

# Nota Técnica

## Processo

5007980-04.2019.4.04.7111

## 1 Dados do Processo

- 1.1 Vara: 1ª Vara Federal de Santa Cruz do Sul
- 1.2 Processo: 5007980-04.2019.4.04.7111

## 2 Dados do paciente

- 2.1 Cartão Nacional de Saúde: 703.4022.6773.6212
- 2.2 CPF: 061.584.160-02
- 2.3 Nome: Júlia Cardoso Torres
- 2.4 Data de Nascimento: 30/01/2019
- 2.5 Idade: 1 ano e 21 dias
- 2.6 Nome da mãe: Silviane Bica Cardoso
- 2.7 Município de residência/UF: Santa Cruz do Sul/RS

## 3 Dados do Prescritor

- 3.1 UF do CRM: RS
- 3.2 Número de registro no Conselho Regional de Medicina: 24.846
- 3.3 Nome do médico: Cristiano Firpo Freire

## 4 Dados da Prescrição

- 4.1 Tipo: medicamento
- 4.2 Denominação: Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)
- 4.3 CID: G12.0 (Atrofia muscular espinhal)
- 4.4 Prescrição: 1 kit contendo 7 frascos (1x 5,5ml frasco + 6x 8,3ml frasco). Infusão (dose única) 55,3ml intravenosa por 60 minutos.
- 4.5 Capacidade funcional do paciente (ECOG Performance Status): não informado.
- 4.6 Paciente internado: não.
- 4.7 Urgência (conforme definição da Resolução CFM nº 1451/95: ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata): não.
- 4.8 Justificativa para a prescrição

A paciente tem um ano de idade, nasceu com 36 semanas de gestação, parto cesáreo, sem intercorrências. A partir do quinto mês de vida, foi percebido

atraso do desenvolvimento motor e iniciou investigação diagnóstica. Através de laudos juntados ao processo, apresenta hipotonia, tetraparesia flácida, arreflexia e respiração paradoxal. Aos nove meses de idade, foi confirmado o diagnóstico de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I, através de exame molecular confirmando a deleção dos éxons 7 e 8 do gene *SMN1*. Apresenta laudos de dois laboratórios diferentes com o mesmo resultado, um deles pela técnica de PCR-RFLP e outro pela técnica MLPA. Esse último exame detectou ainda a presença de duas cópias dos éxons 7 e 8 do gene *SMN2*. Iniciou tratamento com aplicação intratecal de nusinersena em setembro de 2019, com melhora objetiva da força axial e apendicular.

A AME é uma doença genética e neurodegenerativa progressiva com incidência que varia entre 4 a 10 casos por 100.000 nascidos vivos. Cursa com a degeneração das células do corno anterior da medula espinhal e núcleos motores do bulbo. Como consequência, ocorre perda de força, atonia muscular e disfunção respiratória progressivas. A AME tipo I manifesta-se entre o nascimento e o sexto mês de vida. O paciente atinge como função motora máxima sentar-se com suporte e o óbito ocorre ao redor dos dois anos de vida. Existem ainda uma forma de AME pré-natal, de maior gravidade, e outras 3 formas, com apresentações mais tardias e com melhor prognóstico. A AME tipo I tem herança autossômica recessiva e é causada por deleções no gene *SMN1*, localizado no cromossomo 5q. Esse gene codifica a proteína SMN, importante no processamento de transcritos de outros genes, com grande expressão nos neurônios motores.

O tratamento da AME tipo I envolve fisioterapia respiratória e motora, acompanhamento nutricional e ventilatório. Conforme a doença progride, pode ser necessário suporte ventilatório e gastrostomia. Mais recentemente, foram desenvolvidas terapias com potencial de modificação da doença, como o nusinersena e o onasemnogene abeparvovec (1,2).

