

## **NOTA TÉCNICA Nº 3074/2024- NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5001083-50.2024.4.03.6128
- 1.3. Data da Solicitação: 22/05/2024
- 1.4. Data da Resposta: 03/06/2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 17/01/2023 – 01 ano
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Campinas/SP
- 2.4. Histórico da doença: Amiotrofia Muscular Espinhal – CID10 G12.1

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
- ZOLGENSMA 2,0 X 10<sup>3</sup> VECTOR GENOMES/ML – KIT PARA 8.000KG DE PESO**
- 4.2. Princípio Ativo: ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE
- 4.3. Registro na ANVISA: 1006811740018
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: vide abaixo
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: recomendada incorporação para Tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia

#### **5. Discussão e Conclusão**

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:
- Crianças com AME tipo 1 apresentam: paralisia flácida simétrica e grave com incapacidade de sustentação do tronco e cabeça; dificuldade para chorar e sugar; fasciculações da língua; dificuldade para respirar progressiva; deformidade progressiva da caixa torácica e dos membros devido à paralisia da musculatura. Essas crianças requisitam suporte nutricional com sondas e gastrostomia, além de suporte ventilatório com o uso de ventilação mecânica e aspiração de líquidos e resíduos presentes na faringe. Algumas crianças apresentam uma sobrevida mais longa, mas espera-se que a maioria faleça até os dois anos de idade por complicações respiratórias.
- Crianças com AME tipo 2 apresentam um curso clínico menos grave, mas os estudos do medicamento Zolgensma envolvem predominantemente as crianças com AME tipo 1. Por isso, as discussões apresentadas aqui serão voltadas a esta população pediátrica.

A medicação nusinersena (Spinraza) foi capaz de melhorar atividades motoras de crianças com AME, tais como sustentação da cabeça, rolar, engatinhar, ficar em pé e andar. Além disso, a medicação mostrou benefício para a redução da taxa de permanência na ventilação mecânica ou óbito. Essa medicação foi aprovada na Anvisa e teve parecer favorável ao seu uso emitido pela CONITEC.

O medicamento Zolgensma é uma das opções atualmente disponíveis para o tratamento de crianças com AME tipo 1. Mas, não há evidências suficientes que permitam afirmar que o tratamento é definitivamente necessário, essencial.

Devido às particularidades da doença, do mecanismo de ação da droga e do seu custo, foi estabelecido um termo de compromisso com a empresa produtora (Novartis), assegurando “a realização de estudos complementares de acompanhamento de pacientes brasileiros, de forma a acompanhar o perfil de segurança e de eficácia do produto no país em longo prazo, na perspectiva da avaliação da manutenção do balanço benefício x risco positivo, como atestado no registro” (retirado do site da Anvisa). A execução desse termo de compromisso permitiria melhor compreender a relevância da medicação.

Dois medicamentos são considerados equivalentes farmacêuticos quando ambos possuem o mesmo fármaco. O medicamento nusinersena (Spinraza) não é um equivalente farmacêutico do medicamento onasemnogene abeparvovec (Zolgensma). Porém, ambos são opções de medicamentos desenvolvidos para o tratamento de pacientes com AME. Ainda é incipiente a evidência de comparativa entre os dois medicamentos em questão.

Não foram encontrados estudos que tenham comparado diretamente as duas medicações, de maneira que se possa avaliar uma superioridade ou uma não-inferioridade. Existe apenas um estudo que compara dados de diferentes trabalhos para tentar esboçar uma discussão nesse sentido. Apesar disso, sua qualidade é muito baixa porque os trabalhos tinham perfis muito distintos de desenho científico/estatístico, incluindo pacientes com diferentes tempos da doença.

Pacientes nos estudos envolvendo Zolgensma apresentavam apenas 2 cópias do gene SMN2. Esses pacientes foram selecionados para os estudos porque a menor quantidade de cópias do gene SMN2 se correlaciona com maior gravidade clínica de pacientes com AME tipo 1, incluindo dados sobre ventilação mecânica e óbito.

A bula do medicamento cita que ele seria indicado para pacientes com até 3 cópias do gene SMN2. A bula cita 3 ensaios clínicos como referência bibliográfica.

O estudo registrado como NCT03306277 e conhecido como STR1VE incluiu pacientes com 1 ou 2 cópias do gene SMN2. Esse estudo ainda não foi publicado, mas teve o relato de análises interinas publicadas por Day JW et cols no *Neurology*. Ele recrutou 22 pacientes.

O estudo registrado como NCT02122952 foi publicado por Mendell JR et cols no *NEJM*. Ele incluiu pacientes com 2 cópias do gene SMN2. Participaram desse estudo 15 pacientes, sendo que 3 deles receberam uma dose menor da medicação e 12 deles

receberam uma dose maior. A dose recomendada em bula do Zolgensma é de  $1,1 \times 10^{14}$  gv/Kg. A dose menor do estudo foi de  $0,67 \times 10^{14}$  gv/Kg e a dose maior do estudo foi de  $2 \times 10^{14}$  gv/Kg. O desfecho primário desse estudo foi a determinação da segurança do medicamento em questão e a ocorrência de eventos adversos, mas também foram observadas as evoluções clínicas de cada paciente. Esses pacientes foram observados até próximo dos 20 meses de idade. Dados desses pacientes em comparação com séries históricas de outras publicações permitiram concluir que eles tiveram benefício com o uso do medicamento porque não houve nenhum óbito e a maioria dessas crianças conseguiu alcançar alguns marcos de desenvolvimento motor. Onze pacientes conseguiram sustentar a cabeça, 11 conseguiram desenvolver algum grau da fala, 9 conseguiram rolar e 2 conseguiram engatinhar, levantar e caminhar. Além disso, 5 pacientes permaneceram sem precisar de ventilação mecânica quando o estudo terminou.

O estudo registrado como NCT03505099 e conhecido como SPR1NT incluiu pacientes com 2 ou 3 cópias do gene SMN2. Esse estudo prevê o recrutamento de 30 pacientes. Esse estudo ainda não foi publicado, mas teve o relato de análises interinas publicadas por Strauss KA et cols no Neurology. Esse estudo ainda está em andamento e tem seus dados apenas citados na bula da medicação, mas não foram expostos para análise científica mais ampla.

## 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética que provoca a perda da movimentação muscular de maneira progressiva. Os pacientes com AME tipo 1 apresentavam tipicamente um curso clínico de deterioração gradativa, requisitando de cada vez mais cuidados, ora para recuperação clínica, ora para palição de sintomas no final de suas vidas.

Mais recentemente, avanços na terapia gênica ocorreram e culminaram no desenvolvimento da medicação onasemnogene abeparvovec (Zolgensma). Essa medicação ganhou enorme fama por rapidamente assumir o posto da medicação mais cara do mundo, o que representa um desafio aos sistemas de saúde de todos os países. Em cada país, esse desafio assume suas particularidades devido às características dos sistemas de saúde e conseqüentemente, a origem do dinheiro que proverá o pagamento da droga.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde assume como seus Princípios e Diretrizes: Universalidade, Equidade, Integralidade, Descentralização e Regionalização, e Participação da Comunidade. Por meio da Anvisa, o medicamento foi liberado para ser utilizado no Brasil, mas ainda não há uma conduta ou um parecer determinado pelas instâncias do nosso país, tal como Ministério da Saúde ou CONITEC, que norteie as decisões prescritivas e de abrangência do SUS para custeio da medicação em todos os tipos de AME, o que deve resultar em um número gradativo de ações judiciais até que isso ocorra. Países com sistemas de saúde que compartilham algumas das características

do SUS, tal como França, Reino Unido e Canadá, não chegaram ainda em conclusões sobre como agir diante do alto custo da droga e as evidências científicas disponíveis até o momento – até onde foi possível apurar.

Relatório de 2022 da CONITEC tratou especificamente do uso de Zolgensma em pacientes com AME tipo 1. O relatório foi favorável à incorporação do medicamento com a seguinte indicação: “Tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME) do tipo I ou com até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).”

Esta análise da CONITEC estimou que nos próximos 5 anos (para atender em torno de 410 pacientes no país com a doença) haveria um impacto no orçamento público de aproximadamente 2,85 bilhões de reais. Para efeitos comparativos, o maior hospital público do país, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, durante o ano de 2019, teve receita de 2,6 bilhões de reais para gerir 9 instituições hospitalares, cerca de 20 mil colaboradores, 105 salas cirúrgicas e 2.500 leitos, realizando cerca de 1,4 milhões de consultas ambulatoriais, 184 mil atendimentos de urgência, 12 milhões de exames laboratoriais, 70 mil internações e 47 mil cirurgias.

### 5.3. Parecer

- ( ) Favorável  
( X ) Desfavorável

### 5.4. Conclusão Justificada:

O parecer é contrário ao uso do medicamento uma vez que o paciente não se enquadra nas indicações acima citadas.

Devido ao altíssimo custo do medicamento e suas evidências científicas, uma extensa análise da CONITEC e uma negociação com a empresa produtora permitiu a elaboração de um documento que prevê a indicação do medicamento de acordo com a melhor evidência científica e com um valor reduzido ao erário.

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

- ( ) SIM, com potencial risco de vida  
( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função  
( X ) NÃO

### 5.5. Referências bibliográficas:

[https://www.hc.fm.usp.br/images/pdf/superintendencia/relatorios/Relatorio Atividades HC 2019.pdf](https://www.hc.fm.usp.br/images/pdf/superintendencia/relatorios/Relatorio_Atividades_HC_2019.pdf)

[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912\\_Relatorio\\_CP\\_zolgensma\\_AME\\_tipo\\_I\\_CP58.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_Relatorio_CP_zolgensma_AME_tipo_I_CP58.pdf)

[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/sociedade/20220912\\_ReSoc\\_368\\_Onasemnogeno.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/sociedade/20220912_ReSoc_368_Onasemnogeno.pdf)

Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM, Wells C, Cardenas JA, Heitzer MD, Kaspar A, Corcoran S, Braun L, Likhite S, Miranda C, Meyer K, Foust KD, Burghes AHM, Kaspar BK. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1706198. PMID: 29091557.

Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, Flynn K, Hendrickson BC, Scholl T, Sirko-Osadsa DA, Allitto BA. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet*. 2012 Jan;20(1):27-32. doi: 10.1038/ejhg.2011.134. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21811307; PMCID: PMC3234503.

Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, Cook SF, Lochmüller H. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jul 4;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8. PMID: 28676062; PMCID: PMC5496354.

Darrow JJ, Sharma M, Shroff M, Wagner AK. Efficacy and costs of spinal muscular atrophy drugs. *Sci Transl Med*. 2020 Nov 11;12(569):eaay9648. doi: 10.1126/scitranslmed.aay9648. PMID: 33177183.

Mostacciuolo ML, Danieli GA, Trevisan C, Müller E, Angelini C. Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology*. 1992;11(1):34-8. doi: 10.1159/000110905. PMID: 1608493.

Hoy SM. Onasemnogene Abeparvovec: First Global Approval. *Drugs*. 2019 Jul;79(11):1255-1262. doi: 10.1007/s40265-019-01162-5. PMID: 31270752.

Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, van der Pol WL, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal

muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2020 Sep;28:38-43. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32763124; PMCID: PMC7347351.

Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, Nagendran S, Sproule DM, Feltner DE, Wells C, Ogrinc F, Menier M, L'Italien J, Arnold WD, Kissel JT, Kaspar BK, Mendell JR. AVXS-101 (Onasemnogene Apeparovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. J Neuromuscul Dis. 2019;6(3):307-317. doi: 10.3233/JND-190403. PMID: 31381526.

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. doi: 10.1080/20016689.2019.1601484. PMID: 31105909; PMCID: PMC6508058.

Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, Pivneva I, Wu EQ, Arjunji R, Feltner D, Sproule DM. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. Adv Ther. 2019 May;36(5):1164-1176. doi: 10.1007/s12325-019-00923-8. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30879249; PMCID: PMC6824368.

Mahajan R. Onasemnogene Apeparovec for Spinal Muscular Atrophy: The Costlier Drug Ever. Int J Appl Basic Med Res. 2019 Jul-Sep;9(3):127-128. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR\_190\_19. PMID: 31392173; PMCID: PMC6652281.

<http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/05/13672-AVXS-101-for-Spinal-muscular-atrophy-V1.0-APR2018-NON-CONF.pdf>

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy>

<https://www.reuters.com/article/us-novartis-genetherapy-death-idUSKCN1RW005>

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10026>

[https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/01/07/scandale-novartis-le-produit-d-un-systeme-encourage-par-l-absence-d-actions-de-nos-pouvoirs-publics\\_6025089\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/01/07/scandale-novartis-le-produit-d-un-systeme-encourage-par-l-absence-d-actions-de-nos-pouvoirs-publics_6025089_1650684.html)

<https://www.usinenouvelle.com/article/cinq-questions-pour-comprendre-le-tirage-au-sort-de-bebes-imagine-par-le-laboratoire-pharmaceutique-novartis.N9162347>

<https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec>

[http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/20200904\\_informe\\_AME.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/20200904_informe_AME.pdf)

5.6. Outras Informações:

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**