

DOCUMENTO PRINCIPAL

**Solicitação de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) de
ZOLGENSMA® (onasemnogeno abeparvoveque) para o tratamento da
Atrofia Muscular Espinhal (AME)**

Autores

Caio de Marchi Huerta - caio.huerta@novartis.com

Carla Tozato – carla.tozato@novartis.com

Nilceia Lopes da Silva – nilceia.lopes@novartis.com

Revisores

Cristina Wang – cristina.wang@novartis.com

Janaina Lana – janaina.lana@novartis.com

Nilceia Lopes da Silva – nilceia.lopes@novartis.com

São Paulo

Maio de 2022

Conteúdo

1	DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	9
1.1	VISÃO GERAL DA DOENÇA.....	9
1.2	EPIDEMIOLOGIA.....	11
1.3	ÔNUS DA DOENÇA.....	12
1.3.1	<i>Impacto na qualidade de vida dos pacientes com AME 5q</i>	12
1.3.2	<i>Ônus dos cuidadores</i>	12
1.3.3	<i>Impacto Econômico</i>	13
1.4	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA	14
1.5	MEDIÇÃO E VALIDAÇÃO DOS EFEITOS DE SAÚDE DO TRATAMENTO	17
1.5.1	<i>The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)</i>	17
1.5.2	<i>Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)</i>	19
1.5.3	<i>The Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i>	19
1.6	TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DA DOENÇA	19
1.6.1	<i>Tratamento não medicamentoso</i>	19
1.6.2	<i>Tratamento medicamentoso</i>	21
1.6.3	<i>Terapia gênica: uma nova abordagem de tratamento</i>	22
1.7	DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM AME 5Q ..	23
1.7.1	<i>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)</i>	23
1.8	NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS	24
2	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	26
2.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DO MEDICAMENTO	26
2.2	MECANISMO DE AÇÃO.....	27
2.3	FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA	28
2.4	TEMPO DE TRATAMENTO	29
2.5	NECESSIDADE DE OUTRAS TECNOLOGIAS DE DIAGNÓSTICO OU TERAPÊUTICAS	29
2.6	PREÇO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	29
2.7	INDICAÇÃO PROPOSTA PARA A INCORPORAÇÃO NO SUS.....	29
3	DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	30
4	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	31
4.1	PROGRAMA DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE	31
4.2	REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	31

4.2.1	<i>Questão de estudo</i>	32
4.2.2	<i>Crterios de elegibilidade para os estudos</i>	32
4.2.3	<i>Estratgia de busca</i>	32
4.2.4	<i>Seleção dos estudos e critrios de qualidade</i>	33
4.2.5	<i>Resultado da revisão sistemática da literatura</i>	34
4.3	DESCRIÇÃO DAS PUBLICAÇÕES SELECIONADAS	35
4.3.1	<i>Revisões sistemáticas</i>	35
4.3.2	<i>Estudos clínicos</i>	36
4.3.3	<i>Estudos observacionais</i>	78
4.3.4	<i>Estudos de comparação indireta</i>	92
4.4	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	97
4.5	EVIDÊNCIAS COMPLEMENTARES	100
4.6	DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS	115
4.6.1	<i>Eficácia de onasemnogeno abeparvoveque</i>	115
4.6.2	<i>Segurança de onasemnogeno abeparvoveque</i>	117
4.6.3	<i>Uso de outras terapias (troca ou adiçāo)</i>	119
4.6.4	<i>Comparação com nusinersena e risdiplam</i>	121
5	RECOMENDAÇÕES DAS AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	122
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	123
6.1	JUSTIFICAVA DA ANÁLISE	123
6.2	OBJETIVO	123
6.3	PERSPECTIVA	123
6.4	HORIZONTE TEMPORAL	123
6.5	TAXA DE DESCONTO	124
6.6	POPULAÇÃO	124
6.7	COMPARADORES	124
6.8	DESFECHO	124
6.9	REGIME POSOLÓGICO	124
6.10	ESTRUTURA DO MODELO	124
6.10.1	<i>Estados de saúde</i>	125
6.10.2	<i>Transições</i>	126
6.10.3	<i>Marcos motores</i>	127
6.10.4	<i>Probabilidades de transição</i>	136
6.10.5	<i>Perda de marcos motores</i>	138
6.10.6	<i>Sobrevida - Comparação onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena</i>	139
6.10.7	<i>Sobrevida - Comparação onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam</i>	143
6.10.8	<i>Eventos adversos</i>	146

6.10.9	<i>Utilidade</i>	146
6.11	PARÂMETROS DE CUSTO	149
6.11.1	<i>Custo do tratamento de onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)</i>	149
6.11.2	<i>Custo do tratamento de nusinersena</i>	150
6.11.3	<i>Custo do tratamento de risdiplam</i>	151
6.11.4	<i>Custo de tratamento por estado de saúde</i>	153
6.12	ANÁLISES DE SENSIBILIDADE	154
6.13	RESULTADOS	162
6.13.1	<i>Resultados do caso base</i>	162
6.13.2	<i>Análises de sensibilidade</i>	162
6.14	CONCLUSÃO	175
7	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	176
7.1	OBJETIVO	176
7.2	PERSPECTIVA E HORIZONTE TEMPORAL	176
7.3	POPULAÇÃO ALVO	176
7.4	ESTRUTURA DO MODELO	176
7.5	PACIENTES ELEGÍVEIS	176
7.5.1	<i>População em manutenção</i>	176
7.5.2	<i>População de pacientes novos</i>	177
7.5.3	<i>População Total</i>	178
7.6	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES ENTRE AS TERAPIAS	178
7.7	ANÁLISES DE SENSIBILIDADE	184
7.8	RESULTADOS	188
7.8.1	<i>Resultados do caso base</i>	188
7.8.2	<i>Resultados da análise de sensibilidade</i>	189
7.9	CONCLUSÃO	196
8	PARCELAMENTO DO PAGAMENTO	197
9	PROPOSTA DE COMPARTILHAMENTO DE RISCO	198
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	199

ZOLGENSMA® (onasemnogeno abeparvoveque) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Para o tratamento da **Atrofia Muscular Espinhal (AME)**

Resumo executivo

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q é uma doença neuromuscular genética, rara e progressiva, causada pela deficiência da proteína SMN (sobrevivência do neurônio motor), necessária para a sobrevivência do neurônio motor. Os neurônios motores mais afetados por essa condição são aqueles que permitem funções como caminhar, engatinhar, movimentar os braços, a cabeça e o pescoço, deglutir e respirar. A prevalência geral de AME 5q é estimada em 12 a cada 100.000 pessoas e incidências de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos.

A AME 5q existe em um espectro de quatro tipos clínicos (1 a 4) que são historicamente classificados com a idade de início dos sintomas e a conquista de marcos motores. A AME 5q tipo 1 é a forma mais comum, perfazendo aproximadamente 60% dos casos, mais grave e tem início precoce. Os pacientes apresentam início dos sintomas antes dos 6 meses de idade, com hipotonia grave e incapacidade de sentar-se sem auxílio. Sem um tratamento modificador da doença, bebês com AME 5q tipo 1 evoluem para fraqueza muscular rápida significativa e progressiva, levando à incapacidade de respirar e engolir, culminando em morte prematura. Já pacientes com AME 5q tipos 2 e 3 têm uma expectativa de vida mais longa e, por isso, a história natural da doença inclui complicações respiratórias e ortopédicas crônicas.

Atualmente o PCDT de AME 5q do Ministério da Saúde compreende o uso do medicamento nusinersena, o qual é uma terapia modificadora da doença que aumenta temporariamente a produção de proteína SMN funcional, mas não aborda a causa genética subjacente da AME 5q. Cabe mencionar que, recentemente a Conitec recomendou a incorporação do risdiplam que também é uma terapia modificadora da doença que aumenta a expressão da produção de proteína SMN funcional, mas também não aborda a causa genética subjacente da AME 5q. Ambas as terapias requerem administrações repetidas dos medicamentos através da administração intratecal (nusinersena) e oral (risdiplam). Existe, portanto, uma necessidade não atendida de uma terapia modificadora da doença que aborda a sua causa subjacente, ou seja, o defeito do gene SMN1 e que não requeira administrações repetidas.

Em agosto de 2020, o onasemnogeno abeparvoveque, uma terapia gênica baseada no sorotipo 9 do vírus adeno-associado recombinante (AAV9), foi aprovado pela ANVISA para o tratamento de AME. O onasemnogeno abeparvoveque oferece inovação por meio de seu mecanismo de ação, com uma administração intravenosa única fornecendo um gene SMN totalmente funcional. Nenhum outro tratamento fornece uma cópia funcional do gene SMN, minimizando a progressão da AME através da expressão duradoura, contínua e sustentada da proteína SMN. O onasemnogeno abeparvoveque representa uma grande mudança no tratamento da AME, pois altera o curso natural da doença e pode eliminar a necessidade de administração crônica de outros tratamentos modificadores da doença.

A Novartis apresenta nesse documento as evidências clínicas e econômicas que suportam a inclusão de onasemnogeno abeparvoveque no SUS, para pacientes com AME.

Para tanto, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de buscar por evidências científicas que respondessem se o uso de onasemnogeno abeparvoveque é eficaz e

seguro no tratamento de pacientes com AME, especialmente quando comparado com as tecnologias já disponíveis no SUS. Como resultado, foram selecionadas 19 publicações, sendo uma revisão sistemática, 7 estudos clínicos, 8 estudos observacionais e 3 estudos de comparação indireta.

Em termos de eficácia, os estudos demonstraram benefícios de onasemnogeno abeparvoveque associados à sobrevida, melhora na função motora e alcance de marcos motores em pacientes com AME. Esses benefícios parecem ser sustentados, como demonstrado no estudo de acompanhamento de longo prazo da coorte terapêutica do estudo START, no qual o tempo máximo de acompanhamento dos pacientes foi de 6,2 anos (considerando que os dados foram analisados entre 21 de setembro de 2017 e 11 de junho de 2020). Ao final do acompanhamento, todos os pacientes na coorte de dose terapêutica (n = 10) permaneciam vivos e não necessitavam de ventilação permanente. Adicionalmente, em comparação ao nusinersena, os estudos de comparação indireta mostraram que onasemnogeno abeparvoveque pode oferecer benefícios sustentados com relação à sobrevida livre de evento, sobrevida global, e alcance de marcos motores.

Com relação à segurança, os resultados de longo prazo mostraram que 62% dos pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque apresentaram eventos adversos, sendo que nenhum resultou em descontinuação do tratamento ou morte. Os eventos adversos graves mais frequentemente reportados foram insuficiência respiratória aguda, pneumonia, desidratação, desconforto respiratório e bronquiolite. Estes eventos também foram os mais comumente reportados nos estudos de fase III. Ainda, os eventos adversos de especial interesse foram as elevações das concentrações das enzimas hepáticas e diminuições transitórias na contagem de plaquetas.

Com relação aos aspectos econômicos, as análises de custo-efetividade (especificamente, custo-utilidade) e de impacto orçamentário foram conduzidas considerando o preço ofertado de R\$ 5.722.712,79 por tratamento, onerado de 12% de PIS/COFINS (por se tratar de produto classificado em Lista Negativa), isento de ICMS (de acordo com o Convênio ICMS 52/20) e já descontado o coeficiente de adequação de preços.

As razões de custo-efetividade incremental (RCEI) de onasemnogeno abeparvoveque *versus* nusinersena e de onasemnogeno abeparvoveque *versus* risdiplam, obtidas no caso base, foram de R\$ 883.587 e R\$ 766.549 por QALY ganho, respectivamente. A análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação de onasemnogeno abeparvoveque necessitaria de um investimento adicional do SUS de aproximadamente R\$ 347 milhões, no primeiro ano de incorporação.

Vale ainda ressaltar que a Novartis reconhece que a sustentabilidade do sistema de saúde é tão relevante quanto oferecer ao mercado soluções de tratamentos que sejam eficazes e seguras. Portanto, para viabilizar a incorporação de onasemnogeno abeparvoveque oferta-se a possibilidade de parcelamento do pagamento do valor do tratamento por paciente da seguinte forma: 50% na infusão (1ª parcela), 30% após 12 meses da infusão (2ª parcela) e 20% após 24 meses da infusão (3ª parcela).

Adicionalmente, como extensão do parcelamento, propõe-se um compartilhamento de risco com o seguinte desenho:

- parcelamento de pagamento conforme mencionado acima
- 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

Finalmente, importante salientar que essa proposta de compartilhamento de risco deve ser entendida como uma etapa inicial de implementação do primeiro real acordo de compartilhamento de riscos no SUS. A Novartis entende que se trata de uma proposta crível, justa e adequada ao estágio atual de desenvolvimento do sistema e que ambas as partes deverão aprender ao longo do processo, o que poderá permitir aprimoramentos e novos acordos em torno de outros indicadores e desfechos em momento mais oportuno e adequado ao sistema.

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Visão geral da doença

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q é uma doença neuromuscular genética, rara e progressiva, causada pela deficiência da proteína SMN (sobrevivência do neurônio motor), necessária para a sobrevivência do neurônio motor [Kolb & Kissel, 2011; Kolb & Kissel, 2015]. Os neurônios motores mais afetados por essa condição são aqueles que permitem funções como caminhar, engatinhar, movimentar os braços, a cabeça e o pescoço, deglutir e respirar [Finkel *et al.*, 2014; De Sanctis *et al.*, 2016; Kolb *et al.*, 2017]. Em bebês com AME 5q, o gene SMN1 (responsável pela produção da proteína SMN completa) é deletado ou mutado (95% dos bebês com AME 5q apresentam deleção em homozigose) [Brasil, 2022a].

A doença é causada por uma deleção ou mutação homozigótica do gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1), localizado na região telomérica do cromossomo 5q13, sendo que o número de cópias de um gene semelhante a ele (SMN2), localizado na região centromérica, é o principal determinante da gravidade da doença [Feldkötter *et al.*, 2002].

Essa alteração genética no gene SMN1 é responsável pela redução dos níveis da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN). O gene SMN2 não compensa completamente a ausência da expressão do SMN1, porque produz apenas parte da proteína SMN funcional [Kolb & Kissel, 2011; Kolb & Kissel, 2015].

A AME 5q existe em um espectro de quatro tipos clínicos (1 a 4) que são historicamente classificados com a idade de início dos sintomas e a conquista de marcos motores [Kolb & Kissel, 2011; Brasil, 2022a] como mencionado na Tabela 1. Reconhece-se que há sobreposição entre os "tipos" historicamente definidos de AME 5q; uma criança grave do tipo 2, por exemplo, pode ter função motora e incapacidade quase equivalentes às de uma criança do tipo 1 mais branda [NICE, 2019; Tizzano *et al.*, 2017]. Com o advento das terapias modificadoras de doença, também houve uma mudança no fenótipo da doença, a qual é atualmente categorizada como "não senta, não deambula e deambula" [Tizzano *et al.*, 2017].

Tabela 1. Classificação da atrofia muscular espinhal (AME) 5q

Subtipo de AME 5q	Proporção	Número de cópias de SMN2	Idade de início dos sintomas	Expectativa de vida (mediana de sobrevida)	Marco motor mais alto alcançado
AME tipo 1	60%	2 – 3 cópias	0-6 meses	< 2 anos	Senta com apoio
AME tipo 2	27%	3 cópias	7-18 meses	> 2 anos a 35 anos	Senta independentemente
AME tipo 3	13%	3 – 4 cópias	> 18 meses	Normal	Fica de pé e anda sem apoio
AME tipo 4	-	4 ou mais cópias	Adultos	Normal	Caminha durante a idade adulta

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de AME 5q do SUS – Brasil, 2022a.

A AME 5q tipo 1 tem início precoce, é a mais grave e mais comum, perfazendo aproximadamente 60% dos casos [Brasil, 2022a]. Os pacientes apresentam início dos sintomas antes dos 6 meses de idade, com hipotonia profunda e incapacidade de se sentar sem auxílio [Brasil, 2022a]. A maioria (73,4%) dos bebês com AME 5q tipo 1 tem 2 cópias de SMN2 e é previsto que > 97% dos bebês com 2 cópias de SMN2 desenvolvam AME 5q tipo 1 [Feldkötter *et al.*, 2002]. O número de cópias do SMN2 varia entre a população, naqueles com e sem AME 5q; um menor número de cópias está associado a doenças mais graves [Feldkötter *et al.*, 2002].

A AME 5q tipo 1 pode ser dividida em 1a, 1b e 1c. Indivíduos com AME 5q tipo 1a, também denominada AME 5q tipo 0, apresentam apenas uma cópia do gene SMN2 e nenhum marco de desenvolvimento [Brasil, 2022a]. A doença tem início pré-natal, com sintomas de hipotonia e insuficiência respiratória imediatamente após o nascimento, e o exame físico revela arreflexia, diplegia facial, defeitos do septo interatrial e contraturas articulares, e evolui para o óbito neonatal precoce [Brasil, 2022a]. A AME 5q tipo 1b geralmente apresenta duas cópias do gene SMN2, 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. Pacientes com AME 5q tipo 1c apresentam usualmente três cópias do gene, com aparecimento dos sintomas depois dos 3 meses, podendo apresentar controle cefálico e problemas respiratórios e alimentares que atingem um platô nos primeiros 2 anos [Brasil, 2022a].

Já a AME 5q tipo 2 é caracterizada pela manifestação dos sintomas entre 6 e 18 meses de idade e estima-se que representa 27% dos casos de AME 5q. A capacidade de sentar-se é geralmente alcançada por volta dos nove meses, embora esse marco possa ser atrasado. Os pacientes, em geral, não ficam de pé ou andam independentemente, mas alguns conseguem ficar de pé com a ajuda de órteses ou de uma estrutura ortostática. O exame físico demonstra fraqueza

proximal predominante, que é mais grave nos membros inferiores, e os reflexos geralmente estão ausentes. Além disso, a deglutição prejudicada e a insuficiência ventilatória são frequentes na AME 5q tipo 2, principalmente em pacientes na extremidade grave do espectro do tipo 2. Embora a expectativa de vida seja reduzida em pacientes com AME 5q tipo 2, em grande parte devido às complicações respiratórias, a maioria desses indivíduos chega à idade adulta, devido à melhora da história natural relacionada a cuidados de suporte [Brasil, 2022a]. Os tipos 3 e 4 da AME 5q afetam cerca de 13% e menos de 5% dos portadores da mutação, respectivamente [Brasil, 2022a].

A alteração bialélica do gene SMN é a situação em que a doença se expressa, sendo que o número de cópias do gene SMN2, pode variar de zero a oito, e é o principal determinante da gravidade da doença [Brasil, 2022a]. A Figura 1 apresenta a frequência do número de cópias SMN2 para cada tipo de AME 5q.

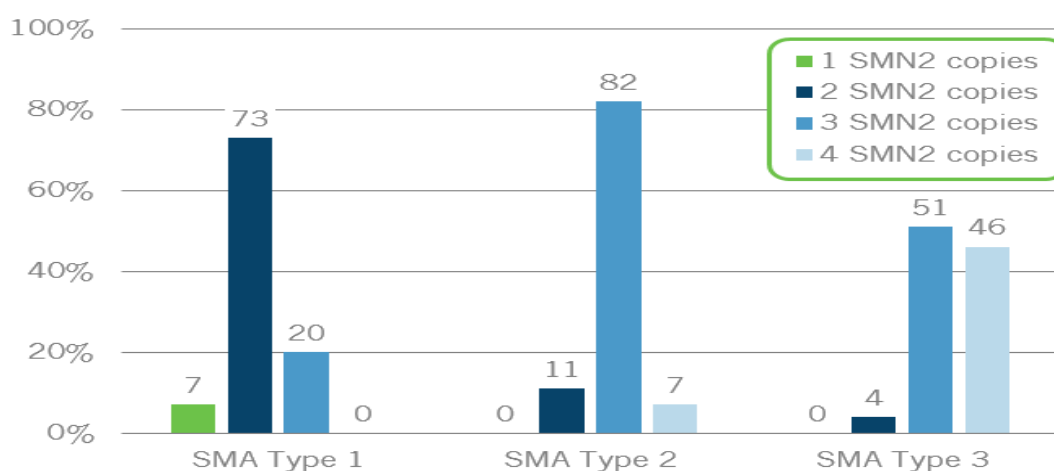


Figura 1. Frequência do número de cópias SMN2 por tipo de AME 5q

Fonte: Feldkotter et al. 2002

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos [Brasil, 2022a].

1.2 Epidemiologia

A prevalência geral de AME 5q é estimada em 12 a cada 100.000 pessoas e incidências de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos, conforme demonstrado em estudos de outros países [Arnold *et al.*, 2015; Verhaart *et al.*, 2017; Brasil, 2022a].

Em um estudo retrospectivo de dados hospitalares e ambulatoriais de pacientes com AME 5q, utilizando as bases de dados do SUS (janeiro de 2015 a setembro de 2020). Babour e colaboradores (2021) identificaram 3.775 pacientes, dos quais 55,4% eram meninos, com uma distribuição geográfica heterogênea em todo o país. A maioria dos pacientes com AME 5q estava localizada na região Sudeste (41,6%) e Nordeste (35,3%), seguido do Sul (14,5%), Centro-Oeste (6,0%) e Norte (2,6%) [Babour *et al.*, 2021]. A Tabela 2 apresenta o número de novos casos de pacientes diagnosticados com AME 5q por ano.

Tabela 2. Número de novos casos de pacientes diagnosticados com AME 5q por ano

Ano	N	%
2010	331	8,77%
2011	451	11,95%
2012	405	10,73%
2013	374	9,91%
2014	381	10,09%
2015	447	11,84%
2016	310	8,21%
2017	358	9,48%
2018	343	9,09%
2019	270	7,15%
2020*	105	2,78%
Total	3.775	100%

*2020 – ano incompleto (até setembro 2020)

Fonte: Barbour et al., 2021.

Dos 3.775 pacientes identificados na base de dados do DATASUS, 19,55% foram diagnosticados antes dois anos; 16,19% entre 2 a <6 anos; 10,52% entre 6 a 11 anos; 8,13% entre 12 a 17 anos; 5,99% entre 18 a 25 anos e 39,63% acima de 26 anos, conforme o CID-10 específico AME 5q [Babour et al., 2021].

1.3 Ônus da doença

1.3.1 Impacto na qualidade de vida dos pacientes com AME 5q

A profunda fraqueza muscular causada pela doença afeta todos os aspectos da vida de um bebê e, conseqüentemente, tem um efeito substancial na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em comparação com bebês saudáveis [Lopez-Bastida et al., 2017; Iannaccone et al., 2009]. A função respiratória dos pacientes pode diminuir muito, exigindo ventilação invasiva via traqueostomia [Finkel et al., 2014; De Sanctis et al., 2018]. Além disso, é necessário suporte nutricional, seja por sonda nasogástrica ou nasojejunal [Mercuri et al., 2018; Finkel et al., 2018]. Embora esse suporte médico ajude a manter os bebês vivos, os procedimentos geralmente são traumáticos e invasivos.

1.3.2 Ônus dos cuidadores

Cuidadores de bebês com AME 5q, principalmente do tipo 1, sofrem um ônus emocional substancial. O diagnóstico de AME 5q tipo 1 elimina as expectativas dos cuidadores em relação ao filho ter uma vida "normal". Após a preocupação e o estresse inicial sobre os sintomas de seu filho, seu ônus é ainda mais complexo ao saber que a criança tem uma doença sem cura. Eles também precisam tomar decisões difíceis relacionadas à qualidade de vida ao estender a vida de seus filhos por meio de intervenções [Qian et al., 2015; NICE, 2018].

Temas comuns relatados na literatura ao ônus do cuidador incluem confrontar a morte prematura; fazer escolhas difíceis de tratamento (isto é, se deve seguir um regime de tratamento

invasivo para uma criança com deterioração da função respiratória); sentir tristeza, medo e desamparo com a perda de habilidades funcionais dos filhos; aceitação das expectativas perdidas; perda de sono (ou seja, despertar várias vezes para ajudar a criança); estresse de cuidar de uma criança com dificuldades físicas substanciais, exigindo altos níveis de cuidados físicos e supervisão constante; lidar com a incerteza na trajetória de declínio no status funcional ou na expectativa de vida; isolamento devido às limitações na capacidade de socializar e participar de atividades fora de casa; pressão sobre as finanças da família devido à perda de renda ou mudanças nos objetivos de carreira ou emprego relacionados ao tempo gasto cuidando das necessidades extras da criança e participando do tratamento [Qian *et al.*, 2015; Klug *et al.*, 2016]. É importante dizer que esse ônus pode ser estendido a múltiplos familiares e amigos [Qian *et al.*, 2015; NICE, 2018; NICE, 2019].

Mais da metade dos cuidadores consequentemente relatam sentir que suas vidas são "difíceis" e que muitas vezes se sentem "amarrados" [Bach *et al.*, 2003]. Geralmente, famílias e cuidadores de bebês com AME 5q apresentam menor qualidade de vida e níveis mais altos de estresse em comparação com famílias e cuidadores de bebês sem a doença [Lopez-Bastida *et al.*, 2017; Qian *et al.*, 2015;]. O ônus emocional dos cuidadores continua com o luto à medida que os pacientes declinam com a doença [Higgs *et al.*, 2016].

1.3.3 Impacto Econômico

Além do impacto humanístico, a AME 5q representa um ônus econômico significativo para o paciente e a sociedade. Um estudo retrospectivo conduzido por Barbour e colaboradores (2021) avaliou a utilização dos recursos em saúde em pacientes com AME 5q, na perspectiva do sistema de saúde público brasileiro [Barbour *et al.*, 2021]. Este estudo analisou dados de pacientes ambulatoriais e internados com AME 5q, extraídos da base de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) de janeiro de 2015 a setembro de 2020 [Barbour *et al.*, 2021].

No total, 3.775 pacientes com AME 5q preencheram os critérios de elegibilidade. Procedimentos de fisioterapia passaram de 11,34 (2,49 – 24,40) por paciente por ano no grupo 0 – 6 meses para 3,30 (0,84 – 11,76) por paciente por ano no grupo > 36 meses. A mediada de procedimentos de órteses foi de 1,64 (0,66 – 3,41) por paciente por ano no grupo 0 – 6 meses para 0,63 (0,34 – 1,33) por paciente por ano no grupo > 36 meses. Exames foram realizados principalmente por pacientes mais jovens (0 – 6 meses e > 6 – 18 meses). Cuidados ventilatórios e fisioterapia, seguida do procedimento fonoaudiológico, foram os procedimentos mais comuns observados no estudo para todas as faixas etárias. A porcentagem de pacientes que realizaram procedimentos ventilatórios parece aumentar ao longo da idade, já a fonoterapia e o uso de nusinersena parecem reduzir à medida que o paciente envelhece [Barbour *et al.*, 2021].

O estudo sugere que pacientes com AME 5q demandam um grande uso da saúde pública. Embora todas as idades têm demonstrado um importante uso de recursos, os pacientes com AME 5q de início precoce requerem ainda mais recursos, especialmente com assistência funcional, como fisioterapia, órtese e realização de exames [Barbour *et al.*, 2021].

O impacto econômico do tratamento da AME 5q também pode ser demonstrado no estudo brasileiro conduzido por Etges e colaboradores (2021). O estudo estimou o custo individual de uma coorte brasileira com 43 pacientes com AME 5q, em acompanhamento em 2019 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, empregando a técnica de microcusteio, considerando custos diretos e indiretos ao longo de um ano [Etges *et al.*, 2021]. Conforme resultado do estudo, o custo do manejo de pacientes com AME 5q demonstra valores expressivos tanto na perspectiva do sistema de saúde quanto na das famílias dos pacientes. Foi possível observar um maior custo com pacientes nas faixas etárias de 0-2 anos e com AME 5q tipo 1 ou 2 e, também, um gasto importante com cuidados domiciliares, principalmente relacionados com a perda de produtividade de algum membro da família [Etges *et al.*, 2021].

1.4 Diagnóstico da doença

O diagnóstico de AME 5q tipo 1 é motivado por uma grave fraqueza muscular, a menos que existam casos anteriores da doença na família (situação em que os recém-nascidos podem ser submetidos a exames genéticos) [Kolb & Kissel, 2011].

Atualmente, o diagnóstico de AME 5q faz parte do programa nacional de triagem neonatal do Brasil, o qual foi ampliado a partir da publicação da Lei nº 14.154 de 26 de maio de 2021, que altera a Lei 8.069, de 13 de julho de 1990. Nesta alteração, novas doenças foram incluídas no “teste do pezinho”, o qual será ampliado em quatro etapas até 2024. Ao atual grupo de doenças triadas (fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita, deficiência de biotinidase e toxoplasmose congênita), serão acrescentadas na primeira etapa as galactosemias, aminoacidopatias, distúrbios do ciclo da ureia e distúrbios da betaoxidação dos ácidos graxos. Nas etapas seguintes, serão incluídas as doenças lisossômicas (segunda etapa), imunodeficiências primárias (terceira etapa) e, por fim, atrofia muscular espinal (quarta etapa), com cumprimento previsto até 2025, conforme a Lei 14.154 de 26 de maio de 2021.

Os estados e municípios têm autonomia para antecipar a implementação das novas etapas propostas, bem como sua ordem [Brasil, 2016]. Atualmente, o Distrito Federal é a única unidade da federação que oferece o teste do pezinho ampliado. Inicialmente, a unidade federativa ampliou para dez doenças triadas, com a promulgação da Lei Distrital nº 4.190, de 6 de agosto de 2008. Atualmente, são mais de 30 doenças no total (Lei nº 6.382, de 24 de setembro de 2019). Outros estados também já estão realizando testes para a implantação do teste do pezinho ampliado, como São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Goiás, Paraíba e Rio Grande do Sul [INAME, 2021].

Em geral, o diagnóstico de AME 5q tipo 1 é tipicamente feito por um neurologista pediátrico e confirmado pelo exame molecular quantitativo de SMN1/SMN2, com a ausência de ambas as cópias funcionais de SMN1, confirmando assim o diagnóstico de AME 5q [Mercuri *et al.*, 2018]. Outros exames genéticos moleculares podem ser realizados para determinar o número de cópias do SMN2 [Prior *et al.*, 2016].

A Tabela 3 mostra as diretrizes para o uso de exames genéticos conforme o *American College of Medical Genetics (ACMG)* [Prior *et al.*, 2011].

Tabela 3. Diretrizes da ACMG para exames de AME 5q

Exames diagnósticos
• O exame por deleção do gene SMN1 ou análise de número de cópias é indicado para indivíduos com suspeita de diagnóstico de AME 5q, apresentando sintomas de fraqueza muscular proximal, fasciculações, disfagia, disartria e ausência de reflexos tendinosos profundos. • Mutações mais sutis (por exemplo, mutações <i>nonsense</i>, mutações <i>missense</i>, mutações <i>splice site</i>, inserções e pequenas deleções) no gene SMN1 serão detectadas através do sequenciamento para identificação de mutações em pacientes que são negativos para o exame diagnóstico de deleção.
Exame de Portador da AME 5q
• O exame de portador para AME 5q deve ser oferecido a indivíduos assintomáticos com história familiar confirmada ou suspeita de AME 5q. Dada a frequência de 1/40 – 1/60 da AME 5q, recomenda-se a triagem de portadores da população.
Exame pré-natal
• As indicações para o diagnóstico pré-natal da AME 5q incluem uma chance de 25% do feto ser positivo (quando ambos os pais portadores são identificados como resultado da história familiar ou após a identificação do portador pelo rastreamento da população) ou a presença de achados anormais, como movimentos fetais diminuídos e contraturas no útero ou translucência nuchal aumentada no ultrassom fetal. • O exame pré-natal para AME 5q é realizado por determinação direta da deleção homozigótica do exon 7. Um pré-requisito é a identificação anterior da deleção homozigótica no caso índice ou no status positivo de portador nos pais.
Relatório de resultados
• O aconselhamento genético é indicado para todos os resultados positivos e exames de portadores estão disponíveis para outros membros da família em risco. • O relatório deve indicar claramente que a relação entre o número de cópias do SMN2 e a gravidade da doença não é absoluta, se estiver relatando os níveis de SMN2. • A questão de resultados falso-negativos deve ser incluída em todos os relatórios negativos de portadores.

Fonte: Prior *et al.*, 2011

Além das diretrizes citadas anteriormente, em janeiro de 2022, foi publicada a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para AME 5q, definindo a rotina diagnóstica brasileira no sistema público de saúde (SUS) determinando a seguinte conduta diagnóstica:

- **Pacientes sintomáticos:**

AME 5q tipo 1:

A suspeita clínica inclui crianças com início de sintomas até seis meses de idade, com hipotonia e fraqueza muscular [Brasil, 2022a]. A fraqueza é progressiva, geralmente simétrica e mais proximal que distal, com predomínio nos membros inferiores, sensibilidade preservada e reflexos tendinosos ausentes ou diminuídos, com fasciculações presentes (preservação da mímica facial e interação com o examinador, isto é, acompanhamento com olhar e sorrir) [Brasil, 2022a]. Clinicamente, nota-se também fraqueza dos músculos intercostais, tórax em forma de sino e padrão respiratório paradoxal. A gravidade da fraqueza geralmente se correlaciona com a idade de início das manifestações clínicas e, portanto, quanto mais precoce o início dos sinais e sintomas, mais rápido deve ser o diagnóstico [Brasil, 2022a].

Para melhor caracterizar a jornada destes pacientes, a Cure SMA iniciou, em 2017, pesquisas anuais com seus membros para coletar informações demográficas e de doença, cuidados de saúde e ônus dos pacientes cuidadores de indivíduos vivos ou falecidos com AME 5q e/ou adultos afetados [Belter *et al.*, 2021]. A pesquisa de 2018 evidenciou que a idade média ao diagnóstico foi de 5,2 meses para AME 5q tipo I e a idade média relatada ao óbito para este subgrupo foi de 27,8 meses [Belter *et al.*, 2021].

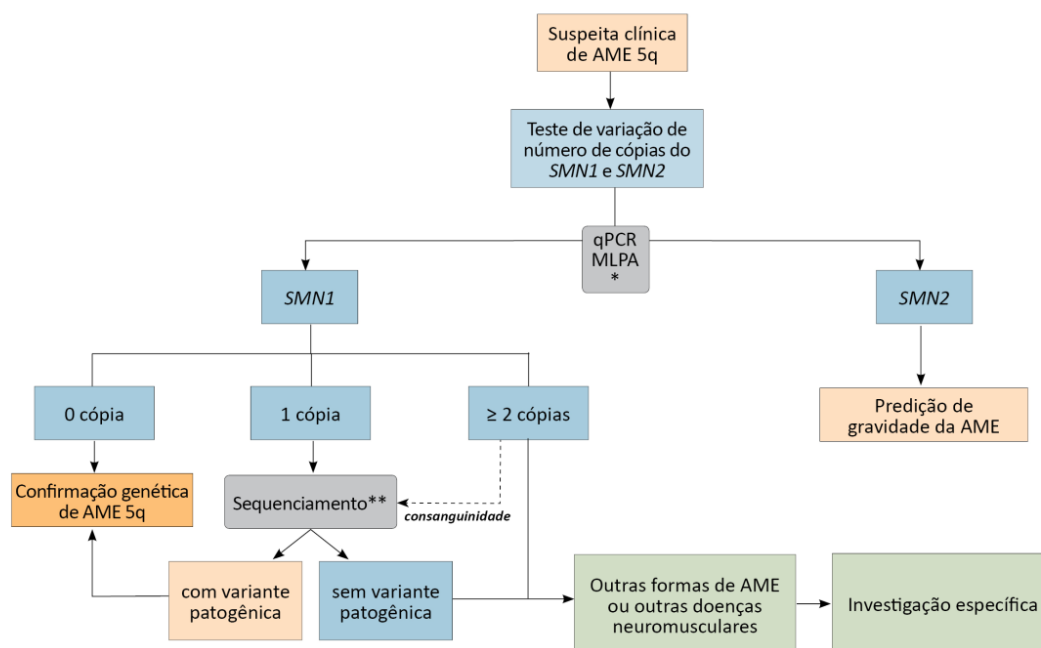
Já no estudo de registro de longo-prazo RESTORE, o qual acompanha pacientes com AME 5q recebendo todas as terapias atualmente disponíveis, a idade média das crianças em seu momento de diagnóstico foi de 13,3 meses e a idade média em que os pacientes receberam seu primeiro tratamento foi de 14 meses, o que também ilustra o atraso no diagnóstico da AME 5q no mundo [Servais *et al.*, 2021b].

AME 5q tipo 2:

O início dos sintomas ocorre até os 18 meses de vida e é marcado pelo atraso no desenvolvimento motor das crianças portadoras. De forma geral, além do atraso motor, pode-se observar ganho de peso insuficiente, em decorrência da dificuldade de engolir; fraqueza dos músculos intercostais, respiração diafragmática, dificuldade para tossir (tosse fraca), presença de tremores finos nas mãos, contraturas nas extremidades inferiores e desenvolvimento de escoliose [Brasil, 2022a; Mercuri *et al.*, 2018].

- **Pacientes pré-sintomáticos:** a suspeita clínica é ocasionada por histórico familiar, entre pais que já tiveram filhos diagnosticados com AME 5q, recomendando-se a realização de teste genético para fechar o diagnóstico logo após o nascimento do segundo filho [Brasil, 2022a].

A Figura 2 apresenta o algoritmo para a conduta diagnóstica da AME 5q, conforme determinado pelo Ministério da Saúde [Brasil, 2022a].



*MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; qPCR, PCR quantitativo; **Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon.

Figura 2. Fluxograma de diagnóstico da AME 5q, de acordo com o PCDT

Fonte: Brasil, 2022a.

1.5 Medição e validação dos efeitos de saúde do tratamento

Diferentes escalas de função motora foram desenvolvidas ou adaptadas para serem utilizadas na avaliação de pacientes com AME 5q, seja no monitoramento de pacientes ou na avaliação dos desfechos de ensaios clínicos. Existem três escalas que são amplamente usadas para AME 5q e são apresentadas abaixo.

1.5.1 *The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)*

A escala CHOP-INTEND foi publicada em 2010 e foi desenvolvida especificamente para avaliar a função motora de pacientes com AME 5q (principalmente tipo 1), sendo aplicada por um avaliador clínico qualificado [Glanzman *et al.*, 2010; Glanzman *et al.*, 2011]. Essa escala avalia 16 itens selecionados com escores que variam do grau 0 (sem resposta) ao grau 4 (resposta completa) com um máximo de 64 pontos na escala (com pontuação mais alta indicando um melhor status funcional) examina vários aspectos da função motora, incluindo controle da cabeça, reações de endireitamento e movimentos do tronco nas posições sentada, supina e propensa. Também são medidos movimentos antigravitacionais no rolamento assistido, suspensão ventral e ficar em pé com suporte (*supported standing*) [Glanzman *et al.*, 2010].

A escala CHOP-INTEND é considerada uma medida de teste motor confiável, facilmente administrada e bem tolerada para AME 5q tipo 1 e para bebês fracos com doença neuromuscular podendo fornecer uma medida útil da função motora nessa população, tanto para monitoramento clínico quanto para ensaios clínicos [Glanzman *et al.*, 2010]. A Tabela 4 apresenta um resumo da escala CHOP-INTEND.

Tabela 4. Resumo da escala CHOP-INTEND

Item	Score 0 (mínimo)	Score 4 (máximo)
Movimento espontâneo de membros superiores (braços)	Sem movimento dos membros	Consegue retirar o cotovelo da superfície. Movimento anti-gravidade do ombro
Movimento espontâneo de membros inferiores (pernas)	Sem movimento dos membros	Consegue retirar os pés e joelhos fora da superfície (movimento anti-gravidade de quadril)
“Pega” da mão	Sem tentativa de manter a “pega” e o seu dedo ou objeto escorrega	Mantém mão fechada/firme com ombros fora da superfície
Movimentação da cabeça	Cabeça cai para o lado. sem tentativa de segurar na linha média	Consegue girar totalmente a cabeça da posição lateral para de volta para a linha média
Adutores de quadril	Sem tentativa de segurar joelhos fora da superfície	Mantém joelhos fora da superfície por mais de 5 segundos ou levanta os pés da superfície
Rolamento provocado pelas pernas	Pelvis levantada passivamente da superfície de suporte	Quando a tração é aplicada no fim da manobra, criança rola para prono, alinhando a cabeça na lateral
Rolamento provocado pelos braços	Cabeça vira para o lado, corpo permanece passivo ou o ombro levanta passivamente, sem participação ativa	Rola para prono e endireita a cabeça lateralmente (a criança levanta a cabeça lateralmente da superfície de suporte para completar o rolamento)
Flexão do ombro e cotovelo e abdução horizontal	Sem tentativa (o braço permanece no tronco do bebê)	Tira o braço da superfície com movimento do braço contra a gravidade (criança demonstra abdução horizontal antigravidade)
Flexão de cotovelo e ombro	Não consegue levantar o braço	Consegue alcançar o brinquedo
Extensão de joelho	Nenhuma extensão visível de joelho	Estende joelho mais que 45°
Flexão de quadril e dorsiflexão de pés	Nenhum movimento ativo de quadril, joelho ou tornozelo	Flexão de quadril ou joelho maior que 30°
Controle de cabeça	Sem resposta, cabeça pendurada	Atinge a posição ereta da cabeça pelo menos uma vez a partir da flexão e move a cabeça livremente com controle
Flexão de cotovelo	Nenhuma contração visível	Flexiona o cotovelo
Flexão de pescoço	Sem contração muscular	Levanta a cabeça da superfície

Extensão de cabeça e pescoço (reflexo de Landau)	Nenhuma extensão ativa da cabeça é observada.	Consegue estender a cabeça até o plano horizontal ou acima
Curvatura da coluna vertebral (reflexo de Galant)	Nenhuma resposta observada	Torce a pelve em direção ao estímulo fora do eixo

Fonte: Adaptado de INAME (Avaliação CHOP INTEND). Esta é uma tradução livre da Escala Chop Intend disponibilizada pelo INAME para a Comunidade AME no Brasil. Não é validada nem substitui a versão original, em inglês, disponível em <http://columbiasma.org/docs/cme-2010/CHOP-INTEND-for-SMAType-I-Manual-of-Procedures.pdf>

O Ministério da Saúde do Brasil incluiu os resultados da CHOP-INTEND como parte do questionário para avaliação clínica de pacientes com AME 5q tipo 1 usando nusinersena no atual protocolo de tratamento de AME 5q tipo 1 [Brasil, 2022a]. O benefício clínico esperado, de acordo com o protocolo brasileiro, na estabilização da função motora foi definido como manutenção do escore na escala CHOP INTEND em relação à linha de base (antes do início do uso do nusinersena) durante todo o período de tratamento [Brasil, 2022a].