## 5 Dados da Tecnologia

5.1 Registro na ANVISA: não.

5.2 Parecer da CONITEC: não há.

5.3 Disponível no SUS: não.

5.4 Alternativa disponível no SUS: nusinersena, que é um oligonucleotídeo antissenso que se liga ao RNAm transcrito do gene *SMN2* e impede a exclusão do éxon 7, aumentando a quantidade de RNAm completo na célula. Ao impedir a exclusão do éxon 7 no RNAm do gene *SMN2*, o nusinersena aumenta a produção da proteína SMN funcional e melhora as manifestações clínicas da doença. Baseado em resultados de dois ensaios clínicos randomizados, um estudo de extensão e seis estudos de coorte que demonstraram benefício clínico dessa terapia, a CONITEC recomendou a incorporação no SUS do nusinersena para AME 5q tipo I na 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, tendo seu uso previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado em outubro de 2019. A paciente em questão vem em uso dessa

terapia com relato de boa resposta, segundo os laudos apresentados no processo.

5.5 Negativa administrativa: não apresenta.

## 6 Parecer do Consultor/Perito

### 6.1 Efetividade, eficácia e segurança:

O onasemnogene abeparvovec é uma terapia gênica que utiliza um vetor viral para introduzir material genético modificado no organismo humano. Como na AME ocorrem mutações no gene *SMN1* que levam à perda de neurônios motores no tronco cerebral e medula espinhal, este medicamento foi desenvolvido para fornecer uma cópia normal do gene que codifica a proteína SMN nos pacientes com AME. O medicamento é uma suspensão para infusão intravenosa apresentada em um frasco de uso único de 5,5 mL ou 8,3 mL. Todos os frascos têm uma concentração de  $2,0 \times 10^{13}$  genomas vetoriais (vg) por mL e uma única dose é recomendada.

A eficácia do onasemnogene abeparvovec foi reportada em um estudo de fase I, com desenho de coorte e sem grupo comparador direto (3). Este estudo foi publicado em 2017 e incluiu 15 pacientes com AME do tipo 1, diagnosticada com até 6 meses de vida, em pacientes com mutação nos dois alelos do gene *SMN1* e com duas cópias do gene *SMN2*. Foram avaliadas duas doses do medicamento e o desfecho primário foi a segurança da terapia. Os desfechos secundários incluíram desfechos de eficácia (necessidade de suporte ventilatório, função motora, marcos do desenvolvimento). Após cerca de 2 anos, todos os 15 pacientes estavam vivos. Além disso, uma parcela significativa desses pacientes estava livre de suporte ventilatório e apresentou uma melhora da função motora (3,4). Um total de 56 eventos adversos graves foram observados em 13 pacientes deste estudo. Desses eventos, os pesquisadores determinaram que dois apresentaram grau 4 de gravidade (determinaram risco de vida) e foram relacionados ao tratamento. Os dados dessa coorte de pacientes tratados foram comparados com os dados de pacientes provenientes de uma coorte prospectiva de pacientes com AME (5). Nesta análise, a sobrevida em 24 meses foi maior no grupo tratado (100%) quando comparado com a coorte não tratada (38%). Além disso, os autores reportaram melhora na função motora dos pacientes tratados.

Este estudo, apesar de apontar resultados promissores, apresenta diversas limitações, muitas delas inerentes às doenças raras, como o desenho de coorte sem grupo comparador e o número pequeno de pacientes. O estudo foi patrocinado pela indústria que produz o medicamento e apresentou alterações em seu protocolo, em especial modificações na definição dos desfechos de interesse. Além disso, os efeitos no longo prazo e os efeitos associados ao uso de mais de uma dose do medicamento ainda não são conhecidos. Dessa forma, não é possível afirmar que seja um tratamento curativo para a doença em questão.

Não há estudos comparativos entre onasemnogene abeparvovec e nusinersena, o tratamento oferecido pelo SUS. Encontramos na literatura apenas o relato de dois casos em que a terapia combinada, como a pleiteada pela parte autora, foi utilizada (6). Os dois pacientes estavam em uso de nusinersena, porém, a despeito do uso desse medicamento, apresentaram piora respiratória com necessidade de escalonamento do suporte ventilatório. Por conta desse fato em específico, ambos receberam tratamento concomitante com onasemnogene abeparvovec, com a justificativa de uso passivo. Ao final, ressaltam que os clínicos devem estar atentos aos efeitos adversos em longo prazo, especialmente pelo uso combinado das terapias.

