

# Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma<sup>®</sup>) para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME)

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

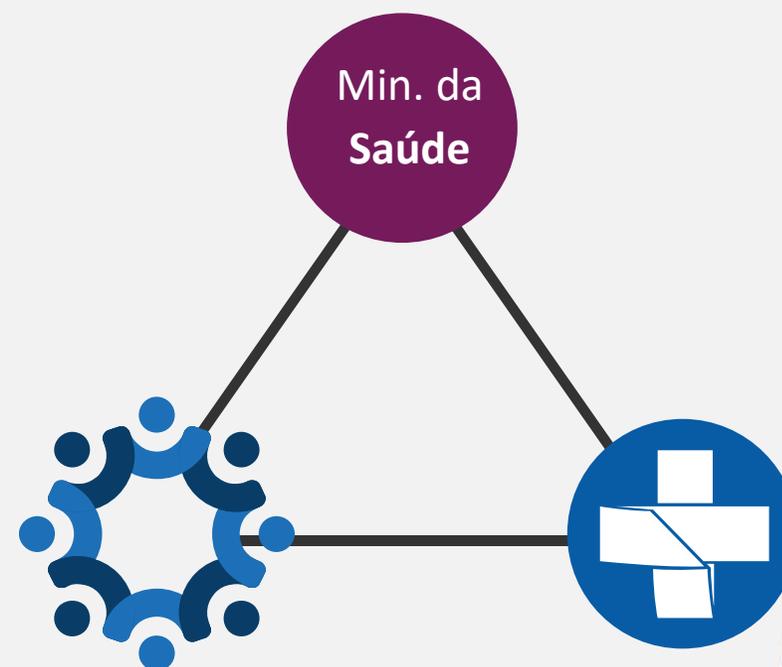
Lei nº 12.401/2011

**Conitec**

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

É um órgão **colegiado de caráter permanente**, integrante da estrutura regimental do Ministério da Saúde.

Tem por **objetivo** assessorar a Pasta nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração, pelo SUS, de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.



# Estrutura



## PLENÁRIO

### 13 MEMBROS

- Secretarias do MS  
SCTIE preside
- CFM
- CNS
- CONASS
- CONASEMS
- ANS
- ANVISA

## SECRETARIA EXECUTIVA

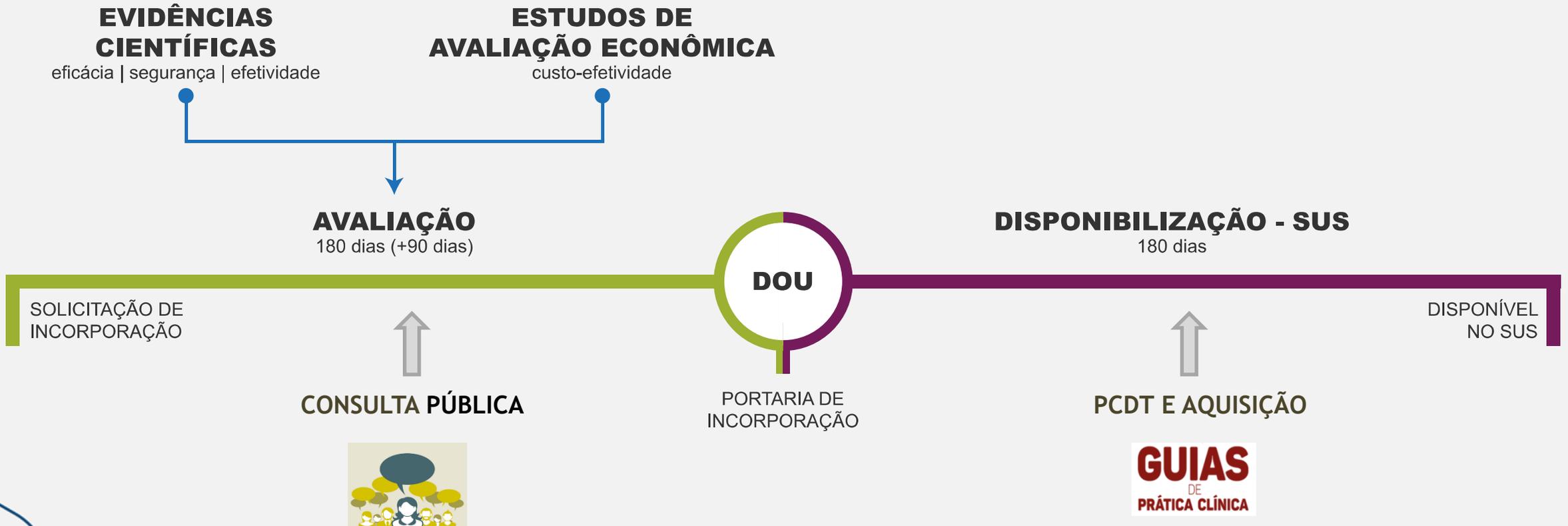
### DGITIS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, criado pelo Decreto nº 7.797/12



Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

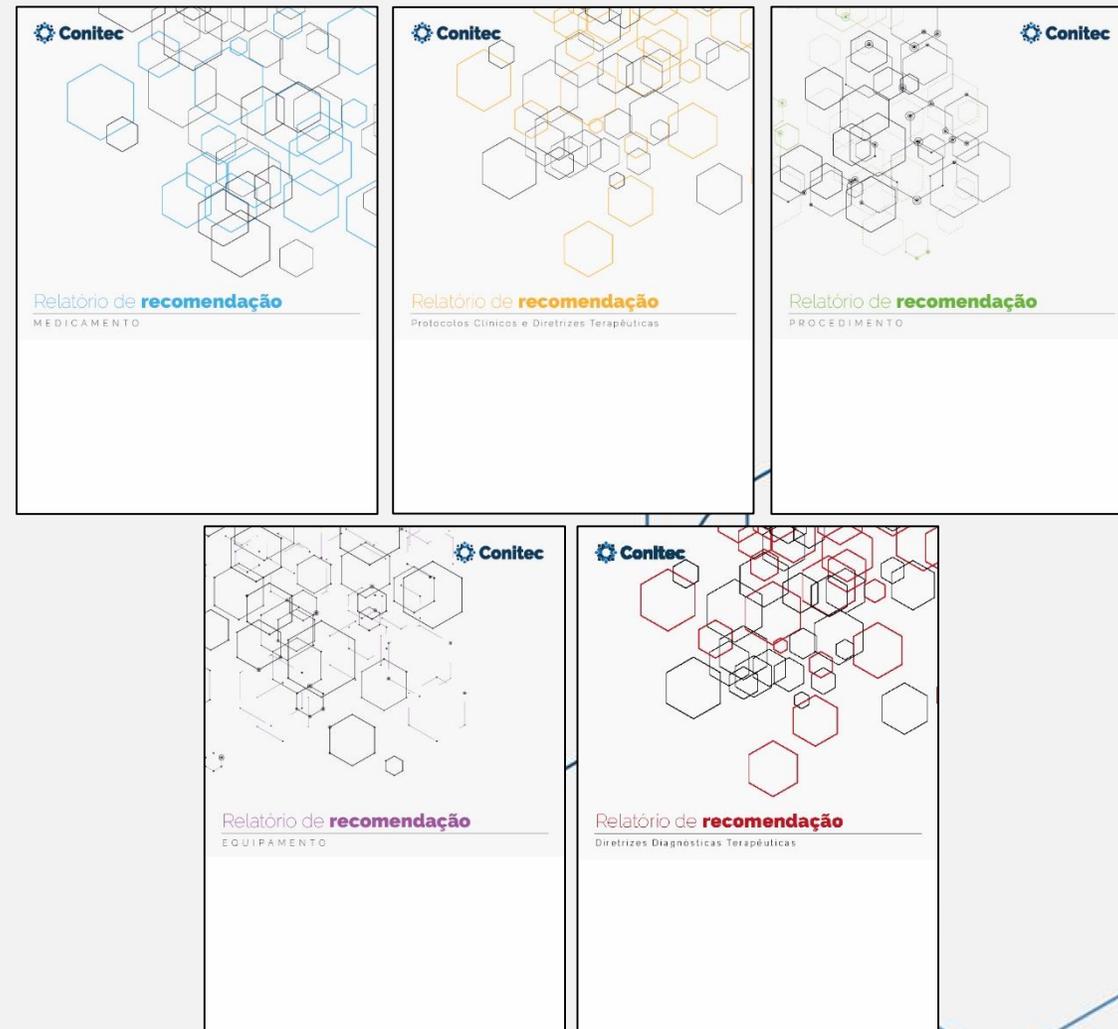
# Regras para incorporação baseadas em:



# Relatório – Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

- Doença
- Tecnologia
- Análise das evidências apresentadas pelo Demandante
  - Evidência Clínica
  - Avaliação Econômica
  - Impacto Orçamentário
- Busca e Análise de Evidências
- Experiências internacionais
- Monitoramento do Horizonte Tecnológico
- Recomendação da Conitec
- Consulta Pública
- Deliberação Final
- Decisão

<http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>



# Tomada de decisão baseada em evidência



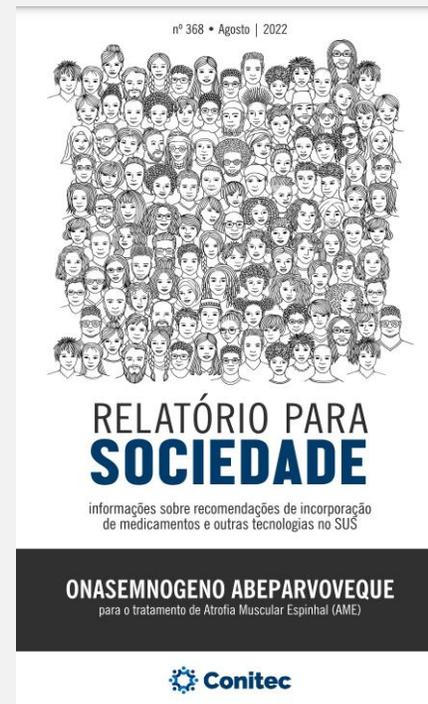
# Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

## DEMANDANTE

- Novartis Biociências S.A.

