

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## ZOLGENSMA (ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC)

*Atrofia Muscular Espinhal*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

14/10/2021

---

Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 13/10/2021

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Onasemnogene abeparvovec

**Nome do medicamento:** Zolgensma

**Titular da AIM:** Novartis Gene Therapies EU Limited

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

- Doentes com atrofia muscular espinal (AME) 5q com uma mutação bialélica no gene SMN1 e um diagnóstico clínico de AME de Tipo 1.

Admite-se a possibilidade de utilização também em doentes pré-sintomáticos com AME 5q com uma mutação bialélica no gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2. Atendendo à especificidade desta subpopulação e ao facto de ainda não existir diagnóstico precoce, a presente indicação está sujeita à apresentação de evidência adicional, a qual não condiciona neste momento a utilização neste âmbito.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

Concluiu-se que não existe demonstração de valor terapêutico de onasemnogene abeparvovec em relação a nusinersen. Contudo, é reconhecido o efeito benéfico do fármaco.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) é inferior ao custo da terapêutica com nusinersen.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neuromuscular degenerativa, de etiologia genética, cuja fisiopatologia se caracteriza pela degenerescência progressiva do segundo neurónio motor, localizado no corno anterior da substância cinzenta da medula espinhal e nos núcleos motores bulbares. Clinicamente, a doença manifesta-se por hipotonia progressiva e simétrica, paralisia, arreflexia, fasciculações e atrofia muscular. A cognição não é afetada. As formas de início mais precoce associam-se a pior prognóstico. A sobrevida depende principalmente da função respiratória.

Do ponto de vista genético, a AME é causada por deleções ou mutações bialélicas no gene SMN1, localizado no 5q11.2-q13.3, que codifica a proteína de sobrevivência do neurónio motor – *survival motor neuron 1* (SMN1). Esta proteína parece ser crítica para manter a síntese de mRNA e inibir a apoptose nos neurónios motores alfa.

A maioria (96%) dos casos de AME deve-se a deleções em homozigotia dos exões 7 e 8, ou apenas do exão 7, do gene SMN1, condicionando a síntese de uma proteína truncada não funcional. A quase totalidade destas deleções é transmitida por hereditariedade autossómica recessiva, estimando-se que em apenas 2% dos casos ocorram mutações de novo (mutações pontuais, nas mesmas regiões, em heterozigotia composta com deleção do outro alelo).

A ausência completa da proteína SMN é incompatível com a vida, existindo uma fenocópia do gene SMN1, o gene SMN2. A homologia entre estes genes é 99%. O gene SMN1 difere do gene SMN2 em cinco nucleótidos na localização 3'. No gene SMN2, a substituição de uma citosina por timina (c.804C>T) condiciona *splicing* alternativo do pré-RNA mensageiro. No processo de *splicing* alternativo, o exão 7 é excluído em 85-90% dos casos sintetizando-se proteína truncada não funcional. Contudo, nos restantes 10-15%, ocorre a inclusão do exão 7 permitindo a síntese de proteína funcional. Deste modo, o défice de proteína funcional SMN1 é parcialmente compensado pela expressão de proteína funcional SMN2.

A doença é causada por mutações no gene SMN1, sendo que a gravidade clínica se correlaciona inversamente com o número de cópias do gene.

A modulação da expressão do SMN1 e do *splicing* do pré-RNA mensageiro do SMN2 constituem alvos com interesse terapêutico.

Atualmente, a doença é classificada em cinco tipos (0 a 4), de acordo com a idade de aparecimento das manifestações clínicas e as aquisições motoras máximas alcançadas em algum momento da vida do doente, ainda que possa ocorrer regressão destas aquisições posteriormente.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Onasemnogene abeparvovec é uma terapêutica sistêmica de substituição genética para doentes com Atrofia Muscular Espinhal. Esta é baseada num vetor viral (vírus adenoassociado serotipo 9- AAV9) que foi modificado para conter uma cópia do gene que codifica a proteína de sobrevivência do neurónio motor (“*survival motor neuron*” - SMN), a qual está ausente ou mutada em doentes com Atrofia Muscular Espinhal. Quando administrado, espera-se que o vetor transporte o gene até às células alvo, permitindo a expressão da proteína SMN em quantidades suficientes.