## 6.2 Custo:

Como o tratamento não possui registro na ANVISA, não há cotação de preço nacional. A parte autora apresenta o custo de 2,125 milhões de dólares, o que, em cotação atual (04/03/2020), corresponde ao valor de 9,73 milhões de reais.

Em setembro de 2018, o *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) do sistema público de saúde do Reino Unido iniciou o processo de avaliação do onasemnogene abeparvovec. O documento final tem publicação prevista para setembro de 2020 (7).

Não encontramos menção ao tratamento com onasemnogene abeparvovec no site da *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* (CADTH), agência de avaliação de tecnologia em saúde do Canadá (consulta realizada em 04/03/2020). Também não encontramos menção no *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), órgão que regula os medicamentos subsidiados pelo governo australiano (consulta realizada em 04/03/2020).

O *Institute for Clinical and Economic Review*, instituto independente dos EUA que avalia tecnologias em saúde, fez uma avaliação de custo-efetividade considerando como comparador o tratamento de suporte e calculou uma razão incremental de custo-efetividade de 243 mil dólares por QALY ganho.

Em relação ao impacto orçamentário da estratégia pleiteada nesse processo, qual seja o uso concomitante de nusinersena mais onasemnogene abeparvovec, podemos fazer uma estimativa considerando apenas os custos dos medicamentos utilizando os seguintes parâmetros e valores:

- Custo do onasemnogene abeparvovec conforme discriminado na inicial do processo (2,125 milhões de dólares): 9,73 milhões de reais;
- Custo do primeiro ano de uso do nusinersena considerando o valor de R\$ 310.291,40 para o frasco de 12mg (tabela CMED, PMVG ICMS 18%, em 05/03/2020): R\$ 2.172.040,00;
- Incidência estimada de AME tipo I: 4 casos a cada 100.000 nascidos vivos para AME tipo I (2,8);

- Número de nascidos vivos no Brasil em 2018 de acordo com o DataSUS: 2.943.130 nascimentos;
- Número de novos casos por ano: 118
- Indicação de tratamento para todas as crianças de até dois anos de idade.

Assim, temos o seguinte custo para o primeiro ano de uso:

R\$ 2.801.801.393,00 (2,8 bilhões de reais).

6.3 Conclusão técnica: Desfavorável.

6.4 Justificativa:

A paciente apresenta o diagnóstico de AME tipo I e vem realizando tratamento não farmacológico com equipe multidisciplinar e tratamento farmacológico com nusinersena, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas recentemente aprovado pelo Ministério da Saúde, com boa resposta clínica. Vem requerer o uso concomitante de onasemnogene abeparvovec. Primeiramente, é importante salientar que se trata de um medicamento que não está aprovado na ANVISA, de maneira que seus potenciais riscos não foram avaliados pelo nosso órgão regulador.

A indicação do uso concomitante dessas duas terapias (nusinersena e onasemnogene abeparvovec) neste contexto não se sustenta, uma vez em que nunca foi testada em estudos clínicos e sua eficácia e segurança é totalmente desconhecida, o que configura uso experimental. Encontramos na literatura o relato dessa estratégia de tratamento combinado em apenas dois casos, de forma excepcional e como uso compassivo, pois os pacientes apresentaram piora ventilatória a despeito do uso do nusinersena. Ademais, mesmo que a parte autora pleiteasse a substituição do nusinersena por onasemnogene abeparvovec, o que não é o caso, também não haveriam argumentos para defender essa troca, dado que igualmente inexistem estudos comparativos entre as duas tecnologias. Assim sendo, não há qualquer indício cientificamente válido no momento de que a combinação de nusinersena e onasemnogene abeparvovec seja benéfica e segura, nem de que onasemnogene abeparvovec seja curativo ou mesmo superior, exceto opinião de especialista baseada puramente em plausibilidade biológica, o que, em medicina baseada em evidências, é a indicação de pior qualidade disponível, sujeita a todo tipo de viés e raramente sendo aceita para embasar a tomada de decisão clínica.