## INDICAÇÃO PROPOSTA

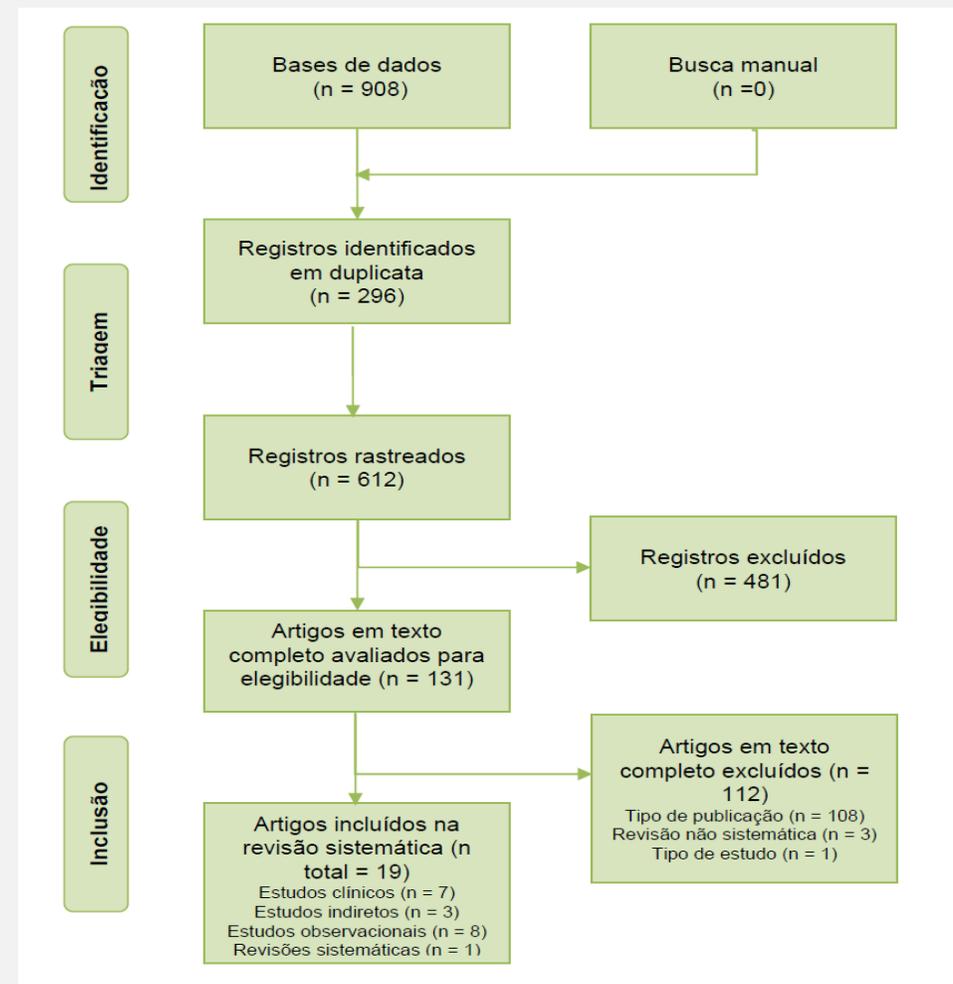
- Tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME) do tipo I ou com até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).



# Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

Das 19 referências incluídas pelo demandante:

- Sete publicações foram excluídas em nossa análise
- Quatro estudos clínicos (3 primários e 1 extensão):
  - START (NCT02122952);
  - LT-001 (NCT03421977);
  - STR1VE-US (NCT03306277);
  - STR1VE-EU (NCT03461289)
- Três comparações indiretas
- Quatro estudos observacionais



**Figura 4.** Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: Dossiê do demandante

# Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

## EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

- 3 estudos em pacientes com AME tipo I de qualidade metodológica baixa
- Administração do medicamento até 6 meses de idade
- 1 a 5 anos de acompanhamento
- 95% dos pacientes livres de evento (morte ou ventilação mecânica)
- 80% atingiram níveis de resposta motora



Hierarquia da evidência científica.

Fonte: (Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), 2019)

### Benefícios:

- Ganho de sobrevida
- ↓ A progressão da doença

### Incertezas:

- Benefício a longo prazo
- Segurança

# Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

## SEGURANÇA

### Eventos adversos graves:

#### Hepatotoxicidade

Na análise conjunta dos dados de ensaios clínicos e registros pós-comercialização, a elevação das aminotransferases foi o evento adverso grave mais comum:

- 23% a 30,2% dos pacientes tratados com onasemnogeno abeparvovec.
- Resolvida com intervenções não invasivas, como ajuste de dose de prednisolona.