A administração é intravenosa, de uso único, através de infusão lenta em 60 minutos. A dose recomendada é  $1.1 \times 10^{14}$  genomas vectores por quilograma de peso corporal. A administração de corticosteroides sistémicos deve ser iniciada no dia anterior à infusão e mantida por 30 dias, em dose equivalente a prednisolona oral a 1 miligrama por quilograma de peso por dia. Deve ser realizada avaliação de anticorpos anti-AAV9 antes da infusão do fármaco. A evidência de exposição prévia a AAV9 foi pouco comum nos ensaios clínicos.

Nusinersen foi a primeira terapêutica modificadora da doença aprovada para o tratamento de doentes com Atrofia Muscular Espinhal. Nusinersen é um oligonucleótico antisense que tem como alvo o gene SMN2, de forma a modular o *splicing* deste gene e criar uma proteína SMN mais funcional. É

Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec)

administrado por injeção intratecal com quatro doses de carga (dia 0, dia 14, dia 28 e dia 63) e posteriormente a cada 4 meses.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

**Tabela I: Populações e comparadores selecionados**

Subpopulação	Intervenção	Comparador
Crianças com Atrofia Muscular Espinhal (AME) por mutação bialélica do gene SMN1 e diagnóstico clínico AME tipo 1 ou até três cópias do gene SMN2	Onasemnogene abeparvovec	Nusinersen

### 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

**Tabela II: Medidas de resultado e classificação da sua importância**

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Função motora, medida por escala validada [por ex. escala Motora Funcional Hammersmith expandida (HFMSE), exame Neurológico Infantil de Hammersmith – Secção 2 (HINE-2), teste de Doenças Neuromusculares Infantis do Hospital Pediátrico de Filadélfia (CHOP INTEND), módulo de Membro Superior revisto (RULM), marcos de desenvolvimento Motor da Organização Mundial de Saúde]	9	Crítica
Função bulbar (por ex. disfagia, discurso)	7	Crítica
Função respiratória (incluindo necessidade de ventilação invasiva ou não invasiva)	8	Crítica
Outras complicações de atrofia muscular espinhal (por exemplo, escoliose, contracturas musculares)	6	Importante
Qualidade de vida relacionada com saúde (ex. PedsQoL)	8	Crítica
Sobrevivência global	9	Crítica
Taxa de efeitos adversos	6	Importante
Efeitos adversos severos	7	Crítica

Abandono da terapêutica por efeitos adversos	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica

## 5. Descrição dos estudos avaliados

Não foram identificados estudos de comparação direta entre onasemnogene abeparvovec e nusinersen. Os estudos identificados não apresentavam um comparador comum pelo que não foi possível uma comparação indireta através de meta-análise em rede. Assim, foi apresentada uma comparação indireta utilizando Comparações Indiretas Ajustadas por Correspondência.

O tratamento com onasemnogene abeparvovec foi comparado com nusinersen em doentes com atrofia muscular espinhal de tipo 1 com 2 cópias do gene SMN2. Esta comparação incluiu quatro estudos: dois estudos de onasemnogene abeparvovec (STRIVE US e START) e dois estudos de nusinersen (ENDEAR e estudo de extensão SHINE). Na análise caso-base, os doentes dos estudos START e STRIVE-US (CL-303) foram agrupados.

**Tabela III: Características dos estudos incluídos nas comparações indiretas**

	CL-303 - STRIVE-US (CL-303) (n= 22)	START - CL-101 (n= 15)	ENDEAR (n= 122)	SHINE (N=81)
Desenho do estudo	Estudo de fase 3, aberto, de braço único e dose única	Estudo de fase 1, aberto, de braço único e dose única ascendente	Estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, sham-controlled,	Estudo de extensão do estudo ENDEAR
Centros e localização	Multicêntrico / EUA	Unicêntrico / EUA	Multicêntrico	Multicêntrico
Estado	Concluído	Concluído	Concluído	A decorrer
Duração	Até os doentes atingirem 18 meses de idade	24 meses após a intervenção	13 meses	NA
População	Doentes com AME sintomáticos com deleções bi-alélicas do SMN1 e 1 ou 2 cópias do SMN2	Doentes com AME tipo 1, com deleções bi-alélicas do gene SMN1 e duas cópias do gene SMN2.	Doentes com AME com deleções bi-alélicas do SMN1 e 2 cópias do SMN2, e com sintomas clínicos consistentes com atrofia muscular espinhal aos 6 meses de idade ou antes	Doentes com AME tipo 1, com deleções bi-alélicas do gene SMN1 e duas cópias do gene SMN2.
Intervenção	Onasemnogene abeparvovec, via IV, dose 1,1x10 <sup>14</sup> vg/Kg, administração única	Onasemnogene abeparvovec, via IV, dose:	Nusinersen por injeção intratecal com quatro doses de carga (dia 0, dia 14, dia	Nusinersen por injeção intratecal com quatro doses de carga (dia