Mesmo já tendo fornecido justificativa suficiente para amparar nossa conclusão técnica para o caso em questão, podemos seguir na análise da evidência de eficácia e segurança do uso isolado de onasemnogene abeparvovec na AME. A informação disponível dessa terapia é proveniente de um estudo de coorte, sem grupo comparador, com apenas 15 pacientes incluídos. Mesmo sendo uma doença rara e a intervenção tendo demonstrado um tamanho de efeito relevante, essas limitações são importantes e trazem incerteza sobre os seus

resultados, especialmente sobre a eficácia, tolerabilidade e segurança a longo prazo. Se compararmos esse tipo de estudo com os que foram conduzidos para o nusinersena, por exemplo, vemos que para este último temos ensaios clínicos randomizados e controlados, o que configura evidência de qualidade metodológica superior.

Em relação ao tratamento da AME, é indispensável prestigiar a celeridade do Ministério da Saúde e da CONITEC ao apreciar a necessidade da incorporação do nusinersena. Após negociação comercial com o laboratório e estabelecimento de critérios específicos para uso e dispensação, o medicamento mais caro na história do SUS foi incorporado. Isso equiparou o Brasil aos países de alta renda com sistema de saúde público como o nosso, que também oferecem o nusinersena. Em relação ao onasemnogene abeparvovec, esses países, como o Reino Unido, por exemplo, ainda não finalizaram suas análises de custo efetividade para avaliação da incorporação responsável dessa tecnologia no sistema público.

Por fim, e ainda não menos importante, restam considerações a serem feitas acerca do custo do tratamento. Ao fazer uma estimativa do impacto orçamentário, se fôssemos oferecer o tratamento pleiteado nesse processo (a combinação de nusinersena e onasemnogene abeparvovec) a todos os pacientes nascidos no Brasil, nos últimos 2 anos, com as mesmas características do caso da parte autora, chegaríamos ao valor de 2,8 bilhões de reais. Fundamental colocar em perspectiva esse valor com o orçamento do Ministério da Saúde, que atualmente oscila ao redor de 120 bilhões de reais para custear a saúde de mais de 200 milhões de brasileiros.

## 6.5 Referências:

1. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. Bradley's Neurology in Clinical Practice E-Book (English Edition). Edição: 7. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. Elsevier; 25 de outubro de 2015. 2348 p.
2. Bodamer OA. Spinal muscular atrophy. In: Nordli DR, Dashe JF, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.
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 2;377(18):1713–22.
4. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Feb;54(2):179–85.
5. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(3):307–17.

6. Lee BH, Collins E, Lewis L, Guntrum D, Eichinger K, Voter K, et al. Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in SMA type 1. *Neurology*. 2019 Oct 1;93(14):640–1.
7. Project information | Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy type 1 [ID1473] | Guidance | NICE. [cited 2020 Mar 3]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10026>
8. Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook SF, Flanders WD. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Nov 28;12(1):175.

## 7 Emissão

- 7.1 Primeira emissão de nota técnica sobre tecnologia de saúde associada ao CID: Sim.
- 7.2 Necessidade de interação com a parte autora: Não.
- 7.3 Médicos responsáveis pela nota técnica: Artur Francisco Schumacher Schuh e Rafael Selbach Scheffel
- 7.4 Médico revisor: Rudi Roman
- 7.5 Instituição responsável: TelessaúdeRS/UFRGS
- 7.6 Declaração de conflito de interesses

Os autores da nota técnica declaram não possuir qualquer interesse na prescrição do tratamento postulado pela demanda e tampouco mantém vínculo, incluindo patrocínios diversos, com a indústria que o produz ou com o médico que assiste à parte autora.

