumentar a independência da criança e o autocuidado, permitindo que se alimentem, escrevam ou usem o computador.

O nusinersena é um medicamento que faz parte do SUS e é um novo oligonucleotídeo “antissense” que modula o corte do RNA pré-mensageiro do gene da proteína 2 de sobrevivência do neurônio motor (SMN2); esse fármaco pode melhorar de modo marginal a função motora e retardar a incapacidade e a morte.

3.3. Sobre a medicação Zolgensma:

O Zolgensma é um produto de terapia gênica usado para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME). Desenvolvido por engenharia genética, é um produto de terapia avançada, do tipo terapia

gênica, composto por um vetor viral que carrega uma cópia funcional do gene humano responsável pela produção da proteína SMN, capaz de restaurar a função do neurônio motor no organismo dos pacientes. Obteve o registro na Anvisa para o tratamento de pacientes pediátricos diagnosticados com AME do tipo 1, com até 2 anos de idade, com mutações bialélicas no gene de SMN1 ou até três cópias de outro gene conhecido como SMN2.

Foram identificados dois estudos finalizados (coortes experimentais únicos, sem grupo comparador – estudos de fase 1/2) e seis estudos em andamento.

Os resultados disponíveis dos dois estudos finalizados (NCT02122952 com dados de 12 participantes e NCT03306277 com dados de 22 participantes) mostram algum efeito do onasemnogene abeparvovec-xioi para pacientes com AME em fases iniciais. No entanto, a falta de um grupo comparador direto, limita a avaliação de sua eficácia e segurança. O risco de viés dos dois estudos é alto para quase todos os critérios avaliados. Os estudos realizados até o momento com o Zolgensma demonstraram que uma aplicação única do produto pode melhorar a sobrevivência dos pacientes, reduzir a necessidade de ventilação permanente para respirar e alcançar marcos de desenvolvimento motores.

No estudo clínico NCT02122952, doze crianças geneticamente confirmados com deleções homocigóticas do gene SMN1 e duas cópias do gene SMN2 receberam uma dose terapêutica intravenosa única da medicação, em um estudo aberto conduzido entre dezembro de 2014 e 2017. Os pacientes foram acompanhados por 2 anos após tratamento para resultados incluindo intervenções pulmonares; intervenções nutricionais; função de deglutição; taxas de hospitalização; e função motora. Todos os 12 pacientes completaram o estudo. Sete crianças não necessitaram de ventilação não invasiva (VNI) até a conclusão do estudo. Onze pacientes apresentaram função de deglutição estável ou melhorada, demonstrada pela capacidade de se alimentar por via oral; 11 pacientes eram capazes de falar. A proporção média de tempo de internação foi de 4,4%; a taxa média de hospitalização anualizada não ajustada foi de 2,1 (variação = 0, 7,6), com um tempo médio de permanência / hospitalização de 6,7 (variação = 3, 12,1) dias. Onze pacientes alcançaram controle total da cabeça e sentaram-se sem ajuda e dois pacientes estavam caminhando independentemente.

Enquanto isso no estudo STR1VE (NCT03306277): Um estudo aberto, de braço único, de Fase 3 que incluiu 22 pacientes sintomáticos com SMA tipo 1 com 2 cópias de SMN2. Os pacientes tinham <6 meses de idade (mediana 3,7 meses) no momento da infusão e administraram um medicamento dose. Cerca de 91% (20/22) dos pacientes estavam vivos e não precisavam de suporte respiratório permanente aos 14 e 18 meses de idade, um paciente faleceu aos 7,8 meses de idade de causas não relacionadas ao tratamento e um paciente saiu do estudo aos 11,9 meses de idade e precisou de ventilação permanente aos 11 meses antes de sair do estudo, um paciente retirou-se aos 18 meses de idade, antes da visita do estudo de 18 meses de idade, devido a um evento adverso de dificuldade respiratória que não estava relacionado ao tratamento. Do total, 59% (13/22) poderia sentar-se sem ajuda por pelo menos 30 segundos na visita de estudo de 18 meses de idade. No geral, 14 pacientes puderam sentar-se sem ajuda por pelo menos 30 segundos a qualquer momento durante o estudo. A idade média foi de 12,9 meses (variação de 9,2 a 18,6 meses). Cerca de 25% dos pacientes estão vivos sem suporte respiratório permanente aos 14 meses de idade. Cerca de 95% (21/22) dos pacientes alcançaram ou mantiveram uma pontuação CHOP INTEND de pelo menos 40, o CHOP INTEND ou Teste Infantil de Doenças Neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia é um teste usado no estudo clínico de Zolgensma. A pontuação máxima do teste é 64. Os efeitos colaterais mais comuns que ocorreram em pacientes tratados com Zolgensma foram elevação das enzimas hepáticas e vômitos.