1.5.2 *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)*

A HINE é uma ferramenta de avaliação da função motora projetada para ser um método simples para avaliar habilidades motoras em bebês com AME 5q de 2 a 24 meses de idade [De Sanctis *et al.*, 2016]. A Seção 2 desta escala (a parte dos marcos motores da HINE) inclui 8 itens: alcance voluntário, capacidade de chutar, controle da cabeça, rolamento, sentar-se, engatinhar, ficar em pé e andar [De Sanctis *et al.*, 2016].

Para cada função, níveis aumentados de habilidade são representados da esquerda para a direita. Cada transição para um nível sucessivo de habilidade de uma avaliação anterior recebe 1 ponto. A pontuação total do HINE é a soma dos pontos de cada item e pode variar de 0 a 26 [De Sanctis *et al.*, 2016].

1.5.3 *The Bayley Scales of Infant and Toddler Development*

A *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, Terceira Edição (Bayley-III) é uma escala administrada individualmente, que avalia cinco domínios principais de desenvolvimento em crianças entre 1 a 42 meses de idade: cognição, linguagem (comunicação receptiva e expressiva), motor (bruto e fino), comportamento socioemocional e adaptativo [Madaschi *et al.*, 2016]. Os três primeiros são avaliados através da observação direta da criança em situações de teste, enquanto os dois últimos são avaliados através de questionários a serem preenchidos pelo cuidador principal [Madaschi *et al.*, 2016].

1.6 Tratamento e acompanhamento da doença

1.6.1 Tratamento não medicamentoso

O tratamento não medicamentoso desses pacientes abrange, essencialmente, os cuidados respiratórios, nutricionais e ortopédicos.

Cuidados respiratórios

O tratamento respiratório crônico para pacientes com AME 5q inclui métodos para auxiliar a liberação das vias aéreas, a mobilização de secreções e o suporte respiratório, tal como fisioterapia torácica manual combinada com insuflação-exsuflação mecânica e suporte ventilatório não invasivo [Finkel *et al.*, 2018; CureSMA, 2019]. Entre os pacientes com tosse ineficaz, a sucção oral com bomba de sucção mecânica e cateter é fundamental para a liberação das vias aéreas [Finkel *et al.*, 2018]. Além disso, as técnicas de mobilização de secreções incluem fisioterapia respiratória e drenagem postural.

Em pacientes que não são capazes de se sentar, os métodos de cuidados respiratórios listados acima devem ser proativamente iniciados [Finkel *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2007; Finkel *et al.*, 2017a]. A opção de ventilação não invasiva deve ser usada em todos os pacientes sintomáticos e de maneira proativa em pacientes que não são capazes de se sentar antes do aparecimento de sinais de insuficiência respiratória. A ocorrência da troca gasosa correta reduz o esforço que o paciente realiza para respirar [Finkel *et al.*, 2018].

A traqueostomia também é uma opção, mas apenas para pacientes selecionados nos quais o suporte ventilatório não invasivo é insuficiente ou falha [Finkel *et al.*, 2018]. Devido à natureza invasiva do tratamento utilizando ventilação e tubo de gastrostomia, é provável que o ônus supere o benefício de prolongar a sobrevida global em apenas alguns meses. Com base na discussão com famílias de pacientes, a decisão de iniciar esse tratamento deve ser focada no estado clínico individual, prognóstico e qualidade de vida [Finkel *et al.*, 2018].

Completando esta lista de cuidados, o suporte nutricional pode exigir a colocação de um tubo de gastrostomia e a administração de suplementos, se necessário, bem como o monitoramento de gráficos de crescimento [Finkel *et al.*, 2018].

Suporte gastrointestinal e nutricional

Os principais objetivos dos cuidados de suporte gastrointestinal e nutricional são reduzir o risco de aspiração durante a deglutição, otimizar a eficiência da alimentação, manter ingestão calórica adequada e seguir as curvas de crescimento estabelecidas [Mercuri *et al.*, 2018].

O cuidado gastrointestinal e nutricional para a AME 5q também pode incluir tratamento do refluxo gastroesofágico e retardo no esvaziamento gástrico, além de alimentação suplementar proativa. Nesse caso, a alimentação por sonda enteral é recomendada se houver preocupação com ingestão calórica insuficiente ou risco de aspiração. A colocação de uma sonda nasogástrica ou nasojejunal é recomendada apenas a curto prazo até que uma sonda de gastrostomia possa ser colocada [Wang *et al.*, 2007; Mercuri *et al.*, 2018].

Cuidados ortopédicos e reabilitação

O nível funcional do paciente pode afetar a conquista de resultados na reabilitação ortopédica:

- **Pacientes não capazes de se sentar:** os principais objetivos são a otimização da função, a minimização da deterioração e a otimização da tolerância a várias posições. Componentes importantes da reabilitação para esses pacientes são gerenciamento de postura, sentar-se, contraturas e controle da dor, terapia para atividades da vida diária (inclui brincadeiras para crianças pequenas), equipamentos de apoio, mobilidade de cadeira de rodas, órteses de coluna e membros e terapias de desenvolvimento [Mercuri *et al.*, 2018];
- **Pacientes capazes de se sentar:** Os principais aspectos do atendimento ortopédico incluem mobilidade da cadeira de rodas, gerenciamento de contraturas, terapia física e ocupacional, seguidos em importância por ortótica da coluna e dos membros e cirurgia da coluna [Mercuri *et al.*, 2018];
- **Pacientes que podem andar:** a ênfase está na fisioterapia e terapia ocupacional. [Mercuri *et al.*, 2018].

Em pacientes com AME 5q em atendimento ortopédico e reabilitação, outros aspectos tais como cirurgia da escoliose e tratamento da dor são importantes [Wang *et al.*, 2007; Mercuri *et al.*, 2018].

1.6.2 Tratamento medicamentoso

Os estudos têm apresentado como alvo terapêutico principal as modificações genéticas. A possibilidade de alterar o código genético abriu portas para o desenvolvimento de medicamentos que modificam ou modulam a decodificação e transcrição do DNA [Brasil, 2022a].

Atualmente existem três alternativas terapêuticas, aprovadas pela ANVISA, para o tratamento da AME 5q: nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque (objeto desta solicitação, que será descrito posteriormente no item 2).

Nusinersena

O primeiro medicamento aprovado para o tratamento da AME5q foi o nusinersena [Schorling *et al.*, 2020]. Nusinersena (Spinraza®) é um oligonucleotídeo anti-sentido que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de SMN2, transcrito a partir do ácido desoxirribonucleico (DNA) do gene SMN2 [Brasil, 2022a]. O oligonucleotídeo nusinersena atua ligando-se, de maneira anti-sentido ao RNAm de SMN2, em um sítio de silenciamento e remoção de intrônico presente no intron 7. Portanto, por ligação perfeita à região intrônica 7, o nusinersena impede que os fatores de silenciamento/remoção intrônico processem e removam o exon 7 do RNAm de SMN2 [Brasil, 2022a]. A retenção do exon 7 no RNAm de SMN2 permite a leitura e tradução correta dessa molécula, levando à produção da proteína funcional relacionada com a sobrevivência do neurônio motor, a proteína SMN [Brasil, 2022a]. O medicamento deve ser administrado por profissional médico habilitado para realizar o procedimento de administração intratecal por punção lombar [Brasil, 2022a].

O tratamento com nusinersena consiste em uma fase inicial, em que as três primeiras doses de 12 mg são administradas por via intratecal a cada 14 dias (nos dias 0, 14 e 28); uma quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira. Já na segunda fase, chamada de manutenção, a dose de 12 mg é administrada por via intratecal a cada quatro meses [Brasil, 2022a].

Nusinersena (Spinraza®) está aprovado no Brasil pela ANVISA desde 2017, e é uma opção terapêutica para pacientes com AME 5q, incorporada no SUS, desde abril de 2019 [Brasil, 2019a], para uso em todos os pacientes com AME 5q tipo 1 e, desde junho de 2021, para AME 5q tipo 2 [Brasil, 2021a].

Risdiplam

Outra opção de tratamento, o risdiplam (Evrysdi®) é um modificador do *splicing* (maturação) do pré-mRNA de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) desenvolvido para tratar a AME 5q causada por mutações no gene SMN1 presente no cromossomo 5q que levam à deficiência na síntese da proteína SMN. Ao corrigir o *splicing* de SMN2 para deslocar o equilíbrio da exclusão do éxon 7 para a inclusão desse éxon no mRNA transcrito, promove um aumento na produção da proteína SMN em sua forma funcional e estável [CONITEC, 2022].

Considera-se o primeiro tratamento específico para AME 5q a ser administrado por via oral uma vez ao dia, em uma dose diária determinada pela idade e peso corporal. Após absorvido, o fármaco ultrapassa a barreira hematoencefálica e aumenta os níveis da proteína SMN funcional [CONITEC, 2022].

O risdiplam (Evrysdi®), foi aprovado no Brasil pela Anvisa em 2020, e é uma outra opção terapêutica, recomendada recentemente (maio/2022) para incorporação no SUS para o tratamento de pacientes com AME 5q tipo 1 e 2 [Brasil, 2022b; Brasil, 2022c].

1.6.3 Terapia gênica: uma nova abordagem de tratamento

A terapia gênica baseia-se na entrega de um gene exógeno em células ou tecidos com objetivo terapêutico; esse novo gene pode ser chamado de transgene. A terapia gênica compreende diferentes estratégias como, por exemplo, fornecer um gene para substituir um gene defeituoso, edição gênica ou inativação gênica [Lee *et al.*, 2017].

Essa nova tecnologia é uma maneira interessante de fornecer um gene que funcione normalmente a um indivíduo que herdou variante disfuncional. Em muitos casos, o nível de expressão não precisa ser totalmente restaurado ao normal; em outros, a expressão de nível muito baixo é suficiente para melhorar significativamente uma doença [Lee *et al.*, 2017].

Fundamentalmente diferente da maioria das outras abordagens terapêuticas, a terapia gênica visa tratar a causa raiz de uma doença [Lee *et al.*, 2017]. A Tabela 5 mostra as principais diferenças entre a terapia convencional e terapia gênica.

Tabela 5. Terapia convencional *versus* terapia gênica

Terapia convencional	Terapia Gênica*
Usa pequenas moléculas, peptídeos, proteínas O tratamento contém uma molécula pequena (a maioria dos medicamentos) ou grande (biológicos) que imita ou interrompe processos associados com a condição ou doença	Usa DNA Reprograma o organismo para combater diretamente a doença
Tratamento de uso crônico Muitos tratamentos convencionais devem ser administrados por pílula, injeção ou infusão de forma contínua, e normalmente o efeito do tratamento passa quando a medicação é interrompida	Tratamento de dose única O efeito do tratamento ocorre após uma única administração por tratar a causa raiz da doença

*Fonte: High et al.2019.

Em agosto de 2020, o onasemnogeno abeparvoveque, uma terapia gênica baseada no sorotipo 9 do vírus adeno-associado recombinante (AAV9), foi aprovado pela ANVISA para o tratamento de AME 5q. O onasemnogeno abeparvoveque (tecnologia demandada nesta submissão) representa uma grande mudança no tratamento da AME 5q, pois altera o curso natural da doença e pode eliminar a necessidade de administração crônica de outros tratamentos modificadores da doença.

1.7 Diretrizes clínicas para o tratamento de pacientes com AME 5q

1.7.1 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de atrofia muscular espinhal 5q tipos 1 e 2, no SUS, foi atualizado recentemente, conforme a Portaria Conjunta nº 3, de 18 de janeiro de 2022 [Brasil, 2022a].

Por se tratar de uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, os cuidados de suporte e tratamentos médicos especializados são fundamentais, levando a aumento da expectativa de vida dos pacientes com AME 5q [Brasil, 2022a].

Os estudos têm apresentado como alvo terapêutico principal as modificações genéticas. A possibilidade de alterar o código genético abriu portas para o desenvolvimento de medicamentos que modificam ou modulam a decodificação e transcrição do DNA [Brasil, 2022a].

Conforme o PCDT vigente, a única alternativa terapêutica disponibilizada no SUS para o tratamento de AME 5q é o nusinersena. O paciente elegível para uso de nusinersena deverá, ainda, ter diagnóstico confirmado de AME 5q tipo 1b/c ou 2, além de cumprir os critérios a seguir, de acordo com sua situação [Brasil, 2022a]:

Para pacientes com AME 5q do tipo 1:

- Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME 5q, confirmação por diagnóstico genético e presença de até três cópias de SMN2.
- Sintomáticos: crianças com diagnóstico AME 5q, presença de até três cópias de SMN2 e início dos sintomas até o sexto mês de vida.

Para pacientes com AME 5q do tipo 2:

- Crianças pré-sintomáticas com histórico familiar de AME 5q, confirmação por diagnóstico genético e presença de até três cópias de SMN2.
- Início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida; e
- até 12 anos de idade no início do tratamento OU ter mais de 12 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de se sentar sem apoio e a função dos membros superiores.

1.8 Necessidades médicas não atendidas

Embora os cuidados de suporte tenham um impacto na expectativa de vida de bebês com AME 5q tipo 1, eles não modificam a progressão da doença, melhoram a função motora ou a obtenção de marcos de desenvolvimento motor, e os bebês continuam a ter baixa qualidade de vida [De Sanctis *et al.*, 2016; Iannaccone *et al.*, 2009]. Há, portanto, a necessidade de terapias modificadoras da doença que possam prolongar a vida e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

O nusinersena é um avanço notável para o tratamento dos pacientes com AME 5q no SUS, no entanto, ainda existe uma necessidade não atendida. Nusinersena é uma terapia modificadora da doença que aumenta temporariamente a produção de proteína SMN funcional, mas não aborda a causa genética subjacente da AME 5q (ou seja, o defeito do gene SMN1) [Anderton *et al.*, 2015; Lefelvre *et al.*, 1995; Biogen, 2019; EMC, 2019].

Além disso, embora a via de administração intratecal do nusinersena seja eficaz em atingir as células do sistema nervoso central [Biogen, 2019], a administração por esta via pode limitar a capacidade do medicamento de atingir outros tecidos em todo o corpo [Biogen, 2019; Luu *et al.*, 2017]. Ainda, o nusinersena requer administrações intratecais contínuas e repetidas, por meio de um procedimento de punção lombar que podem resultar em custos substanciais ao longo da vida e encargos consideráveis para bebês, cuidadores e sistema de saúde. Embora a experiência de longo prazo com nusinersena ainda não tenha sido relatada, a adesão é um grande desafio com a administração de longo prazo de um medicamento por meio de um procedimento invasivo.

Recentemente uma outra opção terapêutica foi incorporada no SUS para o tratamento de pacientes com AME 5q. O risdiplam também é uma terapia modificadora da doença que aumenta a expressão da proteína SMN funcional a partir do gene SMN2 de uma maneira dependente da dose, [Poirier *et al.*, 2018], mas também não aborda a causa genética subjacente da AME 5q. É administrado por via oral diária, cujo pó para solução oral deve ser constituído para uma solução

oral por um profissional de saúde antes de ser dispensado. Após constituição, a solução oral deve ser conservada sob refrigeração (entre 2 e 8°C) por até 64 dias (bula do medicamento). A administração do medicamento é de responsabilidade do familiar/cuidador.

Vale mencionar que, um estudo para avaliação das preferências dos pacientes e cuidadores de pacientes com AME 5q, os atributos valorizados que foram reportados pelos cuidadores e pacientes são a melhora na função motora/respiratória, administração oral ou infusão única e risco mínimo de eventos adversos. Estudos como este ilustram a importância de se tomar decisões de tratamento adaptadas às necessidades e preferências do paciente [Monnette *et al.*, 2021].

Existe, portanto, uma necessidade não atendida de uma terapia modificadora da doença que aborda a causa subjacente da doença, ou seja, o defeito do gene SMN1 e não requer administrações repetidas.

O onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica baseada no sorotipo 9 do vírus adeno-associado recombinante (AAV9), que oferece inovação por meio de seu mecanismo de ação, com uma administração intravenosa única fornecendo um gene SMN totalmente funcional. A terapia de reposição gênica fornece a abordagem mais direta para intervir na AME 5q, sendo a primeira terapia gênica para qualquer condição neuromuscular com potencial para revolucionar o manejo de bebês com AME 5q [Passini *et al.*, 2011]. Nenhum outro tratamento fornece uma cópia funcional do gene SMN, minimizando a progressão da AME 5q através da expressão duradoura, contínua e sustentada da proteína SMN.

Portanto, como a primeira terapia gênica para uma doença neuromuscular, o onasemnogeno abeparvoveque representa uma grande mudança no tratamento da AME 5q, pois altera o curso natural da doença e pode eliminar a necessidade de administração crônica de outros tratamentos modificadores da doença.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

2.1 Características gerais do medicamento

O onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®) é uma terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado, que consiste em um AAV9 recombinante auto complementar contendo uma codificação transgênica da proteína humana de sobrevivência do neurônio motor (SMN) [Bula do medicamento]. A capacidade de onasemnogeno abeparvoveque conduzir a expressão rápida e sustentada da proteína SMN é importante para o tratamento ideal dessa doença monogênica e que progride rapidamente, pois a proteína SMN é essencial para a prevenção da morte irreversível das células do neurônio motor [Kaufmann *et al.*, 2020].

Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®) está aprovado pela ANVISA-MS desde 14 de agosto de 2020, sob o número de registro 1.0068.1174 (Resolução-RE nº 3.061 de 14 de agosto de 2020) (Anexo 1). Está indicado para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), com:

- mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou;
- mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).

As principais características do medicamento estão descritas no Quadro 1. A sua bula completa se encontra no Anexo 2 deste documento.

Quadro 1. Informação de dosagem de Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque)

Indicação e uso	Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) é uma terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado, indicada para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), com: • mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou; • mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).
Formulação farmacêutica	Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) é fornecido em um kit contendo 2 a 9 frascos, como uma combinação de 2 volumes de enchimento dos frascos (ou 5,5 ml ou 8,3 ml). Todos os frascos têm uma concentração nominal de $2,0 \times 10^{13}$ genomas vetoriais (vg) por mL. Cada frasco de Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) contém um volume extraível não inferior a 5,5 ml ou 8,3 ml.
Dosagem e Administração	A dosagem será ajustada pelo peso corporal; os pacientes devem receber $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Administrar Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) como uma infusão intravenosa por 60 minutos. A Tabela 6 mostra o número de frascos de acordo com a faixa de peso do paciente.
Frequência de dosagem	Os pacientes receberão um tratamento único de Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque), por meio de uma única infusão intravenosa.

Fonte: Bula do medicamento (Anexo 2).

Tabela 6. Número de frascos de Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) recomendada com base no peso corporal do paciente, conforme a bula do medicamento (Anexo 2).

Peso do paciente (kg)	Frasco de 5,5 ml ^a	Frasco de 8,3 ml ^b	Total de frascos por kit
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7
9,6 – 10,0	1	6	7
10,1 – 10,5	0	7	7
10,6 – 11,0	2	6	8
11,1 – 11,5	1	7	8
11,6 – 12,0	0	8	8
12,1 – 12,5	2	7	9
12,6 – 13,0	1	8	9
13,1 – 13,5	0	9	9

aA concentração nominal do frasco é de $2,0 \times 10^{13}$ gv/ml e contém um volume extraível não inferior a 5,5 ml.

bA concentração nominal do frasco é de $2,0 \times 10^{13}$ gv/ml e contém um volume extraível não inferior a 8,3 ml.

Fonte: Bula do medicamento (Anexo 2).

2.2 Mecanismo de ação

O onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®) é uma suspensão para infusão intravenosa de uma terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado. Trata-se de um AAV9 recombinante auto-complementar contendo uma codificação transgênica da proteína humana de sobrevivência do neurônio motor (SMN), sob o controle de um promotor híbrido CMV *enhancer* / beta-actina de galinha [Bula do medicamento].

O vetor é levado para as células através de um endossoma, que posteriormente se decompõe para liberar o gene SMN e a sequência promotora associada no núcleo da célula [Merkel *et al.*, 2017; Naso *et al.*, 2017]. Uma vez dentro do núcleo, a sequência gênica é retida na célula e forma uma molécula de DNA (epissoma) auto-complementar e transcricionalmente ativa, não necessitando de síntese de DNA mediada por células com limitação de taxa e permite a rápida e contínua expressão da proteína SMN. O mecanismo de ação é ilustrado abaixo na Figura 3.

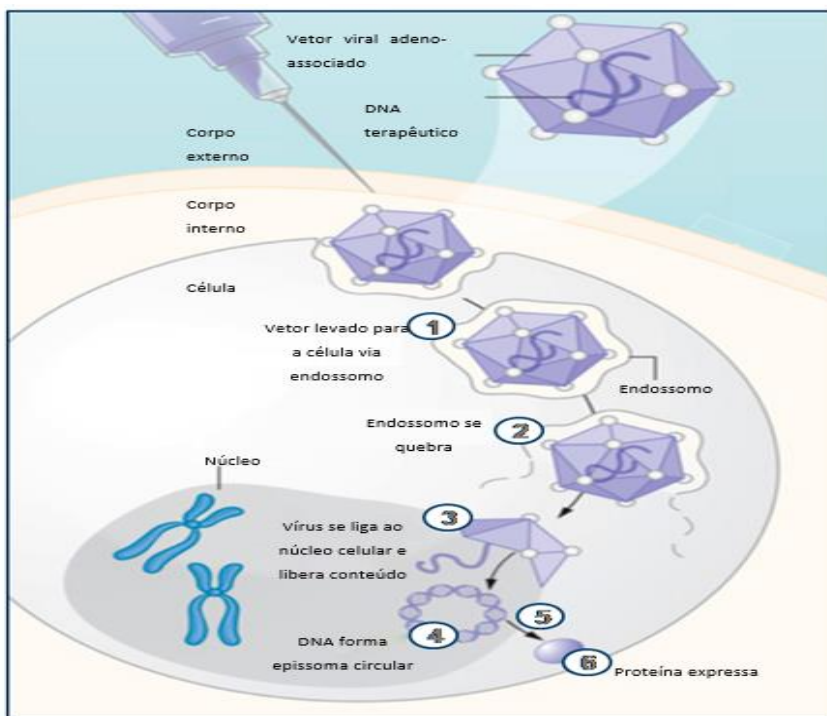


Figura 3. Mecanismo de ação de Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque)

1. O capsídeo viral é levado para a célula através do endossoma; 2. O endossoma se decompõe; 3. DNA humano terapêutico entra no núcleo celular; 4. O DNA forma um epissoma circular (o episoma se dobra sobre si mesmo para formar uma molécula de DNA de fita dupla auto-complementar, pronta para a transcrição); 5. A transcrição resultante sai do núcleo e viaja para o ribossomo para tradução (síntese de proteínas).
Fonte: Nice, 2021.

A construção do Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) também inclui um citomegalovírus híbrido de beta-actina de galinha. Ele ativa o gene e permite a expressão contínua e sustentada da proteína SMN, eliminando a necessidade de administração repetida. Zolgensma® é administrado através de uma infusão intravenosa periférica única.

2.3 Farmacocinética e Farmacodinâmica

A eliminação do vetor após a infusão com onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®) foi investigada em vários momentos durante o teste clínico concluído. Amostras de saliva, urina e fezes foram coletadas no dia seguinte à infusão, semanalmente até o dia 30 e depois mensalmente até o mês 12 e a cada três meses posteriormente. Amostras de 5 pacientes foram usadas para análise de eliminação do vetor de DNA de Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) durante a visita no mês 18 [Bula do medicamento].

O DNA do vetor foi eliminado na saliva, na urina e nas fezes após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®), com concentrações muito maiores de DNA do vetor encontradas nas fezes do que na saliva ou na urina. A concentração de DNA do vetor na saliva foi baixa no dia 1 após a infusão e declinou para níveis indetectáveis em 3 semanas. Na urina, a concentração de DNA do vetor foi muito baixa no Dia 1 após a infusão e declinou para níveis indetectáveis dentro de 1 a 2 semanas. Nas fezes, a concentração de DNA do vetor foi muito maior do que na saliva

ou na urina por 1 a 2 semanas após a infusão e declinou para níveis indetectáveis em 1 a 2 meses após a infusão [Bula do medicamento].

A biodistribuição foi avaliada em dois pacientes que faleceram 5.7 meses e 1.7 meses, após a infusão de Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) na dose de $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg. Ambos os casos mostraram que os níveis mais altos de DNA do vetor foram encontrados no fígado. O DNA do vetor também foi detectado no baço, coração, pâncreas, linfonodo inguinal, músculos esqueléticos, nervos periféricos, rim, pulmão, intestino, medula espinhal, cérebro e timo. A imunocoloração para a proteína SMN mostrou expressão generalizada de SMN em neurônios motores da coluna vertebral, células neuronais e gliais do cérebro e no coração, fígado, músculos esqueléticos e outros tecidos avaliados [Bula do medicamento].

Não existem dados farmacodinâmicos clinicamente relevantes para Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) [Bula do medicamento].

2.4 Tempo de tratamento

Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) é destinado ao tratamento de dose única [Bula do medicamento].

2.5 Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas

Não há necessidade de tecnologias adicionais.

2.6 Preço da tecnologia proposta

O preço ofertado ao Ministério da Saúde para a incorporação de onasemnogeno abeparvoveque na indicação proposta é de \$ 5.722.712,79 por tratamento, onerado de 12% de PIS/COFINS (por se tratar de produto classificado em Lista Negativa), isento de ICMS (de acordo com o Convênio ICMS 52/20) e já descontado o coeficiente de adequação de preços.

Informamos ainda que o Preço Fábrica ICMS 18% é de R\$ 9.018.848,67 (Lista CMED-ANVISA atualizada em 18/05/2022 – Anexo 3).

2.7 Indicação proposta para a incorporação no SUS

Indicado para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), com:

- mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou;
- mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).

3 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Conforme o PCDT de AME 5q vigente apenas o nusinersena está disponível no SUS, para o tratamento da AME 5q tipo 1 e 2 [Brasil, 2022a]. No entanto, vale destacar que, recentemente, o risdiplam foi avaliado pela CONITEC para o tratamento da AME 5q e recebeu a recomendação de incorporação ao SUS para o tratamento de pacientes diagnosticados com AME 5q tipo 1 e 2 [Brasil, 2022b; Brasil, 2022c]. Em função da recente incorporação, o risdiplam ainda não está disponível no PCDT de AME 5q do SUS para o tratamento dos pacientes com AME 5q.

O Quadro 2 apresenta as duas tecnologias (nusinersena e risdiplam) recomendadas pela CONITEC para o tratamento da AME 5q no SUS.

Quadro 2. Tecnologias recomendadas pela CONITEC para o tratamento da AME 5q no SUS.

Medicamento	Nusinersena	Risdiplam
Descrição*	Oligonucleotídeo anti-sentido que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de SMN2, transcrito a partir do DNA (gene SMN2)	Modificador do splicing (maturação) do pré-mRNA de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2)
Apresentação*	2,4 mg/mL solução injetável - Frasco ampola 12 mg /5 mL.	Pó para solução oral 0,75 mg/mL. Volume final após reconstituição de 80 mL
Posologia para AME*	<u>Fase inicial:</u> nas três primeiras doses são administradas 12 mg de nusinersena, por via intratecal a cada 14 dias (nos dias 0, 14 e 28). A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira, desde que a criança tenha condições clínicas de receber o medicamento. <u>Fase de manutenção:</u> 12 mg de nusinersena administrado por via intratecal a cada quatro meses.	A dosagem varia conforme idade e/ou peso corporal: - Entre 2 meses e < 2 anos de idade: 0,2 mg/kg peso corporal; - ≥ 2 anos de idade e < 20 kg: 0,25 mg/kg peso corporal; - > 2 anos de idade e ≥ 20 kg: 5mg
V. administração*	Intratecal (punção lombar)	Oral
Preço de venda ao Ministério da Saúde**	R\$ 160.000,00	R\$ 21.370,00

*Bula dos medicamentos nusinersena e risdiplam conforme bulário ANVISA <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acessado em 01/04/2022. **Nusinersena: Contrato nº 48/2021, Processo nº: 25000.111060/2020-30; Risdiplam: Relatório de Recomendação da Conitec nº709 de Risdiplam para o tratamento da AME 5q tipo 1 (CONITEC, 2022).

4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

4.1 Programa de desenvolvimento clínico de onasemnogeno abeparvoveque

O programa de desenvolvimento clínico do onasemnogeno abeparvoveque compreende uma série de ensaios clínicos Fase I–III em pacientes com AME. Até o momento, os estudos clínicos da formulação intravenosa START (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02122952), STR1VE-US (NCT03306277), STR1VE-AP (NCT03837184), STRIVE-EU (NCT03461289) e SPR1NT (NCT03505099) foram concluídos, enquanto o estudo de acompanhamento de longo prazo do START, o estudo LT-001 (NCT03421977), está em andamento, com duração programada de 15 anos e término previsto para dezembro de 2033.

Além destes, há os seguintes estudos: (a) SMART (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04851873), estudo fase IIIb, com conclusão prevista para agosto de 2023, que tem o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do onasemnogeno abeparvoveque intravenoso em pacientes com AME tipo 1, com peso $\geq 8,5$ kg e ≤ 21 kg e até 17 anos de idade; (b) STEER (NCT05089656), estudo de fase III, com conclusão prevista para outubro de 2024, que tem por objetivo avaliar a eficácia e a segurança de onasemnogeno abeparvoveque em formulação intratecal em pacientes com AME tipo 2 e idade ≥ 2 anos até < 18 anos. (c) LT-002 (NCT04042025), que será um estudo de extensão de longo prazo (15 anos; com conclusão prevista para dezembro de 2033) para todos os pacientes que receberam a terapia gênica em todos os estudos, exceto o START.

A este programa de desenvolvimento clínico, soma-se o estudo RESTORE (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04174157), que é um registro observacional prospectivo global com o objetivo de avaliar a longo prazo resultados de pacientes com diagnóstico de AME e, também caracterizar a segurança e eficácia de longo prazo do onasemnogeno abeparvoveque. Pelo menos 500 pacientes de centros em todo o mundo serão recrutados de acordo com os critérios de elegibilidade.

4.2 Revisão sistemática da literatura

Com o objetivo de capturar as publicações do programa de desenvolvimento clínico e de outras publicações de interesse para o presente processo de avaliação da tecnologia realizou-se uma revisão sistemática da literatura com a seguinte pergunta:

O onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®) é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal (AME), especialmente quando comparado com as tecnologias já disponíveis no SUS?”

4.2.1 Questão de estudo

Para orientar a busca na literatura a pergunta foi estruturada no formato do acrônimo PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*), conforme a Tabela 7.

Tabela 7: Pergunta estruturada no formato do PICO

P	Pacientes	Pacientes diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal (AME).
I	Intervenção	onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)
C	Comparadores	Sem limitação de comparador. Comparadores de especial interesse: nusinersena e risdiplam
O	Desfechos (outcomes)	➤ Desfechos de eficácia: incluindo, mas não limitado a: ○ Sobrevida global, ○ Redução da necessidade de ventilação mecânica permanente, ○ Melhora na pontuação da escala CHOP INTEND e alcance de marcos motores. ➤ Desfechos de segurança: incluindo, mas não limitado a: eventos adversos e eventos adversos graves relacionados ao tratamento..

4.2.2 Critérios de elegibilidade para os estudos

4.2.2.1 Critérios de inclusão

Publicações que avaliem a eficácia e/ou segurança de onasemnogeno abeparvoveque no tratamento de pacientes com AME incluindo estudos clínicos randomizados, não-randomizados, estudos de comparação indireta, revisões sistemáticas da literatura com ou sem metanálise e estudos observacionais (prospectivos, retrospectivos e série de casos).

4.2.2.2 Critérios de exclusão

Estudos publicados como anais de eventos científicos e pôsteres apresentados em congressos.

4.2.3 Estratégia de busca

4.2.3.1 Fonte de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas em 15/03/2022 nas seguintes bases eletrônicas *Pubmed, Embase, Cochrane Library e Lilacs*. Também foram conduzidas buscas complementares em *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde e no *ClinicalTrials.gov*.

4.2.3.2 Vocabulário controlado

Para a condução dessa revisão sistemática da literatura, foi elaborada uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente), utilizando descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesses nas diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos “AND” e “OR”. Entre os descritores utilizados estão: “Zolgensma” e “onasemnogene abeparvovec”. A estratégia de busca completa para cada uma das bases de dados está apresentada na Tabela 8.

Tabela 8. Estratégias de busca, conforme cada base de dados

Base		Estratégia
Pubmed	Intervenção #1	"Zolgensma"[TIAB] OR "Zolgensma"[Supplementary Concept] OR "onasemnogene abeparvovec-xioi"[TIAB] OR "onasemnogene abeparvovec"[TIAB] OR "AVXS-101"[TIAB] OR "adeno-associated virus serotype 9"[TIAB]
Lilacs	Intervenção #1	(ZOLGENSMA) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi) OR (onasemnogene abeparvovec) OR (AVXS-101) OR ((adeno-associated virus) AND (serotype 9))
Cochrane	Intervenção #1	((((ZOLGENSMA) OR ("onasemnogene abeparvovec-xioi") OR ("onasemnogene abeparvovec") OR (AVXS-101) OR ("adeno-associated virus" AND "serotype 9"))):ti,ab,kw
Embase	Intervenção #1	('zolgensma':ti,kw,ab OR 'onasemnogene abeparvovec-xioi':ti,kw,ab OR 'onasemnogene abeparvovec':ti,kw,ab OR 'avxs 101'/exp OR 'avxs 101' OR 'avxs 101':ti,kw,ab OR 'adeno-associated virus serotype 9':ti,kw,ab) AND [embase]/lim

4.2.4 Seleção dos estudos e critérios de qualidade

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados obedeceu às seguintes etapas: (1) Após a busca nas bases de dados, realizou-se a exclusão dos estudos em duplicatas, (2) Na sequência, foi realizada a primeira triagem (fase 1), na qual, após leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados, excluiu-se aqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade, (3) Os estudos incluídos na fase 1 adentraram para o segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura na íntegra dos artigos, (4) Finalmente, realizou-se a seleção dos artigos.

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo [Brasil, 2021b].

4.2.5 Resultado da revisão sistemática da literatura

4.2.5.1 Seleção dos artigos

Após busca nas bases de dados foram localizados 908 artigos (PUBMED: 370; EMBASE: 530; COCHRANE: 8; LILACS: 0), sendo 612 não duplicados. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados 131 artigos para leitura do texto completo, e 19 artigos incluídos na presente revisão [Schardt *et al.*, 2007], conforme demonstrado na Figura 4.

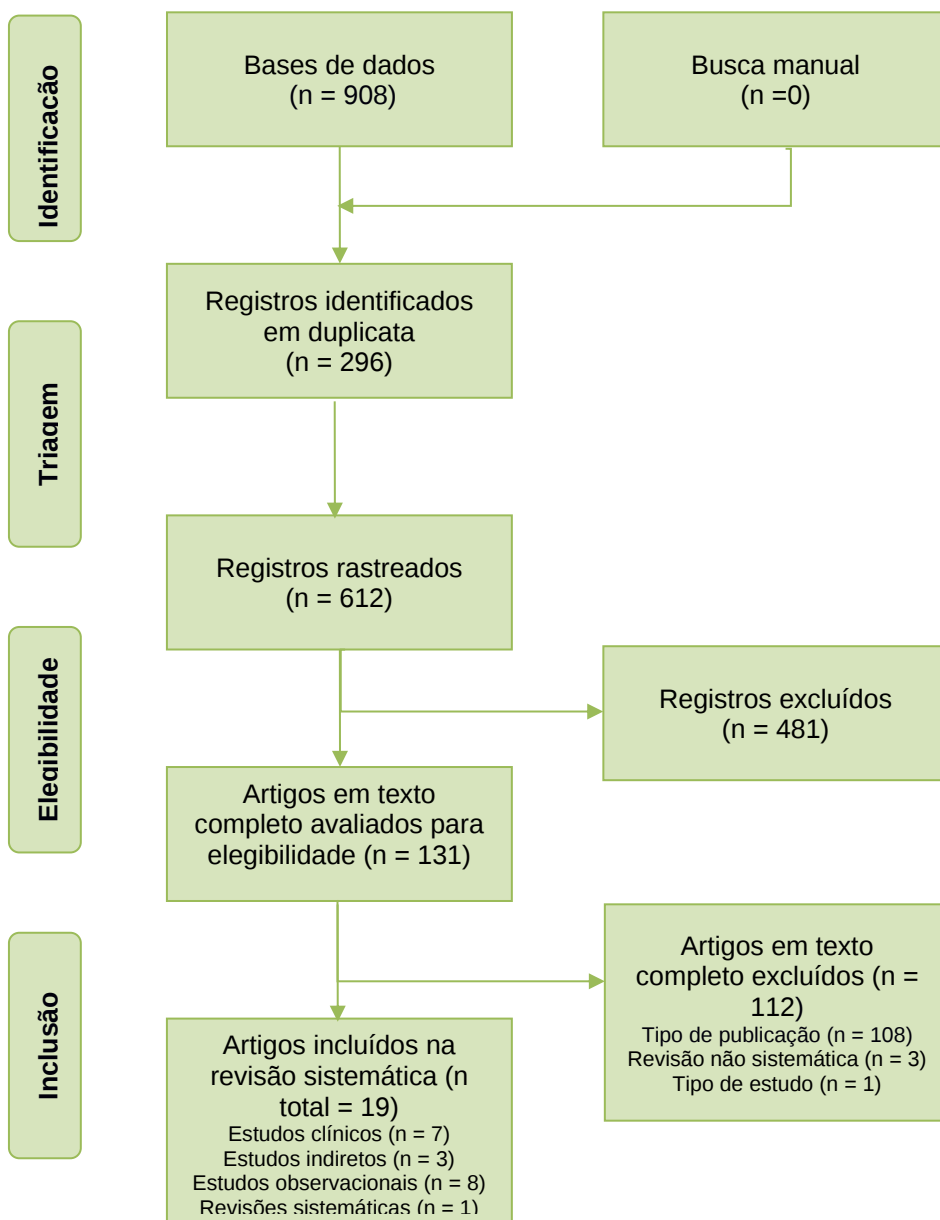


Figura 4. Fluxograma da seleção de artigos

4.2.5.2 Caracterização dos artigos selecionados

Dezenove artigos foram selecionados na presente revisão sistemática da literatura conforme apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Artigos incluídos na revisão sistemática da literatura

Tipo de estudo	Autores / Ano	Periódico	Estudo
Revisão Sistemática (n=1)	Stevens et al., 2020	Annals of Pharmacotherapy	
Estudos clínicos (n=7)	Mendell et al., 2017	N Engl J Med	START
	Al-Zaidy et al., 2019a	Pediatric Pulmonology	
	Lowes et al., 2019	Pediatric Neurology	
	Al-Zaidy et al., 2019b	Journal of Neuromuscular Diseases	
	Mendell et al., 2021	Jama Neurology	LT-001
	Day et al., 2021	The Lancet Neurology	STR1VE-US
	Mercuri et al., 2021	The Lancet Neurology	STR1VE-EU
Estudos observacionais (n=8)	Waldrop et al., 2020	Pediatrics	
	Chand et al., 2021a	Journal of Hepatology	
	Friese et al., 2021	Journal of Neuromuscular Diseases	
	Matesanz et al., 2021	Pediatric Neurology	
	Chand et al., 2021b	The Journal of Pediatrics	
	Ali et al., 2021	Gene Therapy	
	Weiβ et al., 2021	Lancet Child Adolesc Health	
	D'Silva et al., 2022	J of Clinical and Translational Neurology	
Comparação Indireta (n=3)	Dabbous et al., 2019	Adv Ther	
	Bischof et al., 2021	Current Medical Research Opinion	
	Ribero et al., 2022	Journal of Comparative Effectiveness Research	

4.3 Descrição das publicações selecionadas

4.3.1 Revisões sistemáticas

➤ *Stevens et al., 2020*

Stevens e colaboradores (2020) conduziram uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do uso de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com AME. As buscas foram realizadas nas bases PubMed, MEDLINE, Ovid em dezembro de 2019. A revisão foi realizada a partir da avaliação de três autores independentes e foi feita uma verificação da bibliografia citada nos estudos e a inclusão dos estudos registrados no *ClinicalTrials.gov*.