## 8 Quesitos complementares

### Quesitos do Juízo (evento 3)

1) *A parte autora é portadora da patologia Atrofia Muscular Espinhal (CID10: G12.0)?*

Sim. Vide item 4.8.

2) *É necessária a utilização do medicamento ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi), por quanto tempo? Por quê? Quais as consequências da não utilização? Descrever as propriedades do presente medicamento, seu uso e aprovação em órgãos de controle no Brasil e Exterior.*



Não é necessária, uma vez que a paciente já recebe tratamento com nusinersena, com boa resposta. Vide itens 5, 6.1 e 6.4.

3) *Caso a resposta do quesito n° 2 seja positiva, deverá o Sr. Perito informar se existe medicamento similar, relacionando-o(s).*

Resposta ao quesito 2 foi negativa.

4) *O Sr. Perito tem conhecimento se o medicamento ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi), é fornecido pelo Sistema Único de Saúde e se a parte autora está se tratando por tal sistema ou de modo particular?*

Não é fornecido. Vide item 5.

5) *Uma vez confirmada a presença da moléstia alegada na inicial, considerando o estágio da referida doença e demais peculiaridades do quadro apresentado pela demandante, que tratamento é disponibilizado pelo SUS?*

Nusinersena. Vide item 5.

6) *Quais os medicamentos padronizados pelo SUS que são indicados ao tratamento da moléstia da autora?*

Nusinersena. Vide item 5.

7) *Por que, no caso da paciente em questão, deve ser utilizado o medicamento ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi), em detrimento dos fármacos padronizados pelo Sistema Único de Saúde?*

Não deve ser utilizado ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi). Vide itens 6.4.

8) *Outras considerações que o(a) Sr(a). Perito(a) julgar pertinentes.*

Estão descritas ao longo da nota técnica.

## **Quesitos da União (evento 18)**

1. *Qual é a doença que a parte autora alega ser acometida?*

Atrofia muscular espinhal tipo I. Vide item 4.8.

2. *Qual é o quadro clínico do(a) paciente em análise? Ele(a) está respirando por meio de traqueostomia? Espontaneamente ou por meio de ventilação mecânica? Se usar suporte mecânico, há quanto tempo está se valendo dessa abordagem? E por quanto tempo tem necessidade de utilizá-lo diariamente?*

Em laudo de avaliação clínica de novembro de 2019 (evento 1, OUT9), médico não descreve traqueostomia nem uso de ventilação mecânica e diz que a paciente estava eupneica, ou seja, ventilando espontaneamente.

3. Qual é o CID-10 da doença que a parte autora alega ser acometida?

G12.0. Vide item 4.3

4. O exame molecular é compatível com o quadro clínico do(a) paciente em voga? Quantas cópias do gene SMN2 o(a) paciente apresenta?

O exame é compatível e a parte autora apresenta duas cópias do gene SMN2.

5. A parte autora faz acompanhamento em algum serviço de referência em doenças raras? É acompanhada por geneticista, neurologista, pneumologista e equipe multidisciplinar?

Não há informação no processo se a paciente é acompanhada em serviço de referência em doenças raras. Anexa laudos de acompanhamento de múltiplos especialistas, entre eles neurologista, neuropediatra, pediatra, geneticista, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional (evento 38).

6. Há medicamento disponível no Sistema Único de Saúde - SUS para o tratamento da doença alegada pela parte autora? Em caso afirmativo, qual seria essa medicação?

Sim, nusinersena. Vide item 5.

7. A parte autora já realizou ou realiza tratamento para sua doença no âmbito do SUS, caso exista essa disponibilização?

Sim, está em uso de nusinersena.

8. Se a resposta do quesito anterior for afirmativa, houve falha terapêutica do medicamento disponibilizado pelo SUS?

Não. Paciente vem apresentando boa resposta ao tratamento.

9. O(A) paciente em tela atende aos critérios de inclusão no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica - PCDT para Atrofia Muscular Espinhal - AME do Ministério da Saúde - MS?

Sim.