#### Microangiopatia trombótica

Evento culminando com a apresentação clínica de uma síndrome de anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiência renal aguda

- Com aproximadamente 500 pacientes até a data de julho de 2020, foram identificados 3 casos do evento, resultando em uma incidência de aproximadamente 2 eventos a cada 1000 indivíduos tratados

### Eventos fatais:

2 eventos fatais por Hepatotoxicidade

1 evento fatal por trombocitopenia

# Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

## AVALIAÇÃO ECONÔMICA

- Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) vs nusinersena = R\$ 883.587/  
Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ)
- RCEI vs risdiplam = R\$ 766.549 /AVAQ

# Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

## IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- Preço proposto para incorporação = R\$ 5.722.712,79 /paciente
- Estimativa da empresa de aproximadamente 66 pacientes seriam elegíveis no primeiro ano.
- Impacto orçamentário:
  - aprox. R\$ 347 milhões no 1º ano a R\$ 493 milhões no 5º ano
  - total = R\$ 1.966.022.058 em 5 anos

# Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

## CONCLUSÕES

- Incerteza na eficácia comparativa da tecnologia em pacientes maiores de 6 meses e na efetividade de longo prazo com pacientes migrando para outras alternativas terapêuticas sem esclarecer se o motivo foi a falha no tratamento.
- Incerteza em relação à segurança (relatos recentes de duas mortes – Rússia e Cazaquistão).
- Os resultados econômicos são imprecisos devido às incertezas metodológicas e por subestimar a estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento no Brasil.

# Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

**Apreciação inicial na Conitec** – 10ª Reunião extraordinária realizada no dia 17/08/2022.

<https://www.youtube.com/watch?v=Tu4NtN7Qb3A>

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR: Desfavorável a incorporação

**CP nº 58/2022** – Início 13/09/2022 e término 03/10/2022.

- Formulário técnico-científico: 53 contribuições
- Formulário de experiência e opinião: 1.235 contribuições



DISQUE  
SAÚDE  
136



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

# Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

☰ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC

O que você procura? 🔍

---

**Consulta Pública Nº58** Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME)

---

Publicada no DOU: [12/09/2022](#)      Início: 13/09/2022      Término: 03/10/2022

---

[Dossiê da empresa](#)

---

Relatório Conitec      Contribuições recebidas

---

[Relatório Técnico](#)      [Experiência e Opinião](#)  
[Relatório para a sociedade](#)      [Técnico Científico](#)  
[Anexos](#)

---

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>

# Incorporações para AME

- Nusinersena para AME 5q tipo I – Portaria SCTIE/MS nº 24, de 24/04/2019a – publicada em 25/04/2019
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da AME 5q tipo I - Portaria Conjunta nº 15, de 22/10/2019 – publicada em 23/10/2019
- Nusinersena para AME 5q tipo II – Portaria SCTIE/MS nº 26, de 01/06/2021 – publicada em 02/06/2021
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da AME 5q tipos I e II - Portaria Conjunta nº 3, de 18/01/2022 – publicada em 31/01/2022

# Incorporações para AME

- Risdiplam para AME 5q tipo I – Portaria SCTIE/MS nº 19, de 11/03/2022 – publicada em 14/03/2022
- Risdiplam para AME 5q tipo II - Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11/03/2022– publicada em 14/03/2022
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da AME 5q tipos I e II – Apreciação final prevista para a 114ª Reunião da Conitec, a ser realizada nos dias 9 e 10/11/2022

# Monitoramento do tratamento da AME no SUS

- Monitoramento do nusinersena – dados administrativos

Sala Aberta de Situação de inteligência em Saúde (SABEIS)

Dado atualizado até o dia 07 de agosto de 2022

- Monitoramento do Onasemnogeno abeparvoveque (judicializado)

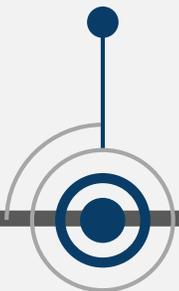
Estudo multicêntrico contratado pelo DGITS/SCTIE/MS