Foram incluídas 4 publicações referentes ao estudo START (NCT02122952), sendo uma com os resultados de segurança do estudo [Mendell *et al.*, 2017] e outras três reportando os resultados de eficácia, funções motoras e desfechos de saúde de análises de subgrupos [Al-Zaidy *et al.*, 2019a; Al-Zaidy *et al.*, 2019b; Lowes *et al.*, 2019]. Além dos estudos clínicos incluídos na revisão, é reportado o estudo de comparação indireta conduzido por Dabbous e colaboradores [Dabbous *et al.*, 2019]. Adicionalmente, a revisão de Stevens e colaboradores (2020) menciona uma série

de estudos que estavam em andamento naquele momento, entre eles o estudo STR1VE-EU, o estudo SPRINT e estudo de acompanhamento de longo prazo do estudo START.

Os autores concluem que o uso de onasemnogeno abeparvoveque em crianças com diagnóstico de AME demonstra ser eficaz como uma terapia gênica de uso em dose única.

4.3.2 Estudos clínicos

4.3.2.1 Estudo START

O estudo START foi um estudo clínico de fase I, aberto, com controle da história natural da doença. Todos os pacientes recrutados possuíam o diagnóstico de AME tipo 1 confirmado por testagem genética, eram pacientes homozigóticos *SMN1* com deleção do éxon 7 e duas cópias do gene *SMN2*. Os pacientes que possuíam modificador da doença c.859G→C no éxon 7 foram excluídos.

Quinze pacientes foram incluídos no estudo e foram divididos em dois grupos para a administração do medicamento. O primeiro grupo com três pacientes recebeu uma dose baixa (Coorte 1 - *low dose*) de $6,7 \times 10^{13}$ gv de onasemnogeno abeparvoveque por quilograma e foram recrutados entre o período de maio a setembro de 2014. No segundo grupo, composto por 12 pacientes, foi administrada uma dose maior do medicamento (Coorte 2 - *high dose*), de $2,0 \times 10^{14}$ gv por quilograma. Os pacientes foram recrutados no período de dezembro de 2014 a dezembro de 2015.

O desfecho primário do estudo foi a segurança, definida como a ocorrência de qualquer evento adverso relacionado ao tratamento de grau 3 ou maior. Como desfecho secundário, a eficácia foi definida a partir de medidas de sobrevida, considerando o tempo até: 1) necessidade de ≥ 16 horas de assistência respiratória por dia (inclui BiPAP) continuamente por ≥ 14 dias na ausência de uma doença aguda reversível, excluindo ventilação perioperatória ou; 2) morte. Estas análises foram realizadas nos seguintes momentos: quando todos os pacientes atingiram 13,6 meses de idade; quando o último paciente recrutado completou 20 meses de idade e quando todos os pacientes completaram 24 meses de acompanhamento pós-infusão. Desfechos exploratórios incluíram a conquista de marcos motores (principalmente sentar-se sem assistência) e escores CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*).

A manutenção dos escores da escala CHOP-INTEND ≥ 40 foi considerado clinicamente significativo. O marco motor de “sentar-se sem assistência” foi considerado de acordo com o item 22 da escala de Bayley (sentar-se sem assistência por 5 segundos), pela classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (sentar-se sem assistência por 10 segundos) e de acordo com o item 26 da escala Bayley (sentar-se sem assistência por 30 segundos). Esses marcos motores foram confirmados por um avaliador independente a partir de gravações dos pacientes. Detalhamento acerca da metodologia do estudo START está apresentado na Tabela 10.

No total, 16 pacientes foram triados para o estudo, e um foi excluído por possuir altos níveis de anticorpos anti-AAV9 ($>1:50$). Assim, 15 pacientes foram incluídos no estudo e suas características são descritas na Tabela 11.

Tabela 10. Características metodológicas do estudo START

Nome do estudo	START
Descrição	Ensaio clínico de transferência de genes de fase I para atrofia muscular espinhal tipo 1 entregando AVXS-101
Objetivo	Avaliar a segurança do onasemnogeno abeparvoveque
Localização	EUA
Desenho	Fase I, aberto, infusão única, dose ascendente, estudo de centro único
População	Pacientes com AME tipo 1 possuindo 2 cópias de SMN2 sem modificação c.859G>c no exon 7
Tamanho de amostra	15 pacientes
Critérios de inclusão	Seis ou nove meses de idade ou menos* (dependendo da coorte) no dia da infusão, com AME tipo 1, conforme definido pelas seguintes características: ➤ Mutações bialélicas do gene SMN1 (deleção ou mutação pontual) com 2 cópias de SMN2 (nem mais nem menos) ➤ Início da doença ao nascimento até os 6 meses de idade ➤ Hipotonia por avaliação clínica com atraso nas habilidades motoras, controle deficiente da cabeça, postura arredondada do ombro e hiper mobilidade das articulações
Critérios de exclusão	➤ Infecção viral ativa (incluindo HIV ou sorologia positiva para hepatite B ou C) ➤ Uso de suporte ventilatório invasivo (traqueostomia com pressão positiva) ou oximetria de pulso <95% de saturação na consulta de triagem ➤ Suporte ventilatório não invasivo (por exemplo, BiPAP) por > 16 horas/dia ➤ Doença concomitante que, na opinião do Investigador, criou riscos desnecessários para a terapia gênica ➤ Uso concomitante de: medicamentos para tratamento de miopatia ou neuropatia, agentes usados para tratar diabetes mellitus ou terapia imunossupressora ou terapia imunossupressora dentro de 3 meses do início do estudo (por exemplo, corticosteroides, ciclosporina, tacrolimus, metotrexato, ciclofosfamida, imunoglobulina IV, rituximabe) ➤ Títulos de anticorpos anti-AAV9 > 1:50 ➤ Valores laboratoriais anormais considerados clinicamente significativos (GGT >3 × LSN, bilirrubina ≥3,0 mg/dL, creatinina ≥1,8 mg/dL, hemoglobina <8 ou >18 g/dL; glóbulos brancos > 20.000/mm³) ➤ Participação em um ensaio clínico recente de tratamento da AME ou recebimento de um composto, produto ou terapia experimental ou comercial administrado com a intenção de tratar AME (por exemplo, nusinersena, ácido valpróico) que, na opinião do Investigador, criou riscos desnecessários para a transferência de genes ➤ Paciente com sinais de aspiração com base em um teste de deglutição e sem vontade de usar um método alternativo à alimentação oral ➤ Pacientes com modificação c.859G>C no exon 7, com base no fenótipo leve previsto
Intervenção e comparadores	Onasemnogeno abeparvoveque (IV) ➤ Coorte 1 recebeu uma dose baixa de 6,7×10¹³ gv/kg (n=3) ➤ A coorte 2 recebeu uma dose terapêutica de 2,0×10¹⁴ gv/kg (n=12) ➤ Comparador: coorte de história natural
Tempo duração e acompanhamento	Durante o primeiro ano do período de acompanhamento de segurança de 2 anos, os pacientes retornaram para visitas de acompanhamento pós-dose nos dias 7, 14, 21 e 30, seguido por visitas mensais até o mês 12 Durante o segundo ano, os pacientes com pontuação CHOP-INTEND ≥62 foram avaliados com as Escalas Bayley e completaram as visitas a

Nome do estudo	START
	cada 3 meses; todos os outros pacientes completaram visitas mensais (posteriormente alteradas para visitas trimestrais)
Desfechos primários	Segurança: número de participantes que apresentaram eventos adversos grau 3 ou maior.
Desfechos secundários	Eficácia: Sobrevida, definida como o tempo desde o nascimento até (a) necessidade de assistência respiratória ≥ 16 horas por dia (inclui BiPAP) continuamente por ≥ 2 semanas na ausência de uma doença aguda reversível, excluindo ventilação perioperatória ou (b) morte As análises de eficácia foram realizadas nos seguintes momentos: ➤ A data em que todos os pacientes completaram uma visita de estudo após atingirem 13,6 meses de idade ➤ Quando o último paciente inscrito teve uma visita de estudo após completar 20 meses de idade ➤ Quando todos os pacientes completaram 24 meses de acompanhamento pós-dose
Desfechos exploratórios	➤ Mudança no CHOP-INTEND da pontuação inicial ➤ Demonstração de melhora da função motora e força muscular conforme determinado pela obtenção de um desenvolvimento significativo de marcos, incluindo, entre outros, a capacidade de sentar-se sozinho e rolar sem ajuda ➤ Capacidade de desenvolvimento definida como atendendo aos seguintes critérios: (1) capacidade de tolerar líquidos finos como demonstrado através de um teste formal de deglutição; (2) Não receber nutrição por meio de suporte mecânico (por exemplo, sonda de alimentação); (3) Manutenção de peso ($>3^{\circ}$ percentil para idade e sexo, conforme definido pelas diretrizes da OMS) ➤ Independência do suporte ventilatório definido como não requerendo suporte/uso diário do ventilador nos 3 pontos de tempo de análise de eficácia, na ausência de doença aguda reversível e excluindo ventilação perioperatória ➤ Alcance de pontuações de limiar CHOP-INTEND de ≥ 40, ≥ 50 e ≥ 60 no momento do corte de dados de eficácia primária e 24 meses após a infusão ➤ Desenvolvimento de marcos significativos da função motora de acordo com a lista de verificação de habilidades motoras grossas ➤ Obtenção de sentar-se independentemente (≥ 30 segundos) com base em revisões de vídeo por um especialista externo ➤ Mudança da linha de base nos componentes motores finos e grossos das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil e Infantil ➤ Função do neurônio motor avaliada através de CMAP e MUNE ➤ A proporção de pacientes que utilizaram alimentação não oral (gastrostomia com fundoplicatura de Nissen, gastrostomia sem fundoplicatura de Nissen, nasogástrica ou nasojejunal) ➤ Os tipos e as razões do suporte ventilatório invasivo exigido pelos pacientes ➤ Hospitalizações durante o estudo

*este critério de inclusão foi revisado para permitir a inscrição de bebês com 6 meses de idade ou menos. Os primeiros nove bebês foram inscritos em versões anteriores do protocolo, que permitiam uma faixa etária de 9 meses ou menos. Abreviações: AAV9, sorotipo 9 do adenovírus associado; AME, atrofia muscular espinhal; BiPAP, pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis; CHOP-INTEND, *The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; CMAP, potencial de ação motor composto; GGT, gama-glutamil transferase; HIV, vírus da imunodeficiência humana; IV, intravenosa; LSN: limite superior da normalidade; MUNE, estimativa do número de unidades motoras; SMN, neurônio motor de sobrevivência; OMS, Organização Mundial da Saúde.

Fonte: NICE, 2021; ClinicalTrials.gov.

Tabela 11. Características dos pacientes incluídos no estudo START*

Características	Coorte 1 (n = 3)	Coorte 2 (n = 12)
Idade média (intervalo) – meses	6,3 (5,9 a 7,2)	3,4 (0,9 a 7,9)
Peso médio (Desvio Padrão) – kg	6,6 (6,0-7,1)	5,7 (3,6-8,4)
Sexo – número (%)		
Homens	1 (33)	5 (42)
Mulheres	2 (67)	7 (58)
Raça – número (%) **		
Branços	3 (100)	11 (92)
Outros	0 (0)	1 (8)
Idade média de início dos sintomas (intervalo) – meses	1,7 (1,0 a 3,0)	1,4 (0 a 3,0)
Idade média para o diagnóstico genético (intervalo) – dias‡	33 (4 a 85)	60 (0 a 136)
Escore médio na escala CHOP INTEND (intervalo)§	16 (6 a 27)	28 (12 a 50)
Pacientes com suporte clínico – número (%)		
Nutricional	3 (100)	5 (42)
Ventilatório	3 (100)	2 (17)

* Dos 15 pacientes do estudo, os 3 pacientes da coorte 1 receberam uma dose baixa de ad- sorotipo 9 do adenovírus associado carregando SMN ($6,7 \times 10^{13}$ vg por quilograma) e os 12 pacientes da coorte 2 receberam uma dose alta ($2,0 \times 10^{14}$ vg por quilograma).

** A raça foi relatada pelos pais dos pacientes.

‡ Em um paciente da coorte 2, o diagnóstico foi feito no pré-natal, então uma idade de 0 foi relatada no momento do diagnóstico genético.

§ Pontuações no CHOP INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test de Distúrbios Neuromusculares*) de escala de função motora variam de 0 a 64, com pontuações mais altas indicando melhor função.

Fonte: Mendell et al., 2017.

Nessa revisão da literatura foram incluídos 4 artigos completos referentes ao estudo START [Mendell et al., 2017; Al-Zaidy et al., 2019a; Lowes et al., 2019; Al-Zaidy et al., 2019b]; que estão resumidos na Tabela 12.

Tabela 12. Resumo dos artigos incluídos nesta revisão sistemática referentes ao estudo START

Publicação	Desenho do estudo	População	Duração do estudo	Desfechos	Resultados
Mendell et al., 2017	Estudo START; aberto, fase 1 , n=15	AME tipo 1 2 cópias SMN2 Coorte 1 (n=3), idade 5,9-7,2 meses; Coorte 2 (n=12), idade 0,9 – 7,9 meses.	Infusão IV, dose única. coorte 1: baixa dose (6.7 x 10 ¹³ vg/kg; coorte 2: alta dose (2.0 x 10 ¹⁴ vg/kg). Data de corte para análise dos dados: 7 /agosto/ 2017.	Primário: Segurança: eventos adversos graves relacionados ao tratamento (≥ grau 3 ^a). Secundários: Tempo até morte ou necessidade de ventilação permanente assistida. ^b Exploratórios: atingimento de marcos motores (particularmente, sentar-se sem ajuda) e pontuação na escala CHOP-INTEND.	Segurança: Eventos adversos graves relacionados ao tratamento (grau 4 ^a) ; 2 de 56 eventos. Coorte 1: Um paciente apresentou elevação dos níveis séricos de aminotransferase (31 vezes o limite superior da normal (ULN) para aminotransferase alanina (ALT) e 14 vezes para a aminotransferase aspartase (AST); contudo sem elevação de bilirubina indireta e fosfatase alcalina e sem manifestações clínicas. Coorte 2: Um paciente apresentou elevação dos níveis séricos de aminotransferase (35 vezes superior para ALT e 37 vezes para AST). Solucionado com administração adicional de prednisolona. Eventos adversos não-graves relacionados ao tratamento: 3 de 241 eventos. 2 pacientes com elevação assintomática de ALT/AST menor que 10 vezes ULN não requerendo prednisolona adicional. Morte ou necessidade de ventilação mecânica permanente na data de corte: 0/15 pacientes versus 92% na coorte história natural da doença. Mediana de idade: coorte 1, 30,8 meses; coorte 2: 25,7 meses. Função motora: todos os pacientes das coortes 1 e 2 obtiveram aumento da pontuação desde o baseline na escala CHO-INTEND e mantiveram essa melhora na pontuação durante o estudo. Marcos motores na coorte 2: 11/12 (92%) pacientes foram capazes de sentar-se sem ajuda por pelo menos 5 segundos, 10 pacientes por pelo menos 10 segundos e 9 por pelo menos 30 segundos.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Publicação	Desenho do estudo	População	Duração do estudo	Desfechos	Resultados
Al-Zaidy et al., 2019a	Análise de subgrupo do estudo START; coorte 2, n=12	Coorte 2 do START	Acompanhamento nos dias 7, 14, 21 e 30, depois visitas mensais até o mês 12 pós-dose, depois a cada 3 meses até 2 anos pós-dose. A última visita foi em dezembro de 2017.	intervenções pulmonares, intervenções nutricionais, função de deglutir, taxas de hospitalização e função motora	Intervenções pulmonares: No <i>baseline</i>: 10/12 (83%) pacientes não necessitaram de ventilação não-invasiva e nenhum paciente necessitou de traqueostomia em algum momento ao longo dos 2 anos do estudo. Na visita final: 7 dos 10 pacientes, que não necessitaram de suporte ventilatório antes da dose, completaram o estudo sem nenhum suporte ventilatório; os 3 pacientes que não necessitaram de ventilação não-invasiva na linha de base mas que a requereram na pós-dose tiveram início precoce dos sintomas no primeiro mês de vida e uma rápida progressão da doença. a ventilação não-invasiva foi requerida no contexto de doença viral e foi mantida ao longo do estudo. Todos os 5 pacientes que necessitaram de ventilação não-invasiva na visita final do estudo mantiveram-se estáveis na pós-dose. Intervenções nutricionais e função de deglutir: Engolir líquidos finos com segurança: no <i>baseline</i>, 4/12 (33%); na visita final, 10/12 (83%). Engolir com segurança para permitir a alimentação oral: no <i>baseline</i>, 7/12 (58%); visita final, 11/12 (92%). Taxas de hospitalização 10/12 (83%) requereram pelo menos 1 hospitalização Doença respiratória reportada: média 1,4 por ano (DP=0,41; intervalo 0-4,8) Proporção média de tempo de estudo hospitalizado: 4,4% (intervalo 0%-18,3%) Média da taxa anualizada de hospitalização não ajustada (total de hospitalizações/número total de pacientes-ano seguidos): 2.1 (intervalo 0-7.6) Tempo médio de permanência no hospital para aqueles que foram hospitalizados: 6,7 dias (intervalo 3-12,1)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Publicação	Desenho do estudo	População	Duração do estudo	Desfechos	Resultados
					Marcos motores Controle completo da cabeça: 11/12 (92%) Sentar-se sem assistência: ≥ 5 s: 11/12 (92%) ≥ 10 s: 10/12 (83%) ≥ 30 s: 9/12 (75%) Rolar: 9/12 (75%) Engatinhar, ficar de pé e caminhar de forma independente: 2/12 (17%).
Lowes et al., 2019	Análise de subgrupo do estudo START, coorte 2, n=12	Grupo 1 (n=3): infusão antecipada/baixa função motora, no qual o medicamento foi administrado < 3 meses de idade e o escore de CHOP-INTEND < 20 Grupo2 (n=6): infusão tardia, no qual a idade de administração foi ≥ 3 meses. Grupo 3 (n=3): infusão antecipada/alta função motora, no qual o medicamento foi administrado < 3 meses de idade e com escores de CHOP-INTEND > 20	Visitas mensais durante 24 meses pós-dose	Atingimento do marco motor de sentar-se sem assistência, escores CHOP-INTEND	Marcos motores: Sentar-se sem assistência ≥ 5 s, n (%) Infusão antecipada/ baixa função motora: 3 (100) Infusão tardia: 5 (83) Infusão antecipada / alta função motora: 3 (100) Sentar-se sem assistência ≥ 30s, n (%) Infusão antecipada / baixa função motora: 3 (100) Infusão tardia: 3 (50) Infusão antecipada / alta função motora: 3 (100) CHOP-INTEND Aumento médio da pontuação (DP) / mês pós-dose: Infusão antecipada/baixa função motora: 13,7 (2,08) Infusão tardia: 7,3 (3,56) Infusão antecipada / alta função motora: 10,7 (2,52) Aumento médio da pontuação (DP) desde o baseline até 24 meses: Infusão antecipada/a função motora: 35,0 (6,24) Infusão tardia: 23,3 (9,77) Infusão antecipada / alta função motora: 16,3 (2,08) Pontuação média (DP) em 24 meses: Infusão antecipada/baixa função motora: 50,7 (5,77) Infusão tardia: 49,8 (16,64) Infusão antecipada / alta função motora: 60,3 (6,35)

Publicação	Desenho do estudo	População	Duração do estudo	Desfechos	Resultados
Al-Zaidy et al., 2019b	Análise de subgrupo do estudo START Coorte 2, n=12 em comparação com duas coortes (1) história natural da doença e (2) bebês saudáveis.	Coorte 2 do estudo START (n = 12); Coorte da história natural da doença (n = 16) Coorte com crianças saudáveis (n = 27).	START coorte 2, infusão entre dezembro de 2014 e dezembro de 2015, dados de 24 meses de acompanhamento em comparação com coorte história natural Bebês que completaram sua primeira consulta entre dezembro de 2012 e setembro de 2014	Os desfechos avaliados foram: sobrevida livre de eventos, escores na escala CHOP-INTEND, alcance de marcos motores, potencial de ação muscular composto (CMAP) e eventos adversos.	Sobrevida: <i>Coorte 2 do START:</i> Sobrevida de 12/12 (100%) (idade média de 27,8 meses no último acompanhamento), nenhum paciente atingiu o desfecho composto (morte ou ventilação permanente^b aos 24 meses) <i>Coorte história natural:</i> 10/16 (63%) atingiram o desfecho composto do estudo (óbito ou traqueostomia) com idade média de 9,6 meses (no entanto, daqueles que não atingiram o desfecho, 5 foram retirados do estudo ou perderam o acompanhamento (média idade 10,6 meses) Morte: coorte 2 do START, nenhum bebê. Coorte história natural, 8 (50%) bebês morreram, idade média 8,9 meses. Função motora: Pontuação média CHOP-INTEND: 0 meses de idade: coorte história natural, 19; Coorte 2 do START:37 12 meses de idade: coorte história natural, 10,1; Coorte 2 do START:50 24 meses de idade: coorte história natural, 5,3; Coorte 2 do START:56,5 Potencial de ação muscular composto <i>Coorte história natural:</i> 0,61 mV/s aos 6 meses de idade, 0,12 mV/s aos 12 meses de idade, 0,02 aos 24 meses. <i>Coorte 2 do START:</i> 1,1 mV/s aos 6 meses de idade, 2,8 mV/s aos 12 meses de idade, 3,2 mV/s aos 42 meses de idade <i>Coorte bebês saudáveis:</i> 11,3 mV/s aos 6 meses de idade, 14,6 mV/s aos 24 meses de idade

Publicação	Desenho do estudo	População	Duração do estudo	Desfechos	Resultados
Mendell et al., 2021	Estudo LT-001: Estudo de longo prazo dos pacientes do estudo START (n=13)	Pacientes do estudo START.	Dados analisados desde 21 de setembro de 2017 até 11 de junho de 2020.	Ocorrência de eventos adversos graves Verificar se os marcos motores alcançados no START foram mantidos e o ganho de novos marcos motores.	Na data de corte (11/06/2020) 13 pacientes tratados no START foram envolvidos nesse estudo (idade média, 38,9 (intervalo: 25,4 a 48,0) meses. 7 meninas, coorte de baixa dosagem (n=3) e coorte de dose terapêutica (n=10). Eventos adversos graves ocorreram em 8 pacientes (62%), sendo que nenhum resultou em descontinuação ou morte. Os mais frequentes eventos adversos graves foram: insuficiência respiratória aguda (n=4; 31%), pneumonia (n=4; 31%), desidratação (n=3; 23%), desconforto respiratório (n=2; 15%) e bronquiolite (n=2; 15%). Todos os 10 pacientes em dose terapêutica permaneceram vivos e sem necessidade de ventilação permanente. Antes da linha de base, 4 pacientes (40%) na coorte de dose terapêutica requereram suporte ventilatório não-invasivo e 6 pacientes (60%) não necessitaram de suporte ventilatório regular, situação que não se alterou durante o período de acompanhamento. Todos os 10 pacientes tratados com a dose terapêutica mantiveram os marcadores motores previamente adquiridos. Dois pacientes atingiram novos marcos motores, ficar de pé sem assistência sem o uso de nusinersena.

Abreviações: CHOP-INTEND, *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test de Distúrbios Neuromusculares*; NN101, *NeuroNEXT (National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials)*
 AME, atrofia muscular espinhal; SMN, neurônio motor espinhal.
 Fonte: Stevens et al., 2020. Tabela 2, modificada.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Detalhamento dos resultados das publicações do estudo START incluídas nessa revisão sistemática

Mendell et al., 2017

➤ Desfechos de segurança

Em relação ao desfecho primário de segurança, 56 eventos adversos graves foram reportados em 13 pacientes nas duas coortes. Destes eventos, os investigadores determinaram que dois estavam relacionados com o tratamento e eram de grau 4. O paciente 1 apresentou altos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) que foram contornados com o uso de prednisolona, que, posteriormente, foi administrada em todos os pacientes. Um paciente na coorte 2 necessitou do uso continuado de prednisolona. Dos 241 eventos adversos não graves, três estavam relacionados ao tratamento. Não ocorreram anormalidades na função renal. A Tabela 13 mostra os eventos adversos reportados no estudo.

Tabela 13. Eventos adversos reportados no estudo*

Evento	Coorte 1 (n = 3)		Coorte 2 (n = 12)		Total (n = 15)	
	Eventos nº	Pacientes Nº (%)	Eventos nº	Pacientes Nº (%)	Eventos nº	Pacientes Nº (%)
Qualquer evento	44	3 (100)	253	12 (100)	297	15 (100)
Qualquer evento grave	7	3 (100)	49	10 (83)	56	13 (87)
Eventos relacionados ao tratamento**	1	1 (33)	4	3 (25)	5	4 (27)
Eventos adversos comuns						
Infecção do trato respiratório superior	3	1 (33)	26	10 (83)	29	11 (73)
Vômito	0	0	11	8 (67)	11	8 (53)
Constipação	1	1 (33)	9	7 (58)	10	8 (53)
Pirexia	1	1 (33)	10	6 (50)	11	7 (47)
Congestão nasal	0	0	8	6 (50)	8	6 (40)
Refluxo gastroesofágico	1	1 (33)	6	5 (42)	7	6 (40)
Infecção por enterovírus	1	1 (33)	7	4 (33)	8	5 (33)
Pneumonia	0	0	11	5 (42)	11	5 (33)
Infecção por rinovírus	1	1 (33)	10	4 (33)	11	5 (33)
Tosse	0	0	9	5 (42)	9	5 (33)
Otite média	6	2 (67)	3	2 (17)	9	4 (27)
Elevação de aminotransferase	1	1 (33)	3	3 (25)	4	4 (27)
Falha respiratória	1	1 (33)	5	3 (25)	6	4 (27)
Infecção pelo vírus de parainfluenza	1	1 (33)	4	3 (25)	5	4 (27)
Irritação de pele	0	1 (33)	5	4 (33)	5	4 (27)

Evento	Coorte 1 (n = 3)		Coorte 2 (n = 12)		Total (n = 15)	
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes
	nº	Nº (%)	nº	Nº (%)	nº	Nº (%)
Atelectasia	0	0	4	4 (33)	4	4 (27)
Gastroenterite viral	0	0	4	4 (33)	4	4 (27)
Rinorreia	0	0	4	3 (25)	4	3 (20)
Bronquiolite	0	0	3	3 (25)	3	3 (20)
Diarreia	0	0	3	3 (25)	3	3 (20)
Infecção auricular	1	1 (33)	2	2 (17)	3	3 (20)
Ferimento por queda	0		3	3 (25)	3	3 (20)
Rinovírus humano	0		3	3 (25)	3	3 (20)
Faringite por estreptococos	1	1 (33)	2	2 (17)	3	3 (20)
<i>Vírus sincial respiratório</i>						
Pneumonia	1	1 (33)	2	2 (17)	3	3 (20)
Bronquiolite	1	1 (33)	2	2 (17)	3	3 (20)
Infecção viral do trato respiratório superior	0	0	3	3 (25)	3	3 (20)

* Eventos adversos reportados por pelo menos 15% dos pacientes até a data de corte.

** Eventos adversos relacionados com o tratamento de acordo com os investigadores.

Fonte: Mendell et al., 2017

➤ Sobrevida e ventilação permanente

Durante a avaliação dos desfechos secundários, todos os pacientes atingiram a idade de pelo menos 20 meses e não necessitaram de ventilação permanente. Em contraste, realizando a comparação com a história natural da doença, apenas 8% dos pacientes não necessitavam de ventilação permanente. Em 29 meses de idade, um paciente da coorte 1 necessitou de ventilação permanente por hipersalivação, que foi resolvida com a ligação ductal da glândula salivar, reduzindo a necessidade de ventilação permanente (Figura 5).

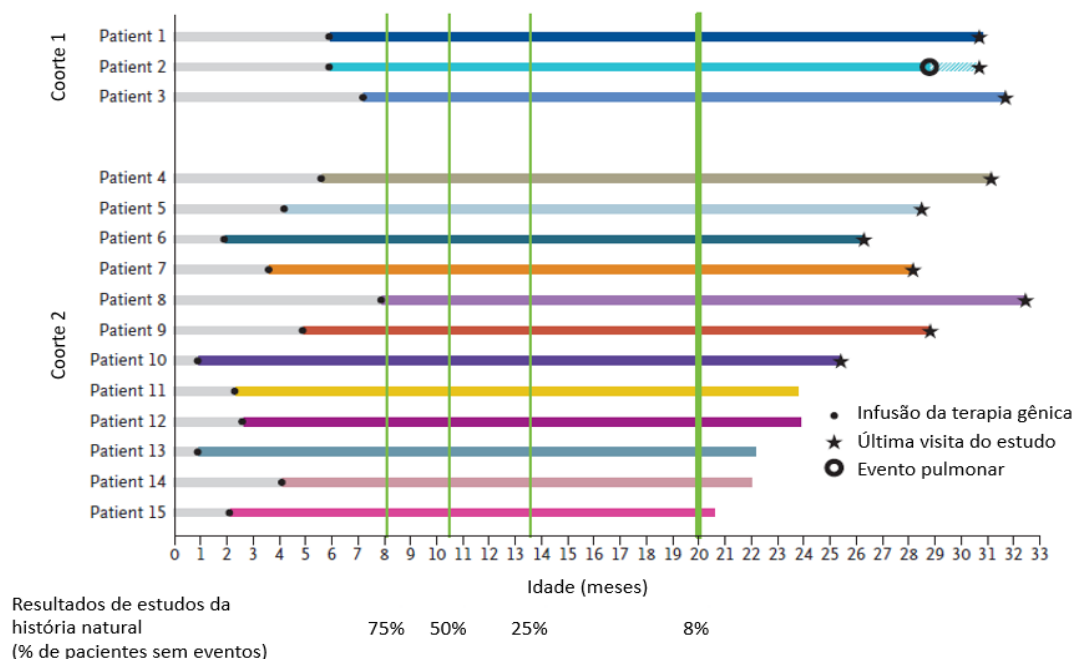


Figura 5. Sobrevida livre de ventilação permanente

Fonte: Mendell et al., 2017

➤ Função motora e marcos motores

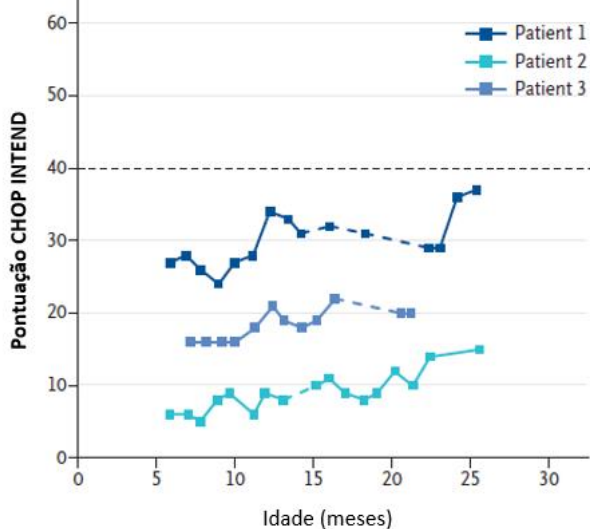
A análise dos desfechos exploratórios demonstrou que todos os pacientes tiveram aumento na escala CHOP-INTEND e mantiveram essa melhora durante todo o período do estudo. A coorte 2 teve uma média de melhora de 9,8 pontos no primeiro mês e 15,4 no terceiro mês de estudo ($p < 0,001$ para as duas comparações). Destes, 11 pacientes atingiram e mantiveram o escore de 40 ou mais pontos. O ganho médio na coorte 1 foi de 7,7 pontos a partir da linha de base de 16,3 pontos e a coorte 2 alcançou um ganho de 24,6 pontos de uma média da linha de base de 28,2 pontos. Cerca de 11 pacientes na coorte dois conseguiam sentar-se sem assistência por 5 segundos, 10 por pelo menos 10 segundos e 9 por pelo menos 30 segundos. Os resultados dos desfechos exploratórios são demonstrados na Tabela 14 e Figura 6.

Tabela 14. Marcos motores alcançados pelos pacientes da coorte 2 em comparação a coorte histórica

Objetivo (Endpoint)	Coorte 2 (n=12)	História Natural
Pacientes livre de eventos, n (%)	12 (100)	8% em 20 meses
Conquista de marcos motores, n (%)		
Traz mão à boca	12 (100)	NR
Controla a cabeça	11 (92)	0 [‡]
Rola [†]	9 (75)	0 [‡]
Senta com assistência	11 (92)	0 [‡]
Senta sem assistência		
≥ 5 segundos	11 (92)	0 [‡]
≥ 10 segundos	10 (83)	0 [‡]
≥ 30 segundos	9 (75)	0 [‡]
Outras conquistas, n (%)		
Fala	11 (92)	NA
Engole	11 (92)	NA
Sem uso de ventilação não invasiva	7 (58)	NA
Sem suporte nutricional	6 (50)	8% em 20 meses

Fonte: Mendell et al., 2017

A Coorte 1



B Coorte 2

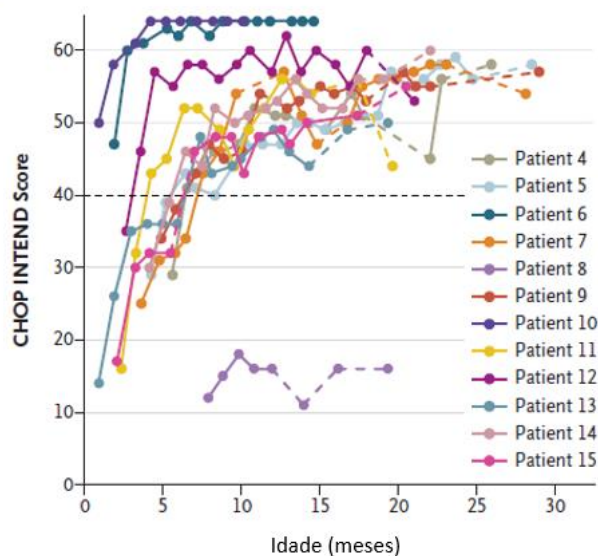


Figura 6. Variação na escala CHOP-INTEND nas duas coortes do estudo

Fonte: Mendell et al., 2017

Al-Zaidy et al., 2019a

A publicação realizada por Al-Zaidy e colaboradores (2019) avaliou os desfechos dos pacientes da coorte 2 do estudo START após dois anos de acompanhamento. Os desfechos incluídos no estudo foram: (1) intervenções pulmonares; (2) intervenções nutricionais; (3) função de deglutir; (4) taxas de hospitalização e (5) função motora.

➤ Intervenções pulmonares

Na linha de base, 83% dos pacientes não necessitavam de ventilação não invasiva e, após o período de acompanhamento de dois anos, nenhum paciente precisou realizar o procedimento de traqueostomia.

➤ Intervenções nutricionais e função deglutir

Em relação a nutrição, sete de 12 pacientes no início do estudo não necessitavam de suporte nutricional. Ao fim do acompanhamento, seis de sete pacientes utilizavam exclusivamente alimentação por via oral. Os pacientes que conseguiam uma deglutição segura com líquidos aumentaram de 33% para 83% ao final do estudo. O número de pacientes que atingia uma deglutição para a alimentação parcial aumentou de 58% para 92% ao final do período do acompanhamento (Figura 7). Em relação a fala, 92% dos pacientes eram capazes de falar ao final do estudo.

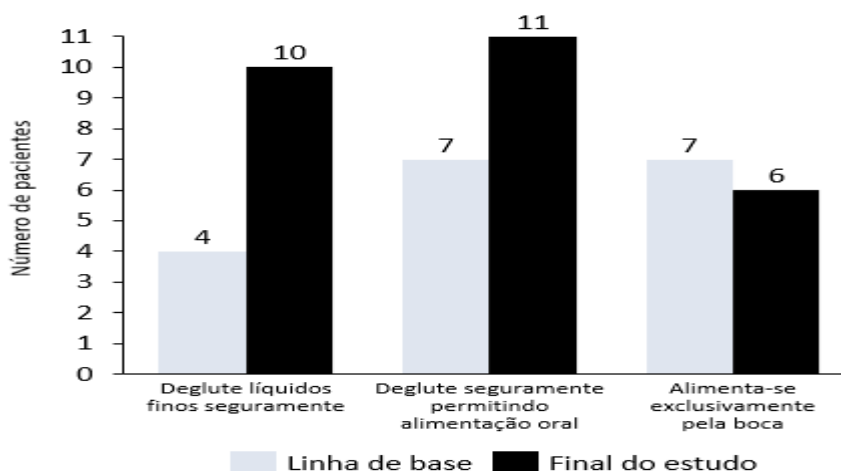


Figura 7. Alimentação dos pacientes ao final do estudo

Fonte: Al-Zaidy et al., 2019a

➤ Taxas de hospitalização

A taxa anual de hospitalização foi de 2,1 (intervalo: 0 a 7,6) e o tempo médio de hospitalização foi de 6,7 (intervalo: 3, 12,1) dias para os 10 pacientes que necessitaram de hospitalização.

Os autores também observaram que os pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque permaneceram menos tempo hospitalizados quando comparados com o grupo controle do estudo ENDEAR (proporção média de tempo hospitalizado, 4,4% versus 18,5%, respectivamente). Ainda relembram que o estudo ENDEAR foi um estudo fase III que avaliou a

eficácia e segurança de nusinersena que incluiu uma população comparável com o estudo START. Adicionalmente, 83% (10/12) dos pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque foram hospitalizados $\leq 10\%$, e nenhum foi hospitalizado $\geq 20\%$ do período de 2 anos de acompanhamento em contraste com o que foi observado no grupo controle do estudo ENDEAR (41% foram hospitalizados $< 10\%$ do tempo e 37% foram hospitalizados $\geq 20\%$ do tempo (Figura 8).

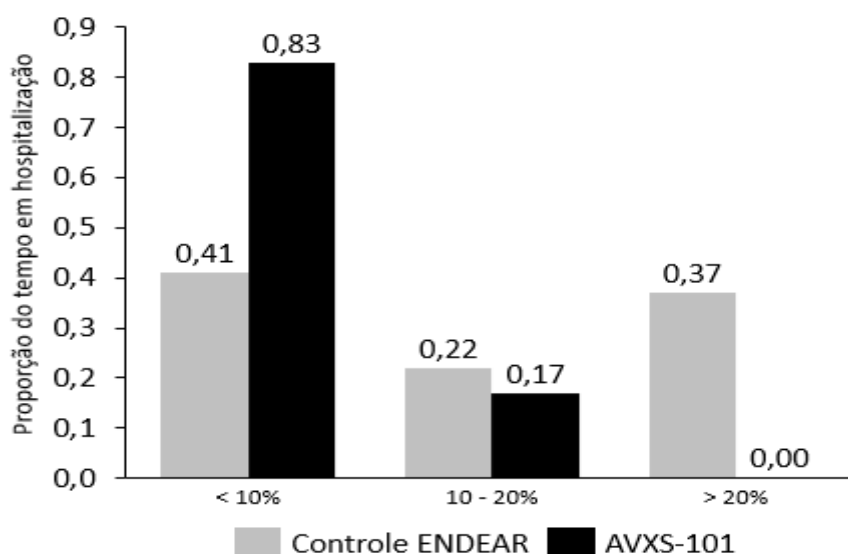


Figura 8. Proporção de tempo de hospitalização em comparação com o estudo ENDEAR
 Fonte: Al-Zaidy et al., 2019a.

➤ Marcos motores

Após o tratamento, 11/12 (92%) dos pacientes atingiram o controle completo da cabeça e foram capazes de sentar-se sem ajuda. Todos os 11 sentaram-se por $\geq 5s$, 10 (83%) sentaram-se sem ajuda por $\geq 10s$, e 9 (75%) puderam sentar-se sem ajuda por $\geq 30s$ durante 2 anos de acompanhamento. Durante o estudo, 9 (75%) pacientes foram capazes de rolar e 2 (17%) foram capazes de engatinhar, ficar de pé sem apoio e caminhar independentemente. O acompanhamento de longo prazo por mais de 2 anos revelou conquistas motoras adicionais; 2 crianças adicionais desenvolveram habilidade de sentar-se sem ajuda por $\geq 30s$ (totalizando 11 (92%) crianças), e 2 adicionais foram capazes de ficar de pé sem apoio (totalizando 4 (33%)).

Lowes et al., 2019

Lowes e colaboradores (2019) conduziram uma análise do estudo START com o objetivo de avaliar o impacto da idade dos pacientes no momento da infusão. Os pacientes da coorte 2 foram divididos em três grupos: (1) infusão antecipada/baixa função motora, no qual o medicamento foi administrado antes de três meses de idade e o escore de CHOP-INTEND < 20 ($n = 3$); (2) infusão tardia, no qual a idade de administração foi maior ou igual a três meses ($n = 6$); (3) infusão

antecipada/alta função motora, no qual o medicamento foi administrado antes de três meses de idade e com escores de CHOP-INTEND > 20 (n = 3). As características dos grupos são demonstradas na Tabela 15.