*10. Caso a parte autora venha recebendo o medicamento preconizado pelo MS para AME, ele(a) apresentou algum benefício clínico com essa terapia? Em caso afirmativo, quais seriam esses ganhos?*

Sim. Melhora da força axial e apendicular.

*11. O medicamento proposto pelo médico prescritor é aprovado pela ANVISA/Brasil ou por outros serviços regulatórios estrangeiros? Quais seriam essas outras agência reguladoras, caso tenham dado a respectiva aprovação?*

Não é aprovada pela ANVISA. É aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA. Vide item 5.

*12. Há estudos científicos estatisticamente relevantes que comprovam objetivamente a superioridade terapêutica do medicamento pleiteado em relação ao disponibilizado pelo SUS?*

Não há. Vide itens 5, 6.1 e 6.4.

*13. O medicamento pleiteado é a única opção de tratamento do(a) paciente em questão? Em caso afirmativo, explicitar o embasamento técnico e científico dessa afirmação.*

Não. Vide itens 5, 6.1 e 6.4.

*14. Há diferença de custo-efetividade entre as opções terapêuticas pleiteada e oferecida pelo SUS?*

O impacto orçamentário da opção terapêutica pleiteada é maior que a oferecida pelo SUS. Vide itens 5, 6.1 e 6.4.

*15. Há diferença de eficácia entre as opções terapêuticas acima descritas? Alguma apresenta maior risco de falha terapêutica? Em caso de substituição, por que seria recomendável a adoção do tratamento pleiteado em detrimento da terapêutica proposta pelo SUS?*

Não há como afirmar que existe diferença de eficácia entre as alternativas no momento. Vide itens 5, 6.1 e 6.4.

*16. Quais são as diferenças entre a terapia proposta e a terapia disponível pelo SUS?*

Vide itens 5, 6.1 e 6.4.

*17. É possível dizer que o medicamento proposto pelo médico prescritor cura a doença alegada pela parte autora?*

Não. Vide itens 5, 6.1 e 6.4.

*18. Quais são os alvos terapêuticos esperados com o tratamento proposto pelo médico prescritor?*

Não informado no processo.

*19. Há possibilidade de falha terapêutica no uso do medicamento proposto pelo médico prescritor? Quais poderiam ser essas falhas?*

Não existem estudos de acompanhamento de longo prazo para responder a essa questão.

### **Quesitos do MPF (evento 36)**

*1) Há Imprescindibilidade ou necessidade do medicamento pleiteado para a cura da doença que acomete a periciada?*

Não.

*2) Há imprescindibilidade ou necessidade do medicamento pleiteado para a manutenção da vida e da saúde da periciada?*

Não.

### **Quesitos da parte autora**

*1. Considerando o padrão ouro do teste genético para AME, com análise quantitativa de SMN1 e SMN2, usando MLPA (do inglês, multiplex ligation-dependent probe amplification) ou qPCR (do inglês, quantitative polymerase chain reaction), e o laudo constante do ev. 1, OUT12, é possível afirmar que a autora é portadora da patologia Atrofia Muscular Espinhal (CID 10: G12.0)?*

Sim. Vide item 4.8.

*2. Se positiva a resposta anterior, o Sr. perito concorda com a prescrição do ZONGELSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi) à Autora, anuindo com as afirmações contidas no Laudo do ev. 1, OUT8?*

Não.

*3. Se positiva a resposta anterior, o Sr. Perito concorda que o ZONGELSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi), em dose única por infusão intravenosa, em*

*ambiente hospitalar, deve seguir Protocolo de Administração de forma rigorosa?*

Resposta anterior foi negativa.

*4. É possível dizer que a medicação ZONGELSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi) consiste em terapia genética que tem sua ação terapêutica curativa baseada no que resulta da transdução e expressão celular da proteína SMN, baseada em vetores virais adeno-associados AAV9, auto complementar recombinante, contendo um transgene, que atua codificando a proteína do neurônio motor de sobrevivência humana (SMN), sob o controle de um promotor de citomegalovírus, projetada para fornecer uma cópia do gene que codifica a proteína SMN humana?*

Não, pois não há evidência que sustente a afirmação de que o medicamento seja curativo no momento.