Além desses dois estudos, foram identificados pelo menos outros seis estudos em andamento, como o estudo STR1VE que está sendo conduzido nos Estados Unidos (STR1VE-US); ensaios adicionais estão em andamento na Europa (STR1VE-EU) e na Ásia-Pacífico (STR1VE-AP). Adicionalmente, o estudo START, que tem previsão de monitoramento de segurança contínuo por até 15 anos: Um estudo aberto, de braço único, de Fase 1 que incluiu 15 pacientes sintomáticos com SMA tipo 1 (início dos sintomas \leq 6 meses de idade) e 2 cópias de SMN2. Os pacientes tinham <6 meses de idade no dia da infusão (após ajuste de protocolo; os primeiros 9 pacientes deveriam ter <9 meses de idade) (idade média de 6,3 meses na coorte 1 e 3,4 meses na coorte 2). A coorte 1 (n = 3) recebeu uma dose baixa e a coorte 2 (n = 12) recebeu uma dose terapêutica. Resultados do estudo (24 meses após o tratamento) 100% (12/12) dos pacientes do grupo 2 (dose alta) estavam vivos e não precisavam de suporte respiratório permanente, 75% (9/12) conseguiam sentar sem ajuda por pelo menos 30 segundos e aproximadamente 17% (2/12) conseguiam ficar de pé e andar sem ajuda.

Outros estudos em andamento são o SPR1NT: Um estudo aberto, de braço único, de Fase 3 que incluiu 18 pacientes pré-sintomáticos com 2 ou 3 cópias de SMN2. Os pacientes tinham \leq 6 semanas de

idade (mediana de 22,9 dias) no momento da infusão e receberam uma dose terapêutica. Dados não publicados estavam disponíveis até a data de corte de maio de 2019 (idade média de 6,6 meses na coorte de 2 cópias SMN2 e 4,6 meses na coorte de 3 cópias). O laboratório AveXis também está avaliando o tratamento em um método de administração intratecal em um estudo de fase 1, STRONG (NCT03381729). Este método adicional permitiria o acesso ao tratamento para aqueles com SMA tipos 2, 3 e 4.

Os efeitos colaterais do produto foram considerados controláveis, sendo que o mais comum observado nos estudos o aumento das enzimas hepáticas, resolvido após tratamento com corticosteróides. Quanto aos efeitos adversos mais importantes, tem-se a lesão hepática grave aguda podem ocorrer com Zolgensma. Outra situação é a trombocitopenia e o aumento transitório nos níveis de troponina I cardíaca foram observados após a infusão de Zolgensma em ensaios clínicos. A importância clínica desses achados não é conhecida.

Uma busca adicional nos websites dos fabricantes e da FDA identificou a informação de que, um mês após a aprovação do onasemnogene abeparvovecxioi, a FDA foi informada pela AveXis sobre a manipulação de dados durante testes do medicamento realizados em animais na fase pré-clínica dos estudos. Essa informação não levou à suspensão da aprovação do medicamento, pois a 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 devem ser tomadas, uma vez que indústria fabricante sabia dessa informação antes da aprovação do onasemnogene abeparvovecxioi.