Tabela 15. Característica dos pacientes incluídos no estudo START

Características	Infusão antecipada/baixa função motora (n = 3)	Infusão tardia (n = 6)	Infusão antecipada/alta função motora (n = 3)
Idade média na dosagem (DP) – meses	1,8 (0,76)	5,1 (1,56)	1,8 (0,85)
Peso médio (DP) – kg	5,2 (0,15)	6,7 (1,02)	4,2 (0,87)
Proporção de mulheres (%)	33,3	66,7	66,7
Idade média de início dos sintomas (DP) – meses	0,7 (0,58)	2,0 (0,89)	1,0 (1,00)
Escore médio na escala CHOP INTEND (DP)	15,7 (1,53)	26,5 (7,66)	44,0 (7,94)
Pacientes sem suporte clínico (%)			
Nutricional	0	66,7	100
Ventilatório	100	66,7	100

Abreviações: CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders.
Fonte: Lowes et al., 2019. Tabela 1 modificada.

Nos meses 1, 3 e 24, em comparação com a linha de base, todos os pacientes demonstraram um alto ganho na escala CHOP-INTEND após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque. No primeiro mês, o aumento médio foi de 13,7 (DP: 2,08), 7,3 (DP: 3,56) e 10,7 (DP: 2,52) nos grupos de infusão antecipada/baixa função motora, infusão tardia e infusão antecipada/alta função motora, respectivamente. Em 24 meses de acompanhamento, a média total na escala foi de 50,7 (DP: 5,77 – linha de base: 15,7 (DP: 1,53)) para o grupo de infusão antecipada/baixa função motora, 49,8 (DP: 16,64 - linha de base: 26,5 (DP: 7,66)). Os pacientes do grupo de infusão antecipada/baixa função motora atingiram os mesmos níveis na escala dos pacientes do grupo da infusão tardia, apesar da gravidade da doença. Os pacientes do grupo de infusão antecipada/alta função motora atingiram o escore médio total de 60,3 (DP: 6,35 – linha de base: 44,0 (DP: 7,94)) e dois pacientes deste grupo atingiram o teto de 64 pontos (Figura 9).

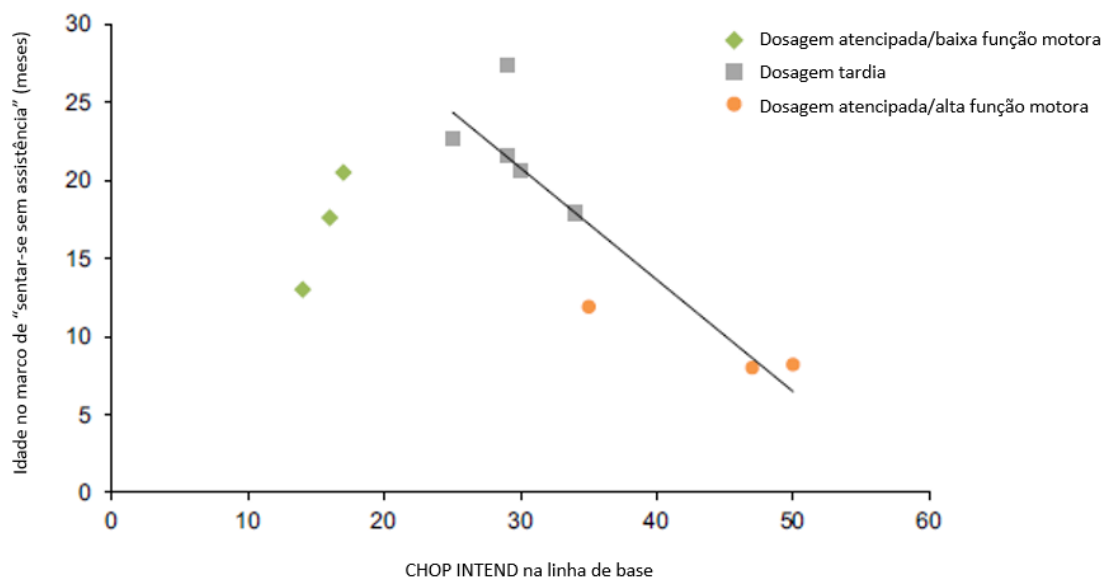


Figura 9. Linha de tendência relacionando o marco motor com a pontuação na escala CHOP INTEND na linha de base

Fonte: Lowes et al., 2019.

Al-Zaidy et al., 2019b

Al-Zaidy e colaboradores (2019) realizaram um estudo comparativo entre os pacientes participantes da coorte 2 do estudo START (n = 12) com uma coorte da história natural da doença (n = 16) e outra coorte com crianças saudáveis (n = 27). Os pacientes das coortes usadas para comparação foram provenientes do estudo NeuroNEXT. Os desfechos avaliados foram: sobrevida livre de eventos, escores na escala CHOP-INTEND, alcance de marcos motores, potencial de ação muscular composto (CMAP) e eventos adversos.

➤ Sobrevida

Todos os pacientes do estudo START completaram o acompanhamento de 24 meses, com uma mediana de idade de 27,8 meses. Não houve mortes no estudo START, enquanto no estudo NeuroNext, 8 pacientes (50%) morreram com a idade média de 8,9 meses (Figura 10).

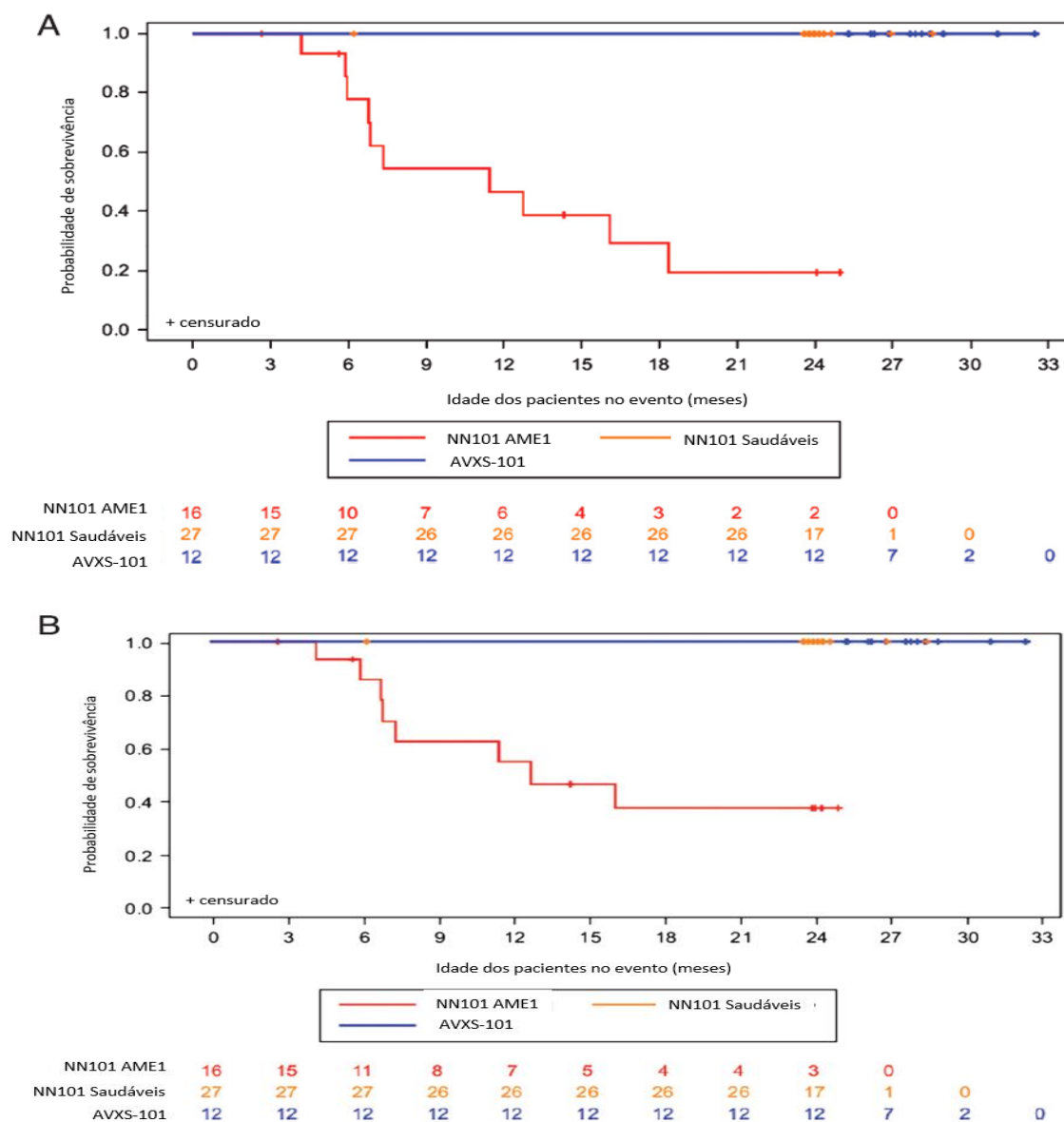


Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier com a comparação entre as coortes

AVXS-101: estudo START; AME: Atrofia muscular espinal. A figura (A) representa o desfecho composto de sobrevivência e necessidade de ventilação permanente. A figura (B) representa apenas o desfecho de sobrevivência.

Fonte: Al-Zaidy et al., 2019b.

➤ Função motora

A pontuação média CHOP-INTEND no estudo NeuroNext e no START foi de 19,0 e 37,0 na idade zero, respectivamente. Ao mês 12 de acompanhamento, os pacientes do estudo NeuroNext apresentaram um escore médio da CHOP-INTEND de 10,1, comparado a 50,0 no estudo START. Em 24 meses, o escore médio do estudo NeuroNext reduziu para 5,3 e o escore médio do estudo START aumentou para 56,5. Os pacientes do estudo START demonstraram um ganho sustentado no escore da CHOP-INTEND, sendo que 92% dos pacientes atingiram e mantiveram o escore de > 40 pontos. Já no estudo NeuroNext, nenhum paciente demonstrou melhora nos escores (Figura 11).

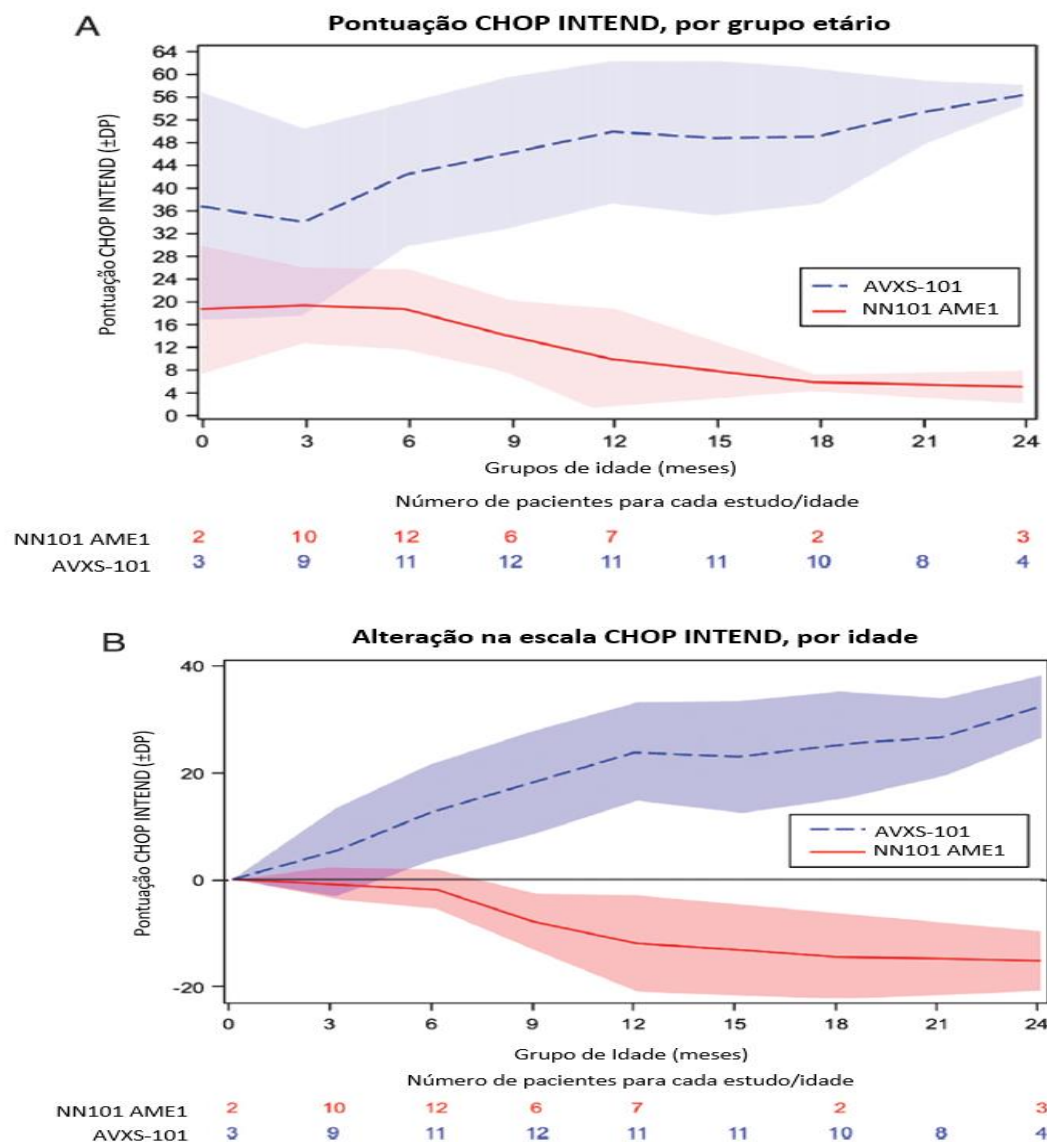


Figura 11. Pontuação CHOP-INTEND por grupo etário

AVXS-101: estudo START; AME: Atrofia muscular espinal; DP: desvio padrão. A figura (A) representa o escore CHOP INTEND máximo atingido longitudinalmente por faixa etária. A figura (B) representa a mudança no escore CHOP INTEND longitudinalmente em 24 meses de acompanhamento

Fonte: Al-Zaidy et al., 2019b.

➤ Marcos motores

Embora os marcos motores não tenham sido formalmente avaliados no estudo da história natural, os escores CHOP-INTEND em bebês com AME sugeriram que eles não atingiram nenhum marco motor. Por outro lado, 92% dos bebês tratados no estudo START atingiram e mantiveram os marcos motores de sentar-se sem ajuda por ≥ 5 s; 83% de sentar-se sem ajuda por ≥ 10 s e 75% puderam sentar-se sem ajuda por ≥ 30 s. Adicionalmente, 2 pacientes puderam ficar de pé e caminhar sem assistência.

➤ Eventos adversos

Foram reportados 275 eventos adversos no estudo, sendo 53 classificados como graves. Dois destes eventos foram relacionados com o tratamento e consistiram no aumento assintomático de aminotransferases plasmáticas. Nenhum evento adverso adicional foi identificado, comparado a publicação anterior de Mendell e colaboradores (2017).

4.3.2.2 Estudo LT-001: acompanhamento de longo-prazo

O estudo LT-001 tem como objetivo avaliar a segurança a longo prazo da infusão de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com AME que participaram do estudo START, com um acompanhamento de 15 anos. As principais características metodológicas do estudo LT-001 são mostradas na Tabela 16.

A Figura 12 mostra a distribuição dos pacientes incluídos nesse estudo de longo prazo a partir das coortes do estudo START e a Tabela 17 mostra as características demográficas e clínicas e desses pacientes na linha de base.

Tabela 16. Características metodológicas do estudo LT-001

Nome do estudo	LT-001
Descrição	Um estudo de segurança de acompanhamento de longo prazo de pacientes no ensaio clínico de terapia gênica AVXS-101-CL-101 para AME tipo 1 entregando AVXS-101
Objetivo	Coletar dados de segurança de acompanhamento de longo prazo de pacientes com AME tipo 1 que foram tratados com onasemnogeno abeparvoveque no START
Localização	EUA
Desenho	Estudo de acompanhamento de segurança de longo prazo
População	Pacientes com AME tipo 1 que foram tratados com onasemnogeno abeparvoveque no START
Tamanho de amostra	N=13
Crítérios de inclusão	➤ Paciente que recebeu onasemnogeno abeparvoveque no ensaio clínico de terapia gênica START para AME tipo 1 ➤ Pai/responsável legal disposto e capaz de completar o processo de consentimento informado e cumprir os procedimentos do estudo e visitas agendadas
Crítérios de exclusão	➤ Pai/responsável legal incapaz ou não disposto a participar do estudo de acompanhamento de longo prazo.
Intervenção e comparadores	O medicamento do estudo não foi administrado no LT-001, os pacientes receberam a infusão no estudo START
Tempo de duração e acompanhamento	O estudo consiste em uma fase inicial de 5 anos, durante a qual os indivíduos serão vistos anualmente para avaliação da segurança a longo prazo, seguido por uma fase observacional de 10 anos. Após a conclusão dos primeiros cinco anos de visitas de acompanhamento, os pacientes serão contatados por telefone anualmente durante os restantes 10 anos de seguimento. Durante a fase de observação de 10 anos, cuidadores e pacientes serão contatados pelo menos uma vez por ano e a equipe do local revisará um questionário anual concebido para obter informações sobre histórico médico, eventos e outras condições clínicas. Além disso, serão solicitadas transferências de registros de pacientes de seu médico e/ou neurologista local em conjunto com os contatos telefônicos anuais para revisão pelo investigador
Desfechos primários	➤ Número de participantes que atingiram marcos de desenvolvimento até 5 anos Avaliação via checklist composto de 10 questões Sim/Não com documentação por vídeo. Os marcos de desenvolvimento são: controle da cabeça, sentar-se sem assistência, sentar-se sem assistência por 30 segundos, rastejar usando mãos e joelhos, prepara-se para ficar de fé, ficar de pé com assistência, andar com assistência, ficar de pé sem assistência e andar sem assistência. ➤ Alteração desde a linha de base da pontuação de HFMSE até 5 anos. A HFMSE (<i>Hammersmith Functional Motor Scale Expanded</i>) provê informação sobre a progressão clínica e habilidade motora, sendo composta de 33 questões com pontuação desde 0 (incapaz de realizar a tarefa funcional) até 2 (capaz de realizar a tarefa funcional sem assistência). Pontuações elevadas indicam maiores níveis de habilidades motoras. ➤ Número de pacientes que apresentaram significantes alterações da função pulmonar em até 15 anos. Avaliação da função pulmonar realizada por pneumologista ou médico assistente. Revisão dos dados dos participantes que recebem suporte ventilatório não-invasivo.

Nome do estudo	LT-001
	➤ Número de participantes que apresentam disfunção de deglutição em até 5 anos. Avaliação por meio de questionário de função de deglutição composto por 4 questões (Sim/Não) e 1 questão sobre o peso corporal. ➤ Número de participantes que apresentam uma alteração clínica significativa desde a linha de base em até 5 anos. O exame clínico revisão dos seguintes órgãos/sistemas: cabeça, ouvidos, olhos, nariz e garganta; pulmões/tórax, cardiovascular, abdômen, musculoesquelético, neurológico, dermatológico, linfático e geniturinário. E ainda, inspeção visual da coluna, costas, ombros, e quadris. Articulações serão avaliadas quando a perda de mobilidade e contraturas. ➤ Número de participantes que apresentam alteração clínica significativa desde a linha de base nas medidas de sinais vitais em até 5 anos. Medidas incluem: pressão arterial, frequência respiratória, pulso, temperatura axilar e oximetria de pulso. ➤ Alterações nas medidas de peso desde a linha de base em até 5 anos. ➤ Número de participantes que apresentam uma mudança clinicamente significativa nos testes laboratoriais desde a linha de base em até 5 anos. ➤ Número de participantes que apresentam uma alteração clinicamente significativa dos resultados cardíacos desde a linha de base em até 5 anos. incluindo: eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e troponina I ➤ Número de participantes que apresentam alterações clinicamente significativas nos resultados do questionário da fase observacional desde a linha de base, ano 6 até ano 15. Questionário com questões (Sim/Não) incluindo: eventos adversos, hospitalizações, medicações concomitantes, suporte ventilatório e suporte nutricional. ➤ Número de participantes que apresentam pelo menos um evento adverso grave em até 15 anos. Um evento adverso grave definido como qualquer evento adverso que atende um ou mais dos seguintes critérios: (1) resulta em morte, (2) ameaça a vida imediatamente, (3) requer hospitalização ou prolonga a hospitalização existente, (4) Resulta em incapacidade ou incapacidade persistente ou significativa, (5) resulta em anormalidade congênita ou defeito ao nascer, (6) é um evento médico importante que pode comprometer o paciente/sujeito ou pode exigir intervenção médica para evitar um dos resultados listados anteriormente. ➤ Número de participantes que apresentam pelo menos um evento adverso de especial interesse em até 15 anos Incluindo: (1) elevação das enzimas de função hepática em 2x limite superior da normalidade, (2) novos neoplasmas ou malignidades, (3) Nova incidência ou exacerbação de um distúrbio neurológico pré-existente, (4) Nova incidência ou exacerbação de uma doença reumatológica prévia ou outra doença autoimune, (5) Nova incidência de distúrbio hematológico. ➤ Alteração da linha de base da <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i> em até 5 anos. ➤ Alteração da linha de base na <i>Raven's Progressive Matrices</i> (Raven's 2 em até 5 anos. ➤ Alteração desde a linha de base na Pediatric Evaluation of Disability Inventory Computer Adaptive Test (PediCat) em até 15 anos.

Fonte: ClinicalTrials.gov

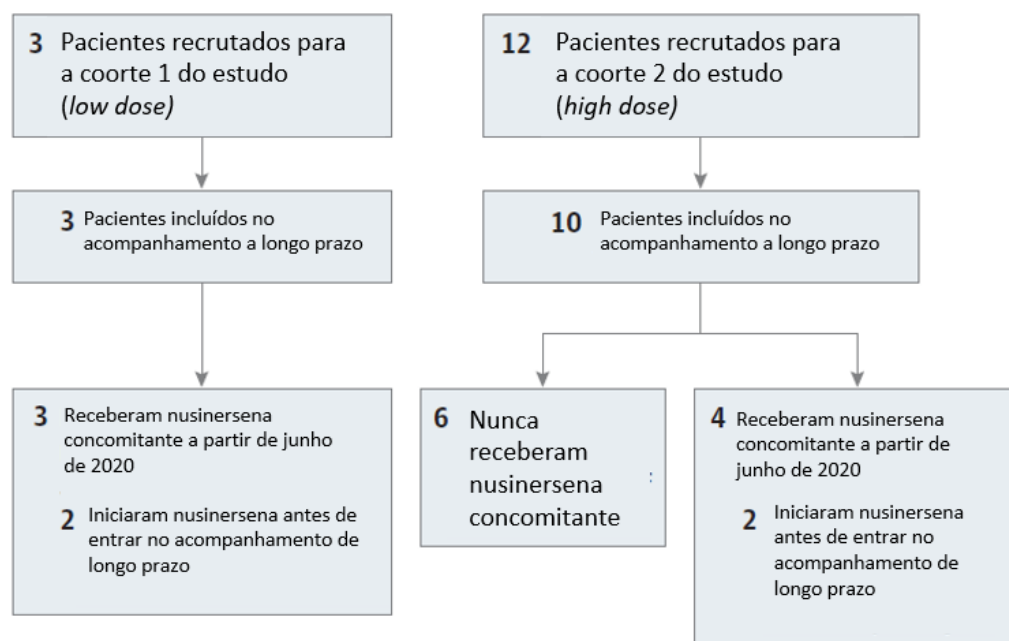


Figura 12. Pacientes incluídos no estudo de longo prazo

Fonte: Mendell *et al.*, 2021

Tabela 17. Característica demográficas e clínicas dos pacientes incluídos

Características	Coorte 1 (n = 3)	Coorte 2 (n = 10)	Total (n = 13)
Idade média no início do acompanhamento, meses			
Média (DP)	45,5 (2,4)	33,7 (7,7)	36,4 (8,5)
Mediana (intervalo)	45,3 (43,2 – 48,0)	31,9 (25,4 – 46,3)	38,9 (25,4 – 48,0)
Sexo – número (%)			
Homens	1 (33)	5 (50)	6 (46)
Mulheres	2 (67)	5 (50)	7 (54)
Raça – número (%)			
Branços	3 (100)	9 (90)	12 (92)
Outros	0	1 (10)	1 (8)
Etnia, n (%)			
Hispanico ou latino	0	2 (20)	2 (15)
Não hispanico ou latino	3 (100)	8 (80)	11 (85)
Peso na linha de base, kg			
Média (DP)	13,3 (1,4)	11,9 (1,3)	12,2 (1,4)
Mediana (intervalo)	13,0 (12,0-14,7)	12,0 (10,0-14,6)	12,0 (10,0-14,7)

Fonte: Mendell *et al.*, 2021

A presente revisão sistemática da literatura incluiu uma publicação referente ao estudo LT-001 [Mendell *et al.*, 2021], conforme Tabela 18. Trata-se dos resultados dos primeiros cinco anos de acompanhamento dos pacientes.

Tabela 18. Resumo dos artigos incluídos nesta revisão sistemática referentes ao estudo LT-001.

Publicação	Desenho do estudo	População	Duração do estudo	Desfechos	Resultados
Mendell et al., 2021	Estudo LT-001: Estudo de longo prazo dos pacientes do estudo START (n=13)	Pacientes do estudo START	Dados analisados desde 21 de setembro de 2017 até 11 de junho de 2020.	Ocorrência de eventos adversos graves Verificar se os marcos motores alcançados no START foram mantidos e o ganho de novos marcos motores.	Na data de corte (11/06/2020) 13 pacientes tratados no START foram envolvidos nesse estudo (idade média, 38,9 (intervalo: 25,4 a 48,0) meses. 7 meninas, coorte de baixa dosagem (n=3) e coorte de dose terapêutica (n=10). Eventos adversos graves ocorreram em 8 pacientes (62%), sendo que nenhum resultou em descontinuação ou morte. Os mais frequentes eventos adversos graves foram: insuficiência respiratória aguda (n=4; 31%), pneumonia (n=4; 31%), desidratação (n=3; 23%), desconforto respiratório (n=2; 15%) e bronquiolite (n=2; 15%). Todos os 10 pacientes em dose terapêutica permaneceram vivos e sem necessidade de ventilação permanente. Antes da linha de base, 4 pacientes (40%) na coorte de dose terapêutica requereram suporte ventilatório não-invasivo e 6 pacientes (60%) não necessitaram de suporte ventilatório regular, situação que não se alterou durante o período de acompanhamento. Todos os 10 pacientes tratados com a dose terapêutica mantiveram os marcos motores previamente adquiridos. Dois pacientes atingiram novos marcos motores, ficar de pé sem assistência sem o uso de nusinersena.

Fonte: Mendell et al., 2021

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Detalhamento dos resultados das publicações do estudo de acompanhamento de longo prazo incluídas nessa revisão sistemática

Mendell et al., 2021

Mendell e colaboradores (2021) acompanharam por um período de cinco anos os pacientes com AME incluídos no estudo START com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia a longo prazo da infusão de onasemnogeno abeparvoveque. Os 13 pacientes recrutados inicialmente (low dose – coorte 1, n = 3; high dose – coorte 2, n = 10) foram incluídos nesta análise. Os dados foram analisados entre 21 de setembro de 2017 e 11 de junho de 2020. O tempo mediano após a administração do medicamento foi de 5,2 (4,6 a 6,2) anos, sendo 5,9 (5,8 a 6,2) na coorte 1 e 4,8 (4,6 a 5,6) na coorte 2. Na data de corte do estudo, o acompanhamento máximo dos pacientes foi de 6,2 anos.

➤ Segurança

Eventos adversos graves foram reportados para 8 pacientes (62%): um paciente da coorte 1 e sete da coorte 2. Os eventos adversos mais frequentes foram relacionados com o desenvolvimento da doença: insuficiência respiratória aguda (n = 4, terminologia usada pelo *Food and Drug Administration* [FDA] para indicar que o paciente foi hospitalizado com doença respiratória necessitando de ventilação invasiva, mas não é o grau mais grave da doença), pneumonia (n = 4), desidratação (n = 3), dificuldade respiratória (n = 2) e bronquiolite (n = 2). Nenhum destes eventos levou a descontinuação dos estudos e todos foram classificados como não relacionados ao tratamento com onasemnogeno abeparvoveque. Todos os eventos graves foram de grau 3, exceto por três eventos de grau 4 em um paciente na coorte 1.

Nenhum dos eventos adversos de interesse especial foram reportados até a data de corte. Estes eventos adversos de interesse especial não foram associados com elevações nas enzimas hepáticas, valores hematológicos, novas doenças ou doenças autoimunes. Nenhum dos pacientes que iniciou o estudo de extensão atingiu os critérios de hepatotoxicidade e microangiopatia trombótica. A Tabela 19 mostra os eventos adversos reportados no estudo de acompanhamento de longo prazo (resultados de 5 anos).

Tabela 19. Eventos adversos

Classificação do órgão ou termo preferido	Coorte 1 n (%)	Coorte 2 n (%)	Total n (%)
Pacientes com um ou mais eventos adversos graves	1 (33)	7 (70)	8 (62)
Infecções e infestações	1 (33)	6 (60)	7 (54)
Pneumonia	1 (33)	3 (30)	4 (31)
Bronquiolite	0	2 (20)	2 (15)
Bronquite	0	1 (10)	1 (8)
Gastroenterite	0	1 (10)	1 (8)
Gastroenterite viral	0	1 (10)	1 (8)
Osteomielite	0	1 (10)	1 (8)
Pneumonia bacteriana	0	1 (10)	1 (8)
Pneumonia viral	0	1 (10)	1 (8)
Infecção do trato urinário	0	1 (10)	1 (8)
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	1 (33)	4 (40)	5 (38)
Desidratação	0	3 (30)	3 (23)
Hipernatremia	1 (33)	0	1 (8)
Hipoglicemia	0	1 (10)	1 (8)
Cetoacidose	0	1 (10)	1 (8)
Distúrbios torácicos, respiratórios e mediastinais	1 (33)	3 (30)	4 (31)
Falha respiratória aguda	1 (33)	3 (30)	4 (31)
Dificuldade respiratória	1 (33)	1 (10)	2 (15)
Dispneia	0	1 (10)	1 (8)
Falha respiratória	1 (33)	0	1 (8)
Distúrbios gastrointestinais	1 (33)	1 (10)	2 (15)
Hemorragia gastrointestinal	1 (33)	0	1 (8)
Pneumatose intestinal	0	1 (10)	1 (8)
Vômito	0	1 (10)	1 (8)
Distúrbios cardíacos	1 (33)	0	1 (8)
Parada cardíaca	1 (33)	0	1 (8)
Feridas, envenenamento e complicações em procedimentos	0	1 (10)	1 (8)
Feridas	0	1 (10)	1 (8)
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos	0	1 (10)	1 (8)
Escoliose	0	1 (10)	1 (8)
Distúrbio de pele e tecidos subcutâneos	0	1 (10)	1 (8)
Úlcera por decúbito	0	1 (10)	1 (8)

Fonte: Mendell et al., 2021

➤ Eficácia

Em relação a eficácia, todos os pacientes da coorte 2 estavam vivos e não necessitavam de ventilação permanente. Na coorte 1, todos os pacientes estavam vivos e apenas um necessitou de ventilação permanente. Na linha de base do estudo START, seis dos 10 pacientes não necessitavam de suporte respiratório, o que se manteve até a data de corte. Os outros quatro pacientes necessitaram de suporte ventilatório já no estudo START, o que foi mantido para o estudo de extensão. Dois de 10 pacientes do estudo START atingiram novos marcos motores de ficar de pé com assistência e os outros oito pacientes mantiveram os marcos já atingidos no estudo START.

Na data de corte, sete dos 13 pacientes receberam nusinersena para maximizar os efeitos benéficos, não por ineficácia terapêutica. Entre estes, seis pacientes da coorte 2 não receberam nenhum tratamento para AME por mais de quatro anos após a administração de onasemnogeno abeparvoveque. Os dois pacientes que atingiram novos marcos motores na coorte 2 não receberam nusinersena em nenhum momento.

A Figura 13 mostra o atingimento dos marcos motores após a avaliação de longo prazo (5 anos).

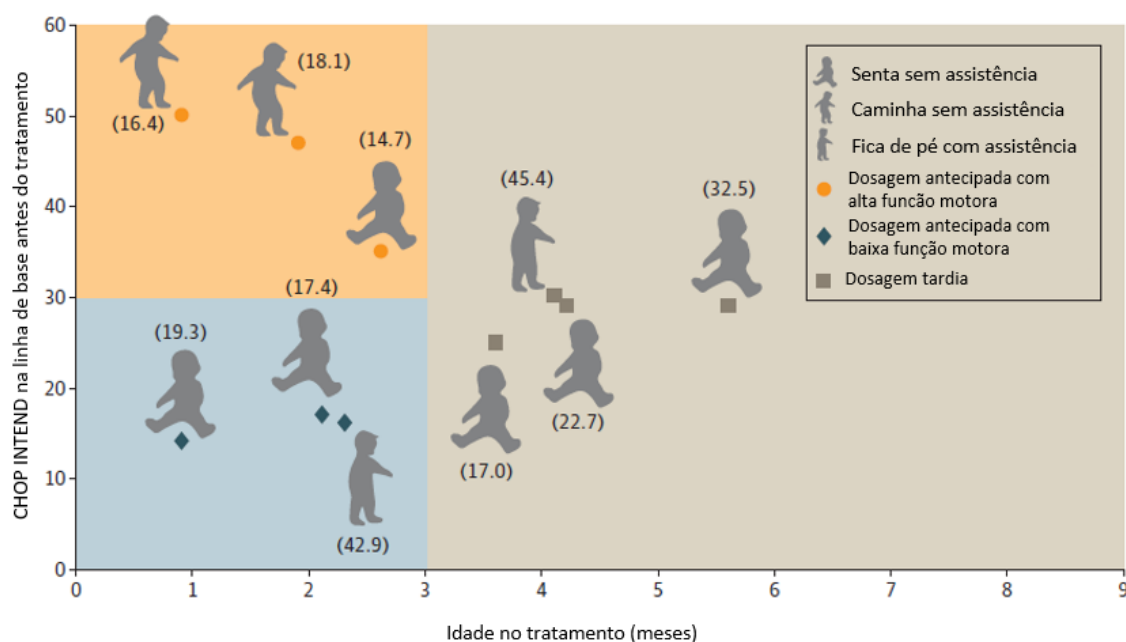


Figura 13. Marcos motores dos pacientes após a avaliação a longo prazo

Número em parênteses é a idade em que o marco motor foi atingido (em meses).

Fonte: Mendell et al., 2021

Este estudo de acompanhamento a longo prazo demonstra que os pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque mantiveram os marcos motores atingidos anteriormente durante o estudo START. Além disto, dois pacientes atingiram novos marcos motores durante o período de acompanhamento. Os eventos adversos reportados no estudo foram principalmente relacionados com a AME e nenhum evento adverso grave foi relacionado com o tratamento. Não foram reportados eventos adversos de interesse especial no estudo.

4.3.2.3 Estudo STR1VE-US

O STR1VE-US é um estudo de fase III aberto, de braço único e multicêntrico conduzido em 12 hospitais e universidades nos Estados Unidos. Foram incluídos pacientes com idade inferior a seis meses com mutação bialélica do gene *SMN1* (deleção ou mutações pontuais) e duas ou mais cópias do gene *SMN2*. Os pacientes foram acompanhados semanalmente por quatro semanas, seguido de acompanhamento mensal até o fim do estudo (completada a idade de 18 meses ou finalização precoce).

O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes que alcançaram o marco motor de sentar-se sem suporte por no mínimo 30 segundos aos 18 meses de idade ou a sobrevida global aos 14 meses de idade. A sobrevida global foi definida de acordo com os critérios do estudo START. O desfecho co-primário de eficácia foi definido a partir da comparação com a história natural de pacientes com AME não tratados provenientes da literatura (*Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network*, PNCR). Como desfecho secundário, foi avaliada a porcentagem de pacientes que conquistaram a habilidade de desenvolvimento aos 18 meses de idade (desfecho composto pela função de deglutição, suporte nutricional e manutenção de peso) e dos pacientes sem a necessidade de suporte ventilatório em 18 meses de idade. A Tabela 20 mostra as características metodológicas do estudo STR1VE-US.

Tabela 20. Características metodológicas do estudo STR1VE-US

Nome do estudo	STR1VE-US
Descrição	Ensaio clínico de terapia gênica de dose única, aberto, de braço único e de fase III para pacientes com AME tipo 1 com uma ou duas cópias de SMN2 entregando onasemnogeno abeparvoveque por infusão intravenosa
Objetivo	Determinar a eficácia do onasemnogeno abeparvoveque
Localização	EUA
Desenho	Fase III, aberto, de braço único, estudo de terapia gênica de infusão única
População	Pacientes com AME tipo 1 com 1 ou 2 cópias de SMN2 <6 meses de idade no momento da terapia gênica
Tamanho de amostra	N=22 pacientes
Critérios de inclusão	➤ Diagnóstico de AME com base na análise de mutação genética com mutações bialélicas SMN1 (deleção ou mutações pontuais) e 1 ou 2 cópias de SMN2 (incluindo a mutação conhecida do modificador do gene SMN2 [c.859G>C]) ➤ Os pacientes devem ter <6 meses (<180 dias) de idade no momento da infusão de onasemnogeno abeparvoveque ➤ Os pacientes devem realizar um teste de avaliação da deglutição antes da administração da terapia gênica ➤ Calendário vacinal infantil atualizado
Critérios de exclusão	➤ Cirurgia/procedimento de reparo de escoliose anterior, planejado ou esperado antes dos 18 meses de idade ➤ Uso de suporte ventilatório invasivo (traqueostomia com pressão positiva) ou oximetria de pulso <95% de saturação na triagem (saturação não deve diminuir ≥4 pontos percentuais entre a triagem e a infusão com leitura de oximetria de confirmação), os pacientes podem ser colocados em suporte ventilatório não invasivo por <12 horas por dia, a critério de seu médico ou equipe do estudo) ➤ Uso ou necessidade de suporte ventilatório não invasivo por ≥12 horas diárias nas 2 semanas anteriores à infusão ➤ Paciente com sinais de aspiração com base em um teste de deglutição ou cujo peso para a idade cai abaixo do terceiro percentil com base nos Padrões de Crescimento Infantil da OMS e não dispostos a usar um método alternativo à alimentação oral ➤ Infecção viral ativa (inclui HIV ou sorologia positiva para hepatite B ou C, ou infecção conhecida pelo vírus Zika) ➤ Doença grave do trato não respiratório que requer tratamento sistêmico e/ou hospitalização dentro de 2 semanas antes da triagem ➤ Infecção respiratória superior ou inferior que requer atenção médica, intervenção médica ou aumento nos cuidados de suporte de qualquer forma dentro de 4 semanas antes da triagem. ➤ Infecção grave do trato não pulmonar/respiratório (por exemplo, pielonefrite ou meningite) dentro de 4 semanas antes da administração da terapia gênica ou doença concomitante que, na opinião do Investigador, cria riscos desnecessários para a terapia gênica ➤ Alergia ou hipersensibilidade conhecida à prednisolona ou outros glicocorticosteróides ou seus excipientes ➤ Uso concomitante de qualquer um dos seguintes: medicamentos para tratamento de miopatia ou neuropatia, agentes usados para tratar diabetes mellitus ou terapia imunossupressora em andamento, plasmáfêrese, imunomoduladores como adalimumabe ou terapia imunossupressora dentro de 3 meses antes da terapia de reposição gênica ➤ Título de anticorpo anti-AAV9 >1:50. Caso um paciente em potencial demonstre título de anticorpo anti-AAV9 >1:50, ele ou ela pode receber reteste dentro de 30 dias do período de triagem e será elegível para participar se o título de anticorpo anti-AAV9 após o reteste for ≤1:50

CONFIDENCIAL

Nome do estudo	STR1VE-US
	➤ Valores laboratoriais anormais clinicamente significativos antes da terapia gênica (GGT, ALT e AST > 3x LSN; bilirrubina ≥3,0 mg/dL; creatinina ≥1,0 mg/dL; Hgb <8 ou >18 g/dL; WBC > 20.000/cmm) ➤ Participação em recente ensaio clínico de tratamento de AME (com exceção de estudos observacionais de coorte ou estudos não intervencionistas) ou recebimento de um composto, produto ou terapia experimental ou comercial administrado com a intenção de tratar a AME (por exemplo, nusinersena, ácido valpróico) a qualquer momento antes da triagem para este estudo. Os beta-agonistas orais devem ser descontinuados ≥30 dias antes dosagem. ➤ Expectativa de grandes procedimentos cirúrgicos durante o período de avaliação do estudo (por exemplo, cirurgia da coluna ou traqueostomia) ➤ Pacientes <35 semanas de idade gestacional no momento do nascimento
Intervenção e comparadores	Onasemnogeno abeparvoveque a $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg será administrado como uma infusão intravenosa periférica única durante aproximadamente 30-60 minutos (inscitos n=22) Comparador: coorte de história natural
Tempo de duração e acompanhamento	Durante o período de acompanhamento ambulatorial (Dia 4 ao Fim do Estudo aos 18 meses de idade), os pacientes retornaram em intervalos regulares para avaliações de eficácia e segurança. As visitas perdidas foram reagendadas o mais rápido possível, mas dentro de 7 dias e ainda dentro da janela exigida de visita. Para as visitas de 14 e 18 meses, o paciente retornou dentro de 0 a 14 dias após a data em que o paciente atingir 14 e 18 meses de idade, respectivamente. A visita de 18 meses de idade também servi como a visita de Fim de Estudo. Após a visita de Fim de Estudo, pacientes elegíveis podem passar para o estudo de acompanhamento de longo prazo
Desfechos primários	➤ Proporção de pacientes que alcançaram a posição sentada independente funcional por ≥30 segundos na visita do estudo aos 18 meses de idade ➤ Sobrevida, definida como evitar (a) morte ou (b) ventilação permanente, aos 14 meses de idade. A ventilação permanente é definida por traqueostomia ou pela necessidade de ≥ 16 horas de assistência respiratória por dia (via suporte ventilatório não invasivo) por ≥ 14 dias consecutivos na ausência de doença aguda reversível, excluindo ventilação perioperatória.
Desfechos secundários	➤ Proporção de pacientes que mantém a habilidade do desenvolvimento, definida como a capacidade de tolerar líquidos finos (como demonstrado através de um teste formal de deglutição) e para manter o peso (>3º percentil com base nos Padrões de Crescimento Infantil da OMS para idade e sexo) sem necessidade de gastrostomia ou outro suporte nutricional mecânico ou não oral aos 18 meses de idade ➤ Proporção de pacientes que são independentes de suporte ventilatório, definidos como não necessitando de suporte/uso de ventilador diário em 18 meses de idade, excluindo doença aguda reversível e ventilação perioperatória, conforme definido acima por meio de avaliação de dados capturados de uso do dispositivo (Phillips Trilogy)
Desfechos exploratórios	➤ Alcançar a capacidade de: (1) manter a cabeça ereta sem apoio, (2) rolar de costas para ambos os lados, (3) sentar-se com apoio, (4) sentar-se de forma independente (> 10 segundos; Marcos do Desenvolvimento da OMS), (5) rastejar, (6) puxe para ficar de pé, (7) ficar de pé com ajuda, (8) ficar de pé sozinho, (9) andar com ajuda, (10) andar sozinho. ➤ Mudança da linha de base nos componentes motores finos e grossos das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil e Infantil ➤ Mudança da linha de base na função motora grossa, conforme determinado pela melhora na pontuação CHOP-INTEND: (1) Proporção de pacientes que atingiram a pontuação CHOP-INTEND ≥40, (2) Proporção de pacientes que atingiram a pontuação CHOP-INTEND ≥50, (3) Proporção de pacientes que atingiram a pontuação CHOP-INTEND ≥58, ➤ Melhoria na amplitude do CMAP do nervo fibular ➤ Idade em que o sentar independente (30 segundos) é alcançado pela primeira vez

Abreviações: AAV9, sorotipo 9 do adenovírus associado; AME. Atrofia muscular espinhal; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; CHOP-INTEND, *The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular*

Disorders ; CMAP, potencial de ação motor composto; GGT, gama glutamil-transpeptidase; Hgb, hemoglobina; HIV, vírus humano da imunodeficiência; LSN: limite superior normal; SMN, neurônio motor de sobrevivência; OMS, Organização Mundial da Saúde.