Coordenador: prof dr Nei

# IMPLEMENTAÇÃO DO NUSINERSENA PARA AME

## TIPO I NO SUS

Incorporado



04/2019

Data prevista para  
implementação



10/2019

PCDT



10/2019

Implementado

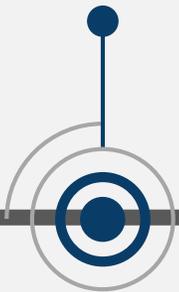


12/2019

# IMPLEMENTAÇÃO DO NUSINERSENA PARA AME

## TIPO II NO SUS

Incorporado



06/2021

Data prevista para  
implementação



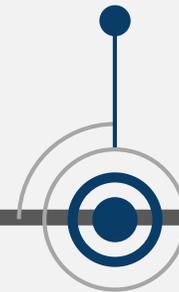
12/2021

Atualização  
do PCDT



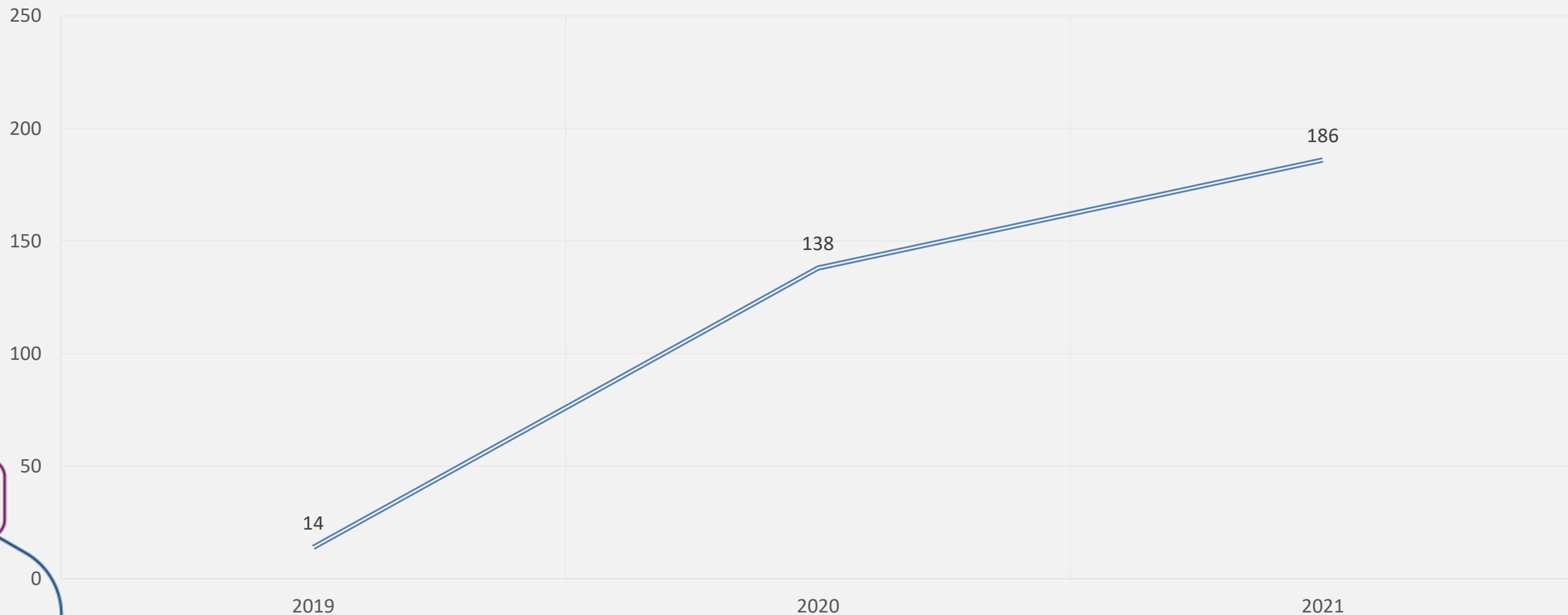
01/2022

Implementado

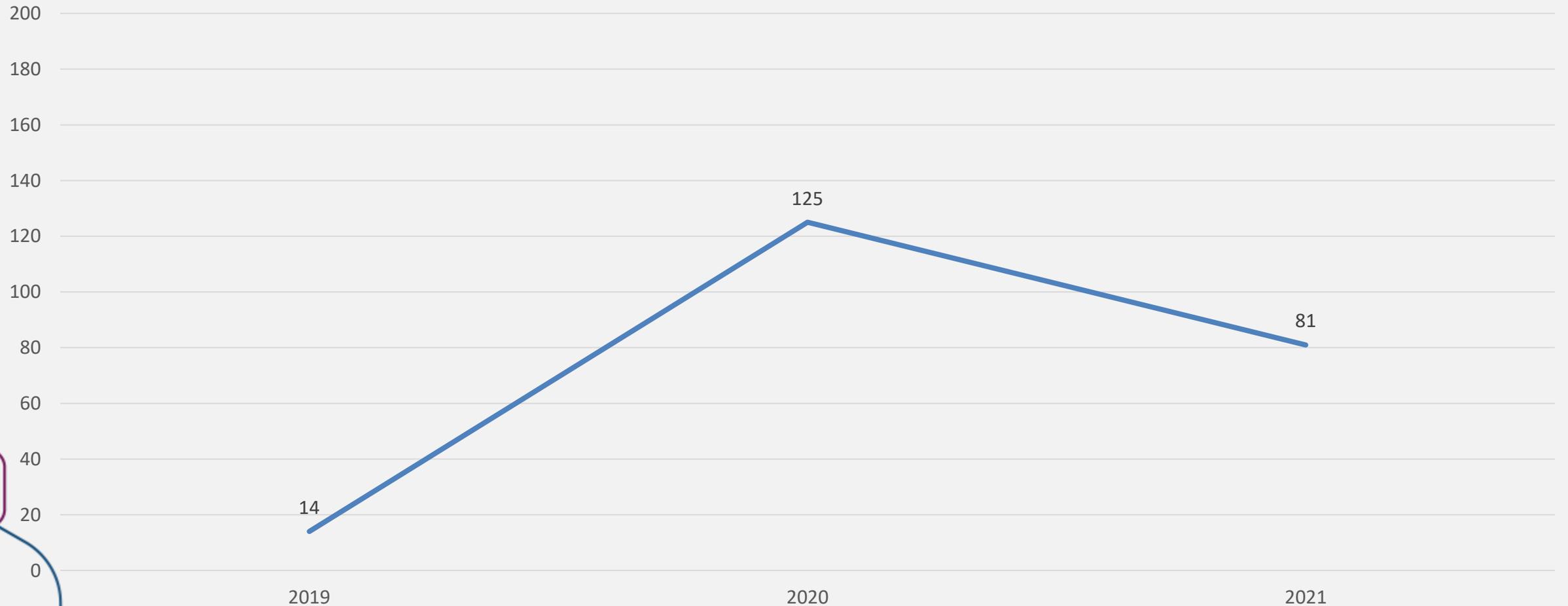


05/2022

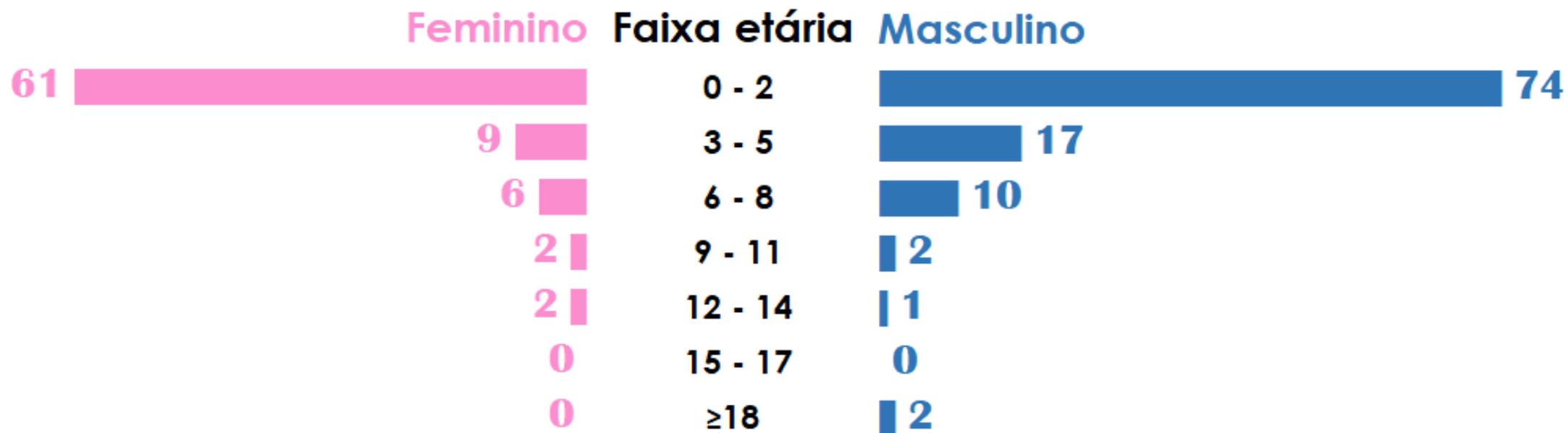
# Quantidade de usuários no SUS em uso de nusinersena para AME 5q tipo I, por ano



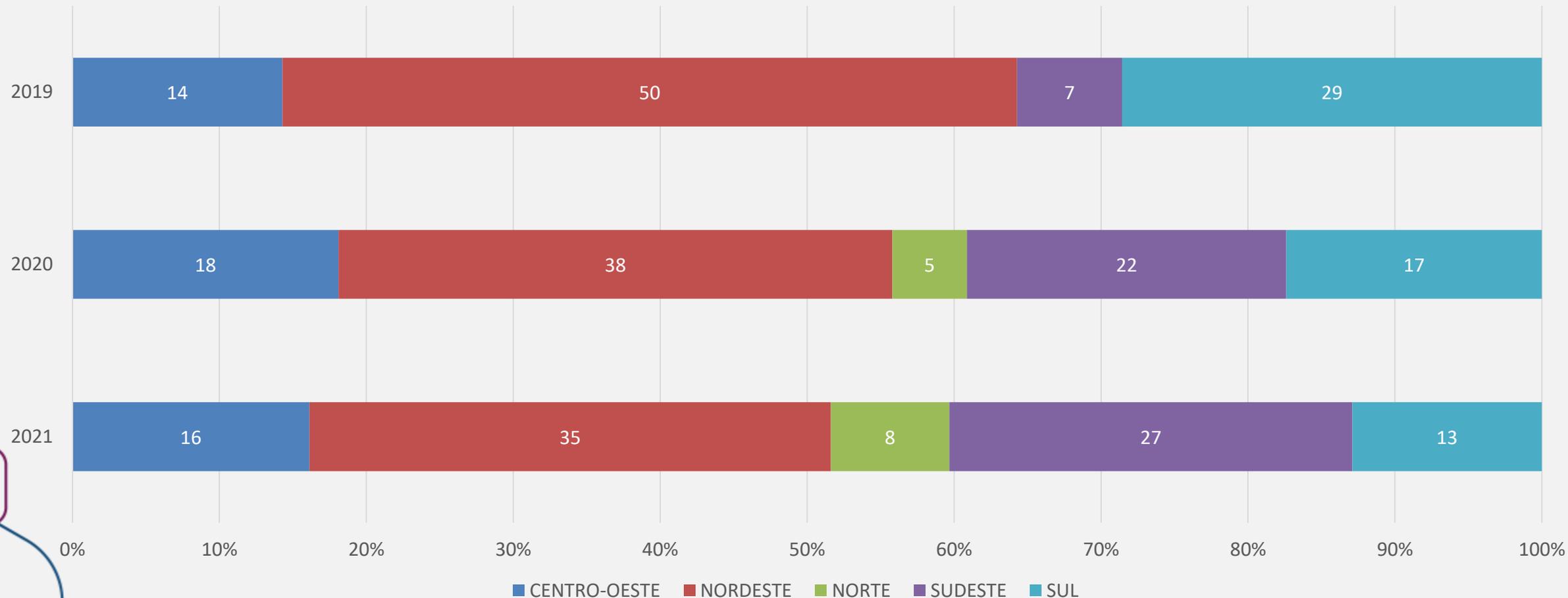
# Quantidade de **usuários novos** no SUS em uso de nusinersena para AME 5q tipo I, por ano