*5. É possível dizer que a AME tipo 1 é uma das principais causa genéticas de mortalidade infantil, antes dos dois anos de vida?*

Sim.

*6. A AME tipo 1b geralmente apresenta duas cópias do gene SNM2, com início antes dos 3 meses de idade, com controle cefálico pobre ou ausente, problemas respiratórios e alimentares, geralmente com evolução letal no segundo ou terceiro ano de vida?*

A AME tipo IB apresenta entre duas a três cópias do gene SMN2, com idade de início antes dos 6 meses, com controle cefálico pobre ou ausente, hipotonia grave e precoce, problemas respiratórios e alimentares com declínio progressivo, expectativa de vida de até 24 meses.

*7. A possibilidade de alterar o código genético abriu portas para o desenvolvimento de medicamentos que modificam ou modulam a decodificação e transcrição do DNA. Há comprovação de que o uso da medicação Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec - xioi) cura da AME tipo 1 através da "produção" de gens específicos, neste caso o gene SMN1?*

Não há comprovação.

*8. A medicação Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec - xioi), tratando-se de medicação órfão, mostra-se como única medicação no mundo que tem ação curativa sobre a atrofia muscular espinhal?*

Não tem ação curativa.

9. *A Food and Drug Administration (FDA), agência americana paralela à ANVISA, aprovou o Zolgensma (onasemnogene abeparvovec - xioi) para uso nos Estados Unidos em 24 de maio de 2019?*

Sim.

10. *No Brasil, o Zolgensma® está em fase de análise pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)? Há previsão de liberação?*

Em consulta ao site da ANVISA no dia 05/03/2020, não há nenhuma informação acerca do medicamento onasemnogene abeparvovec.

11. *A medicação Spinraza® (nusinersena), disponibilizada pelo SUS para tratamento da AME, possui indicação terapêutica curativa ou paliativa? Deve ser utilizada em dose única ou pelo tempo que o paciente se beneficiar do tratamento? Quais situações indicam a interrupção do uso do Spinraza® (nusinersena)?*

Não tem ação curativa.

Deve ser usada pelo tempo que o paciente se beneficiar.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para AME tipo I, são critérios de suspensão do nusinersena:

- "1. Ausência do benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica permanente por 24 horas de ventilação por dia, continuamente, por período  $\geq$  90 dias;
2. Desenvolvimento de doença cerebral ou da medula espinhal que prejudique a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano;
3. Implante de derivação para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central;
4. Pacientes que apresentem hipersensibilidade ou reação adversa grave ao nusinersena;
5. Pais e/ou responsáveis pelo paciente, após devidamente informados sobre os riscos e benefícios de sua adesão, optarem por não mais submeterem a criança ao tratamento."

12. *A insuficiência respiratória que demande suporte ventilatório contínuo é considerada critério de suspensão do medicamento Spinraza® (nusinersena)?*

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para AME tipo I, um dos critérios de suspensão do nusinersena é:

"Ausência do benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica permanente por 24 horas de ventilação por dia, continuamente, por período  $\geq$  90 dias"

*13. Considerando o tempo usual para registro de medicação pela ANVISA (ou o lapso utilizado no caso do Spinraza®), é possível dizer que o tratamento da Autora pode esperar essa liberação?*

A autora não precisa desse tratamento.

*14. Na data de início do tratamento da Autora o Spinraza® já era disponibilizado pelo SUS? Ou apenas os planos particulares forneciam a medicação?*

A CONITEC recomendou a incorporação no SUS do nusinersena para AME 5q tipo I na 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, tendo seu uso previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado em outubro de 2019.

*15. A Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - agência reguladora portuguesa que apresenta paralelo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autorizou a administração da medicação Zolgensma® em Portugal?*

Em consulta ao site da Infarmed no dia 05/03/2020, não há nenhuma informação acerca do medicamento onasemnogene abeparvovec.