Nenhum dos estudos identificados (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 (aqueles em que os pacientes e pesquisadores sabem qual tratamento os pacientes estão recebendo), sem mascaramento, sem grupo comparador paralelo e não são randomizados. Outro aspecto notado foi que nos estudos, a administração do medicamento foi feita em pacientes elegíveis com menos de 6 meses de idade o que limita avaliação de efeito em outras fases etárias. Ademais, não há dados disponíveis para avaliar o efeito do tratamento em pacientes que foram gravemente afetados pela AME, que são aqueles que requerem ventilação permanente e / ou quem tem desenvolvido escoliose, o que pode limitar os benefícios da melhora função muscular respiratória.

O Zolgensma foi elaborado com a proposta de ser uma terapêutica curativa definitiva para a AME, haja vista que a criança que possui a AME tipo 1 não possui a cópia do gene SMN1 (proteína neuro motora). Além disso, o Zolgensma é administrado com uma infusão única na veia, que dura cerca de 60 minutos, e não necessita de repetição como o tratamento com o Spinraza, que é um tratamento contínuo, pelo tempo que durar a vida do paciente, por conseguinte o Zolgensma traz maior conforto e segurança para o paciente, com a possibilidade curativa mais rápida da patologia e até então de forma definitiva.

Um estudo para estimar a relação custo-efetividade incremental, expressa como custo / ano de vida ajustado pela qualidade (\$ / QALY), comparando o Zolgensma versus Spinraza ao longo da vida, baseado em critérios como sobrevivência, custos de saúde e QALYs foram estimados usando dados de história natural para pacientes com AME que alcançaram marcos motores (sentar / andar). O resultado mostrou que a sobrevida esperada (sem desconto) ao longo da vida prevista pelo modelo foi de 37,20 anos de vida para Zolgensma e 9,68 para Spinraza (QALYs com desconto, 15,65 e 5,29, respectivamente). Usando uma faixa de preço potencial do Zolgensma (US \$ 2,5-5,0 milhões / tratamento), o custo médio ao longo da vida / paciente foi de US \$ 4,2-6,6 milhões para o Zolgensma e US\$ 6,3 milhões para o Spinraza. Concluiu que o Zolgensma em dose única foi custo-efetivo em comparação com o Spinraza de uso crônico para pacientes com AME do tipo 1, apesar de ser citado vieses como tempo de avaliação dos estudos, grupos selecionados, nível de evidencia dos estudos.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:

O medicamento foi elaborado com a proposta de ser uma terapêutica curativa definitiva para a AME, haja vista que a criança que possui a AME tipo 1 não possui a cópia do gene SMN1 (proteína neuro motora). Até o momento, os estudos vêm mostrando que o medicamento é capaz de melhorar a sobrevivência dos pacientes, reduzir a necessidade de ventilação permanente para respirar e alcançar marcos de desenvolvimento motores.

5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:

Conforme informações obtidas no endereço eletrônico da CONITEC, não consta até o presente momento, solicitação de incorporação do medicamento para tratamento da doença que acomete a parte autora no âmbito do Sistema Único de Saúde.

6. RECOMENDAÇÕES DAS OUTRAS AGÊNCIAS DE SAÚDE INTERNACIONAIS PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:

A medicação está em avaliação para o tratamento da AME pela The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), com expectativa de conclusão em 25 de março de 2021, e pela Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), com expectativa de conclusão em 02 de dezembro de 2020.