# Quantidade de usuários no SUS em uso de nusinersena para AME 5q tipo I, por sexo e faixa etária, em 2021



# Percentual de usuários em uso de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I por região



# Quantidade de **usuários** em uso de nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I estimada no relatório de recomendação e observado no SUS.

## Estimativa:

CENÁRIOS	2019	2020	2021	2022	2023
1	223	335	478	614	762
2	295	416	568	712	848
3	367	497	658	810	953

## Observado:

1° ano (12/2019 – 11/2020)	2° ano (12/2020 – 11/2021)
132	183

# ESTUDO OBSERVACIONAL BRASILEIRO EM CRIANÇAS COM AME 5q (SOBRE5)

TED Nº 66/2021 entre o Ministério da Saúde e a Universidade Federal da Bahia  
Processo: 25000.173236/2021-28

- Avaliar a efetividade e segurança do Zolgensma a longo prazo em crianças com diagnóstico de AME 5q tipos 1 e 2 tratadas no Brasil com acesso pela via judicial;
- Realizar avaliação econômica de custo-efetividade da terapêutica no contexto brasileiro;
- Previsão de acompanhamento de 90 crianças por até 36 meses.
- Estudo OBSERVACIONAL de COORTE AMBISPECTIVA, ABERTA
- Seguimento de até 36 meses após infusão da terapia gênica
- População-alvo do presente estudo corresponde ao conjunto de crianças que receberam (ou receberão) a infusão em dose única do onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®), por via judicial
- 18 centros, distribuídos em todas as regiões

# Proposta de acordo de acesso gerenciado para o medicamento Zolgensma®



## CONTEXTO DOS ACORDOS DE ACESSO GERENCIADO NO BRASIL

Estudo sobre a viabilidade de implementação de AAG no Brasil a partir de 2019.

As ações incluíram:

- Visitas e discussões com autoridades sanitárias e agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde de locais com acordos em andamento;
- Realização do Workshop Internacional: Acordos de Compartilhamento de Risco para Incorporação de Tecnologias em Saúde;
- Projeto piloto para a oferta do nusinersena para AME 5q tipos II e III (não cobertos mediante incorporação);
- Revisão de literatura sobre a composição de acordos de acesso gerenciado em sistemas públicos de saúde de outros países;
- Estudo de caso para a construção de uma proposta de AAG para o Zolgensma a partir de discussões com a empresa.

## ESTUDO DE CASO PARA A CONSTRUÇÃO DE UMA PROPOSTA DE ACORDO DE ACESSO GERENCIADO PARA O ZOLGENSMA



Foram realizadas cinco reuniões de discussão com a Novartis entre agosto e dezembro de 2021 para a construção de uma proposta de acordo de acesso gerenciado para o Zolgensma.

As reuniões incluíram:

- Apresentação da FIFARMA, a convite da Novartis, sobre modelos inovadores de acesso;
- Apresentação do escritório Pinheiro Neto, a convite da Novartis, sobre desafios e alternativas da nova lei de licitações para os modelos inovadores de acesso;
- Apresentação da Novartis sobre modelos de pagamento para o Zolgensma, considerando diferentes formatos e complexidades de implementação, a partir das experiências em outros países;
- Apresentação do DGITS/SCTIE sobre proposta de acordo de acesso gerenciado com base no desempenho do medicamento, mediante pagamento parcelado e postecipado;
- Devolutiva da empresa de que o avanço das discussões dependeria do preço autorizado para comercialização do medicamento.

## ACORDO DE ACESSO GERENCIADO PROPOSTO PELO DGITS/SCTIE PARA O ZOLGENSMA



Proposta baseada em revisão de literatura e construção de um modelo base para a construção de acordos de acesso gerenciado.

**Tipo de acordo:** Acordo de Acesso Gerenciado com base no desempenho do medicamento, com pagamento parcelado e postecipado.

**Objetivo do acordo:** Reduzir as incertezas associadas a eficácia e segurança do medicamento, especialmente em longo prazo e no contexto de vida real, visando ao acesso oportuno pelos pacientes e a sustentabilidade do SUS.

**População:** Pacientes com AME 5q tipo I, com diagnóstico genético confirmado, com até 6 meses de idade, sem terapia prévia específica para a doença.