		coorte 1: 6,7 x 10 <sup>13</sup> vg/Kg coorte 2: 2,0 x10 <sup>14</sup> vg/Kg	28 e dia 63) e depois a cada 4 meses, na dose de 12 mg por administração	0, dia 14, dia 28 e dia 63) e depois a cada 4 meses, na dose de 12 mg por administração
Comparador	Braço único	Braço único	Injeção intra-tecal 'sham'	Braço único
Objetivo primário	Eficácia e segurança	Segurança	Eficácia e segurança	Eficácia e segurança
Medidas de eficácia primárias	Sobrevivência livre de ventilação permanente aos 14 meses de idade (definição de ventilação permanente: ≥16 horas por dia durante ≥14 dias consecutivos, na ausência de intercorrência aguda reversível ou cirurgia)  Capacidade para sentar aos 18 meses (sentar de forma independente durante pelo menos 30 segundos, de acordo com a escala de desenvolvimento infantil de Bayley versão 3)	Sobrevivência livre de eventos aos 13,6 meses, definido como sobrevida livre de morte e ventilação permanente (≥16 horas por dia durante ≥14 dias consecutivos na ausência de intercorrência aguda reversível ou cirurgia)	Sobrevivência livre de eventos.  Aquisição de etapas motoras chave que foi definida de acordo com os resultados do <i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i> (HINE)	Não claro
Medidas de eficácia secundárias	Independência de suporte ventilatório diário aos 18 meses de idade  Progressão ponderal (> percentil 3 da OMS sem necessidade de gastrostomia ou outro suporte nutricional mecânico ou não oral aos 18 meses de idade)	Função motora (definição: aumento ≥4 pontos na escala CHOP-INTEND)  Aquisição de marcos do desenvolvimento motor, confirmados pela análise de registros em vídeo por um revisor independente  a) Capacidade de sentar sem apoio  - ≥ 5 segundos de acordo com o item 22 da Escada de Bayley  - ≥ 10 segundos de acordo com os critérios da OMS  - ≥ 30 segundos de acordo com o item 26 da Escada de Bayley	Proporção de respondedores CHOP-INTEND  Taxa de sobrevivência  Proporção de sujeitos não necessitando de ventilação permanente  Proporção de respondedores CMAP  Tempo até à morte ou ventilação permanente nos sujeitos com uma duração da doença inferior à mediana de duração da doença do estudo  Tempo até à morte ou ventilação permanente nos sujeitos com uma duração da doença superior à mediana de duração da doença do estudo	Não claro

Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec)

Indicadores exploratórios de eficácia	Aquisição de marcos do desenvolvimento motor Melhoria da pontuação máxima na CHOP-INTEND Melhoria na escala de desenvolvimento infantil de Bayley versão 3, subescalas da função motora grosseira e fina	NA	NA	Não claro
---------------------------------------	--	----	----	-----------

Fonte: Extraído de referência 4

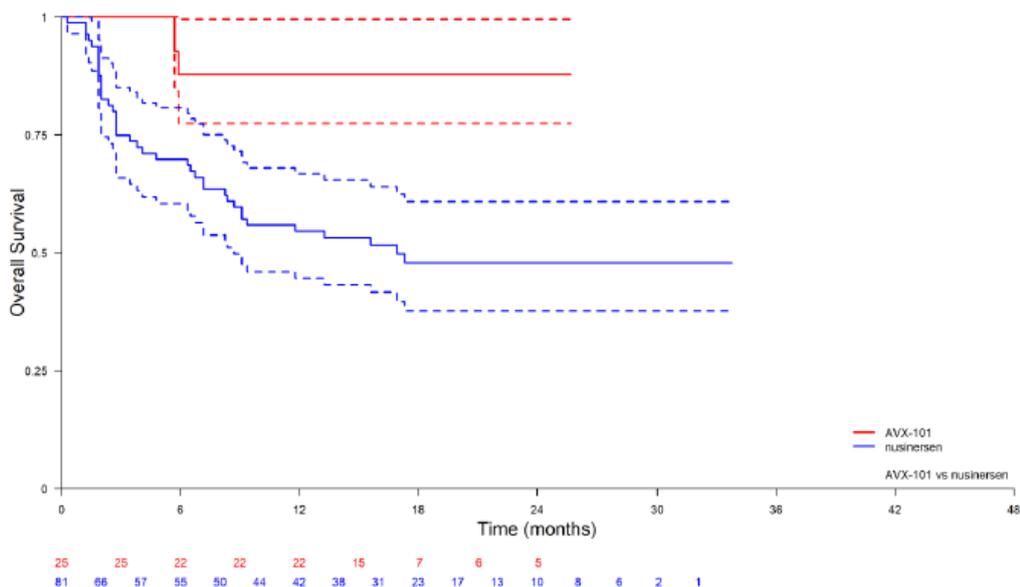
**Tabela IV: Características dos estudos incluídos nas comparações indiretas**