Fonte: NICE,2021; ClinicalTrials.gov.

De 24 de outubro de 2017 a 12 de novembro de 2019, 26 pacientes foram triados e 22 foram elegíveis a receber o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque. Apesar de pacientes com uma cópia do gene *SMN2* e pacientes pré-sintomáticos serem elegíveis ao estudo, nenhum foi recrutado. A mediana de idade dos pacientes na linha de base foi de 3,5 (Intervalo interquartil [IQR], 2,7 a 5,3) meses e a mediana de idade para o início dos sintomas foi de 1,8 (IQR: 1,0 a 3,0). O escore CHOP-INTEND na linha de base variou de 18 a 52 pontos, com uma mediana de 33,5 (IQR: 24 a 38). A Tabela 21 mostra as características demográficas e clínicas dos pacientes na linha de base.

Tabela 21. Características demográficas e clínicas dos pacientes na linha de base

Pacientes (n=22)	
<i>Idade, meses</i>	
Média (DP)	3,7 (1,6)
Mediana	3,5 (2,7-5,3)
intervalo	0,5 - 5,9
<i>Idade gestacional ao nascimento, semanas</i>	
Média (DP)	39,0 (1,0)
Mediana	39,0 (39,0-39,0)
Intervalo	37,0-41,0
<i>Idade de início dos sintomas, meses</i>	
Média (DP)	1,9 (1,2)
Mediana	1,8 (1,0-3,0)
<i>Idade no diagnóstico, dias</i>	
Média (DP)	56,1 (98,6)
Mediana	67,0 (56,0 – 126,0)
<i>Peso na linha de base , kg</i>	
Média (intervalo)	5,8 (3,9 – 7,5)
Mediana	(5,8 (5,1-6,5)
<i>Sexo</i>	
Feminino	12 (55%)
Masculino	10 (45%)
<i>Raça</i>	
Branca	11 (50%)
Outra	6 (27%)
Preta ou afro-americana	3 (14%)
Asiática	2 (9%)
<i>Etnia</i>	
Não-hispânico ou latino	18 (82%)
Hispânico ou latino	4 (18%)

Características clínicas	
Reportada deglutição de líquido fino	22 (100%)
Reportado suporte para alimentação	0
Reportado suporte ventilatório*	0
Pontuação CHOP-INTEND na linha de base	
Média	32,0 (9,7)
Mediana	33,5 (24-38)
Intervalo	18-52

Abreviações: CHOP-INTEND-Children's Hospital Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders.

* Definido como não necessitando de suporte ventilatório diário, excluindo doença aguda reversível e ventilação perioperatória, de 2 semanas antes da triagem até a consulta inicial

Fonte: Day et al., 2021.

A presente revisão sistemática da literatura incluiu uma publicação referente ao STR1VE-US [Day et al., 2021], conforme Tabela 22.

Tabela 22. Resumo dos artigos incluídos nesta revisão sistemática referentes ao estudo STR1VE-US.

Publicação	Desenho do estudo	População	Duração do estudo	Desfechos	Resultados
Day et al., 2021	Estudo STR1VE-US: estudo fase III , aberto, conduzido em 12 hospitais e universidades dos EUA (n=22)	Pacientes sintomáticos com Idade ≤ 6 meses com mutação bialélica do gene SMN1 (deleção ou mutações pontuais) e uma ou duas cópias do gene SMN2.	Dados analisados desde 24 de outubro de 2017 até 12 de novembro de 2019.	Primário: proporção de pacientes que alcançaram o marco motor de sentar-se sem suporte por no mínimo 30 segundos aos 18 meses de idade ou a sobrevivência global aos 14 meses de idade. Secundário: porcentagem de pacientes que conquistaram a habilidade de desenvolvimento aos 18 meses de idade (desfecho composto pela função de deglutição, suporte nutricional e manutenção de peso) e dos pacientes sem a necessidade de suporte ventilatório em 18 meses de idade	Entre os pacientes, 13 (59%, IC 97,5%: 36 a 100%) atingiram o desfecho co-primário de eficácia de sentar-se sem suporte na idade de 18 meses, comparado com zero pacientes da coorte histórica ($p < 0,0001$). A mediana de idade para alcançar o desfecho co-primário de foi 12,6 meses (IQR: 10,2 a 15,2). Vinte pacientes (91%, IC 95%: 79 a 100) não necessitaram de suporte ventilatório permanente ao final do estudo, comparado com 23 pacientes na coorte da história natural da doença (26%, IC 95%: 8 a 44, $p < 0,0001$). Na idade de 18 meses, 82% dos pacientes não necessitaram de suporte ventilatório, comparado com zero na história natural ($p < 0,0001$). No geral, 68% dos pacientes no estudo STR1VE não necessitaram de suporte ventilatório em nenhum momento. Entre os 7pacientes que utilizaram suporte ventilatório não invasivo, 5 possuem o registro de uso do suporte Trilogy 100 e 2 fizeram o uso de outros tipos de suporte ventilatório não invasivo. 9 pacientes conquistaram a habilidade de desenvolvimento (41%, IC 97,5%: 21 a 100) comparado com zero na coorte da história natural, e 14 (64%) mantiveram o peso adequado de acordo com a idade.

Fonte: Day et al., 2021.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Detalhamento dos resultados das publicações do estudo STR1VE-US incluídas nessa revisão sistemática

Day et al., 2021

Os resultados do estudo STR1VE-US foram publicados por Day e colaboradores [Day et al., 2021], conforme apresentados a seguir.

- *Proporção de pacientes que alcançaram o marco motor de sentar-se sem suporte por no mínimo 30 segundos aos 18 meses de idade ou a sobrevida global aos 14 meses de idade.*

Dezenove (86%) dos 22 pacientes concluíram o estudo. Dois de três pacientes descontinuaram o tratamento antes da idade de 14 meses; um paciente morreu na idade de 7-8 meses devido a insuficiência respiratória (considerada não relacionada a onasemnogeno abeparvoveque) e um paciente teve o termo de consentimento retirado pelos pais / responsável na aos 11,9 meses de idade após o paciente ter atendido os critérios para ventilação permanente não-invasiva na idade de 11,0 meses. Outro paciente saiu do estudo devido a ocorrência de eventos adversos graves (desconforto respiratório) na idade de 18 meses; contudo, este paciente permaneceu vivo e não necessitou de ventilação permanente.

Entre os 22 pacientes, 13 (59%, IC 97,5%: 36 a 100%) atingiram o desfecho co-primário de eficácia de sentar-se sem suporte na idade de 18 meses, comparado com zero pacientes da coorte histórica ($p < 0,0001$). Um paciente adicional atingiu este desfecho na visita do mês 16, mas não confirmou na visita do mês 18, não sendo considerado no resultado do estudo. A mediana de idade para alcançar o desfecho co-primário de foi 12,6 meses (IQR: 10,2 a 15,2). Vinte pacientes (91%, IC 95%: 79 a 100) não necessitaram de suporte ventilatório permanente ao final do estudo, comparado com 23 pacientes na coorte da história natural da doença (26%, IC 95%: 8 a 44, $p < 0,0001$).

A Figura 14 apresenta o resultado do STR1VE-US com relação aos desfechos primários do estudo, ou seja, o alcance do marco motor de sentar-se sem suporte por no mínimo 30 segundos aos 18 meses de idade ou a sobrevida global aos 14 meses de idade.

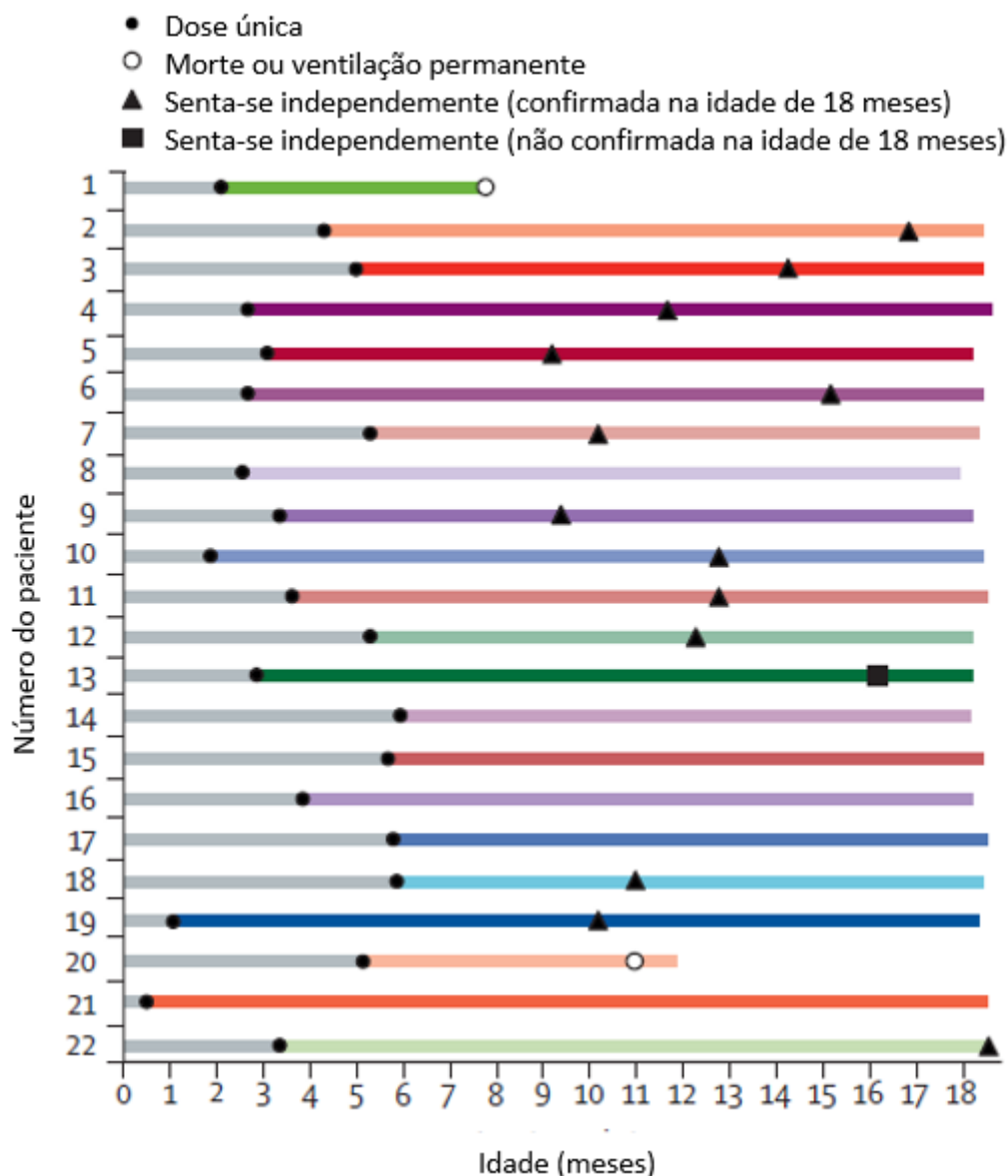


Figura 14. Resultado de eficácia encontrado no estudo STRIVE-US

Paciente 1 morreu e paciente 20 necessitou de ventilação permanente. Paciente 8 saiu do estudo devido a ocorrência de eventos adversos na idade de 18 meses, mas permaneceu vivo sem a necessidade de ventilação permanente durante o período do estudo (18 meses). Paciente 13 atingiu a função de sentar-se com independência na idade de 16 meses, mas esse achado não foi confirmado aos 18 meses de idade

Fonte: Day et al, 2021.

- Porcentagem de pacientes que conquistaram a habilidade de desenvolvimento aos 18 meses de idade (desfecho composto pela função de deglutição, suporte nutricional e manutenção de peso) e dos pacientes sem a necessidade de suporte ventilatório em 18 meses de idade

Nove pacientes conquistaram a habilidade de desenvolvimento (41%, IC 97,5%: 21 a 100) comparado com zero na coorte da história natural, e 14 (64%) mantiveram o peso adequado de acordo com a idade (Tabela 23).

Tabela 23. Habilidade de desenvolvimento aos 18 meses de idade

Pacientes (n=22)	
<i>Habilidade de desenvolvimento sustentado</i>	
Número de pacientes	9 (41%)
IC 97,5%	21-100
P value	< 0,0001
<i>Componentes da habilidade de desenvolvimento</i>	
Habilidade do tolerar líquidos finos	12 (55%)
Alimentação exclusivamente oral	19 (86%)
Manutenção do peso consistente com a idade	14 (64%)

Fonte: Day et al., 2021.

Na idade de 18 meses, 82% dos pacientes não necessitaram de suporte ventilatório, comparado com zero na história natural ($p < 0,0001$). No geral, 68% dos pacientes no estudo STR1VE-US não necessitaram de suporte ventilatório em nenhum momento.

➤ Função motora

Cerca de 86% dos pacientes atingiram pelo menos um marco motor. O ganho médio na escala CHOP-INTEND foi de 6,9 (DP: 5,35) no primeiro mês, 11,7 (DP: 6,40) no mês três e 14,6 (7,04) no mês seis após a administração do medicamento. No estudo, 21 (95%) pacientes atingiram a pontuação na escala CHOP-INTEND de 40 pontos ou mais, 14 (64%) atingiram a pontuação de 50 pontos ou mais e cinco (23%) pacientes atingiram a pontuação de 60 pontos ou mais. A maioria dos pacientes demonstrou uma melhora nas funções motores grossas e finas.

➤ Eventos adversos

Todos os 22 pacientes apresentaram eventos adversos, sendo que 10 (45%) pacientes apresentaram algum evento adverso grave. Três (14%) pacientes apresentaram eventos adversos graves relacionados ao tratamento (2 pacientes apresentaram elevação das enzimas aminotransferases hepáticas e um teve hidrocefalia). Os eventos adversos graves mais frequentes foram: bronquiolite, pneumonia, dificuldade respiratória e bronquiolite causada pelo vírus respiratório sincial e foram considerados não relacionados ao onasemnogeno abeparvoveque.

Quatro categorias de eventos de especial interesse foram monitorados durante o estudo: hepatotoxicidade, hematológicos, cardiovasculares e neurológicos. Treze (59%) tiveram pelo menos 1 evento dentro destas 4 categorias.

4.3.2.4 Estudo STR1VE-EU

O STR1VE-EU é um estudo de fase III aberto, de braço único e multicêntrico conduzido em 9 centros (hospitais e universidades) na Itália (n=4), Reino Unido (n=2), Bélgica (n=2) e França

(n=1). Foram incluídos pacientes com idade inferior a seis meses com mutação bialélica do gene *SMN1* (deleção ou mutações pontuais) e uma ou duas cópias do gene *SMN2*. Os pacientes foram acompanhados semanalmente por quatro semanas, seguido de acompanhamento mensal até o fim do estudo (completada a idade de 18 meses ou finalização precoce).

O desfecho primário de eficácia foi sentar-se sem apoio por no mínimo 10 segundos, como definido pelo *WHO Multicentre Growth Reference Study*, em qualquer visita até 18 meses de idade. A eficácia foi comparada com a história natural de pacientes com AME tipo 1 não tratados de acordo com a literatura (*Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network*, PNCR).

O desfecho secundário foi sobrevida livre de ventilação, definida como ausência de morte ou ventilação permanente na idade de 14 meses.

A Tabela 24 mostra as características metodológicas do STR1VE-EU.

Tabela 24. Características metodológicas do STR1VE-EU

Nome do Estudo	STR1VE-EU
Descrição	Ensaio clínico de terapia gênica de fase III, aberto, de braço único e dose única para pacientes com AME tipo 1 com uma ou duas cópias de <i>SMN2</i> entregando AVXS-101 por infusão intravenosa
Objetivo	Avaliar a eficácia do onasemnogeno abeparvoveque
Localização	9 centros de investigação europeus localizados nos seguintes países: Bélgica (2 locais), França (1 local), Itália (4 locais) e Reino Unido (2 locais).
Desenho	Estudo de fase III aberto, de braço único, de infusão única, investigando a eficácia e segurança do onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com AME tipo 1
População	Pacientes com AME tipo 1 sintomáticos com confirmação genética de nenhum <i>SMN1</i> funcional, bem como 1 ou 2 cópias de <i>SMN2</i> com ≤ 6 meses de idade no momento da infusão da terapia gênica
Tamanho de amostra	N=33
CrITÉRIOS de inclusão	➤ Pacientes com AME tipo 1 conforme determinado pelo diagnóstico de AME com base na análise de mutação genética com mutações bialélicas <i>SMN1</i> (deleção ou mutações pontuais) e uma ou duas cópias de <i>SMN2</i> (incluindo a mutação conhecida do modificador do gene <i>SMN2</i> [c.859G>C]) ➤ Idade <6 meses (<180 dias) no momento da infusão de onasemnogeno abeparvoveque ➤ Os pacientes devem realizar um teste de avaliação da deglutição antes da administração da terapia gênica ➤ Calendário vacinal atualizado

Nome do Estudo	STR1VE-EU
Critérios de exclusão	➤ Cirurgia/procedimento de reparo de escoliose anterior, planejado ou esperado antes dos 18 meses de idade ➤ Uso de suporte ventilatório invasivo (traqueostomia com pressão positiva) ou oximetria de pulso <95% de saturação na triagem (saturação não deve diminuir ≥4 pontos percentuais entre a triagem e a infusão com leitura de oximetria de confirmação), os pacientes podem ser colocados em suporte ventilatório não invasivo por <12 horas por dia, a critério de seu médico ou equipe do estudo) ➤ Uso ou necessidade de suporte ventilatório não invasivo por ≥12 horas diárias nas 2 semanas anteriores à infusão ➤ Paciente com sinais de aspiração com base em um teste de deglutição ou cujo peso para a idade cai abaixo do terceiro percentil com base nos Padrões de Crescimento Infantil da OMS e não dispostos a usar um método alternativo à alimentação oral ➤ Infecção viral ativa (inclui HIV ou sorologia positiva para hepatite B ou C, ou infecção conhecida pelo vírus Zika) ➤ Doença grave do trato não respiratório que requer tratamento sistêmico e/ou hospitalização dentro de 2 semanas antes da triagem ➤ Infecção respiratória superior ou inferior que requer atenção médica, intervenção médica ou aumento nos cuidados de suporte de qualquer forma dentro de 4 semanas antes da triagem. ➤ Infecção grave do trato não pulmonar/respiratório (por exemplo, pielonefrite ou meningite) dentro de 4 semanas antes da administração da terapia gênica ou doença concomitante que, na opinião do Investigador, cria riscos desnecessários para a terapia gênica ➤ Alergia ou hipersensibilidade conhecida à prednisolona ou outros glicocorticosteróides ou seus excipientes ➤ Uso concomitante de qualquer um dos seguintes: medicamentos para tratamento de miopatia ou neuropatia, agentes usados para tratar diabetes mellitus ou terapia imunossupressora em andamento, plasmáfereze, imunomoduladores como adalimumabe ou terapia imunossupressora dentro de 3 meses antes da terapia de reposição gênica ➤ Título de anticorpo anti-AAV9 >1:50. Caso um paciente em potencial demonstre título de anticorpo anti-AAV9 >1:50, ele ou ela pode receber reteste dentro de 30 dias do período de triagem e será elegível para participar se o título de anticorpo anti-AAV9 após o reteste for ≤1:5 ➤ Valores laboratoriais anormais clinicamente significativos antes da terapia gênica (GGT, ALT e AST > 3x LSN; bilirrubina ≥3,0 mg/dL; creatinina ≥1,0 mg/dL; Hgb <8 ou >18 g/dL; WBC > 20.000/cmm) ➤ Participação em recente ensaio clínico de tratamento de AME (com exceção de estudos observacionais de coorte ou estudos não intervencionistas) ou recebimento de um composto, produto ou terapia experimental ou comercial administrado com a intenção de tratar a AME (por exemplo, nusinersena, ácido valpróico) a qualquer momento antes da triagem para este estudo. Os beta-agonistas orais devem ser descontinuados ≥30 dias antes dosagem. ➤ Expectativa de grandes procedimentos cirúrgicos durante o período de avaliação do estudo (por exemplo, cirurgia da coluna ou traqueostomia) ➤ Pacientes <35 semanas de idade gestacional no momento do nascimento
Intervenção e comparadores	Intervenção: infusão intravenosa periférica de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg de onasemnogeno abeparvoveque (inscritos n=33) Comparador: coorte de história natural
Tempo de seguimento e participantes perdendo seguimento	Os pacientes retornarão para visitas de acompanhamento nos dias 7, 14, 21 e 30. Os pacientes retornarão mensalmente a partir de então, após a visita do dia 30, para 18 meses após a administração da dose.

Nome do Estudo	STR1VE-EU
Desfechos primários	➤ Atingir o marco de desenvolvimento de sentar-se sem apoio por pelo menos 10 segundos até 18 meses de idade (conforme avaliado pelos Marcos de Desenvolvimento Motor da OMS)
Desfechos secundários	➤ Sobrevida aos 14 meses de idade, definida pela prevenção do desfecho combinado de (a) morte ou (b) ventilação permanente (definida por traqueostomia ou pela necessidade de ≥ 16 horas de assistência respiratória por dia [via suporte ventilatório] por ≥ 14 dias consecutivos na ausência de uma doença aguda reversível, excluindo ventilação perioperatória)
Desfechos exploratórios	➤ Alcançar a capacidade de: (1) manter a cabeça ereta sem apoio, (2) rolar de costas para ambos os lados, (3) sentar-se com apoio, (4) sentar-se de forma independente (> 10 segundos; Marcos do Desenvolvimento Motor da OMS), (5) rastejar, (6) puxe para ficar de pé, (7) ficar de pé com ajuda, (8) ficar de pé sozinho, (9) andar com ajuda, (10) andar sozinho. ➤ Mudança da linha de base nos componentes motores finos e grossos das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil e Infantil ➤ Mudança da linha de base na função motora grossa, conforme determinado pela melhora na pontuação CHOP-INTEND ➤ Capacidade de permanecer independente do suporte ventilatório, definida como não necessitando de suporte/uso diário de ventilador aos 18 meses de idade ➤ Manter a capacidade de desenvolvimento definida como atendendo aos seguintes critérios em cada um dos 3 pontos de tempo de dados de eficácia: (1) capacidade de tolerar líquidos finos como demonstrado através de um teste formal de deglutição, (2) Não recebeu nutrição por meio de suporte mecânico (por exemplo, sonda de alimentação), (3) Peso mantido ($> 3^{\circ}$ percentil para idade e sexo, conforme definido pelas diretrizes da OMS) no momento do corte de dados de eficácia primária.

Abreviações: AAV9, sorotipo 9 do adenovírus associado; AME, Atrofia muscular espinhal; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; CHOP-INTEND, *The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; GGT, gama glutamil-transpeptidase; Hgb, hemoglobina; HIV, vírus humano da imunodeficiência; LSN: limite superior normal; SMN, neurônio motor de sobrevivência; OMS, Organização Mundial da Saúde.

Fonte: ClinicalTrials.gov; Mercuri et al., 2021.

De 16 de agosto de 2018 a 11 de setembro de 2020, 41 pacientes foram triados e 33 foram elegíveis a receber o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque. A Tabela 25 mostra as características demográficas e clínicas dos pacientes na linha de base.

Tabela 25. Características demográficas e clínicas dos pacientes no STR1VE-EU

Pacientes (n=33)	
Idade, meses	
Média (DP)	4,1 (1,3)
Mediana	4,1 (3,2-5,2)
intervalo	1,8 – 6,0
Idade gestacional ao nascimento, semanas	
Média (DP)	38,9 (1,4)
Mediana	39,0 (38,0-40,0)
Intervalo	35,0-41,0
Idade de início dos sintomas, meses	
Média (DP)	1,6 (0,9)

Mediana	1,5 (1,0-2,0)
intervalo	0,0-4,0
Idade no diagnóstico, dias	
Média (DP)	81,3,1 (36,1)
Mediana	76,0 (59,0 – 105,0)
intervalo	26,0-156,0
Peso na linha de base , kg	
Média (intervalo)	5,8 (3,9 – 7,5)
Mediana	(5,8 (5,1-6,5)
intervalo	4,2-8,4
Sexo	
Feminino	19 (58%)
Masculino	14 (42%)
Características clínicas	
Reportada deglutição intacta	32 (97%)
Reportado suporte para alimentação	9 (27%)
Reportado suporte ventilatório*	9 (27%)
Reportada hospitalização antes da infusão	22 (67%)
Pontuação CHOP-INTEND na linha de base	
Média	27,9 (8,3)
Mediana	28,0 (22,0-32,0)
Intervalo	14,0-55,0
Controle da cabeça na linha de base	3 (9%)

Abreviações: CHOP-INTEND-Children's Hospital Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders.
 Fonte: Mercuri et al., 2021.

A presente revisão sistemática da literatura incluiu uma publicação referente ao STR1VE-EU [Mercuri et al., 2021], conforme Tabela 26.

Tabela 26. Resumo dos artigos incluídos nesta revisão sistemática referentes ao estudo STR1VE-EU.

Publicação	Desenho do estudo	População	Duração do estudo	Desfechos	Resultados
Mercuri et al., 2021	Estudo STR1VE-EU: estudo fase III , aberto, conduzido em 09 hospitais e universidades da Europa (Bélgica, França, Itália e Reino Unido (n=33))	Pacientes sintomáticos com Idade ≤ 6 meses com mutação bialélica do gene SMN1 (deleção ou mutações pontuais) e uma ou duas cópias do gene SMN2.	Dados analisados desde 16 de agosto de 2018 até 11 de setembro de 2020.	Primário: proporção de pacientes que alcançaram o marco motor de sentar-se com independência por no mínimo 10 segundos em qualquer visita até 18 meses de idade . O desfecho secundário foi sobrevida livre de ventilação, definida como ausência de morte ou ventilação permanente na idade de 14 meses	➤ Quatorze (44%, IC 97,5%: 26-100) de 32 pacientes na população IIT (intention-to-treat) atingiram o desfecho primário (vs. 0 de 23 pacientes na coorte de história natural, p<0,0001). ➤ A idade média de atingimento do desfecho primário foi 15,9 meses (IQR 9.6-18.3). ➤ 31 (97%, IC95%: 91-100) de 32 pacientes na população ITT permaneceram vivos sem a necessidade de suporte ventilatório permanente aos 14 meses em comparação com 6 (26%, 8-44) de 23 pacientes na coorte de história natural (p,0,0001). ➤ Trinta e dois (97%) pacientes de 33 tiveram pelo menos 1 evento adverso e 6 (18%) pacientes tiveram eventos adversos que foram considerados graves e relacionados a onasemnogeno abeparvoveque

Fonte: Mercuri et al., 2021.

Detalhamento dos resultados das publicações do estudo STRIVE-EU incluídas nessa revisão sistemática

➤ ***Mercuri et al., 2021***

➤ *Sentar-se com independência por pelo menos 10s em qualquer visita até 18 meses de idade*

Quatorze (44%, IC 97,5%: 26-100) de 32 pacientes na população IIT (*intention-to-treat*) atingiram o desfecho primário de sentar-se com independência por pelo menos 10s em qualquer visita até 18 meses de idade (vs. 0 de 23 pacientes na coorte de história natural, $p < 0,0001$). A idade média de atingimento do desfecho primário foi 15,9 meses (IQR 9.6-18.3).

Um paciente que recebeu a infusão no dia 181 foi excluído da população ITT mas também atingiu o desfecho primário.

➤ *Sobrevida livre de suporte ventilatório permanente aos 14 meses*

A análise do desfecho secundário mostrou que 31 (97%, IC95%: 91-100) de 32 pacientes na população ITT permaneceram vivos sem a necessidade de suporte ventilatório permanente aos 14 meses em comparação com 6 (26%, 8-44) de 23 pacientes na coorte de história natural ($p < 0,0001$). O paciente que foi excluído da população IIT também atingiu o desfecho secundário.

➤ *Função motora*

Nas análises exploratórias pré-especificadas, 27 (82%) de 33 pacientes atingiram pelo menos um marco motor durante o estudo. Vinte e três (77%) de 30 pacientes atingiram o controle da cabeça (3 já apresentavam o controle da cabeça na linha de base), e 19 (58%) de 33 pacientes rolaram de costas para os lados. Dezesesseis (48%) de 33 pacientes sentaram-se sem assistência por 30s ou mais, incluindo 15 (45%) pacientes (14 de 32 da população IIT mais 1 paciente que recebeu a infusão no dia 181) que atingiram o desfecho primário de sentar-se com independência por pelo menos 10s.

Verificou-se também um rápido e sustentado aumento da pontuação CHOP-INTENT desde a linha de base: de 6 pontos (DP 5.4) em 1 mês; 10,3 pontos (DP 6.3) em 3 meses, e 13,6 pontos (DP 6,6) em 6 meses. Vinte e quatro (73%) de 33 pacientes atingiram a pontuação de 40 pontos ou mais, 14 (42%) atingiram 50 pontos ou mais e 3 pacientes atingiram 58 pontos ou mais. Estes resultados diferem dos encontrados na coorte da história natural na qual apenas um paciente (4%) entre os 23 atingiu 40 pontos ou mais. Vale lembrar que essa pontuação raramente é atingida (e quase nunca sustentada) numa coorte de história natural.

➤ *Eventos adversos*

Trinta e dois (97%) pacientes de 33 tiveram pelo menos 1 evento adverso e 6 (18%) pacientes tiveram eventos adversos que foram considerados graves e relacionados a onasemnogeno abeparvoveque. Os eventos adversos mais comuns foram pirexia [22 (67%) pacientes de 33],

infecções do trato respiratório superior [11 (33%) e elevação das aminotransferase alanina [9 (27%)]. Ocorreu um caso de óbito não relacionado ao onasemnogeno abeparvoveque.

Com relação aos eventos de interesse pré-especificados, foram reportados 28 casos de hepatotoxicidade em 18 (55%) dos 33 pacientes. Nenhum dos eventos adversos ou achados laboratoriais foram associados com sinais ou sintomas clínicos e a maioria foi resolvida com o uso ou modificação da dose de prednisolona. Cinco eventos adversos relacionados a trombocitopenia foram reportados. Com exceção de um caso, os eventos (presença de sangue na urina, decréscimo de hemoglobina, contusão ou hemorragia no local do estoma) não foram relacionados ao onasemnogeno abeparvoveque. O paciente que foi a óbito teve trombocitopenia (solucionada), que foi considerada relacionada ao tratamento.

Cinco pacientes apresentaram eventos adversos categorizados como cardíacos. Nove de 13 eventos foram não relacionados ao tratamento. Eventos possivelmente relacionados ao tratamento incluíram taquicardia (1 evento em 1 paciente), troponina T elevada (2 eventos em 2 pacientes) e aumento da fosfoquinase creatina-MB (1 evento em 1 paciente).

4.3.3 Estudos observacionais

Dada a raridade da doença e ao número reduzido de pacientes elegíveis ao tratamento, torna-se essencial a inclusão de evidências provenientes de estudos observacionais para a avaliação do efeito de determinada intervenção. Nesta RSL foram identificadas oito publicações referentes a estudos observacionais conduzidos para a avaliação do uso de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com AME, conforme resumidos na Tabela 27.

Tabela 27. Resumos dos estudos observacionais incluídos nesta revisão sistemática da literatura

Publicação	Descrição geral	População	Resultados
Waldrop et al., 2020 <i>Origem do trabalho: Ohio, EUA.</i>	Avaliar segurança e eficácia de onasemnogeno abeparvoveque Análise retrospectiva de dados dos primeiros 21 pacientes tratados no estado de Ohio, EUA. (n=21)	Foram incluídos pacientes que tiveram acesso ao tratamento por meio de programa de acesso gerenciado, programa de acesso expandido ou comercialmente entre dezembro de 2018 até fevereiro de 2020. 21 pacientes com AME com 1-23 meses de idade: 12 pacientes com 2 cópias SMN2; 7 com 3 cópias e 4 pacientes com 4 cópias, 5 pacientes pré-sintomáticos 16 pacientes sintomáticos 10 pacientes <i>naïve</i> 11 pacientes tratados com nusinersena previamente	➤ O tratamento foi bem tolerado em crianças ≤ 6 meses ➤ Neste grupo (≤ 6 meses), elevação de transaminases séricas (aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) foram modestas e não associadas com elevações de gama glutamil transpetidase (GGT). A administração de prednisolona esteve de acordo com os estudos clínicos ➤ Nas crianças mais velhas, elevações das transaminases (AST, ALT e GGT) foram mais comuns e requereram maior dose de prednisolona, mas as elevações não acarretaram sintomas clínicos. ➤ Dezenove de 21 (90%) crianças apresentaram uma queda assintomática de plaquetas na primeira semana pós-dose que foi solucionada sem intervenção. ➤ Das 19 crianças, 11% (n=2) apresentaram estabilização e 89% (n=7) apresentaram melhora na função motora.
Chand et al., 2021a <i>Origem do trabalho: EUA</i>	Avaliar hepatotoxicidade do tratamento com onasemnogeno abeparvoveque Análise de dados de pacientes que em 31/12/2019 estavam participando de 5 estudos clínicos de onasemnogeno abeparvoveque, inscritos em programa de acesso gerenciado, no registro de longo prazo RESTORE e na base de relatos de eventos adversos da Novartis	Foram analisados os dados relativos a: 100 pacientes participantes dos estudos clínicos 43 pacientes inscritos no programa de acesso gerenciado / RESTORE 181 pacientes da base de eventos adversos Totalizando 324 pacientes com AME que haviam recebido onasemnogeno abeparvoveque	➤ 90 entre os 100 pacientes avaliados, apresentaram elevação das enzimas hepáticas. ➤ Eventos adversos relacionados a função hepática: em 34 (34%) dos 100 pacientes dos estudos clínicos, em 10 (23%) dos 43 do programa de acesso gerenciado / registro. ➤ 2 pacientes do programa de acesso gerenciado apresentaram insuficiência hepática aguda que foi completamente solucionada. ➤ Todos os eventos foram resolvidos; a duração do tratamento com prednisolona variou (intervalo: 33-229 dias), com a maioria recebendo prednisolona por 60-120 dias

Publicação	Descrição geral	População	Resultados
	(Novartis Global Safety database) (N=325)		➤ > 60% apresentaram elevações nos níveis de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase ou bilirrubina antes da administração. ➤ >40% receberam medicamentos concomitantes potencialmente hepatotóxicos
Friese et al., 2021 <i>Origem do trabalho: Bonn, Alemanha</i>	Experiência do uso de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes tratados no Hospital Universitário de Bonn Análise retrospectiva Período: dezembro de 2019 até setembro de 2020 (n=8)	Idade 10-37 meses Peso corpóreo: 7,1 a 11,9 kg Todos os pacientes com 2 ou 3 cópias do SMN2 e tinham sido previamente tratados com nusinersena.	➤ Após o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque, todos os pacientes apresentaram aumento da temperatura corporal e elevação dos níveis de transaminases ➤ Em um paciente foi necessário aumentar ou prolongar a dose padrão de esteroide para controlar a resposta imune um caso grave, ➤ Em um caso grave, o dano hepático foi associado à função hepática prejudicada. Este paciente recebeu pulsoterapia com esteroide por cinco dias. ➤ Hemograma revelou trombocitopenia assintomática em 6/8 pacientes e um aumento significativo de monócitos após terapia gênica ➤ Os valores hepáticos e as contagens sanguíneas voltaram a níveis quase normais durante o período de observação pós-tratamento. ➤ Aumento da Troponina I acima do limite normal em 4/8 pacientes, mas não foi associado a nenhuma anormalidade na avaliação cardíaca
Matesanz et al., 2020 <i>Origem do trabalho: Philadelphia, EUA</i>	Avaliar a segurança e eficácia do uso da terapia gênica com onasemnogeno abeparvoveque Análise retrospectiva (n=7)	Pacientes com idade ≥ 7 meses Tratados com onasemnogeno abeparvoveque entre julho de 2019 e fevereiro de 2020. • AME Tipo 1 (n=3): média de idade: 3,3 meses (diagnóstico) e 11,7 meses (tratamento); peso médio: 9,2 kg	➤ 6 (86%) dos 7 pacientes apresentaram sintomas de infecção viral aguda com vômitos e/ou febre após 2-3 dias da infusão. ➤ 4 (57%) dos 7 pacientes tiveram trombocitopenia ➤ 6 (86%) dos 7 pacientes necessitaram de curso prolongado de esteroide devido a elevação persistente das enzimas hepáticas.

Publicação	Descrição geral	População	Resultados
		AME tipo 2 (n=4): média de idade: 11,7 meses (diagnóstico) e 17 meses (tratamento); peso médio: 10,2 kg	Todos os pacientes demonstraram melhoras motoras, que foram aparentes em três meses, embora com progresso contínuo naqueles pacientes acompanhados por períodos de tempo mais longos.
Chand et al., 2021b <i>Origem do trabalho: EUA</i>	Reporte de três casos de microangiopatia trombótica após uso de <i>onasemnogeno abeparvoveque</i>. Os pacientes foram identificados após busca no banco de dados de segurança da Novartis.	Pacientes (5-14 meses) que receberam onasemnogeno abeparvoveque para AME até 1º de julho de 2020 e que apresentaram microangiopatia trombótica.	- Foram identificados 3 casos em aproximadamente 500 expostos - a microangiopatia trombótica se desenvolveu aproximadamente 1 semana após da infusão de onasemnogeno abeparvoveque 2 das 3 crianças apresentaram vômito, 2 das 3 tinham sido previamente expostas a nusinersena, e 2 apresentavam infecções com microorganismos encapsulados. - Todas as 3 crianças se recuperaram do evento. Uma necessitou de apenas medidas de suporte. as outras 2 necessitaram de terapias adicionais como plasmaferese, aumento de corticosteroides e /ou transfusões. - Os três pacientes apresentavam fatores adicionais contribuidores associados a microangiopatia trombótica (infecções por bactéria encapsulada e exposição recente a vacina)
Ali et al., 2020 <i>Origem do trabalho: Qatar</i>	Experiencia do Qatar com o uso de <i>onasemnogeno abeparvoveque</i>. Segurança e eficácia são avaliadas. Pacientes foram acompanhados por 10 meses (n=9)	Foram incluídos 9 pacientes que receberam o tratamento entre novembro de 2019 e julho de 2020. - Pacientes < 2 anos de idade com AME tipo 1 (n=7) ou tipo 2 (n=2) - pacientes naïve 7 pacientes tratados com nusinersena previamente	4 (44%) pacientes apresentaram níveis elevados de troponina-I. Todos os casos foram transitórios e foram resolvidos dentro de 1 semana. - Todos os 9 pacientes incluídos apresentaram elevação das aminotransferases (AST e ALT) e foi observado um único caso de bilirrubina aumentada. Todos os 9 pacientes permaneceram assintomáticos, mas foram monitorados de perto. 4 casos de diminuição da contagem de plaquetas, que retornaram ao normal pela semana 2. 1 caso de

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Publicação	Descrição geral	População	Resultados
			trombocitopenia grave na semana 1. Nenhum paciente apresentou sangramento e nenhum intervenção foi necessária. ➤ Pontuação CHOP-INTEND aumentou em comparação com a linha de base (mudança média: 11,8; intervalo 7-18, p=0,0015).
Weiβ et al., 2021 Origem do trabalho: Alemanha e Áustria	Avaliar função motora e segurança após terapia gênica Estudo prospectivo multicêntrico conduzido entre 21 de setembro de 2019 e 20 de abril de 2021. Acompanhamento: 23-82 semanas (média: 38,9 semanas) (n=76)	Pacientes com AME tipo 1 e tipo 2 tratadas com onasemnogeno abeparvoveque. 58 pacientes já tinham sido previamente tratados com nusinersena 18 pacientes naïve Média de idade na infusão: 16,8 meses Peso médio: 9,1 kg 58 (76%) dos 76 pacientes com uso prévio de nusinersena por um período médio de 12,4 meses.	➤ Entre 60 pacientes (cujos dados estavam disponíveis), 49 (82%) apresentaram melhoras significativas na pontuação CHOP-INTEND (≥ 4 pontos) e HFMSE (≥ 3 pontos) ➤ A pontuação CHOP-INTEND média aumentou significativamente em 6 meses depois da terapia em crianças <8 meses [n=16; alteração média 13,8 (DP 8,5); p < 0,001] e em crianças com idade entre 8 e 24 meses [n=34; 7,7 (dp 5,2); p < 0,0001] mas não em crianças acima de 24 meses [n=6; 2,5 (DP 5,2); p =1,00] ➤ Em 45 pacientes que haviam sido tratados previamente com nusinersena e com dados disponíveis, a pontuação CHO-INTEND aumentos em 8,8 pontos (p=0,0003) em 6 meses após a terapia gênica. ➤ Nenhuma complicação aguda ocorreu durante a infusão de onasemnogeno abeparvoveque, mas 56 (74%) pacientes apresentaram eventos adversos relacionados ao tratamento. ➤ Oito (11%) pacientes apresentaram eventos adversos graves. Seis (8%) pacientes desenvolveram insuficiência hepática. ➤ Outros eventos adversos: febre (n=47 [62%]), vômito ou perda de apetite (41[54%]) e trombocitopenia (n=59 [78%]). ➤ Tratamento com prednisolona foi prolongado com média de duração de 15,7 meses, especialmente devido a elevação de enzimas hepáticas.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Publicação	Descrição geral	População	Resultados
			➤ eventos cardíacos foram raros; apenas 2 pacientes apresentaram anormalidades no ecocardiograma e achados ecocardiográficos.
D'Silva et al. 2022 Origem do trabalho: Sydney, Austrália	Avaliar desfechos de segurança e eficácia com o uso de onasemnogeno abeparvoveque Estudo prospectivo conduzido entre agosto de 2019 até novembro de 2021. (n=21)	Foram incluídas crianças com AME, idade < 2 anos. Vinte e uma crianças (7 meninos, 14 meninas). No momento da infusão: • 3/21 (14,3%) < 6 meses de idade, mediana de peso de 6,2 kg (2,5-7,7) • 8/21 (38%) ≥ 6 até < 12 meses, mediana de peso de 8kg (6,7 – 9,2 Kg) • 10/21 (47,6%) ≥12-24 meses de idade; mediana de peso de 9,8 kg (8,7-12,5 kg) ➤ 19/21 (90,5%) receberam onasemnogeno abeparvoveque após tratamento com nusinersena. Apenas 2 crianças (9,5%) sem nenhum tratamento prévio ➤ Nenhuma criança tratada previamente com risdiplam ➤ A terapia combinada com nusinersena em curso foi continuada em 5/21 (23,8%) após onasemnogeno abeparvoveque. ➤ A mediana de idade na infusão foi 11 (intervalo 4-16) meses e a mediana de tempo desde a infusão de onasemnogeno abeparvoveque até a primeira dose de nusinersena para esses pacientes foi 3 (intervalo 1-4) meses.	➤ Eventos adversos transitórios ocorreram em todas as crianças: vômito (100%), transaminites (57%) e trombocitopenia (33%). ➤ Incidência de transaminite moderada / grave foi significativamente maior nas crianças ≥ 8 kg em comparação as crianças < 8 kg (p < 0,005). ➤ Uso de prednisona pós-infusão: média 87,5 dias, intervalo 57-274 dias ➤ 16/21 pacientes alcançaram pelo menos um marco motor, de acordo com a OMS ➤ Estabilização ou melhora da função bulbar ou respiratória foi observada em 20/21 (95,2%) pacientes.

➤ **Waldrop et al., 2020**

O estudo conduzido por Waldrop e colaboradores (2020) realizou a avaliação dos primeiros 21 pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque em quatro hospitais no estado de Ohio. Todos os pacientes que completaram o desmame da prednisolona até 30 de abril de 2020 foram incluídos. O primeiro grupo incluído no estudo foi pré-sintomático que passou pela confirmação do diagnóstico após o programa de triagem neonatal (n = 5). O outro grupo de pacientes eram sintomáticos com diagnóstico geneticamente confirmado (n = 16). Vinte e um pacientes foram incluídos no estudo. A idade dos pacientes no momento da infusão variou de um a 23 meses. Entre os pacientes, 12 possuíam duas cópias do gene *SMN2*, sete possuíam 3 cópias e dois possuíam 4 cópias.

Sete de 9 pacientes que receberam o tratamento com idade igual ou inferior a 6 meses, não demonstraram aumento significativo de aminotransferases [aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) ou Glutamil aminotransferase (GGT)]. Cinco dessas crianças eram assintomáticas. Dessas cinco, duas apresentaram elevações de AST e ALT com ou sem elevação de GGT. Uma criança tinha sido tratado previamente com nusinersena e depois transicionou para onasemnogeno abeparvoveque. Nesses 2 casos, as elevações das enzimas foram relacionadas a dosagem subótima de prednisolona. No geral, o tratamento foi bem tolerado nestes pacientes e um fator chave para a segurança foi a administração de prednisolona.

Em pacientes mais velhos (ou mais pesados) foi notado um impacto maior na função hepática. Entre 12 crianças (idade ≥ 8 meses), 8 (67%) crianças apresentaram um aumento nos níveis enzimáticos. Apesar deste aumento, todos os pacientes se mantiveram clinicamente estáveis, sem apresentação de sintomas de insuficiência hepática.

Independentemente da idade e do peso, o declínio da contagem de plaquetas foi observado em praticamente todos os pacientes (90%) no dia 7 pós-dose. No entanto, essas alterações não foram clinicamente relevantes, não sendo necessário intervenções clínicas. A partir do dia 14, os níveis de plaquetas retornaram ao normal.

Cerca de 19 pacientes completaram pelo menos dois testes para a avaliação da função motora a partir da escala CHOP-INTEND. Todos tiveram uma estabilização ou uma melhora nesta escala. Destes pacientes, 89% apresentaram uma melhora de pelo menos um ponto em 4 meses e 70% apresentaram uma melhora maior ou igual a três pontos no mesmo período. Dezesesseis pacientes de 17 que conseguiam se alimentar por via oral mantiveram esta habilidade. Outras duas crianças que não conseguiam este tipo de alimentação, alcançaram este marco após a administração do medicamento.

Neste estudo, foi observado que todos os pacientes sintomáticos desenvolveram melhoras objetivas e subjetivas nas funções motoras. Os pacientes que foram tratados antes do início dos sintomas, não desenvolveram a fraqueza característica da AME no período de acompanhamento do estudo. Além disto, a terapia gênica foi bem tolerada, mas se torna necessário o acompanhamento para a redução da incidência de eventos adversos.

➤ **Chand et al., 2021a**

Chand e colaboradores (2021) conduziram um estudo observacional para identificar o relato de hepatotoxicidade em pacientes que receberam a administração de onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento da AME. Foram incluídos dados de cinco estudos clínicos, programa de acesso expandido e da base de dados mantida pelo fabricante do medicamento (RESTORE).

Como resultado, 100 pacientes provenientes de estudos clínicos foram incluídos na análise. Entre estes pacientes, 99 apresentaram pelo menos um evento adverso, onde 57% dos eventos foram relacionados com o uso do medicamento. O evento adverso mais comum reportado nos estudos foi a elevação dos níveis plasmáticos das aminotransferases e vômito. Cerca de 34% dos pacientes apresentaram hepatotoxicidade, posteriormente resolvida com o ajuste da dose de prednisolona.

Nos programas de acesso expandido e na base de dados RESTORE, 43 pacientes foram incluídos nesta análise. Cerca de 30,2% apresentaram eventos adversos graves. Os eventos adversos mais frequentes foram: aumento de ALT e/ou AST (23,3%), aumento da função hepática (11,6%), trombocitopenia (9,3%) e vômito (4,7%). Em todos os casos, a elevação no nível plasmático das aminotransferases foram resolvidos.

Em relação aos dados de pós-comercialização, foram localizados 181 pacientes em dezembro de 2019 e foram incluídos 192 reportes de 488 eventos adversos. A base possui diversas limitações, como por exemplo, a falta de informação dos desfechos analisados e o uso de medicações concomitantes. Os eventos reportados com maior frequência foram: pirexia (50), vômito (42), aumento das enzimas hepáticas (24), aumento de AST (23), aumento de ALT (19), aumento nos testes de função hepática (17), redução no número de plaquetas (16), aumento de troponina (7), trombocitopenia (7), tosse (7), nasofaringite (7) e aumento de peso (6).

➤ **Friese et al., 2021**

O estudo retrospectivo conduzido por Friese e colaboradores (2021) reportou a experiência de uso de onasemnogeno abeparvoveque em um centro na Alemanha (*University Hospital Bonn*) entre os meses de dezembro de 2019 e setembro de 2020.

Foram identificados oito pacientes (quatro meninos e quatro meninas) que utilizaram a terapia gênica para o tratamento da AME. A idade no tratamento variou entre 10 e 37 meses e o peso corporal entre 7,1 e 11,9 quilogramas. Todos os pacientes identificados receberam tratamento prévio com nusinersena. Dois pacientes receberam o tratamento antes do início dos sintomas e dois pacientes já atingiam o marco motor de sentar-se sem suporte (característico da AME tipo 2). Apenas um paciente necessitou de ventilação invasiva. O período de observação variou de dois a 11 meses.

Todos os pacientes demonstraram um aumento de temperatura acima de 38,5 °C iniciado entre os dias dois e cinco após a infusão, com duração de até dois dias. Vômito ocasional e redução de apetite foram observados em três pacientes. Apenas um paciente apresentou dano

grave hepático, mas já estava levemente presente anteriormente. Todos os pacientes demonstraram um aumento nos níveis de transaminases, com o pico três dias após a infusão. Em um paciente o pico foi atingido após a redução de prednisolona. Os valores de troponina I aumentaram após a infusão da terapia gênica. Já a troponina T, os valores já estavam elevados em seis de oito pacientes no início do estudo. Esses valores variaram entre o normal e até 117 ng/L. Seis de oito pacientes demonstraram trombocitopenia, que foi resolvida uma semana após o tratamento. Não foram encontradas alterações em funções cardíacas.

O estudo conclui que a experiência de avaliação dos oito pacientes tratados em um centro na Alemanha adiciona corpo as evidências de segurança dos pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque. Os eventos adversos reportados no estudo foram principalmente relacionados com a resposta imune ao vetor viral da terapia (AAV). Em todos os pacientes, os eventos adversos foram controlados a partir de um monitoramento proativo e uma adaptação da administração de prednisolona.

➤ **Matesanz et al., 2021**

Matesanz e colaboradores (2021) conduziram um estudo observacional retrospectivo de único centro (*Children's Hospital of Philadelphia*) para avaliar a segurança e eficácia do uso da terapia gênica com onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com idade de sete meses ou mais. O estudo coletou dados de pacientes que realizaram o tratamento entre julho de 2019 e fevereiro de 2020.

Sete pacientes foram identificados para a análise, três com AME tipo 1 e quatro com AME tipo 2. Cerca de 71% dos pacientes receberam o tratamento com nusinersena antes da terapia gênica. Os pacientes com AME tipo 1 foram diagnosticados com a idade de 3,3 meses e tratados com a idade de 11,7 meses. Já os pacientes com AME tipo 2, foram diagnosticados e tratados com a idade de 11,7 meses e 17,0 meses respectivamente.

Seis pacientes (86%) reportaram febre e/ou vômito durante o período de acompanhamento. Dois apresentaram febre e vômito, três apenas febre e um apenas vômito. Dois pacientes foram hospitalizados para acompanhamento com duração de um a dois dias. Todos os pacientes apresentaram uma redução no número de plaquetas, que se resolveu cerca de duas a três semanas após a infusão. Anormalidades na função hepática foi um evento adverso comum nos pacientes identificados, como aumento de AST e ALT acima dos limites superiores normais. Apesar disto, nenhum paciente demonstrou insuficiência hepática, desenvolvimento de coagulação anormal ou níveis abaixo do normal de albumina. Dois pacientes demonstraram níveis elevados de troponina I, mas os exames de eletrocardiograma, ecocardiograma e os exames clínicos demonstram estar normais.

O uso de prednisolona foi feito em todos os pacientes de acordo com o protocolo de uso do medicamento. Nenhum paciente necessitou de um aumento na dose durante as quatro primeiras semanas, mas seis pacientes precisaram aumentar a dose nas semanas seguintes. Cinco

pacientes necessitaram de uma duração de tratamento maior que dois meses. Não foram reportados ganho de peso significativo ou hipertensão no estudo.

O alcance de marcos motores foi notado em todos os pacientes do estudo. Os pacientes foram avaliados a partir da escala CHOP-INTEND ou a partir da escala *Hammersmith Motor Function Scale Expanded* (HMFSE), a escolha do médico. Quatro pacientes demonstraram um aumento de 7,75 na escala HMFSE e três demonstraram um aumento de 10,3 pontos na escala CHOP-INTEND em três meses. Três pacientes com AME tipo 2 demonstraram um aumento de escore de 13,7 um ano após a administração do medicamento.

➤ **Chand et al., 2021b**

Chand e colaboradores (2021) conduziram um estudo observacional retrospectivo utilizando os dados de segurança (fornecidos pelo fabricante) de onasemnogeno abeparvoveque para identificar a ocorrência de microangiopatia trombótica. A base de dados possui os resultados de segurança dos estudos clínicos, programas de acesso expandido e dados de pós-comercialização. Os dados foram extraídos em julho de 2020, utilizando os termos relacionados com o evento adverso para a identificação dos pacientes. Todos os pacientes receberam prednisolona de acordo com o protocolo de uso do medicamento.

Três pacientes apresentaram a microangiopatia trombótica, com idade entre cinco e 14 meses, todas do sexo feminino. O tempo para o aparecimento dos sintomas variou de sete a oito dias e o tempo para a recuperação variou de duas a quatro semanas. Todos os pacientes identificados se encontram curados do evento adverso, um apenas com cuidados de suporte e duas com terapias adicionais para a resolução do problema (plasmaferese, aumento de corticoide e/ou transfusão). Os pacientes demonstravam fatores de risco para o desenvolvimento da microangiopatia trombótica, como por exemplo a infecção por agentes capsulados e o tratamento com vacinas.

Aproximadamente 500 pacientes foram expostos a terapia e foram identificados apenas 3 casos do evento adverso de interesse. Estes eventos podem estar correlacionados com o uso da terapia gênica por uma associação temporal entre o aparecimento do evento e a data da administração do medicamento. A trombocitopenia é um fator importante para o acompanhamento do desenvolvimento de microangiopatia trombótica, desta forma, a contagem de plaquetas deve ser realizada nos pacientes. A identificação da microangiopatia trombótica deve ser realizada o mais rápido possível para reduzir os casos de mortalidade e morbidade.

➤ **Ali et al., 2021**

O estudo de Ali e colaboradores (2021) teve o objetivo de descrever a primeira experiência no Catar com o uso de onasemnogeno abeparvoveque no tratamento de crianças com AME. A publicação traz uma visão geral do tratamento, monitoramento de ventos adversos pela avaliação da função hepática, contagem de plaquetas, perfil de coagulação e níveis de troponina-I após o tratamento. Os autores também avaliaram a função motora por meio da escala CHOP-INTEND.

Foram avaliados nove pacientes com AME que receberam a terapia gênica no principal hospital do governo de Catar (*Hamad Medical Corporation*) ente novembro de 2019 e julho de 2020. Os pacientes foram acompanhados por 10 meses. Foram incluídas as crianças com idade < 2 anos com AME com mutação bialélica no gene SMN1 e com diagnóstico clínico de AME Tipo 1 ou 2. Crianças com idade ≥ 2 anos, com suporte ventilatório invasivo contínuo, aquelas com paralisia completa ou aquelas com pontuação CHOP-INTEND baixa (≤ 20) foram excluídas.

Durante o período de acompanhamento, 4 (44%) pacientes apresentaram elevação dos níveis de troponina-I acima de 20ng/l entre a semana 2 e a semana 6. Todos os pacientes estavam assintomáticos.

Ainda durante o período de acompanhamento, os nove pacientes apresentaram elevação das aminotransferases AST e ALT acima de 2 vezes o limite superior da normalidade (ULN). Houve um caso de elevação da bilirrubina, que retornou ao normal pela semana 2. Os pacientes com elevação das aminotransferases ou bilirrubina permaneceram assintomáticos até o final do período de acompanhamento.

Houve 4 casos de redução das plaquetas abaixo de 150.000 células/ml. Nos 4 casos, a contagem de plaquetas retornou ao normal pela semana 2. Um caso de trombocitopenia grave (abaixo de 50,000 células/ml) foi reportado na semana 1. Todos os casos de redução da contagem de plaquetas foram transitórios e resolvidos dentro de uma semana. Nenhum paciente apresentou qualquer sintoma de sangramento e nenhuma intervenção foi necessária.

A avaliação com a escala CHOP-INTEND não foi realizada na linha de base em três pacientes uma vez que a função motora destes pacientes, no momento da infusão, estava acima da pontuação da escala, incluindo dois pacientes com AME tipo 2. Nos seis pacientes restantes, a pontuação CHO-INTEND aumentou após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque em comparação a linha de base em todos os pacientes (alteração média 11,8; intervalo 7-18; $p=0,0015$).

Os autores concluem que o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque é bem tolerado em pacientes do Catar com AME e idade 4-23 meses. Apesar de relatos de aumento de troponina-I, nível de enzimas hepáticas, protrombina e bilirrubina, bem como trombocitopenia foram documentados após terapia gênica, os pacientes permaneceram assintomáticos e foram monitorados de perto.

➤ **Weiβ et al., 2021**

Neste estudo multicêntrico, prospectivo, observacional, foram incluídos todos os pacientes que receberam tratamento com onasemnogeno abeparvoveque entre 21 de setembro de 2019 e 20 de abril de 2021 em 18 centros pediátricos da Áustria e da Alemanha. Não houve critérios específicos para exclusão, no entanto, os pacientes deveriam ser elegíveis para tratamento com a terapia gênica, de acordo com a bula (AME tipo 1 ou 2). A função motora foi avaliada de acordo com a escala CHOP-INTEND e a escala HFMSE no momento da terapia gênica e 6 meses após a infusão. Adicionalmente, nas crianças pré-tratadas com nusinersena, a função motora foi

avaliada antes e depois da troca de tratamento. Eventos adversos na função hepática, trombocitopenia e potencial cardiotoxico foram também avaliados.

A coorte compreendeu 76 crianças (31 meninas e 45 meninos), com média de idade no momento da terapia gênica de 16,8 meses (intervalo 0,8-59, IQR 9-23) e peso médio de 9,1 kg (intervalo 4,0-15,0, IQR 7,4-10,6). Cinquenta e oito (76%) dos 76 participantes haviam sido tratados previamente com nusinersena por um período médio de 12,4 meses (intervalo 2-45, IQR 5-17). Destes pacientes que já haviam sido tratados com nusinersena, 42% haviam migrado de tratamento para onasemnogeno abeparvoveque por conta de perda ou estagnação de marcos motores. O tempo de acompanhamento do estudo variou de 23 semanas até 82 semanas (média 38,9, IQR 30-43,8).

Em 60 pacientes, as pontuações CHOP-INTEND ou HFMSE estavam disponíveis no momento da infusão e 6 meses depois. Em 49 (82%) desde 60 pacientes, as pontuações melhoraram até pelo menos 4 pontos na CHOP-INTEND ou 3 pontos na HFMSE e em um paciente a pontuação CHOP-INTEND diminuiu. A criança na qual a pontuação foi reduzida teve pneumonia durante o acompanhamento.

Entre as crianças com < 8 meses de idade (n=16), a pontuação média CHOP-INTEND aumentou significativamente entre o momento da infusão e 6 meses de acompanhamento (alteração média 13,8 (DP 8,5); $p < 0,001$). O aumento da pontuação CHOP-INTEND também foi observado nas crianças com idade entre 8 e 24 meses (n=34; alteração média 7,7 (DP 5,2); $p = 0,0001$). Não foi observada alteração significativa nas crianças com idade superior a 24 meses (n=6, alteração média 2,5 (DP 5,2); $p=1,00$).

Nos pacientes pré-sintomáticos e em crianças com AME tipo 1, a pontuação CHOP-INTEND aumentou significativamente em todos os grupos de idade, mas não nos pacientes com ANME tipo 2.

Entre os 58 pacientes tratados previamente com nusinersena, 45 tiveram a pontuação CHOP-INTEND disponível no momento da infusão e nos 6 meses de acompanhamento. Nestas crianças, a pontuação aumentou em 8,8 pontos ($p=0,0001$). Num subgrupo de 21 pacientes que também tinham a pontuação CHOP-INTEND 6 meses antes da terapia gênica, a pontuação média aumentou em 6,8 pontos ($p=0,026$) no momento entre 6 meses antes da terapia e na infusão e aumentou em 6,6 pontos ($p=0,011$) nos seis meses após a terapia.

Em 11 pacientes sem tratamento prévio com nusinersena (pacientes *naïve*) e com dados disponíveis, a pontuação CHOP-INTEND aumentou 9,4 pontos entre a terapia gênica e o acompanhamento de 6 meses ($p=0,0030$). Contudo, este grupo de pacientes foi consideravelmente mais jovem do que a coorte total (média 10,4 meses (DP 7,7)). Nem o sexo nem o número de cópias SMN2 tiveram influência significativa nos resultados motores.

Quarenta e uma (54%) das 76 crianças alcançaram pelo menos um novo marco motor, 23 (30%) alcançaram dois novos marcos motores e 8 (11%) alcançaram três ou mais novos marcos motores. Novos marcos motores incluíram caminhar sem ajuda (uma de 76), ficar de pé sem ajuda (uma de 76), caminhar com ajuda (5 de 76), ficar de pé com ajuda (9 de 76), rastejar (5 de 76),

sentar-se independentemente (12 de 76), rolar de supino para prono (13 de 76), rolar para o lado (11 de 76) e controle da cabeça (11 de 76). Em 16 crianças com idade superior a 24 meses, 7 (44%) alcançaram pelo menos um novo marco motor.

Nenhuma complicação aguda ocorreu durante a infusão de onasemnogeno abeparvoveque. Contudo, 56 (74%) dos pacientes apresentaram eventos adversos relacionados ao tratamento. Eventos adversos graves ocorreram em oito (11%) crianças, sendo o mais frequente a hepatopatia subaguda (7, 9%). Dentro de 7 dias da infusão, piroxia esteve presente em 41 (62%) pacientes e vômito ou perda de apetite em 41 (54%) pacientes. Fadiga foi relatada pelos cuidadores em nove (12%) pacientes. Outros eventos adversos incluíram infecções das vias aéreas superiores em seis (8%) pacientes e petéquias em um (1%) paciente.

Elevação de enzimas hepáticas em concentrações 2 vezes maior que o limite superior da normalidade ocorreu em 56 (74%) pacientes. Em 24 (32%) dos 76 pacientes foi necessário o tratamento com prednisolona (2mg/kg por dia) devido a elevação das enzimas hepáticas. Seis pacientes (8%) desenvolveram disfunção hepática clinicamente relevante. Trombocitopenia ocorreu em 59 (78%) dos 76 pacientes. Os eventos cardíacos foram raros e apenas dois pacientes apresentaram ecocardiograma anormal e achados ecocardiográficos.

Os autores concluem que o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque em crianças com AME até 15,0 kg de peso é efetivo e seguro, desde que os pacientes sejam cuidadosamente selecionados e monitorados de perto, independentemente do tratamento anterior com nusinersena. A disfunção hepática é o principal efeito colateral, particularmente em pacientes com mais de 8 meses e em crianças pré-tratadas com nusinersena. A terapia gênica é eficaz, particularmente em crianças < 24 meses e naqueles que são recém diagnosticados, mas um período de *wash-out* nas crianças previamente tratadas com nusinersena deveria ser considerado. Em crianças mais velhas, é necessário um monitoramento cuidadoso da segurança, considerando a dependência prolongada de esteróides e a avaliação do risco-benefício

➤ **D'Silva et al., 2022**

Este foi um estudo de uma coorte de crianças que receberam onasemnogeno abeparvoveque entre agosto de 2019 até novembro de 2021 num hospital pediátrico localizado em Sidney, na Austrália. Como critério de inclusão para o tratamento as crianças deveriam ter mutações bialélicas em SMN1, idade < 2 anos, entre outros parâmetros, incluindo contagem normal de plaquetas, transaminases hepáticas, entre outros.

O estudo teve como objetivo avaliar desfechos de segurança, incluindo avaliações clínicas e laboratoriais e desfechos de eficácia, incluindo avaliação de marcos motores de acordo com a OMS, habilidades orais e de deglutição e necessidade de suporte respiratório.

Vinte e uma crianças foram tratadas, sendo 7 meninos e 14 meninas. Desta coorte, 3/21 (14,3%) com < 6 meses de idade e com mediana de peso de 6,2 Kg (2,2-7,7), 8/21 (38%) ≥ 6 meses até < 12 meses de idade com mediana de peso de 8kg (6,7—9,2 kg) e 10/21 (47,6%) com ≥ 12-24 meses de idade e com mediana de peso de 9,8 kg (8,7—12,5kg) no momento da infusão.

No total, 19/21 (90,5%) receberam onasemnogeno abeparvoveque após tratamento com nusinersena. Apenas 2 crianças (9,5%) sem nenhum tratamento prévio e nenhuma criança tratada previamente com risdiplam. A terapia combinada com nusinersena em curso foi continuada em 5/21 (23,8%) após onasemnogeno abeparvoveque. A mediana de idade na infusão foi 11 (intervalo 4-16) meses e a mediana de tempo desde a infusão de onasemnogeno abeparvoveque até a primeira dose de nusinersena para esses pacientes foi 3 (intervalo 1-4) meses.

Entre as motivações que levaram pais/responsáveis a buscar a terapia gênica citam-se a esperança por benefícios clínicos adicionais como ganhos funcionais, redução na fadiga e melhora no desempenho. As crianças previamente tratadas com nusinersena haviam mostrado ganhos na função motora, mas ganhos similares na função respiratória e na função de deglutição não foram considerados evidentes nas crianças com fenótipos graves. Todos os pais, particularmente de crianças sintomáticas (14/21; 67%) citaram esperança na melhora das habilidades de alimentação e redução de hospitalizações devido a doenças respiratórias e suporte ventilatório; as duas principais causas de morbidade e mortalidade na AME. Cinco bebês com função motora, bulbar e respiratória mais baixa na linha de base receberam terapia combinada contínua com nusinersena e onasemnogeno abeparvoveque com o objetivo de maximizar as melhorias funcionais.

Os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento foram vômitos e elevação das concentrações das aminotransferases. Todos os pacientes apresentaram vômitos, que ocorreu na mediana de 4 dias (intervalo 1-8 dias) após a administração de onasemnogeno abeparvoveque. Transaminites ocorreram em 12/21 (57%) dos pacientes, com dois picos de elevações das transaminases, o primeiro entre 7-14 dias e o segundo na semana 4. A incidência de transaminite moderada e grave foi maior nas crianças com peso ≥ 8 kg (10/15, 66%), comparado com crianças com peso < 8 kg (2/6, 33%), $p < 0,05$. Nenhuma criança apresentou elevação de bilirubina e 3/21 (14,3%) apresentaram elevação de gama glutamil transferase após o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque.

Redução transitória da contagem de plaquetas foi observada em todas as crianças em aproximadamente 7 dias após onasemnogeno abeparvoveque sem sangramento ativo. Trombocitopenia foi observada em 7/21 (33%).

Neste estudo, as crianças foram acompanhadas por uma mediana de 15 meses (intervalo 2-26) após infusão e a mediana de idade na data de corte foi 26 (intervalo 3-42) meses. Das 7 crianças (33%) que necessitavam, na linha de base, de suporte ventilatório não invasivo, cinco (74%) continuaram a requer suporte respiratório após onasemnogeno abeparvoveque. Todas as crianças com habilidades orais e de deglutição normais na linha de base mantiveram essas habilidades ao longo do primeiro ano pós terapia gênica. Para aquelas crianças com disfunção bulbar na linha de base, não houve alterações nas habilidades de deglutição em 4/7 (67%) ao longo do primeiro ano pós infusão de onasemnogeno abeparvoveque. No entanto, melhoras ocorreram em 3/7 (33%) crianças. Especificamente, 2 crianças com deficiências de deglutição previamente graves evoluíram para uma combinação de alimentação oral e enteral com uma criança atingindo 100% e o segundo lactente atingindo 50% de sua ingestão nutricional por via oral.

Com relação aos marcos motores, 16/21 (76%) crianças alcançaram pelo menos um marco motor. De oito crianças não sentantes, que estavam além da idade de desenvolvimento esperada para atingir a capacidade de sentar-se na linha de base, 6/8 (75%) atingiram "sentar sem apoio" e 1/8 (12,5%) foi capaz de "andar com assistência".

4.3.4 Estudos de comparação indireta

Durante a condução da RSL, foram incluídos dois estudos de comparação indireta que são descritos abaixo.

➤ ***Dabbous et al., 2019***

Dabbous e colaboradores (2019) conduziram uma comparação indireta da eficácia dos tratamentos com onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena em pacientes com AME tipo 1, utilizando dados dos estudos primários START [Mendell *et al.*, 2017] e ENDEAR [Finkel *et al.*, 2017b], respectivamente. Para onasemnogeno abeparvoveque, foram utilizados os resultados da coorte 2 publicados por Mendell e colaboradores [Mendell *et al.*, 2017].

Os desfechos avaliados foram os mesmos utilizados nos estudos individuais, são eles: sobrevida global, sobrevida livre de evento – definida como a não ocorrência de morte ou necessidade de suporte ventilatório permanente, melhora na função motora definida como aumento ≥ 4 pontos na escala CHOP-INTEND e alcance de marcos motores (controle da cabeça, rolamento e capacidade de sentar-se sem assistência).

Algumas definições dos desfechos apresentaram divergências entre os estudos individuais. No START [Mendell *et al.*, 2017] a necessidade de suporte ventilatório permanente foi definida como ≥ 16 horas de por dia continuamente por ≥ 14 dias na ausência de doença aguda ou reversível ou estado perioperatório. No ENDEAR [Finkel *et al.*, 2017b] este desfecho foi definido como traqueostomia ou suporte ventilatório ≥ 16 horas por dia continuamente por mais de 21 dias, na ausência de evento agudo reversível. Para a escala CHOP-INTEND, o ENDEAR reportou os resultados apenas para os pacientes incluídos por pelo menos seis meses, enquanto no START [Mendell *et al.*, 2017] foram calculados os dados individuais dos pacientes. Além disso, no START, os desfechos foram avaliados após 24 meses, enquanto no ENDEAR [Finkel *et al.*, 2017b] a avaliação dos resultados variou entre 6, 10 e 13 meses após o início do estudo.

Duas abordagens, frequentista e bayesiana, foram utilizadas para comparar os efeitos dos tratamentos com onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena com relação aos desfechos de interesse. O número necessário a tratar (NNT) para prevenção de uma morte adicional com onasemnogeno abeparvoveque relativo à nusinersena foi calculado a partir da diferença entre as estimativas de sobrevida para cada tratamento. O NNT para prevenção da necessidade do uso de ventilação permanente utilizou o mesmo fundamento. Foram também calculadas as diferenças de risco (DR) e riscos relativos (RR) entre os tratamentos.

No total, foram comparados 12 pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque e 80 pacientes tratados com nusinersena. A idade média dos pacientes na primeira dose foi de e 3,4

meses (0,9-7,9) e 5,3 meses (1,7-7,9), respectivamente. O escore CHOP-INTEND na linha de base para cada de coorte era de 28,2 e 26,6.

Todos os pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque e 84% dos pacientes tratados com nusinersena estavam vivos no momento da análise. O NNT para prevenir uma morte adicional com onasemnogeno abeparvoveque foi de 6,2 e a probabilidade de prevenir uma morte foi 20% maior, comparada a nusinersena (RR = 1,2). Para a sobrevida livre de evento, o NNT foi de 2,6 (RR = 1,6). Em relação à função motora, o NNT foi estimado em 3,5, o que representa uma probabilidade 40% maior de obtenção de resposta na escala CHOP-INTEND (RR = 1,4). Para os marcos motores, os NNTs para controle da cabeça, rolamento e capacidade de sentar-se sem assistência foram de 1,4 (RR = 7,8), 1,5 (RR = 7,8) e 1,2 (RR = 11,2), respectivamente. Os resultados para todos os desfechos foram similares com as abordagens frequentista e bayesiana (Tabela 28).

Os autores concluíram que este estudo de comparação indireta sugere que o onasemnogeno abeparvoveque pode apresentar uma vantagem de eficácia para sobrevida, suporte ventilatório permanente, função motora e presença de marcos motores, comparado à nusinersena.

Os autores ressaltam também que os resultados devem ser interpretados no contexto de algumas limitações, entre elas: 1) o fato de, logicamente, não ser um estudo de comparação direta (*head-to-head*); 2) o fato de o estudo START [Mendell *et al.*, 2017] ser um estudo aberto com um único braço e, portanto, sem grupo controle, levando a uma comparação indireta não-ancorada, assumindo distribuições semelhantes de variáveis prognósticas e de modificadores de efeitos entre os ensaios clínicos incluídos. Neste sentido, os autores ainda ressaltam que a comparação foi baseada na melhor evidência disponível. Também enfatizam que o desenho do estudo START [Mendell *et al.*, 2017] é considerado apropriado considerando-se os aspectos éticos relacionados a condução de um estudo randomizado para uma condição que não remite naturalmente e que leva as altas taxas de mortalidade entre as crianças acometidas. 3) A indisponibilidade de dados individualizados no nível do paciente para o estudo de nusinersena não permitindo análises por casos pareados ou outras formas de comparações indiretas, incluindo a ajuste por potenciais confundidores. 4) As diferenças metodológicas entre os estudos. Embora os dois estudos sejam similares com respeito a algumas características dos pacientes no momento do recrutamento, algumas diferenças entre os estudos START [Mendell *et al.*, 2017] e ENDEAR [Finkel *et al.*, 2017b] são importantes, como por exemplo, a média de idade na primeira dose (3,4 vs. 5,3 meses), dependência de suporte ventilatório na linha de base (17% vs. 26%), diferenças na duração média do período de acompanhamento, entre outras.

Tabela 28. Comparação indireta de eficácia (NNT e RR) entre onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena no tratamento de AME tipo 1 - abordagens frequentista e bayesiana

Desfecho	onasemnogeno abeparvoveque (n=12), N (%)	nusinersena (n=80), N (%)	NNT (IC 95%), abordagem frequentista	NNT (IC 95%), abordagem Bayesiana	RR (IC 95%), abordagem frequentista	RR (IC 95%), abordagem Bayesiana
Sobrevida	12 (100%)	67 (84%)	6,2 (4,1-12,2)	6,3 (4,0-11,7)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,3)
Ausência de suporte ventilatório permanente	12 (100%)	62 (78%)	4,4 (3,2-7,5)	4,5 (3,1-7,4)	1,3 (1,1-1,5)	1,3 (1,2-1,5)
Sobrevida ou ausência de suporte ventilatório permanente	12 (100%)	49 (61%)	2,6 (2,0-3,6)	2,6 (2,0-3,6)	1,6 (1,4-1,9)	1,6 (1,4-2,0)
Resposta CHOP-INTEND na última visita	12 (100%)	52 (71%)	3,5 (2,6-5,3)	3,5 (2,5-5,4)	1,4 (1,2-1,6)	1,4 (1,2-1,7)
Controle da cabeça	11 (92%)	16 (22%)	1,4 (1,1-1,9)	1,4 (1,2-2,1)	4,2 (2,6-6,7)	4,2 (2,7-7,0)
Rolamento	9 (75%)	7 (10%)	1,5 (1,1-2,5)	1,5 (1,2-2,7)	7,8 (3,6-17,0)	8,1 (3,8-19,4)
Capacidade de senta-se sem assistência por pelo menos cinco segundos	11 (92%)	6 (8%)	1,2 (1,0-1,5)	1,2 (1,1-1,6)	11,2 (5,1-24,5)	11,7 (5,7-29,6)

Notas: NNT: número necessário a tratar; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; CHOP-INTEND: *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*

Fonte: Adaptado de Dabbous *et al.*, 2019

➤ **Bischof et al., 2021**

Neste trabalho de Bischof e colaboradores (2021), onasemnogeno abeparvoveque foi comparado com nusinersena usando uma comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC -*Matching-Adjusted Indirect Comparison*) para estimar o efeito do tratamento com onasemnogeno abeparvoveque relativo ao tratamento com nusinersena em pacientes sintomáticos com AME tipo 1 com acompanhamento de até 24 meses.

Foram incluídos apenas estudos publicados até 3 de março de 2020, sendo dois estudos de onasemnogeno abeparvoveque: START [Mendell et al., 2017] e STR1VE-US [Day et al., 2021], e dois de nusinersena: ENDEAR [Finkel et al., 2017b] e SHINE [Castro et. al, 2020; Kirschner et al., 2019; Finkel et al., 2019].

Os desfechos incluídos na análise de comparação indireta foram sobrevida livre de evento, sentar-se com independência e andar com independência em 6, 12, 18 e 24 meses de acompanhamento.

A definição de sobrevida livre de evento foi similar entre os estudos. No START ([Mendell et al., 2017] e no STR1VE-US [Day et al., 2021], a sobrevida livre de eventos foi definida como o desfecho combinado de morte ou necessidade de ventilação permanente (definida como traqueostomia ou necessidade de ≥ 16 horas diárias de suporte ventilatório não-invasivo por ≥ 14 dias consecutivos na ausência de doença respiratória aguda ou ventilação perioperatória). Nos estudos ENDEAR [Finkel et al., 2017b] e SHINE [Castro et. al, 2020; Kirschner et al., 2019; Finkel et al., 2019], a sobrevida livre de evento foi definida como o tempo até a morte ou uso de ventilação permanente, definida como traqueostomia ou necessidade de suporte ventilatório ≥ 16 horas por dia por ≥ 21 dias contínuos na ausência de um evento agudo reversível.

O marco de sentar-se com independência foi medido em todos os estudos clínicos com a utilização de vários instrumentos. O START [Mendell et al., 2017] e STR1VE-US [Day et al., 2021], usaram a *Bayley Scales Gross Motor Subtest* com dois limites de tempo para a definir “sentar-se com independência” ≥ 5 segundos no START [Mendell et al., 2017] e ≥ 30 segundos no STR1VE-US [Day et al., 2021]. Desta forma, a análise de comparação indireta utilizou dois cenários os estudos sendo um cenário (cenário A) com o limite de ≥ 30 segundos para ambos os estudos e um segundo cenário (cenário B) utilizando o limite ≥ 30 s para o STR1VE-US [Day et al., 2021] e ≥ 5 segundos para o START [Mendell et al., 2017]. Nos estudos ENDEAR [Finkel et al., 2017b] e SHINE [Castro et. al, 2020; Kirschner et al., 2019; Finkel et al., 2019], sentar-se com independência foi definida como sentar-se e girar de acordo com *Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2* (HINE-2).

O marco “andar com independência” também foi avaliado nos estudos; START [Mendell et al., 2017] e STR1VE-US [Day et al., 2021] usaram andar sozinho, de acordo com a *Bayley Scales Gross Motor Subtest*, e os estudos ENDEAR [Finkel et al., 2017b] e SHINE [Castro et. al, 2020; Kirschner et al., 2019; Finkel et al., 2019] usaram andar estável sem assistência, de acordo com a escala HINE-2.

O STR1VE-US [Day et al., 2021] observou pacientes até 18 meses de idade enquanto o START [Mendell et al., 2017] observou os pacientes até 24 meses após a infusão. Sendo assim, os resultados

de 18 meses do STRIVE-US foram imputados como uma estimativa do número de pacientes que alcançaram o marco motor nos 24 meses de acompanhamento.