7. CONCLUSÕES

Considerando que o paciente apresenta atrofia muscular espinhal (AME) tipo I, doença neurodegenerativa com desfecho, em geral, letal;

Considerando que o Zolgensma tem indicação para uso em tratamento de pacientes pediátricos com AME do tipo 1, com até 2 anos de idade e que, no momento da elaboração dessa nota técnica, o paciente tem 1 ano e 7 meses de idade;

Considerando que o Zolgensma deve ser usado em dose única e apresenta perfil de toxicidade, em geral, controlável;

Considerando que o medicamento disponível no SUS, Spinraza (Nusinersena), além de ser também de alto custo, tem administração invasiva (intratecal), necessita de uso contínuo e por toda a vida do paciente;

Considerando que a limitação dos estudos torna incerta a avaliação da eficácia e segurança do medicamento a longo prazo;

Considerando que os estudos realizados até o momento demonstraram que o Zolgensma pode apenas melhorar a sobrevivência dos pacientes, reduzir a necessidade de ventilação permanente para respirar e alcançar marcos de desenvolvimento motores;

Este NATJUS conclui como JUSTIFICADA COM RESSALVAS, pois, o medicamento apresenta resultados com potencial curativo, posologia única, custo-efetividade comparativo ao tratamento convencional que se rivalizam (ambas com elevadíssimo custo). As ressalvas justificam-se por não existirem estudos ainda amplos para eficiência e segurança a longo prazo, principalmente quanto a durabilidade do efeito e toxicidade futura.

OBSERVAÇÃO: Não está clara a posologia em receituário anexado. Não há especificação do número de frascos em receituário médico, assim como o peso do paciente para determinar o número de frascos para infusão da medicação. Está prescrito $2,0 \times 10^3$ genomas vetoriais/mL para infusão, dose divergente da apresentação da suspensão (vide item 2.4).

8. Há evidências científicas?

Sim, porém de qualidade limitada (fase I/II e de coorte).

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

Considera-se a urgência, devido risco potencial de vida, sendo que o medicamento recomendado para tal caso deve ser administrado para crianças de até 02 anos de idade, assim, o Autor apresenta necessidade

célere para ter acesso ao seu tratamento, e de obter melhoras imediatas, com possibilidade de suspensão da ventilação mecânica pulmonar. Considerando o quadro normativo de urgência definido pelo CFM.

10. Quesitos

10.1. Considerando as condições descritas no relatório médico acostado aos autos, a parte autora se enquadra na especificação do público alvo descrito na bula do medicamento?

Sim, o paciente apresenta atrofia muscular espinhal (AME) tipo 1, com mutações bialélicas no gene de SMN1, com indicação para o Zolgensma, por apresentar idade até 2 anos, pois no momento dessa nota técnica, o paciente tem 01 ano e 07 meses de idade.

10.2. É possível que seja estabelecido um comparativo (custo x efetividade), entre o medicamento Spiranza (que já é utilizado pela parte autora) e o medicamento pleiteado (ZOLGENSMA)?

O medicamento Nusinersena (Spiranza) é o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da atrofia muscular espinhal tipo 1 pela Conitec, trata-se de medicamento destinado ao tratamento da doença rara e categorizadas como droga órfã, por ser a única disponível no mercado até então. O Zolgensma, por sua vez, é um tratamento muito novo, portanto ainda não padronizado, com custo avaliado em US\$ 2,1 milhões (quase R\$ 12 milhões a dose). Apesar de ter um custo bastante superior ao Spiranza, a dose é única, logo a médio e longo prazo seu custo pode ser inferior, porém não existem estudos a longo prazo que comprovem a duração dos efeitos da dose única. Ademais o Zolgensma é na verdade um tratamento genético que busca reparar genes para que eles sejam capazes de produzir proteínas em quantidades normais, oferecendo, portanto com promessa de cura da doença, que não é alcançada com o Spiranza que concentra-se em aumentar o nível das proteínas que permitem a melhora motora no paciente.

As avaliações típicas de economia na saúde são critérios como custo-efetividade, custo-utilidade e custo de oportunidade. As análises de custo-efetividade comparam o resultado clínico com o gasto, enquanto análises de custo-utilidade, além do resultado clínico e gasto, incorpora qualidade de vida. Uma medida comum de custo-utilidade é QALY (do inglês quality-adjusted life-years) ou anos de vida ganhos ajustados pela qualidade. Existem alguns estudos internacionais ¹²⁻¹³ avaliando custo-efetividade no qual o Zolgensma em dose única foi melhor custo-efetivo em comparação com o Spinraza de uso crônico para pacientes com AME do tipo 1, embora haja como citado anteriormente vieses na quantidade de tempo dos estudos clínicos dos fármacos, seleção dos grupos e não possamos extrapolar totalmente para a realidade brasileira.