	STRIVE-US (n= 22)	START (n= 15)	ENDEAR (n= 122)	SHINE
Intervenção	Onasemnogene abeparvovec	Onasemnogene abeparvovec	Nusinersen	Nusinersen
População, n	22	12 (coorte 1: 3; coorte 2: 12)	80	81
Sexo feminino, n (%)	12 (54,5%)	7 (58,0%)	43 (54,0%)	44 (54,0)
Idade média na primeira dose, dias	112,5 (15,2-179,5)	103,4 (27,4-240,3)	163 (52-242)	164,3 (60,8-456,3)
Idade de início de sintomas, dias	57,8 (0-121,7)	42,6 (0-91,3)	55,3 (14-126)	48,7 (0-121,7)
Idade de diagnóstico, dias	63,9 dias (15,2-121,7)	60,0 (0-136)	88,2 (0-203)	NR
Duração da doença			13,2 semanas (0-25,9)	
Peso médio, Kg	5,8 (3,9-7,5)	5,7 (3,6-8,4)	NR	NR
Sintomas de AME				
Hipotonia, n (%)	NR	NR	80 (100)	NR
Atraso desenvolvimento motor, n (%)	NR	NR	71 (89)	NR
Respiração paradoxal, n (%)	NR	NR	71 (89)	NR
Pneumonia ou sintomas respiratórios, n (%)	NR	NR	28 (35)	NR
Fraqueza membros, n (%)	NR	NR	79 (99)	NR
Dificuldades de alimentação ou deglutição, n (%)	NR	NR	41 (51)	NR
Uso de suporte ventilatório, n (5)	0 (0%)	2 (17)	21 (26)	NR
Uso de tubo G-I, n (%)	0 (0%)	5 (42%)	7 (9)	NR
Pontuação HINE total	NR	NR	1,3±1,1	1,3±1,1
Pontuação CHOP INTEND	32,0 (18-52)	28,0 (12-50)	26,6±8,1	26,7±8,1

Fonte: Extraído de referência 4

**Definições de medidas de resultado:** das 10 medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação, apenas foi possível comparar o efeito do tratamento em três medidas de resultado: função motora (capacidade para sentar-se e andar de forma independente), sobrevivência global, sobrevivência livre de eventos (livre de ventilação permanente), e eventos adversos).

**Eficácia:** Em relação à sobrevivência livre de eventos (definida como sobrevivência livre de ventilação permanente), a análise foi feita utilizando os dados individuais ponderados dos estudos START/STRIVE-US (CL-303) e as curvas de Kaplan-Meier extraídas do estudo SHINE. O onasemnogene abeparvovec esteve associado a maior sobrevivência livre de eventos como se pode observar na Figura 1. A razão de risco foi de 0,19 (IC95% 0,07 a 0,54) favorecendo onasemnogene abeparvovec. Contudo, observou-se um número significativo de perdas para seguimento no estudo SHINE, sendo que aos 18 meses apenas 23/81 doentes (28,3%) tinham dados de seguimento. Simultaneamente, à data do corte, apenas havia dados de seguimento aos 18 meses no grupo onasemnogene abeparvovec de 7/25 doentes (28%). Por este motivo, os resultados desta comparação não são confiáveis.



**Note:** As STRIVE-US only followed patients until 18 months of age, patients from this trial are censored at their last date of follow-up.

**Figura 1: Sobrevivência livre de eventos (livre de ventilação permanente)**

Fonte: Extraído de referência 4

O mesmo se observa em relação à sobrevivência global, em que a análise também foi feita utilizando os dados individuais ponderados dos estudos START/STRIVE-US (CL-303) e as curvas de Kaplan-Meier extraídas do estudo SHINE (poster de Castro et al), sendo que à data do corte, apenas havia dados de seguimento aos 18 meses no grupo onasemnogene abeparvovec de 7/25 doentes (28%). Não se observaram diferenças com significado estatístico na sobrevivência global entre onasemnogene abeparvovec e nusinersen (razão de risco foi de 0,35; IC95% 0,09 a 1,32).