Nesta análise de comparação indireta, os dados dos pacientes individuais dos estudos de onasemnogeno abeparvoveque foram ponderados para corresponder as características basais médias e variâncias reportadas nos estudos de nusinersena. Após a ponderação, de uma população total de 34 pacientes dos estudos de onasemnogeno abeparvoveque, a amostra final correspondente ao grupo de nusinersena foi de 24,6. A idade média no início do estudo (primeira dose) foi maior para os pacientes com nusinersena em comparação com o grupo de pacientes com onasemnogeno abeparvoveque (164,3 dias vs. 108,6 dias, respectivamente). A idade média no início dos sintomas foi similar (48,7 dias vs. 52,5 dias respectivamente). O grupo de pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque apresentaram, na linha de base, pontuação média CHOP-INTEND levemente maior (30,8) quando comparada com os pacientes tratados com nusinersena (26,7).

Quando a sobrevida livre de evento, a análise mostrou pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque apresentaram uma maior sobrevida livre de evento, estatisticamente significativa, em comparação ao nusinersena (HR de onasemnogeno abeparvoveque vs. nusinersena: 0,19 [IC 95%: 0,005-0,74]). Embora não estatisticamente significativo, a terapia com onasemnogeno abeparvoveque indicou um resultado numérico favorável para sobrevida global que pode estar associada a sobrevida prolongada em comparação com nusinersena (HR of onasemnogeno abeparvoveque vs. nusinersena: 0,35 [IC 95%: 0,09-1,32; IC 99%: 0,06-2,01]).

As análises dos marcos motores (sentar-se com independência e andar com independência) geralmente indicaram efeitos favoráveis para onasemnogeno abeparvoveque quando comparado com nusinersena.

Na análise de cenário que usou a definição de sentar-se sem assistência por ≥ 30 segundos (Cenário A), em 24 meses de acompanhamento, os pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque foram estatisticamente mais propensos a alcançar este marco motor quando comparados aos pacientes tratados com nusinersena num intervalo de confiança de 95% (e não estatisticamente significativo num intervalo de confiança de 99%) [RR: 2,60; IC 95%: 1,05-6,49; IC 99%: 0,78-8,64]. Entre as opções de tratamento, não foi observada diferença estatisticamente significativa para a probabilidade de sentar-se de forma independente em 6 a 18 meses.

Na análise que utilizou a definição de sentar-se sem assistência por ≥ 30 segundos no STRIVE-US [Day *et al.*, 2021] e por ≥ 5 segundos no START [Mendell *et al.*, 2017], (Cenário B) os efeitos relativos ao tratamento foram similares aos encontrados no Cenário A. Na avaliação de 24 meses, os pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque foram estatisticamente mais propensos a sentar-se de forma independente no nível de 95% (não estatisticamente significativo no nível de 99%) [RR: 2,79, IC 95%: 1,13-6,89; IC 99%: 0,85-9,15].

Embora não estatisticamente significativa, os pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque tiveram uma probabilidade numericamente maior de andar aos 18 e 24 meses em comparação com os pacientes que receberam nusinersena (18 meses: RR: 1,40; IC 95%: 0,04-54,50; IC 99%: 0,01-172,35; 24 meses: RR: 2,09; IC 95%: 0,06-76,33; IC 99%: 0,02-236,73). No entanto, os

resultados foram apontados como inconclusivos devido à falta de informações. O marco motor de andar de forma independente foi avaliado nos estudos com a utilização de escalas que não são comparáveis. Outro ponto importante, é que no STRIVE-US [Day *et al.*, 2021] os pacientes foram acompanhados até 18 meses de idade, enquanto no START [Mendell *et al.*, 2017] os pacientes foram observados até 24 meses pós infusão. Portanto, os resultados da idade de 18 meses foram imputados como uma estimativa do número de pacientes naquele estudo clínico que alcançaram o marco motor em 24 meses de acompanhamento, numa abordagem considerada conservadora.

Por fim, os autores concluem que apesar das limitações desta análise de comparação indireta (principalmente o tamanho de amostra pequeno para testes estatísticos, mesmo para os dados agrupados dos estudos de onasemnogeno abeparvoveque, e as diferenças potenciais nos fatores prognósticos e preditivos entre os estudos), o onasemnogeno abeparvoveque pode oferecer benefícios sustentados com relação à sobrevida livre de evento, sobrevida global, e alcance de marcos motores em comparação com nusinersena por 24 meses de acompanhamento [Bischof *et al.*, 2021].

➤ **Ribero *et al.*, 2022**

Ribero e colaboradores (2022) conduziram uma análise de comparação indireta entre risdiplam e outros tratamentos aprovados para AME, incluindo onasemnogeno abeparvoveque. Na AME tipo 1, os estudos de risdiplam e nusinersena incluíram populações similares. Resultados de comparação indireta encontraram melhora na sobrevida e função motora com risdiplam *versus* nusinersena. A comparação com onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com AME tipo 1 foi desafiadora devido a diferenças substanciais nas populações estudadas. Sendo assim, nenhuma conclusão concreta pôde ser tirada das análises de comparação indireta de risdiplam *versus* onasemnogeno abeparvoveque.

4.4 Avaliação da qualidade metodológica

A revisão sistemática da literatura conduzida por Stevens e colaboradores (2020) foi avaliada a partir da ferramenta AMSTAR-2 e foi considerada com um nível de qualidade metodológica criticamente baixo. O motivo para esta avaliação ocorre, pois, a RSL conduzida falhou em critérios críticos e não críticos avaliados pela ferramenta. Entre os critérios críticos, não foram atendidos: estabelecimento prévio do protocolo da revisão, ausência da lista de estudos excluídos, ausência de avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos e ausência da avaliação do risco de viés no momento da interpretação dos estudos.

Foi realizada a avaliação do risco de viés dos estudos clínicos não randomizados START e STRIVE pela ferramenta ROBINS-I. O estudo START foi classificado como risco moderado de viés, principalmente em função da avaliação dos domínios de confundidores, seleção dos participantes e medidas de desfechos. Já o estudo STRIVE foi classificado pelo baixo risco de viés em função da avaliação dos domínios de confundidores e seleção dos participantes. O risco de viés resultado da avaliação nestes domínios foi atribuído à inclusão de uma coorte histórica de outro estudo como grupo comparador e pelo tempo diferente de recrutamento e administração da medicação dos pacientes no

estudo. Os outros domínios foram classificados como baixo risco de viés. Os resultados são demonstrados na Figura 15:

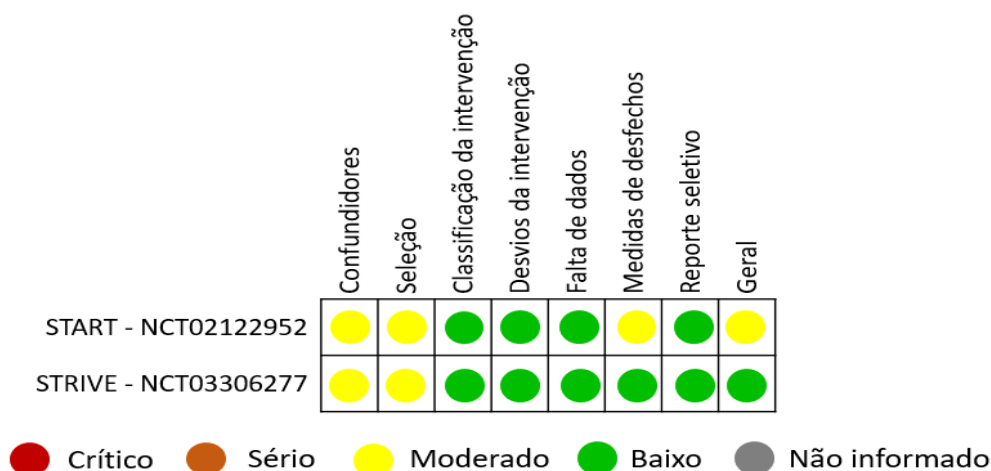


Figura 15. Avaliação do risco de viés de estudos pela ferramenta ROBINS-I

Os estudos observacionais incluídos nesta RSL, foram avaliados a partir da ferramenta de NewCastle-Ottawa para estudos de coorte. Apesar dos estudos apresentarem um valor alto de estrelas por esta avaliação, o critério rígido em relação a comparabilidade ao grupo controle (não utilizado em nenhum estudo), fez com que houvesse uma queda da qualidade geral dos estudos. Em relação aos outros domínios, os estudos tiveram uma pontuação média de 3 pontos por domínio. O resultado consolidado da avaliação se encontra na Tabela 29.

Tabela 29. Avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta NewCastle-Ottawa

Estudo	Seleção	Comparabilidade	Desfechos	Total estrelas	Qualidade do estudo
Waldrop et al., 2020	***	0	***	6	baixa
Chand et al., 2021a	***	0	***	6	baixa
Chand et al., 2021b	***	0	***	6	baixa
Friese et al., 2021	***	0	***	6	baixa
Matesanz et al., 2021	***	0	***	6	baixa
Ali et al., 2021	**	0	***	5	baixa
Weiβ et al., 2021	***	0	***	6	baixa
D'Silva et al., 2022	***	0	***	6	baixa

Critérios para a avaliação da qualidade metodológica a partir da ferramenta NewCastle-Ottawa: **Boa qualidade** (três ou quatro estrelas no domínio de seleção, uma ou duas estrelas no domínio de comparabilidade e duas ou três estrelas no domínio de desfecho); **Qualidade razoável** (duas estrelas no domínio de seleção, uma ou duas estrelas no domínio de comparabilidade e

duas ou três estrelas no domínio de desfecho); **Baixa qualidade** (zero ou uma estrela no domínio de seleção, zero estrela no domínio de comparabilidade ou zero a uma estrela no domínio de desfecho).

Por não haver ferramenta específica para a avaliação dos estudos de comparação indireta, esta RSL não realizou uma avaliação formal da qualidade destes estudos.

De acordo com a heterogeneidade dos estudos incluídos nesta RSL, não foi possível agrupar a avaliação na ferramenta GRADE. Desta forma, foram avaliados os desfechos primários dos estudos para a verificação no nível de evidência. Os desfechos de interesse avaliados pela ferramenta GRADE foram: eventos adversos graves relacionados ao tratamento, evento composto de sobrevida em 18 meses (STR1VE-US) e em 24 meses (START) e a proporção de pacientes que atingiram o marco de “sentar-se independentemente por tempo maior ou igual a 30 segundos” (STR1VE-US). Todos os desfechos foram classificados com certeza moderada de evidência, sendo os desfechos compostos de sobrevida e segurança os criticamente relevantes. O principal impacto na certeza da evidência foi relacionado ao delineamento dos estudos (estudos sem comparadores e com comparação a coorte histórica). A análise completa da certeza da evidência de acordo com a ferramenta GRADE se encontra na Tabela 30.

Tabela 30. Avaliação da certeza da evidência a partir da ferramenta GRADE

AVALIAÇÃO DA CERTEZA							Nº PACIENTES		EFEITO		Certeza	Importância
Nº estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Zolgensma	Não tratados	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desfecho composto de sobrevida (2 anos) (seguimento: mediana 27,8 meses)												
1	estudo clínico não randomizado	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	12/12 (100.0%)	10/16 (62,5%)	não estimável		⊕⊕⊕○ moderada	crítico
Proporção de pacientes com o marco de sentar-se independentemente por pelo menos 30 segundos (seguimento: 18 meses)												
1	estudo clínico não randomizado	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	13/22 (59.1%)	0/23 (0.0%)	não estimável		⊕⊕⊕○ moderada	importante
Necessidade de uso de suporte ventilatório. (seguimento: 18 meses)												
1	estudo clínico não randomizado	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	4/22 (18.2%)	23/23 (100%)	não estimável		⊕⊕⊕○ moderada	importante
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento - Estudo fase III (seguimento: 18 meses)												
1	estudo clínico não randomizado	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	3/22 (13.6%)		não estimável		⊕⊕⊕○ moderada	crítico
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento - Estudo fase I/II (seguimento: mediana 27,8 meses)												
1	estudo clínico não randomizado	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	3/12 (25.0%)		não estimável		⊕⊕⊕○ moderada	crítico

4.5 Evidências complementares

Os estudos a seguir (RESTORE e SPRINT) foram descritos separadamente, pois se referem a estudos clínicos apresentados, até o momento, apenas em congressos e que complementam ou fornecem novas informações sobre a eficácia e segurança de onasemnogeno abeparvoveque no tratamento de pacientes com AME.

➤ **Estudo RESTORE**

O RESTORE é um estudo observacional prospectivo, multicêntrico, multinacional e não intervencionista. Todos os pacientes serão tratados de acordo com a prática clínica normal do local onde são tratados, ou seja, o processo de diagnóstico e tratamento estarão de acordo com o julgamento do médico assistente do paciente com AME. O atendimento clínico não será orientado pelo protocolo. Nenhuma visita ou investigação adicional será realizada além da prática clínica normal. Os pacientes serão acompanhados por 15 anos a partir da inscrição ou até a morte, o que ocorrer primeiro.

O RESTORE é o primeiro registro de pacientes com AME que consolidará dados de pacientes oriundos de vários países. A Tabela 31 mostra as variáveis que serão coletadas nesse registro e a Tabela 32 mostra as principais características metodológicas do estudo.

Tabela 31. Variáveis que serão coletadas no registro Restore

Categoria	Variáveis
Confirmação da elegibilidade, características sociodemográficas, status do estudo	• Data do consentimento informado para inscrição no estudo • Características sociodemográficas: ○ Ano de Nascimento ○ Idade gestacional ○ Gênero ○ Raça ○ Etnia (US) • Retirada do consentimento ○ Data da retirada ○ Razão da retirada
Características clínicas do paciente	• Histórico médico: ○ História da EMA: ○ Data e idade do diagnóstico ○ Status genético ○ Número da cópia SMN2 ○ Ponto de Mutação ○ Peso ao diagnóstico da AME ○ Comprimento/altura no diagnóstico da EMA ○ Outro histórico médico ○ Histórico familiar ○ Resultados dos testes genéticos maternos e paternos
Tratamentos	• Tratamento com onasemnogeno abeparvoveque (se aplicável):

Categoria	Variáveis
	○ Data do tratamento, dose • Tratamento com prednisolona (somente no grupo onasemnogeno abeparvoveque) • Tratamento Nusinersena: ○ Dose e frequência ○ Datas de início e término • Outros medicamentos concomitantes: ○ Dose e frequência ○ Datas de início e término
Avaliações do paciente	• Avaliação pulmonar: ○ Foi realizado, normal/anormal, se detalhes anormais • Suporte ventilatório: ○ Detalhes da assistência à tosse ○ Detalhes não invasivos ○ Detalhes invasivos • Avaliação nutricional: ○ Uso de procedimento não oral para administrar alimentos: ○ Detalhes incluindo início/parada, volume, frequência, ingestão calórica • Avaliações de marcos motores: ○ Marcos de desenvolvimento ○ Teste Infantil de Neuromuscular do Hospital Infantil da Filadélfia ○ Distúrbios (CHOP INTEND) ○ Exame neurológico infantil Hammersmith (HINE) ○ Balança Motora Funcional Hammersmith • Laboratórios ○ Teste de função hepática
Hospitalização e Cuidados de Saúde	• Atendimentos de emergência e internações: ○ Utilização de recursos ○ Data das internações ○ Motivo das internações • Outras terapias e visitas • Tipo de seguro saúde (US)
Desfechos relatados pelo paciente/cuidador	• Questionário de Produtividade no Trabalho e Prejuízo de Atividade EMAv2 • Resultados • Entrevista Zarit Burden • Relatório filho PedsQL • Relatório PedsQL dos pais sobre a criança
Eventos adversos graves e morte	• Eventos adversos graves (e eventos adversos de interesse especial): ○ Datas de início e término • Morte: ○ Data da morte ○ Causa primária de morte

Fonte: Finkel et al., 2020. Adaptado.

Tabela 32. Características metodológicas do RESTORE

Nome do estudo	RESTORE
Descrição	Registro prospectivo de longo prazo de pacientes com diagnóstico de atrofia muscular espinhal (AME)
Objetivo	Avaliar desfechos de longo prazo em pacientes com AME e fornecer informações sobre eficácia e segurança a longo prazo de tratamentos em pacientes com diagnóstico de AME
Localização	Estados Unidos, Irlanda, Israel, Japão e Portugal
Desenho	Observacional [Registro de Pacientes]
População	Pacientes com diagnóstico de AME. O estudo tentará registrar todos os pacientes tratados com onasemnogene abeparvoveque durante 5 anos de recrutamento.
Tamanho de amostra	Pelo menos 500 pacientes
Critérios de inclusão	➤ Pacientes com AME (crianças e adultos), geneticamente confirmada em 24 de maio de 2018 ou após essa data ➤ Pacientes cujo termo de consentimento para a participação no registro tenha sido apropriadamente obtido
Critérios de exclusão	➤ Participantes de estudos clínicos de intervenção envolvendo um medicamento para tratamento de AME. Observação: pacientes que estão participando de programas de uso compassivo de onasemnogene abeparvoveque tais como um Programa de Acesso Gerenciado (MAP), um Programa de Acesso Expandido (EAP), Novo Medicamento Investigacional de Paciente Único (IND) (SPI) ou Programa de Pacientes Nomeados (NPP) são elegíveis para se inscrever no registro independentemente da data de confirmação genética da EMA.
Intervenção e comparadores	➤ Outra: Registro observacional prospectivo que avaliará desfechos de longo prazo em pacientes com diagnóstico de AME ➤ Medicamento: onasemnogene abeparvoveque. O onasemnogene abeparvoveque será dado aos pacientes de acordo com a prática clínica normal e os cuidados clínicos não serão obrigatórios pelo protocolo. Como tal, a decisão de prescrever onasemnogene abeparvoveque é separada da decisão de incluir o paciente neste estudo
Tempo duração e acompanhamento	15 anos
Desfechos primários	➤ Mudança na probabilidade de sobrevivência de todos os pacientes com AME usando o método de Kaplan Meier para estimar [Período: Com base nas informações coletadas na linha de base e a cada 6 meses até 2 anos de acompanhamento, depois anualmente até 15 anos de acompanhamento. ➤ Alteração desde a linha de base da pontuação Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) em bebês com AME pré-sintomática ou tipo I [Período: Linha de base e a cada 6 meses a 2 anos de acompanhamento, depois anualmente até 15 anos acima] ○ A pontuação CHOP INTEND varia de 0 a 64, com pontuações mais altas indicando maior função motora ➤ Alteração desde a linha de base da pontuação Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) em bebês com AME pré-sintomática, tipo I ou tipo II [Período: Linha de base e a cada 6 meses a 2 anos de acompanhamento, depois anualmente até 15 anos de acompanhamento]

Nome do estudo	RESTORE
	○ A pontuação do HINE varia de 0 a 26, com pontuações mais altas indicando mais desenvolvimento. ➤ Alteração desde a linha de base da pontuação Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) para pacientes com AME tipo II e III [Período: Linha de base e a cada 6 meses até 2 anos de acompanhamento, depois anualmente até 15 anos de acompanhamento] ○ A pontuação HFMSE varia de 0 a 66, com as pontuações mais altas indicando mais desenvolvimento ➤ Incidência de eventos adversos [Período: Até 15 anos de acompanhamento] ➤ Incidência de eventos adversos graves [Período: Até 15 anos de acompanhamento] ➤ Incidência de eventos adversos relacionados à terapia [Período: Até 15 anos de acompanhamento] ➤ Incidência de trombocitopenia, hepatotoxicidade e eventos adversos cardíacos [Período: Até 15 anos de acompanhamento]
Desfechos secundários	➤ Mudança desde a linha de base nas taxas de hospitalização [Período: Linha de base e a cada 6 meses até 2 anos de acompanhamento, depois anualmente até 15 anos de acompanhamento] ➤ Mudança desde a linha de base na pontuação da escala de Zarit [Período: Linha de base e a cada 6 meses até 2 anos de acompanhamento, depois anualmente até 15 anos de acompanhamento] ○ A pontuação total da escala de Zarit varia de 0 a 88. Uma pontuação mais alta se correlaciona com um nível mais alto de sobrecarga do cuidador ➤ Alteração desde a linha de base na escala PedsQL [Período: Linha de base e a cada 6 meses até 2 anos de acompanhamento, depois anualmente até 15 anos de acompanhamento] ○ A pontuação total da escala PedsQL é a média de todos os itens e varia de 0 a 100. Uma pontuação mais alta se correlaciona com melhor qualidade de vida relacionada à saúde ➤ Alteração desde a linha de base em porcentagem de pacientes que necessitam de suporte ventilatório (BiPAP, tubo endotraqueal) [Período: : Linha de base e a cada 6 meses a 2 anos de acompanhamento, depois anualmente a 15 anos de acompanhamento] ➤ Alteração desde a linha de base em porcentagem de pacientes que necessitam de suporte nutricional [Período: Linha de base e a cada 6 meses a 2 anos de acompanhamento, então anualmente por 15 anos de acompanhamento] ➤ Alteração desde a da linha de base em porcentagem de pacientes que necessitam de dispositivo de apoio para mobilidade (órteses tornozelo-pé, órtese supramaleolar, órteses/sapatos, imobilizadores de joelho, órteses joelho-tornozelo-pé, talas de mão, órtese espinal) [Período: : Linha de base e a cada 6 meses a 2 anos de acompanhamento, depois anualmente a 15 anos de acompanhamento]

Fonte: ClinicalTrials.gov; Finkel et al, 2020.

Resumos ou pôsteres referentes ao RESTORE apresentados em congressos

Autor, ano, título, congresso	Descrição geral, população	Resumos dos resultados
Servais et al., 2022b <i>The RESTORE Registry: Real-World Assessments of Interventions and Long-Term Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy</i> Poster nº80, apresentado no: <i>Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Congress, March 13–16, 2022, Nashville, TN.</i>	Análises interinas do RESTORE ➤ Em 23 de novembro de 2021 os dados estavam disponíveis para 311 pacientes: Estados Unidos (261), Japão (33), Irlanda (6), Israel (5) e Portugal (6) ➤ Regimes de tratamento: onasemnogeno abeparvoveque em monoterapia (n=138), mudança para onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena (n=79); terapia combinada com onasemnogeno abeparvoveque (n=25); nusinersena ou risdiplam em monoterapia (n=38); terapia complementar com onasemnogeno abeparvoveque (n=24); nusinersena mudou para risdiplam (n=3) ou com o melhor cuidado de suporte (n=4) ➤ A idade média (DP) ao diagnóstico da AME foi de 13,3 (42,47) meses. A idade média (DP) o primeiro tratamento foi de 14,0 (41,50) meses e a idade média na infusão de onasemnogeno abeparvoveque foi de 8,6 (7,93) meses. ➤ 161 (51,9%) de 310 pacientes teve pelo menos 12 meses de acompanhamento. 185 (59,7%) de 310 pacientes tinham duas cópias do gene SMN2. Quatro (1,3%), 93 (30,0%), 21 (6,8%) e sete (2,3%) tiveram um, três, quatro e mais de quatro cópias de SMN2, respectivamente.	➤ Função motora: ○ Houve mudança média positiva na pontuação CHOP-INTEND independentemente do grupo de tratamento. ○ No grupo de monoterapia com onasemnogeno abeparvoveque, a mudança média (DP) na pontuação/mês foi de 1,7 (1,70) pontos, com um tempo médio (DP) entre avaliações de 8,7 (5,14) meses ○ Dos pacientes com nusinersena que mudaram para a terapia com onasemnogeno abeparvoveque, a mudança média (DP) na pontuação/mês foi de 0,9 (0,99) pontos, com um tempo médio (DP) entre as avaliações de 8,5 (3,38) meses ○ Daqueles que receberam terapia combinada com o onasemnogeno abeparvoveque, a mudança média (DP) na pontuação/mês foi de 0,9 (0,29) pontos, com um tempo médio entre avaliações de 15,0 (6,98) meses ○ Para os quatro pacientes em monoterapia com nusinersena ou risdiplam, a mudança média (DP) na pontuação foi de 1,6 (0,82) pontos/mês, com um tempo médio (DP) entre avaliações de 6,6 (3,08) meses ➤ Segurança ○ No RESTORE, o perfil dos eventos adversos para pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque foi consistente com o perfil de segurança descrito anteriormente ○
Servais et al., 2022a <i>Effectiveness and Safety of Onasemnogene Abeparvovec in Older Patients with Spinal Muscular Atrophy: Real-World Outcomes from the RESTORE Registry</i>	➤ Os autores descrevem a eficácia e segurança de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com AME que tinham pelo menos 6 meses de idade no momento da infusão. ➤ Em 23 de novembro de 2021, no momento da infusão de onasemnogeno abeparvoveque: ○ 46,2% (n=67/145) dos pacientes ≥6 –12 meses de idade	➤ Função motora ○ 33 de 46 pacientes (71,7%), com duas ou mais avaliações CHOP-INTEND, alcançaram aumentos de ≥ 4 pontos entre os grupos de tratamento, incluindo: ▪ 19 de 23 pacientes com idade ≥6 a <12 meses ▪ 14 de 23 pacientes com idade ≥12 a <24 meses

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Autor, ano, título, congresso	Descrição geral, população	Resumos dos resultados
Poster nº79, apresentado no: <i>Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Congress, March 13–16, 2022, Nashville, TN.</i>	○ 46,2% (n=67/145) dos pacientes ≥12 –24 meses de idade ○ 7,6% (n=11/145) dos pacientes ≥24 meses de idade	○ A maioria dos pacientes com idade ≥6 a <12 meses tinha duas cópias do SMN2 (n=50/67; 74,6%), e o aumento médio (DP) no escore CHOP INTEND foi 1,1 (0,75), com tempo médio (DP) entre as avaliações de 10,2 (4,22) meses ○ Pacientes com idade ≥12 a <24 meses tinham duas (n=35/67; 52,2%) ou três (n=32/67; 47,8%) cópias do SMN2. O aumento médio (SD) na pontuação CHOP INTEND para esses pacientes foi de 0,8 (0,95) pontos/mês, com tempo médio (DP) entre as avaliações de 9,5 (4,83) meses. ○ No geral, a pontuação total média (DP) CHOP INTEND aumentou 0,9 (0,85) pontos/mês em todos os pacientes com idade ≥6 meses na infusão ○ Para pacientes com duas ou mais avaliações ocorrendo após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque (n=73), 64 pacientes (87,7%) mantiveram ou alcançaram novos marcos motores ➤ Segurança ○ O perfil de segurança do onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com idade ≥6 meses na infusão é consistente com o perfil global de evento adversos para onasemnogeno abeparvoveque, sem padrão aparente de incidência ou gravidade de eventos adversos de acordo com a idade na infusão

➤ **Estudo SPR1NT**

O Estudo SPR1NT é um estudo completo de Fase III, aberto, de braço único, de dose única, multicêntrico, de onasemnogene abeparvoveque intravenoso em pacientes recém-nascidos pré-sintomáticos de até 6 semanas de idade com previsão de desenvolvimento de AME com 2 (coorte 1, n=14) ou 3 (coorte 2, n=15) cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2). A Tabela 33 mostra as principais características metodológicas do estudo.

Tabela 33. Características metodológicas do SPR1NT

Nome do estudo	SPR1NT
Descrição	Um estudo global de uma dose única de onasemnogene abeparvoveque em bebês com diagnóstico genético e pré-sintomáticos com AME com 2 ou 3 cópias de SMN2
Objetivo	Avaliar a segurança e eficácia do onasemnogeno abeparvoveque em lactentes com AME pré-sintomática geneticamente confirmada
Localização	15–25 centros de pesquisa nos EUA, Austrália, Bélgica, Canadá, Alemanha, Israel, Japão, Espanha, Taiwan e Reino Unido (1 local)
Desenho	Estudo de fase III, aberto, de braço único de uma infusão única de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com AME
População	Pacientes pré-sintomáticos com AME tipo 1 ou 2 com confirmação genética de deleção bialélica de SMN1 com 2 ou 3 cópias de SMN2 e ≤6 semanas de idade no momento da terapia gênica que atendem aos critérios de recrutamento
Tamanho de amostra	29 pacientes; 14 pacientes (2 cópias SMN2) e 15 pacientes (3 cópias SMN2)
Critérios de inclusão	➤ Todos os pacientes ○ Idade ≤6 semanas (≤42 dias) no momento da dose ○ Capacidade de tolerar líquidos finos como demonstrado através de um teste formal de deglutição ○ Potencial de ação muscular composto (CMAP) ≥2 mV na linha de base; será conduzida revisão centralizada dos dados do CMAP ○ Idade gestacional de 35 a 42 semanas ○ Diagnóstico genético obtido a partir de um método de teste de triagem pré-natal ou neonatal aceitável ○ Pai(s)/responsável(is) legal(is) dispostos e aptos a completar o processo de consentimento informado e cumprir os procedimentos do estudo e agenda de visitas ➤ Pacientes com 2 cópias de SMN2 ○ Pacientes com AME pré-sintomática tipo 1, conforme determinado por 2 cópias de SMN2 ➤ Pacientes com 3 cópias de SMN2 ○ Pacientes com AME pré-sintomática tipo 2, conforme determinado por 3 cópias de SMN2
Critérios de exclusão	➤ Peso na consulta de triagem <2 kg ➤ Hipoxemia (saturação de oxigênio <96% acordado ou dormindo sem qualquer oxigênio suplementar ou suporte respiratório) na visita de triagem ou para altitudes >1.000 m, saturação de oxigênio <92% acordado ou dormindo sem oxigênio suplementar ou suporte respiratório na visita de triagem ➤ Quaisquer sinais ou sintomas clínicos na triagem ou imediatamente antes da infusão que sejam, na opinião do Investigador, fortemente sugestivos de AME (por exemplo, fasciculação da língua, hipotonia, arreflexia)

Nome do estudo	SPR1NT
	➤ Traqueostomia ou uso profilático atual ou necessidade de suporte ventilatório não invasivo a qualquer momento e por qualquer duração antes da triagem ou durante o período de triagem ➤ Pacientes com sinais de aspiração/incapacidade de tolerar líquidos não engrossados com base em um teste formal de deglutição realizado como parte da triagem ou pacientes recebendo qualquer método de alimentação não oral ➤ Anormalidades clinicamente significativas em parâmetros hematológicos ou bioquímicos, conforme determinado pelo investigador ou médico monitor ➤ Tratamento com um produto experimental ou comercial, incluindo nusinersena, administrado para o tratamento da AME. Isso inclui qualquer história de terapia gênica, tratamento prévio com oligonucleotídeo antissenso ou transplante de células. ➤ Pacientes cujo peso para a idade está abaixo do terceiro percentil com base nos Padrões de Crescimento Infantil da OMS ➤ Mãe biológica com infecção viral ativa determinada por triagem de amostras laboratoriais (inclui HIV ou sorologia positiva para hepatite B ou C) ➤ Doença grave do trato não respiratório que requer tratamento sistêmico e/ou hospitalização dentro de 2 semanas antes da triagem ➤ Infecção respiratória superior ou inferior que requer atenção médica, intervenção médica ou aumento nos cuidados de suporte de qualquer forma dentro de 4 semanas antes da infusão ➤ Infecção grave do trato não pulmonar/respiratório (por exemplo, pielonefrite ou meningite) dentro de 4 semanas antes da administração da terapia ou doença concomitante que, na opinião do investigador ou monitor médico do patrocinador, cria riscos para a terapia gênica ➤ Alergia ou hipersensibilidade conhecida à prednisolona ou outros glicocorticosteróides ou seus excipientes ➤ Procedimento cirúrgico de grande porte anterior, planejado ou esperado, incluindo cirurgia/procedimento de reparo de escoliose durante a avaliação do período de estudo
Intervenção e comparadores	➤ Onasemnogeno abeparvoveque a 1,1 X 10¹⁴ gv/kg será administrado como uma infusão intravenosa periférica única durante aproximadamente 30-60 minutos (inscritos n=29) ➤ Comparador: coorte de história natural
Tempo duração e acompanhamento	Durante o período de acompanhamento ambulatorial (Dias 3 ao Fim do Estudo aos 18 ou 24 meses de idade, dependendo do número respectivo de cópias do SMN2), os pacientes retornarão em intervalos regulares programados para avaliações de eficácia e segurança até o final do estudo, quando o paciente atinge 18 meses de idade (SMN2 = 2) ou 24 meses de idade (SMN2 = 3)
Desfechos primários	➤ Desfecho primário de eficácia em pacientes com 2 cópias de SMN2: ○ A proporção de pacientes que apresentam o marco de realização de sentar-se sem suporte por pelo menos 30 segundos até os 18 meses de idade serão resumidos para a população ITT. ➤ Desfecho primário de eficácia em pacientes com 3 cópias de SMN2: ○ A proporção de pacientes que atingem a capacidade de ficar em pé sozinho por pelo menos três segundos até os 24 meses de idade ➤ Segurança ○ incidência de eventos adversos e eventos adversos graves

Nome do estudo	SPR1NT
	○ alteração desde a linha de base dos parâmetros laboratoriais e clínicos
Desfechos secundários	➤ Desfecho secundário de eficácia em pacientes com 2 cópias do SMN2: ○ Proporção de pacientes que sobreviveram e não necessitaram de ventilação permanente na ausência de doença aguda e perioperatória, avaliada aos 14 meses de idade. A ventilação permanente é definida como traqueostomia ou a necessidade de ≥ 16 horas de assistência respiratória por dia (através de suporte ventilatório não invasivo) por ≥ 14 dias consecutivos na ausência de um quadro agudo doença reversível, excluindo ventilação perioperatória ○ Proporção de pacientes que atingiram a capacidade de manter o peso igual ou superior ao terceiro percentil sem necessidade de suporte de alimentação mecânica em qualquer visita até 18 meses de idade ➤ Desfecho secundário de eficácia em pacientes com 3 cópias do SMN2: ○ Proporção de pacientes que demonstram a capacidade de andar sozinhos definida como a capacidade de dar pelo menos cinco passos de forma independente exibindo coordenação e equilíbrio em qualquer visita até 24 meses de idade
Desfechos exploratórios	➤ Desfechos exploratórios em pacientes com 2 cópias do SMN2: ○ Alcance dos marcos motores avaliados pelos critérios do Estudo de Referência de Crescimento Multicêntrico da OMS (120) em qualquer visita até 18 meses de idade: ▪ Sentar-se sem apoio ▪ Engatinhar nas mãos e pés ▪ Ficar em pé com ajuda ▪ Caminhar com ajuda ▪ Ficar em pé sozinho ▪ Andar sozinho ○ Tempo para intervenção respiratória ○ Necessidade de intervenção respiratória aos 18 meses de idade ○ Morte ou a necessidade de ventilação permanente na ausência de doença aguda ou no perioperatório, conforme avaliado em 18 meses de idade ○ Proporção de pacientes vivos e sem traqueostomia aos 18 meses de idade ○ Proporção de pacientes que alcançaram uma melhora em relação à linha de base de ≥ 15 pontos nos subconjuntos motores grosso e fino de Bayley V.3 (pontuação bruta) em qualquer visita até 18 meses de idade ○ Capacidade de alcançar uma pontuação escalonada nos subtestes motores grosso e fino Bayley V.3 dentro de 1,5 desvios padrão de um intervalo cronológico padrão de referência de desenvolvimento em qualquer visita até 18 meses de idade ○ Obtenção de uma pontuação na escala de função motora CHOP-INTEND ≥ 40 em qualquer visita até os 18 meses de idade ○ Alcance da pontuação CHOP-INTEND > 50 em qualquer visita até os 18 meses de idade ➤ • Obtenção da pontuação CHOP-INTEND ≥ 58 em qualquer visita até os 18 meses de idade

Nome do estudo	SPR1NT
	➤ • Manutenção dos marcos alcançados nas visitas até os 18 meses de idade na ausência de doença aguda ou no perioperatório ➤ Desfechos exploratórios em pacientes com 3 cópias do SMN2: ○ Alcance dos marcos motores avaliados pelos critérios do Estudo de Referência de Crescimento Multicêntrico da OMS (120) em qualquer visita até 24 meses de idade: ▪ Em pé com ajuda ▪ Caminhar com ajuda ▪ Tempo para intervenção respiratória ▪ Proporção de pacientes que necessitam de intervenção respiratória aos 24 meses de idade ○ • Sobrevida, definida como evitar a morte ou a necessidade de ventilação permanente na ausência de doença aguda ou no perioperatório, conforme avaliado aos 24 meses de idade ○ Melhora em relação à linha de base de ≥ 15 pontos nos Subconjuntos Motores Brutos e Finos Bayley V.3 (pontuação bruta) em qualquer visita até 24 meses de idade ○ Obtenção de uma pontuação escalonada nos Subtestes Motores Bruto e Fino Bayley V.3 dentro de 1,5 desvios padrão de um intervalo cronológico padrão de referência de desenvolvimento avaliado em qualquer visita até os 24 meses de idade ○ Capacidade de manter o peso igual ou superior ao terceiro percentil sem necessidade de suporte de alimentação não oral/mecânico em qualquer visita até 24 meses de idade ○ Manutenção dos marcos alcançados em visitas até 24 meses de idade na ausência de doença aguda ou no perioperatório

Fonte: ClinicalTrials.gov

Os 14 pacientes tratados com 2 cópias do SMN2 (coorte 1) foram acompanhados até os 18 meses de idade. Todos os pacientes sobreviveram sem eventos até > 14 meses de idade sem ventilação permanente. Todos os 14 pacientes alcançaram o marco de sentar-se independente por pelo menos 30 segundos em qualquer visita, até a visita de 18 meses de idade (desfecho primário de eficácia), com idades variando de 5,7 a 11,8 meses com 11 dos 14 pacientes que alcançaram o marco de sentar-se independente em ou antes de 279 dias de idade, posição do percentil 99 para o desenvolvimento desse marco. Nove pacientes alcançaram o marco de andar independente (64,3%). Todos catorze pacientes alcançaram as pontuações da CHOP-INTEND ≥ 58 em qualquer visita até aos 18 meses de idade. Nenhum paciente necessitou de qualquer suporte ventilatório ou de alimentação durante o estudo [Bula do Zolgensma®].

Os 15 pacientes tratados com 3 cópias de SMN2 (coorte 2) foram acompanhados até 24 meses de idade. Todos os pacientes sobreviveram livres de eventos até 24 meses de idade, sem ventilação permanente. Todos 15 pacientes foram capazes de ficar de pé sem suporte por pelo menos 3 segundos (desfecho primário de eficácia), em idades variando de 9,5 a 18,3 meses, com 14 dos 15 pacientes que conseguiram ficar em pé sem suporte com ou antes de 514 dias de idade, posição do percentil 99 para o desenvolvimento desse marco. Catorze pacientes (93,3%) foram capazes de andar pelo menos 5 passos de forma independente. Todos os 15 pacientes alcançaram uma pontuação em escala de >

4 nos subtestes motores grossos e finos da escala Bayley-III dentro de 2 desvios padrão da média para a idade em qualquer visita pós-linha de base até os 24 meses de idade. Nenhum paciente necessitou de qualquer suporte ventilatório ou de alimentação durante o estudo [Bula do Zolgensma®].