10.3. Quais as possíveis consequências para a saúde da parte autora caso não utilize o medicamento requerido (ZOLGENSMA) até os 02 (dois) anos de idade?

Considerando que o Zolgensma que tem indicação até os 2 anos de idade para ser usado e que a parte autora não use dentro desse período, deverá continuar o tratamento atual com Spinraza e a terapia multidisciplinar, por se tratar de doença incurável pelo tratamento atual. O Spinraza tem a função apenas de controle dos efeitos da doença, enquanto o princípio do Zolgensma é substituir a função do gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1) ausente nos portadores de AME, por uma nova cópia de um gene SMN humano. Por se tratar de uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, os cuidados de suporte e tratamentos médicos especializados são fundamentais, por auxiliar no aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes, não podendo ser descontinuada em qualquer das opções terapêuticas. Mesmo nos pacientes que fizeram uso de Zolgensma é necessário o seguimento com equipe multidisciplinar para otimizar o efeito terapêutico. O uso crônico de Spinraza tem riscos maiores de trombocitopenia e toxicidade renal, e existe uma preocupação sobre o possível efeito negativo de punções lombares repetidas por longo prazo. Não existem estudos a longo prazo com Zolgensma para definir segurança e riscos.

Quando se avalia os estudos de história natural mais antigos, aproximadamente 68% dos pacientes com Tipo 1 morriam com 2 anos de idade. Com as melhorias do tratamento, com uma maior utilização de suporte nutricional e respiratório, as estimativas mais recentes de mortalidade são de aproximadamente 30% aos 2 anos de idade, com aproximadamente metade dos sobreviventes dependendo de ventilação

não invasiva. Caso permaneça em uso com Spinraza, o tratamento tem a proposta de gerar Independência de ventilação mecânica invasiva permanente, ou seja, respirar espontaneamente; de manter suporte nutricional não invasivo, isto é, alimentar sem auxílio de sonda ou gastrostomia; e melhora ou estabilização de função motora, ou seja, um aumento na capacidade de controle da cabeça, rolamento, sentar, engatinhar, ficar em pé ou andar.

11. Referências bibliográficas:

1. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-HSL) Onasemnogene abeparvocec-xioi (Zolgensma®) para Amiotrofia Muscular Espinhal Disponível, dezembro de 2019 em: <<https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=c6d4955ad871f5916322d01c693f3bb259b9cd9d> >. Acesso em 19 de agosto de 2020
2. 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>. Acesso em 19 de agosto de 2020
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;377(18):1713-22.
4. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. Pediatr Pulmonol. 2018;54(2):ppul.24203. (NCT02122952)
5. NCT03306277. Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277>. Acessado em 19 de junho de 2019.
6. NCT03461289. ClinicalTrials.gov. Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-EU).
7. NCT03421977. ClinicalTrials.gov. Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (START). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421977>. Acessado em 19 de junho de 2019.
8. NCT03505099. ClinicalTrials.gov. Pre-Symptomatic Study of Intravenous AVXS-101 in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT).
9. NCT03837184. ClinicalTrials.gov. SingleDose Gene Replacement Therapy Using for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies.
10. NCT03955679. ClinicalTrials.gov. AveXis Managed Access Program Cohort for Access to AVXS-101.
11. NCT03381729. ClinicalTrials.gov. Study of Intrathecal Administration of AVXS-101 for Spinal Muscular Atrophy (STRONG).
12. Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, Maru B, Sproule DM, Feltner DE, Dabbous O. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. J Mark Access Health Policy. 2019 May 8;7(1):1601484.
13. Pearson SD, Thokala P, Stevenson M, Rind D. The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy. J Manag Care Spec Pharm. 2019 Dec;25(12):1300-1306.

12. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 01/10/2020.