Em relação à capacidade para se sentar de forma independente ( $\geq 30$  segundos), não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico avaliadas aos 6 meses (risco relativo 0,72; IC95% 0,07 a 7,95), 12 meses (risco relativo 0,12; IC95% 0,69 a 4,66), ou 18 meses (risco relativo 1,86; IC95% 0,96 a 3,60). Apenas aos 24 meses se observa uma diferença entre onasemnogene abeparvovec e nusinersen, em relação à capacidade de sentar de forma independente por  $\geq 30$  segundos (risco relativo 2,60; IC95% 1,05 a 6,49), favorecendo onasemnogene abeparvovec. Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada por dois fatores: a análise de resultados em diferentes pontos temporais (6, 12, 18 e 24 meses) sem que tenha sido ajustada para multiplicidade inflaciona o risco de um erro de tipo I; adicionalmente, o estudo STRIVE-US (CL-303) apenas inclui dados até aos 18 meses, sendo estes resultados transportados (carried forward) para o ponto temporal dos 24 meses, pelo que os resultados aos 24 meses devem ser interpretados com cuidado.

Em relação à capacidade para andar de forma independente ( $\geq 30$  segundos), não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico avaliadas aos 18 meses (risco relativo 1,40; IC95% 0,04 a 54,4), ou aos 24 meses (risco relativo 2,08; IC95% 0,06 a 76,33). Também aqui a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de o estudo STRIVE-US (CL-303) apenas incluir dados até aos 18 meses, pelo que estes resultados foram transportados (carried forward) para o ponto temporal dos 24 meses. Este método de tratar dados em falta coloca em causa a validade dos resultados aos 24 meses.

Embora seja referido que existem dados do efeito do tratamento na proporção de eventos adversos, não são reportados estes dados.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### ***Sobrevivência global***

O onasemnogene abeparvovec não esteve associado a um aumento da sobrevivência global, em relação ao nusinersen (razão de risco 0,35; IC95% 0,09 a 1,32).

### ***Função respiratória (incluindo a necessidade de ventilação mecânica)***

A necessidade de ventilação foi avaliada pela sobrevivência livre de ventilação permanente. Em relação ao nusinersen, o onasemnogene abeparvovec reduziu o risco de morte ou ventilação permanente em 81% (razão de risco 0,19; IC95% 0,07 a 0,54). Contudo, o estudo comparador utilizado (SHINE) incluiu crianças com atrofia muscular espinhal de início mais tardio, pelo que esta comparação apresenta um risco de viés que pode favorecer o onasemnogene abeparvovec.

### ***Função motora (incluindo aquisição de etapas motoras chave)***

Até aos 18 meses de seguimento, não se observaram diferenças com significado estatístico entre onasemnogene abeparvovec e nusinersen em relação à capacidade para a marcha de forma independente e capacidade de se sentar ( $\geq 30$  segundos) de forma independente.

### ***Outras medidas de resultado***

Não existem dados comparativos em relação ao efeito do tratamento nas seguintes medidas de resultado: função bulbar (disfagia, discurso), outras complicações da atrofia muscular espinhal (por exemplo, escoliose, contraturas musculares), qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento por eventos adversos, e mortalidade relacionada com o tratamento.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para todos as medidas de resultado. A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa.

Esta classificação resulta de a evidência submetida ter por base estudos de caráter observacional, não aleatorizados, pelo que a qualidade da evidência foi inicialmente classificada como baixa. Esta classificação foi reduzida em um nível (para muito baixa) por ‘dados de medidas de resultado incompletos’.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional de onasemnogene abeparvovec “para o tratamento de crianças com atrofia muscular espinhal por mutação bialélica do gene SMN1 e diagnóstico clínico AME tipo 1 ou até três cópias do gene SMN2”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de onasemnogene abeparvovec no tratamento de doentes com atrofia muscular espinhal numa única população, em que a intervenção era onasemnogene abeparvovec e o comparador nusinersen.

Considerou-se que o estudo relevante para a presente avaliação era o estudo de comparação indireta (MAIC) entre onasemnogene abeparvovec e nusinersen.

Não se observaram diferenças com significado estatístico entre onasemnogene abeparvovec e nusinersen em relação a sobrevivência global ou aquisição de etapas motoras (função motora avaliada pela capacidade de marcha ou de sentar de forma independente). O onasemnogene abeparvovec esteve associado a maior sobrevivência livre de ventilação permanente do que o nusinersen (razão de risco foi de 0,19; IC95% 0,07 a 0,54), mas estes resultados devem ser interpretados com cuidado, devido ao facto de a evidência submetida sofrer de limitações importantes.

De notar que, no que diz respeito ao efeito do tratamento na sobrevivência livre de ventilação permanente, observou-se um número significativo de perdas para seguimento no estudo SHINE, sendo que aos 18 meses, apenas 23/81 doentes (28,4%) tinham dados de seguimento e, nos estudos de onasemnogene abeparvovec, à data do corte, apenas havia dados de seguimento de 7/25 doentes (28%). Adicionalmente, e basalmente, os doentes do estudo de nusinersen apresentavam maior necessidade de suporte ventilatório (ENDEAR 26%) que os doentes dos estudos de onasemnogene abeparvovec (STRIVE 0%; START 17%), não tendo sido possível ajustar para esta diferença. Estes factos retiram credibilidade às conclusões sobre o efeito comparativo do tratamento na sobrevivência livre de ventilação permanente.

Em relação ao efeito do tratamento na função motora, avaliado pela capacidade para se sentar de forma independente ( $\geq 30$  segundos), não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico avaliadas aos 6 meses (risco relativo 0,72; IC95% 0,07 a 7,95), 12 meses (risco relativo 0,12; IC95% 0,69 a 4,66), ou 18 meses (risco relativo 1,86; IC95% 0,96 a 3,60). Apenas aos 24 meses se observa uma diferença entre onasemnogene abeparvovec e nusinersen, em relação à capacidade de sentar de forma independente por  $\geq 30$  segundos (risco relativo 2,60; IC95% 1,05 a 6,49), favorecendo onasemnogene abeparvovec. Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada por dois fatores: a análise de resultados em múltiplos pontos temporais (6, 12, 18 e 24 meses) sem que tenha sido ajustada para multiplicidade inflaciona o risco de um erro de tipo I; adicionalmente, o estudo STRIVE-US apenas inclui dados até aos 18 meses, sendo estes resultados transportados para o ponto temporal dos 24 meses, pelo que os resultados aos 24 meses não são confiáveis.

Ressalva-se preocupação pelo facto de não existirem dados comparativos do efeito do tratamento a longo prazo, não permitindo avaliar o benefício adicional a longo prazo.

Considera-se que o conjunto da evidência é insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado de onasemnogene abeparvovec em relação a nusinersen.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que não existe demonstração de valor terapêutico de onasemnogene abeparvovec em relação a nusinersen. Contudo, é reconhecido o efeito benéfico do fármaco.

## 10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) é inferior ao custo da terapêutica com nusinersen.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 11. Conclusões

Concluiu-se que não existe demonstração de valor terapêutico de onasemnogene abeparvovec em relação a nusinersen. Contudo, é reconhecido o efeito benéfico do fármaco em doentes com atrofia muscular espinal (AME) 5q com uma mutação bialélica no gene SMN1 e um diagnóstico clínico de AME de Tipo 1 .

Admite-se a possibilidade de utilização também em doentes pré-sintomáticos, baseado na premissa que o tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível para obtenção de melhores resultados em saúde, dado que a perda neural neste contexto é muito rápida e irreversível, comprometendo o sucesso de qualquer terapêutica para a atrofia muscular espinhal.

Assim, mesmo não sendo uma população representativa em Portugal, dado a inexistência de diagnóstico precoce, considerou-se a possibilidade de inclusão em financiamento condicional desta população. O custo da terapêutica com Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) é inferior ao custo da terapêutica com nusinersen.

De acordo com as conclusões da avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados da minimização de custos e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis,

Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec)

depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

## 12. Referências bibliográficas

1. Precision HEOR. Systematic literature review of clinical and economic evidence for spinal muscular atrophy – Update. Technical Report. May 11, 2020. Version 4
2. Clinical Study Report. AVXS-101-CL-101. Phase I gene transfer clinical trial for spinal muscular atrophy type 1 delivering AVXS-101
3. Clinical Study Report. AVXS-101-CL-303. Phase 3, open-label, single arm, single dose gene replacement therapy clinical trial for patients with one or two SMN2 copies delivering AVXS-101 by intravenous infusion. 31 March 2020
4. Precision HEOR. Indirect comparison of AVXS-101 and nusinersen. Technical Report. May 30, 2020. Version 6
5. Finkel RS et al, Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy., N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732