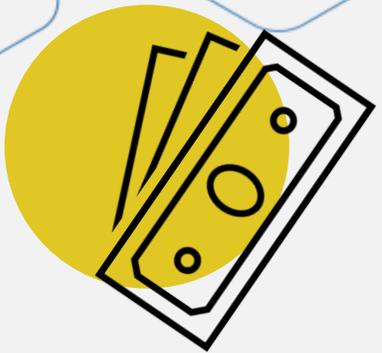


## PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS

O acordo é condicionado a avaliação e incorporação no SUS pela Conitec.

O acordo permaneceria em vigor até a publicação da reavaliação pela Conitec ou por no máximo 5 anos, com início da contagem a partir da infusão para o primeiro paciente.

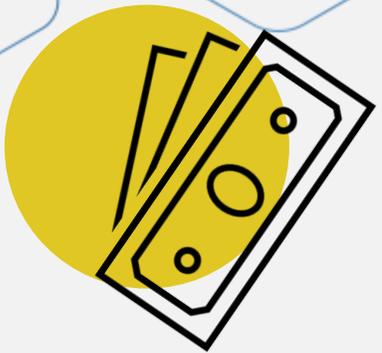
O acordo seria reavaliado pela Conitec para definição de interrupção ou continuidade, baseada nos resultados obtidos no período de vigência e pela produção científica disponível no momento da reavaliação.



## PAGAMENTO PARCELADO E POSTECIPADO

Proposta de pagamento em cinco parcelas, na proporção:

- **20%** após a **infusão**;
- **20%** na primeira avaliação, no **12º mês** após a infusão, condicionado a comprovação de: livre de evento (óbito, ventilação mecânica permanente, evento adverso grave ou falha do tratamento), com controle da cabeça (levanta a cabeça da superfície sem auxílio) e pontuação na escala CHOP-INTEND igual ou superior a avaliação anterior;
- **20%** na segunda avaliação, no **24º mês** após a infusão, condicionado a comprovação de: livre de evento (óbito, ventilação mecânica permanente ou falha do tratamento), com capacidade de sentar-se sem apoio por 30 segundos (será considerado apenas paciente que senta em linha reta com a cabeça erguida por pelo menos 30 segundos; a criança não usa braços ou mãos para equilibrar o corpo ou posição de apoio) e pontuação na escala CHOP-INTEND igual ou superior a avaliação anterior;
- **20%** após a terceira avaliação, no **36º mês** após a infusão, condicionado a comprovação de: livre de evento (óbito, ventilação mecânica permanente ou falha do tratamento) e com capacidade para permanecer em pé com suporte por 30 segundos (será considerado apenas paciente que fica em pé por 30 segundos, podendo utilizar os braços ou mãos para segurar em alguma superfície) e pontuação na escala CHOP-INTEND igual ou superior a avaliação anterior;
- **20%** após a quarta avaliação, no **48º mês** após a infusão, condicionado a comprovação de: livre de evento (óbito, ventilação mecânica permanente ou falha do tratamento), com capacidade para dar seis (6) passos de forma independente aos 48 meses após a infusão e pontuação na escala CHOP-INTEND igual ou superior a avaliação anterior.



## RESPONSABILIDADE SOBRE OS CUSTOS DE IMPLEMENTAÇÃO DO ACORDO

### EMPRESA:

- Deslocamento dos pacientes para centros especializados para infusão do medicamento;
- Honorários e custo de treinamento dos profissionais de saúde do Comitê de monitoramento;
- Deslocamento dos profissionais de saúde do Comitê de monitoramento para avaliação dos desfechos;
- Isenção do Ministério da Saúde do pagamento de parcelas subjacentes, no caso de a evolução do paciente não atingir os resultados esperados.

### MINISTÉRIO DA SAÚDE:

- Exame genético para o diagnóstico da AME;
- Infusão do medicamento em centro habilitado pelo SUS;
- Pagamento das parcelas quando os critérios condicionados forem atendidos;
- Pagamento no caso de evento externo que impossibilite a avaliação do paciente na janela de tempo esperada, ou de causas externas não relacionadas à doença ou ao tratamento, que impeçam o atingimento dos resultados esperados;
- Relatórios parciais de desempenho da tecnologia;
- Relatório de reavaliação com os dados obtidos no período subsequente à incorporação e oferta aos pacientes.



## **ACORDO DE ACESSO GERENCIADO PROPOSTO PELA EMPRESA PARA O ZOLGENSMA**

*“Parcelamento do pagamento: 50% na infusão (1ª parcela), 30% após 12 meses da infusão (2ª parcela) e 20% após 24 meses da infusão (3ª parcela).”*

*Acompanhamento dos pacientes em instituição(ões) escolhida(s) pelo Ministério da Saúde e treinada(s) pela Novartis.*

*Após a infusão serão medidos os seguintes desfechos: morte ou necessidade de ventilação invasiva permanente em decorrência da evolução da doença.*

*Na ocorrência de qualquer um dos desfechos mencionados, as parcelas de pagamento faltantes serão canceladas.”*

**OBRIGADA!**

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE