

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 1.1×10^{14} genomas vectores por kilograma 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 kilograma 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 ¹⁴ 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 ¹³ vg/Kg coorte 2: 2,0 x10 ¹⁴ 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

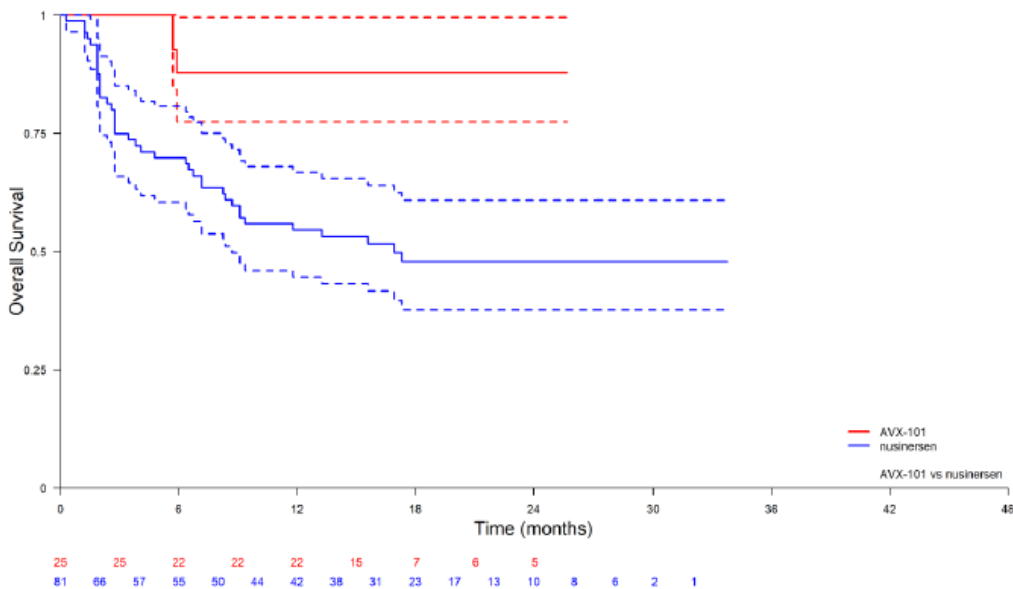
Tabela IV: Características dos estudos incluídos nas comparações indiretas

	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 (≥ 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 ≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 ≥ 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