Resumos de pôsteres referentes ao SPR1NT apresentados em congressos

Autor, ano, título, congresso	Descrição geral, população	Resumos dos resultados
Strauss et al., 2022 <i>Onasemnogene Abeparvovec in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: Final Results of SPR1NT Study for Children with Three Copies of SMN2</i> Poster apresentado no: <i>Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Congress, March 13–16, 2022, Nashville, TN.</i>	Avaliar a segurança e eficácia de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com AME com 3 cópias de SMN2, pré-sintomáticos, participantes do estudo SPR1NT ➤ 15 (100%) crianças com AME (3 cópias de SMN2) completaram o estudo. 70% meninas e 66,7% brancos. ➤ Nove (60%) crianças completaram o estudo dentro da janela de 24 meses de idade. Seis (40%) crianças completaram o estudo fora dessa janela ➤ A idade mediana na infusão foi de 32 dias (intervalo de 9 a 43 dias), com seis crianças ≤27 dias de idade e nove crianças ≥28 dias ➤ Dez crianças nasceram com idade gestacional <40 semanas e uma nasceu com uma idade gestacional <37 semanas. ➤ A maioria das crianças (86,7%) foi diagnosticada por triagem neonatal.	➤ Sobrevida livre de eventos, suporte ventilatório e suporte nutricional: ○ Todas as 15 (100%) crianças estavam vivas na conclusão do estudo ○ Nenhuma criança necessitou de suporte ventilatório de qualquer tipo (incluindo ventilação não invasiva, suporte ventilatório invasivo, assistência à tosse ou BiPAP) ○ Nenhuma criança necessitou de suporte de tubo de alimentação de qualquer tipo. Daqueles que receberam terapia combinada com o onasemnogeno abeparvoveque, a mudança média (DP) na pontuação/mês foi de 0,9 (0,29) pontos, com um tempo médio entre avaliações de 15,0 (6,98) meses ➤ Marcos motores ○ Todas as 15 (100%) crianças atingiram o objetivo primário de eficácia de ficar de pé sozinha. ○ Quatorze de 15 (93,3%) crianças alcançaram esse marco dentro do normal da janela de desenvolvimento de 16,9 meses (Escala de Bayley – item#40) ○ Quatorze (93,3%) crianças também caminhavam sozinhas (Escala Bayley - item #43; desfecho secundário). ○ Onze de 15 (73,3%) crianças alcançaram este marco dentro da janela normal de desenvolvimento de 17,6 meses ○ Quatorze (93,3%) crianças conseguiram sentar-se independentemente por pelo menos 30 segundos (Escala de Bayley --item #26). Onze conseguiram isso dentro da janela de desenvolvimento normal de 9,2 meses ➤ Segurança ○ Nenhum novo sinal de segurança foi identificado neste estudo ○ Elevações transitórias das enzimas hepáticas foram assintomáticas e geralmente leves, e diminuições

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Autor, ano, título, congresso	Descrição geral, população	Resumos dos resultados
		transitórias na contagem de plaquetas resolvidas sem intervenção ○ Elevações assintomáticas e leves de enzimas cardíacas ocorreram em uma minoria das crianças e foram considerados possivelmente ou provavelmente relacionados ao tratamento ○ Dois potenciais eventos adversos graves relacionados à ganglionite foram relatados em uma criança. Ambos foram considerados pelo investigador como não relacionado ao tratamento.
Strauss et al., 2021 <i>Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPR1NT Study Update in Children with Two Copies of SMN2</i> Poster apresentado no: Muscular Dystrophy Association Virtual Clinical & Scientific Conference, March 15–18, 2021	Avaliar a segurança e eficácia de onasemnogeno abeparvovec em pacientes com AME com 2 cópias de SMN2, pré-sintomáticos, participantes do estudo SPR1NT ➤ 14 pacientes com duas cópias de SMN2 foram envolvidos. ➤ A idade mediana na última visita do estudo antes do corte dos dados foi de 15,60 (8,8 – 18,8) meses, O tempo médio de acompanhamento (intervalo) na última visita foi de 14,85 (8,0-18,4) meses.	○ Em contraste com a história natural em que 75% dos pacientes com AME com duas cópias de SMN2 morreram ou necessitaram de ventilação mecânica permanente aos 13,6 meses de idade, todos os 14 bebês estavam vivos na visita imediatamente anterior a data de corte dos dados, com idade média de 14,8 meses (DP:4.1, intervalo: 8,8–18,8) ○ Sete pacientes tinham mais de 18 meses de idade, idade em que apenas 8% dos pacientes sobreviveram sem ventilação permanente na história natural ○ Nenhum paciente necessitou de suporte ventilatório de qualquer tipo durante o estudo (incluindo suporte ventilatório não invasivo, suporte ventilatório invasivo, assistência à tosse ou BiPAP) ○ Nenhum participante do estudo recebeu suporte de tubo de alimentação (por exemplo, nasogástrico ou gastrostomia) em comparação com 60% das crianças em uma coorte histórica que eram dependentes de gastrostomia na idade 15 meses

➤ **McGrattan et al., 2022**

McGrattan e colaboradores (2022) apresentaram no *Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Congress*, que ocorreu entre 13-16 de março de 2022 (Nashville, TN) uma análise post-hoc de dados agrupados dos estudos de fase I START [Mendell et al., 2017] e de dois estudos de fase III, o STR1VE-US [Day et al., 2021] e o STR1VE-EU [Mercuri et al., 2021] para avaliar a função bulbar em pacientes com AME tipo 1 que receberam onasemnogeno abeparvoveque. No START [Mendell et al., 2017] os pacientes foram acompanhados até 24 meses de idade e no STR1VE-US [Day et al., 2021] e STR1VE-EU [Mercuri et al., 2021], até 18 meses de idade.

A função bulbar foi definida como a integridade dentro dos nervos cranianos que permite que:

- um indivíduo se comunique suficientemente com compreensão por um ouvinte desconhecido: capacidade de uma criança de vocalizar pelo menos dois sons de vogais diferentes;
- engolir alimentos e líquidos: qualquer achado de “deglutição funcional”, “deglutição normal”, “engolir” ou “seguro para engolir”;
- atender às necessidades nutricionais, mantendo a proteção das vias aéreas: sem ocorrência de aspiração, penetração na laringe ou incapacidade de iniciar a deglutição.

Avaliou-se o número e a porcentagem de pacientes que atingiram cada desfecho em intervalos predeterminados durante o estudo ou ao término dele. Da mesma forma, os três parâmetros foram avaliados como um desfecho composto. Adicionalmente, avaliou-se a necessidade de suporte para alimentação não oral, a porcentagem de alimentação oral que os pacientes estavam recebendo em intervalos predeterminados durante o estudo.

A comunicação foi avaliada apenas para pacientes de famílias nativas de língua inglesa no START [Mendel et al., 2017] e no STR1VE-US [Day et al., 2021].

Escalas Bayley completas, incluindo subtestes de comunicação receptiva e expressiva, foram aplicadas na triagem, a cada 3 meses no START [Mendel et al., 2017] ou a cada 6 meses no STR1VE-US [Day et al., 2021] e na visita de final de estudo. As escalas Bayley não foram avaliadas para pacientes no START [Mendel et al., 2017] que não atingiram uma pontuação CHOP INTEND de pelo menos 60 em 64. O desfecho de comunicação para esta análise post-hoc foi a realização do item 6 ou superior do subteste de comunicação expressiva.

Os testes de deglutição foram realizados na triagem, a cada 6 meses a partir do mês 6, e no final do estudo quando o paciente atingiu 18 meses de idade no estudo STR1VE-US [Day et al., 2021] e STR1VE-EU [Mercuri et al., 2021] ou 24 meses de idade no estudo START [Mendel et al., 2017].

As informações sobre eventos adversos foram coletadas em todas as visitas do estudo, desde a triagem até o final do estudo. Considerou-se eventos adversos de aspiração, penetração laríngea ou incapacidade de iniciar a deglutição como evidência de disfunção bulbar. A ausência desses eventos adversos foi considerada evidência da capacidade de manter a proteção das vias aéreas.

Ao todo, 65 pacientes foram incluídos nas análises de deglutição, nutrição e comprometimento respiratório: 11 pacientes do START [Mendel et al., 2017], 22 de STR1VE-US [Day et al., 2021] e 32 do STR1VE-EU [Mercuri et al., 2021]. Vinte pacientes do STR1VE-US [Day et al., 2021] tiveram a

comunicação avaliada na linha de base. Vinte pacientes (quatro do START [Mendel *et al.*, 2017] e 16 do STRIVE-US [Day *et al.*, 2021] tiveram a comunicação avaliada após a consulta inicial. Vinte pacientes foram incluídos para a avaliação do desfecho composto de três componentes.

No geral, 80% (16/20) dos pacientes atingiram o desfecho composto de ter a capacidade de se comunicar, ser capaz de engolir normalmente, e manter a proteção das vias aéreas. Com relação aos desfechos individuais estes foram os principais resultados:

➤ *Comunicação*

- Na linha de base, 20% (4/20) dos pacientes atingiram o desfecho de comunicação.
- Em qualquer ponto durante o estudo, 95% (19/20) dos pacientes atingiram o desfecho de comunicação.

➤ *Deglutição*

- Na linha de base, 88% (57/65) dos pacientes tinham uma deglutição normal.
- Noventa e dois por cento (60/65) dos pacientes tiveram pelo menos uma ocorrência de deglutição normal em qualquer ponto após receber onasemnogeno abeparvoveque.

➤ *Comprometimento respiratório*

- Nenhum paciente apresentou evidência de comprometimento respiratório.
- Noventa e dois por cento (60/65) dos pacientes não relataram nenhum evento indicando a incapacidade de manter a proteção das vias aéreas.

➤ *Suporte alimentar não oral e ingestão oral*

- No início do estudo, 80% (52/65) dos pacientes não estavam recebendo suporte alimentar. A maioria (74% [48/65]) dos pacientes teve 76-100% de nutrição via oral, com dados para 15% (10/65) dos pacientes não disponíveis.
- No final dos respectivos estudos (18 meses de idade para STRIVE-US [Day *et al.*, 2021] e STRIVE-EU [Mercuri *et al.*, 2021] e 24 meses de idade para START [Mendel *et al.*, 2017]), 86% (56/65) dos pacientes conseguiram se alimentar por via oral (75% [49/65] dos pacientes não receberam suporte alimentar no final do respectivo estudo)
- Aos 18 meses de idade (final do [Day *et al.*, 2021] e STRIVE-EU [Mercuri *et al.*, 2021]), 59% (38/65) dos pacientes alcançaram 76–100% de nutrição via ingestão oral
- Aos 24 meses de idade (final do START [Mendel *et al.*, 2017]), 46% (5/11) dos pacientes no START [Mendel *et al.*, 2017] atingiram 76–100% de nutrição por via oral

Os autores concluíram que pacientes com AME tipo 1 sintomática tratados com onasemnogeno abeparvoveque conseguiam se comunicar suficientemente, engolir e atender às necessidades nutricionais e manter a proteção das vias aéreas. Juntos, esses achados demonstram que os pacientes alcançaram e mantiveram a função bulbar.

4.6 Discussão das evidências

4.6.1 Eficácia de onasemnogeno abeparvoveque

Uma única infusão intravenosa de onasemnogeno abeparvoveque foi associada a sobrevida promissora, melhora na função motora e alcance de marcos motores em pacientes com AME tipo 1 e duas cópias de SMN2 que participaram do estudo START quando comparados com uma coorte histórica de pacientes com AME tipo 1 e duas cópias de SMN2 [Mendell *et al.*, 2017].

Todos os pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque permaneceram vivos e sem a necessidade de ventilação permanente até pelo menos 20 meses de idade (mediana de idade na última avaliação pulmonar foi 30,8 meses na coorte 1 (dose minimamente eficaz; n=3) e de 25,7 meses na coorte 2 (dose terapêutica, n=12). Na coorte histórica, apenas 8% dos pacientes permaneciam vivos até 20 meses de idade sem a necessidade de ventilação permanente e a idade média de sobrevivência sem ventilação foi de 10,5 meses [Mendell *et al.*, 2017].

Na data de corte dos dados (7 de agosto de 2017), o aumento médio na pontuação CHOP-INTEND foi de 7,7 pontos na coorte 1 e de 24,6 pontos na coorte 2, sendo os valores basais médios de 16,3 pontos e 28,2 pontos, respectivamente [Mendell *et al.*, 2017]. Os pacientes da coorte 2 apresentaram um aumento médio de 9,8 pontos em 1 mês e de 15,4 pontos em 3 meses ($p < 0,001$ para ambas as comparações), com quase todos os pacientes (11 em 12) alcançando e mantendo a pontuação > 40 pontos (o que foi considerado clinicamente significativo para tais pacientes) [Mendell *et al.*, 2017].

Em termos de marcos motores, entre os 12 pacientes que receberam a dose terapêutica de onasemnogeno abeparvoveque, 92% alcançaram o controle da cabeça, 75% conseguiram rolar, 92% conseguiram sentar-se com apoio, 92%, 83% e 75% conseguiram sentar-se sem apoio por ≥ 5 s, ≥ 10 s e ≥ 30 s, respectivamente, e 17% foram capazes de engatinhar, puxar para ficar de pé, ficar de pé de forma independente e andar independentemente [Mendell *et al.*, 2017].

De acordo com uma análise de subgrupo, os pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque, em dose terapêutica, precocemente (ou seja, com idade < 3 meses) alcançaram melhorias na função motora (conforme avaliado pela pontuação da escala CHOP-INTEND) e marcos motores (sentar-se sem apoio) mais rapidamente do que aqueles que receberam onasemnogeno abeparvoveque mais tardiamente (ou seja, em ≥ 3 meses de idade) independentemente da função motora basal (Pontuação da escala CHOP-INTEND de < 20 ou ≥ 20 pontos) [Lowes *et al.*, 2019].

Os benefícios de onasemnogeno abeparvoveque na função motora e nos marcos motores parecem ser sustentados a longo prazo. Aos 24 meses de seguimento, na coorte de dose terapêutica (coorte 2; n =12), 92% dos pacientes atingiram o controle completo da cabeça e foram capazes de sentar-se sem ajuda. Todos os 11 sentaram-se por ≥ 5 s, 83% sentaram-se sem ajuda por ≥ 10 s, e 75% puderam sentar-se sem ajuda por ≥ 30 s durante 2 anos de acompanhamento. Durante o período de acompanhamento, 75% pacientes foram capazes de rolar e 17% foram capazes de engatinhar, ficar de pé sem apoio e andar sem ajuda [Al-Zaidy *et al.*, 2019].

Além disso, as proporções de pacientes que alcançaram uma função de deglutição segura usando líquidos finos ou que foram capazes de engolir com segurança para permitir pelo menos a alimentação

oral parcial melhorou de 33 e 58% na linha de base para 83 e 92% em 24 meses. A proporção média de tempo que os pacientes foram hospitalizados durante o período de 24 meses foi de 4,4%; 83% foram hospitalizados < 10% do tempo (0–36 dias/ano) e 0% com tempo de hospitalização ≥ 20% (≥ 73 dias/ano) [Al-Zaidy *et al.*, 2019].

Os resultados de longo prazo do START são apoiados pelo estudo LT-001, estudo de longo prazo com acompanhamento contínuo de 15 anos [Mendell *et al.*, 2021]. Em 11 de junho de 2020 (data de corte de dados), o tempo mediano após a administração do medicamento foi de 5,2 (4,6 a 6,2) anos, sendo 5,9 (5,8 a 6,2) na coorte 1 e 4,8 (4,6 a 5,6) anos na coorte 2. O acompanhamento máximo dos pacientes foi de 6,2 anos. Todos os pacientes na coorte de dose terapêutica (n = 10) permaneceram vivos e não necessitavam de ventilação permanente [Mendell *et al.*, 2021].

Importante notar que as melhorias alcançadas anteriormente na função motora e marcos motores foram mantidos, com pacientes mantendo ou melhorando seu estado ventilatório (exceto no contexto de doença aguda reversível) e mantendo sua capacidade de deglutir [Mendell *et al.*, 2021].

Os achados do estudo START também são suportados pelos estudos de fase III, STR1VE-US [Day *et al.*, 2021] e SPR1NT [Bula de Zolgensma®]. Na linha de base, os pacientes em STR1VE-US [Day *et al.*, 2021] (n = 22) tinham uma idade média de 3,7 meses; nenhum deles necessitou de ventilação ou nutrição apoio e todos eles poderiam ser alimentados exclusivamente por via oral [Day *et al.*, 2021].

Os desfechos primários foram sentar-se independentemente por ≥ 30 s aos 18 meses de idade e sobrevida livre de eventos (evitar morte ou ventilação assistida permanente; definida como uma traqueostomia ou ≥ 16 h de suporte ventilatório não invasivo por ≥ 14 dias) aos 14 meses de idade. Os desfechos secundários incluíram a capacidade de prosperar e a capacidade de permanecer independente de suporte ventilatório aos 18 meses de idade [Day *et al.*, 2021].

Ao final dos 18 meses de acompanhamento, o uso de onasemnogeno abeparvoveque demonstrou ser superior à coorte da história natural sem tratamento. Treze pacientes (59%) atingiram o desfecho co-primário de eficácia de sentar-se sem suporte, comparado com zero da coorte da história natural ($p < 0,0001$) e a mediana de idade para alcançar este desfecho foi de 12,6 meses. Vinte pacientes (91%) não necessitaram de suporte ventilatório permanente ao final do estudo, comparado com 23 na coorte da história natural (26%). Ainda, os pacientes necessitaram menos de suporte ventilatório no grupo com intervenção (82% vs 0%) e mantiveram a habilidade de desenvolvimento (41% vs 0%) [Day *et al.*, 2021].

No SPR1NT, estudo de fase III, incluiu pacientes recém-nascidos pré-sintomáticos de até 6 semanas de idade com previsão de desenvolvimento de AME com 2 (coorte 1, n=14) ou 3 (coorte 2, n=15) cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) [Bula de Zolgensma®].

Na coorte 1, os 14 pacientes com 2 cópias do SMN2 foram acompanhados até os 18 meses de idade. Todos os pacientes sobreviveram sem eventos até > 14 meses de idade sem ventilação permanente. Todos os 14 pacientes alcançaram o marco de sentar-se independente por pelo menos 30 segundos em qualquer visita, até a visita de 18 meses de idade (desfecho primário de eficácia), com idades variando de 5,7 a 11,8 meses. Onze dos 14 pacientes (79%) alcançaram o marco de

sentar-se independente em ou antes de 279 dias de idade, posição do percentil 99 para o desenvolvimento desse marco. Nove pacientes (64%) alcançaram o marco de andar independente. Todos catorze pacientes alcançaram as pontuações da CHOP-INTEND ≥ 58 em qualquer visita até aos 18 meses de idade. Nenhum paciente necessitou de qualquer suporte ventilatório ou de alimentação durante o estudo.

Na coorte 2, os 15 pacientes tratados com 3 cópias de SMN2 foram acompanhados até 24 meses de idade. Todos os pacientes sobreviveram livres de eventos até 24 meses de idade, sem ventilação permanente. Todos 15 pacientes foram capazes de ficar de pé sem suporte por pelo menos 3 segundos (desfecho primário de eficácia), em idades variando de 9,5 a 18,3 meses. Quatorze dos 15 pacientes (93%) conseguiram ficar em pé sem suporte com ou antes de 514 dias de idade, posição do percentil 99 para o desenvolvimento desse marco. Quatorze pacientes (93,3%) foram capazes de andar pelo menos 5 passos de forma independente. Todos os 15 pacientes alcançaram uma pontuação em escala de > 4 nos subtestes motores grossos e finos da escala Bayley-III dentro de 2 desvios padrão da média para a idade em qualquer visita pós-linha de base até os 24 meses de idade. Nenhum paciente necessitou de qualquer suporte ventilatório ou de alimentação durante o estudo [Bula de Zolgensma®].

Por fim, dentre os oito estudos observacionais incluídos na revisão, dois se destacam por relatarem a experiência do uso de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes ≥ 7 meses de idade no momento da infusão. O primeiro estudo refere-se a uma análise retrospectiva de 7 pacientes tratados em um hospital da Filadélfia (EUA) (Matesanz et al., 2021) e o segundo é um estudo multicêntrico, binacional (centros da Áustria e Alemanha), prospectivo que envolveu 76 pacientes que receberam a terapia gênica com idade ≤ 2 anos e peso corporal até 15 Kg [Weiß et al., 2021]. No estudo da Filadélfia, os autores concluem que onasemnogeno abeparvoveque parece ser eficaz e bem tolerado em crianças ≥ 7 meses de idade. Os efeitos colaterais foram similares àqueles relatados nos estudos clínicos, porém mais comuns e em alguns casos mais graves e mais prolongados [Matesanz et al., 2021]. No estudo prospectivo realizado na Áustria e Alemanha, os autores concluem que pacientes com idade ≤ 24 meses se beneficiam significativamente da terapia gênica [Weiß et al., 2021].

4.6.2 Segurança de onasemnogeno abeparvoveque

Resultados de cinco anos de acompanhamento de pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque nas coortes do estudo START (n=13), mostraram que 62% dos pacientes apresentaram eventos adversos, sendo que nenhum resultou em descontinuação do tratamento ou morte. Os eventos adversos graves mais frequentemente reportados foram insuficiência respiratória aguda (31%), pneumonia (31%), desidratação (23%), desconforto respiratório (15%) e bronquiolite (15%) [Mendell et al., 2021]. Estes eventos também foram os mais comumente reportados no estudo de fase III, STR1VE-US [Day et al., 2021].

No STR1VE-EU os eventos adversos mais comumente reportados foram pirexia (67% dos pacientes), infecções do trato respiratório superior (33%) e aumento de alanina aminotransferase em 27% dos pacientes [Mercuri et al., 2021].

Com relação aos eventos adversos de especial interesse citam-se as elevações das concentrações das enzimas hepáticas. No estudo START foram observados 56 eventos adversos em 13 pacientes nas duas coortes avaliadas (coorte 1: dose minimamente eficaz; coorte 2: dose terapêutica de onasemnogeno abeparvoveque) Entre esses eventos, os investigadores determinaram que 2 eram eventos grau 4 relacionados ao tratamento. [Mendell *et al.*, 2017], sendo ambos os casos de elevação das enzimas hepáticas. Essas elevações foram atenuadas com o tratamento com prednisolona, que foi posteriormente administrada em todos os pacientes.

A análise realizada por Chand e colaboradores (2021) evidenciou que de 100 crianças participantes de estudos clínicos e tratadas com onasemnogeno abeparvoveque, 99% apresentaram pelo menos 1 evento adverso depois da infusão. Em 57% dos pacientes os eventos estavam relacionados ao onasemnogeno abeparvoveque, de acordo com o investigador. Além disso, 48 pacientes apresentaram eventos adversos graves e entre estes, 11 com eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Entre os eventos adversos e eventos adversos graves relacionados ao tratamento com onasemnogeno abeparvoveque, as elevações das concentrações das aminotransferases hepáticas e vômito foram os mais frequentemente observados [Chand *et al.*, 2021]. Importante notar que as elevações das aminotransferases hepáticas foram particularmente mais comuns em pacientes mais velhos (≥ 8 meses) e requereram maior dose de prednisolona [Waldrop *et al.*, 2020]. Geralmente, essas elevações, assintomáticas e transitórias, foram observadas nas duas primeiras semanas após a infusão, com um segundo pico de ocorrência entre o primeiro e o segundo mês após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque, podendo persistir por até 6 meses e requerem longo curso de corticosteróide [Chand *et al.*, 2021].

Nos estudos clínicos, 90% das crianças receberam tratamento profilático com prednisolona. A duração média do tratamento com prednisolona foi de 83 dias (intervalo: 33-229) em todos os estudos, com a maioria dos pacientes recebendo prednisolona por 60-120 dias [Chand *et al.*, 2021].

Diminuições transitórias na contagem de plaquetas também foram observadas, frequentemente, dentro de 10 dias após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque, sendo que em alguns casos os critérios para trombocitopenia foram atendidos [Day *et al.*, 2021; Mercuri *et al.*, 2021]. No estudo STR1VE-EU, 5 eventos adversos relacionados a trombocitopenia foram reportados. Com exceção de um caso, eventos (por exemplo, urina presente no sangue, diminuição da hemoglobina, contusão, ou hemorragia no local do estoma) foram relacionados ao onasemnogeno abeparvoveque. Neste estudo houve uma morte, cujo paciente teve trombocitopenia, que foi considerada não relacionada ao tratamento [Mercuri *et al.*, 2021]. No STR1VE-US, entre os eventos adversos identificados nos achados laboratoriais relacionados a trombocitopenia, apenas um paciente apresentou contagem de plaquetas que atendeu critérios para trombocitopenia no nono dia após a administração de onasemnogeno abeparvoveque. Nenhum evento de trombocitopenia foi associado a sinais ou sintomas clínicos de sangramento [Day *et al.*, 2021].

Aumentos transitórios da troponina I e alterações na frequência cardíaca sem sequelas clínicas também foram observados após o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque [Mercuri *et al.*, 2021]. No estudo STR1VE-EU, 5 pacientes apresentaram eventos relacionados a função cardíaca. Nove de 13 eventos adversos cardíacos não foram relacionados ao uso de onasemnogeno

abeparvoveque (por exemplo, taquicardia, perda de consciência, bradicardia, dispneia e aumento dos níveis séricos da creatinofosfoquinase) sendo oito, solucionados sem necessidade de intervenção. Os eventos possivelmente relacionados com o onasemnogeno abeparvoveque incluíram taquicardia (um evento em um paciente), elevação de troponina T (dois eventos em dois pacientes), aumento dos níveis séricos de creatinofosfoquinase (um evento em um paciente). Dois pacientes apresentaram elevações de troponina I com início em 290 dias após infusão, que não foram associadas com sinais ou sintomas clínicos [Mercuri *et al.*, 2021].

No geral, os eventos adversos e adversos graves relacionados o onasemnogeno abeparvoveque registrados nos estudos observacionais encontrados na presente revisão sistemática reforçam os resultados encontrados nos estudos clínicos.

4.6.3 Uso de outras terapias (troca ou adição)

Do total de 12 pacientes participantes da coorte 2 (dose terapêutica) do estudo START [Mendell *et al.*, 2017], 10 foram incluídos no estudo e acompanhamento de longo prazo [Mendell *et al.*, 2021]. Destes, 4 pacientes receberam nusinersena concomitante (dos quais, 2 iniciaram com nusinersena antes de entrarem no estudo de acompanhamento de longo prazo).

Da mesma forma, todos os 3 pacientes participantes da coorte 1 no estudo START foram incluídos no estudo de acompanhamento de longo prazo. Todos os 3 pacientes receberam nusinersena concomitante ao tratamento com onasemnogeno abeparvoveque (2 pacientes iniciaram com nusinersena antes de entrarem o estudo de acompanhamento de longo prazo) [Mendell *et al.*, 2021].

No total, 7 dos 13 pacientes (54%) estavam recebendo nusinersena concomitante ao tratamento com onasemnogeno abeparvoveque em uma tentativa de maximizar os benefícios e não devido a uma perda de função motora ou regressão percebida [Mendell *et al.*, 2021]. Seis pacientes da coorte de dose terapêutica (coorte 2) nunca receberam tratamento com nusinersena ou outro medicamento para AME além do onasemnogeno abeparvoveque num período de tempo de mais de 4 anos com onasemnogeno abeparvoveque [Mendell *et al.*, 2021]. Os dois pacientes na coorte de dose terapêutica que alcançaram o novo marco motor “ficar de pé sem assistência” não receberam nusinersena em nenhum momento do período de acompanhamento, indicando, portanto, que esse resultado pode ser atribuído apenas ao onasemnogeno abeparvoveque [Mendell *et al.*, 2021].

Conforme pode ser notado nos estudos observacionais incluídos nessa revisão sistemática, alguns pacientes mudaram do tratamento com nusinersena para o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque [Waldrop *et al.*, 2020, Ali *et al.* 2020, Friesse *et al.*, 2021; D'Silva *et al.*, 2022].

Num estudo retrospectivo que incluiu os primeiros 21 pacientes com AME tratados com onasemnogeno abeparvoveque em Ohio (EUA), 11 pacientes (52%) tinham sido previamente tratados com nusinersena [Waldrop *et al.*, 2020]. Relatou-se que um intervalo de 3 meses entre a última dose de nusinersena e a dose de onasemnogeno abeparvoveque foi obedecido após um paciente ter desenvolvido trombocitopenia após nusinersena seguido de onasemnogeno abeparvoveque um mês depois [Waldrop *et al.*, 2020]. Notou-se também pacientes mais velhos, muitos dos quais tinham sido

previamente tratados com nusinersena, foram mais propensos a ter elevações de transaminases e requererem um curso prolongado de prednisolona [Waldrop *et al.*, 2020].

Em outro estudo, que descreveu a experiência com onasemnogeno abeparvoveque no Catar, sete dos nove pacientes avaliados (78%) tinham sido previamente tratados com nusinersena. Todos os pacientes apresentaram elevação das enzimas hepáticas [Ali *et al.*, 2021].

Na experiência reportada por Friese e colaboradores (2021), que incluiu 8 pacientes tratados em um hospital universitário de Bonn (Alemanha), todos os pacientes tinham sido previamente tratados com nusinersena. A transição para o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque foi realizada na esperança de benefícios adicionais e para evitar as repetidas punções lombares [Friese *et al.*, 2021].

Da mesma forma, D'Silva e colaboradores (2022) que mostraram a experiência com tratamento de onasemnogeno abeparvoveque com 21 crianças assistidas num hospital pediátrico em Sidney (Austrália), relataram que 90,5% das crianças receberam onasemnogeno abeparvoveque após o tratamento com nusinersena. Apenas 2 crianças (9,5%) sem nenhum tratamento prévio e nenhuma criança tratada previamente com risdiplam. A terapia combinada com nusinersena em curso foi continuada em 23,8% após o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque [D'Silva *et al.*, 2022]. Os autores também relataram que entre as motivações que levaram pais/responsáveis a buscar a terapia gênica citam-se a esperança por benefícios clínicos adicionais como ganhos funcionais, redução na fadiga e melhora no desempenho [D'Silva *et al.*, 2022].

No estudo prospectivo realizado em centros da Áustria e Alemanha, entre as 76 crianças avaliadas, 58 pacientes haviam sido tratados previamente com nusinersena; 45 dos 58 pacientes tiveram a pontuação CHOP-INTEND disponível no momento da infusão e nos 6 meses de acompanhamento. Nestas crianças, a pontuação aumentou em 8,8 pontos ($p < 0,0001$). Num subgrupo de 21 pacientes que também tinham a pontuação CHOP-INTEND em 6 meses antes da terapia gênica, a pontuação média aumentou em 6,8 pontos ($p=0,026$) no momento entre 6 meses antes da terapia e na infusão e aumentou em 6,6 pontos ($p=0,011$) nos seis meses após a terapia [Weiß *et al.*, 2021].

Em 11 pacientes sem tratamento prévio com nusinersena (pacientes *naïve*) e com dados disponíveis, a pontuação CHOP-INTEND aumentou 9,4 pontos entre a terapia gênica e o acompanhamento de 6 meses ($p=0,0030$). Contudo, este grupo de pacientes foi consideravelmente mais jovem do que a coorte total (média 10,4 meses (DP 7,7)). Os autores concluem que pacientes pré-tratados com nusinersena pode significativamente se beneficiar da terapia gênica, no entanto, os eventos adversos podem ser mais graves e prolongados e precisam ser monitorados de perto [Weiß *et al.*, 2021].

Ainda, na presente revisão sistemática da literatura, não foram encontradas publicações com pacientes em tratamento concomitante de onasemnogeno e risdiplam. No entanto, apresentações em congressos acerca do registro RESTORE, descritas no capítulo de evidências complementares (item 4.5), apontam que alguns pacientes tenham recebido ambos os tratamentos [Serbais *et al.*, 2021].

Por fim, até o momento, a adição ou troca entre os medicamentos atualmente aprovados para AME não foi estudado diretamente nos ensaios clínicos [Cartwright *et al.*, 2021; Klotz *et al.*, 2021; Kichula *et al.*, 2021] e pesquisas clínicas adicionais são necessárias. Os estudos observacionais,

encontrados nesta revisão sistemática, sugerem que a terapia adicional ou alternada com onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena ou risdiplam pode ser benéfica. No entanto, as coortes nesses estudos foram pequenas, as observações de eficácia não foram realizadas sistematicamente e os períodos de acompanhamento foram curtos.

4.6.4 Comparação com nusinersena e risdiplam

Não foram encontrados estudos de comparação direta da eficácia e segurança de onasemnogeno abeparvoveque versus nusinersena e risdiplam.

No entanto, foram encontrados dois estudos de comparação indireta versus o nusinersena [Dabbous *et al.*, 2019; Bischof *et al.*, 2021] e um estudo de comparação indireta versus o risdiplam [Ribero *et al.*, 2022].

A análise de Dabbous e colaboradores (2019) sugere que o onasemnogeno abeparvoveque pode apresentar uma vantagem de eficácia para sobrevida, suporte ventilatório permanente, função motora e presença de marcos motores, comparado à nusinersena [Dabbous *et al.*, 2019]. A comparação indireta ajustada realizada por Bischof e colaboradores (2021) mostrou que onasemnogeno abeparvoveque pode oferecer benefícios sustentados com relação à sobrevida livre de evento, sobrevida global, e alcance de marcos motores em comparação com nusinersena por 24 meses de acompanhamento [Bischof *et al.*, 2021].

Na análise, realizada por Ribero e colaboradores (2022), a comparação com onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com AME tipo 1 foi desafiadora devido a diferenças substanciais nas populações estudadas. Sendo assim, nenhuma conclusão concreta pôde ser tirada das análises de comparação indireta de risdiplam versus onasemnogeno abeparvoveque [Ribero *et al.*, 2022].

5 RECOMENDAÇÕES DAS AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O Quadro 3 resume as recomendações para onasemnogeno abeparvoveque no tratamento da atrofia muscular espinhal das principais agências de ATS no mundo.

Quadro 3. Recomendações de órgãos de ATS com relação à incorporação de onasemnogeno abeparvoveque no tratamento da AME.

ATS; País	RECOMENDAÇÃO
NICE; Reino Unido https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/resources/onasemnogene-abeparvovec-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-50216260528069 (NICE, 2021)	Recomendado em julho de 2021 para: 1.1. O tratamento da AME em pacientes com mutação bialélica do gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME tipo 1 em bebês somente se: • Pacientes tiverem ≤ 6 meses; • Idade de 7 a 12 meses com tratamento acordado pela equipe multidisciplinar. Só é recomendado para esses grupos se: • Ventilação permanente por mais de 16h/dia ou uma traqueostomia não forem necessárias; • Empresa fornecer um acordo comercial. 1.2. Para bebês de 7 a 12 meses, a equipe multidisciplinar deve desenvolver critérios auditáveis para permitir o uso da tecnologia. 1.3. Como uma opção para o tratamento da AME pré-sintomática com uma mutação bialélica no gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2 em bebês. É recomendado somente se as condições do contrato de acesso forem seguidas.
CADTH; Canadá https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SG0649%20Zolgensma%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20March%2026%2C%202021%20for%20posting.pdf (CADTH, 2021)	Recomendado em março de 2021 para pacientes pediátricos com AME com mutações bialélicas no gene SMN1, de acordo com os seguintes critérios: • Documentação genética de AME com mutações bialélicas do gene SMN1; • Pacientes que são: ○ sintomático ou pré-sintomático com 1 a 3 cópias do gene SMN2; ○ 180 dias de idade ou menos; ○ Não necessitando de alimentação permanente ou suporte ventilatório (invasivo ou não invasivo).
SMC; Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5813/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-final-feb-2021-amended-010321docx-for-website.pdf (SMC, 2021)	Recomendado em fevereiro de 2021 para o tratamento: • Pacientes com AME com mutação bialélica no gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME tipo 1; OU • Pacientes pré-sintomático com AME com mutação bialélica no gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2, onde se espera que os pacientes desenvolvam AME tipo 1.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Justificava da análise

Conforme mencionado anteriormente, na revisão da literatura não foram encontrados estudos de comparação direta da eficácia e segurança de onasemnogeno abeparvoveque versus nusinersena e risdiplam. No entanto, foram encontrados dois estudos de comparação indireta versus o nusinersena [Dabbous *et al.*, 2019; Bischof *et al.*, 2021] e um estudo de comparação indireta versus o risdiplam [Ribero *et al.*, 2022].

A análise de Dabbous e colaboradores (2019) sugere que o onasemnogeno abeparvoveque pode apresentar uma vantagem de eficácia para sobrevida, suporte ventilatório permanente, função motora e presença de marcos motores, comparado à nusinersena [Dabbous *et al.*, 2019]. A comparação indireta ajustada realizada por Bischof e colaboradores (2021) mostrou que onasemnogeno abeparvoveque pode oferecer benefícios sustentados com relação à sobrevida livre de evento, sobrevida global, e alcance de marcos motores em comparação com nusinersena por 24 meses de acompanhamento [Bischof *et al.*, 2021]. Sendo assim, considerou-se que uma análise de custo-efetividade seria mais apropriada para capturar os custos e benefícios do tratamento com onasemnogeno abeparvoveque em comparação com nusinersena.

Na análise, realizada por Ribero e colaboradores (2022), a comparação com onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com AME tipo 1 foi desafiadora devido a diferenças substanciais nas populações estudadas. Sendo assim, nenhuma conclusão concreta pôde ser tirada das análises de comparação indireta de risdiplam versus onasemnogeno abeparvoveque [Ribero *et al.*, 2022]. Desta forma, não foi possível concluir sobre a superioridade ou equivalência da eficácia de onasemnogeno abeparvoveque versus risdiplam e, portanto, optou-se pela condução de uma avaliação econômica completa por meio da análise de custo-efetividade.

6.2 Objetivo

O objetivo é avaliar a relação de custo-efetividade entre onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®) em comparação a terapias utilizadas no tratamento de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (AME).

6.3 Perspectiva

A perspectiva adotada para a avaliação econômica foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

6.4 Horizonte temporal

No intuito de representar toda a jornada do paciente com AME, de modo a abranger o período completo de vida dos pacientes (*lifetime*) e seguindo as recomendações descritas nas diretrizes metodológicas para avaliação econômica [Brasil, 2014], adotou-se um horizonte temporal *lifetime*.

6.5 Taxa de desconto

Adotou-se uma taxa de desconto para custos e benefícios de 5% ao ano no caso base, de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde [Brasil, 2014].

6.6 População

Os pacientes considerados na análise de custo-efetividade são pacientes com AME, com base nas coortes de pacientes dos ensaios clínicos de onasemnogeno abeparvoveque estudo START [Mendell *et.al.*, 2017] e estudo STR1VE-US [Day *et al.*, 2021].

6.7 Comparadores

Conforme capítulo 3 deste documento, nusinersena e risdiplam estão incorporados para o tratamento da AME no SUS. No entanto, apenas o nusinersena está efetivamente disponível para os pacientes, uma vez que o risdiplam ainda não está incluído no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AME [Brasil, 2021a]. No entanto, ambas as tecnologias foram utilizadas como comparadores.

6.8 Desfecho

O desfecho avaliado pelo modelo são os anos de vida ajustados por qualidade (*quality-adjusted life years*, QALY).

6.9 Regime posológico

O regime posológico adotado para cada um dos medicamentos, comparados nesta análise, para o tratamento de pacientes com AME, está apresentado na Tabela 34.

Tabela 34. Regime posológico dos medicamentos para AME.

Terapias	Posologia
Onasemnogeno abeparvoveque ¹	- 1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg, por via intravenosa, dose única
Nusinersena ¹	- 12 mg nos dias 0, 14 e 28, seguido de dose administrada 30 dias após a terceira dose (dia 63). Em seguida, uma dose de manutenção deve ser administrada uma vez a cada 4 meses.
Risdiplam ¹	- Dose diária recomendada é determinada em função da idade e peso corporal: 2 meses a < 2 anos de idade: 0,20 mg/kg ≥ 2 anos de idade (<20 kg): 0,25 mg/kg ≥ 2 anos de idade (≥ 20 kg): 5 mg

Fonte: Brasil, n.d.

¹Posologia conforme a bula dos medicamentos onasemnogeno abeparvoveque, nusinersena e risdiplam.

6.10 Estrutura do modelo

O presente modelo de custo-efetividade é um modelo de Markov de estados de transição. O modelo reflete a história natural da AME e inclui estados de saúde relacionados a marcos motores dos

pacientes. O modelo inclui ciclos de 6 meses nos 3 primeiros anos, para capturar adequadamente as mudanças nas conquistas de marcos motores, seguido de ciclos de 12 meses pelo restante do modelo. Adicionalmente, a correção de meio ciclo foi aplicada para contabilizar os eventos e transições que podem ocorrer a qualquer momento do ciclo. A estrutura do modelo é apresentada na Figura 16.

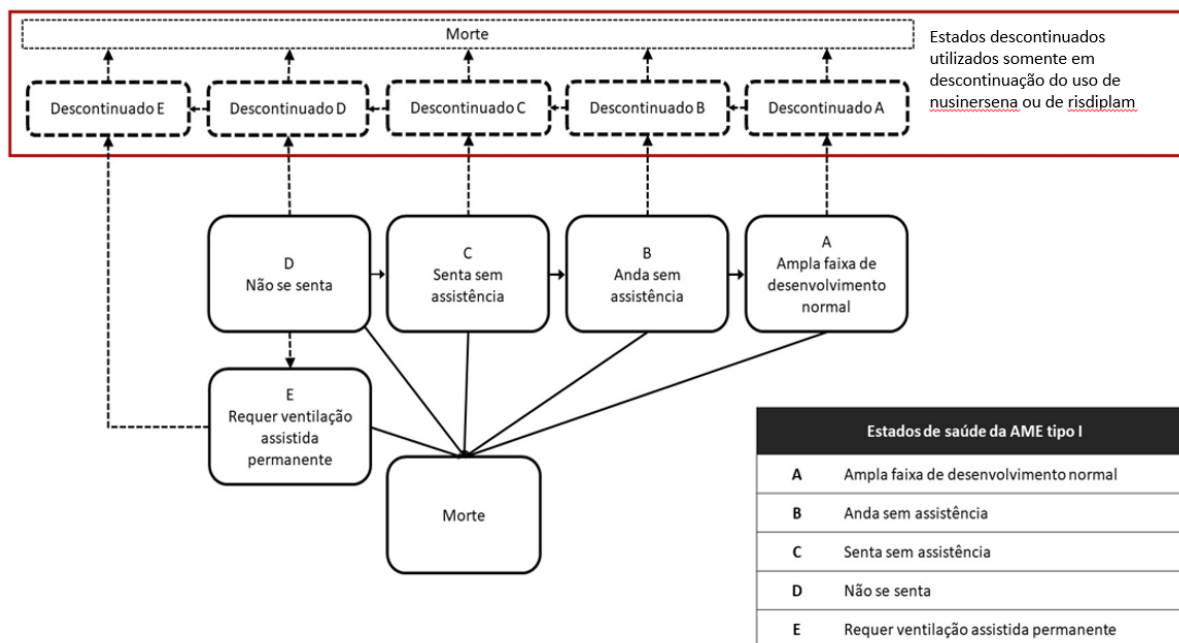


Figura 16. Estrutura do modelo de custo-efetividade para AME

6.10.1 Estados de saúde

Os estados de saúde do modelo se diferenciam com base nos marcos de função motora alcançados pelos pacientes, na necessidade de ventilação assistida permanente e no tempo até a morte. O modelo inclui dois estados de saúde que refletem a história natural da AME: Estado D (paciente não senta) e estado E (paciente em ventilação assistida permanente). Três estados de saúde com maior ganho de função motora são possíveis para pacientes em tratamento medicamentoso: estado C (paciente senta sem ajuda), estado B (paciente anda sem ajuda) e estado A (paciente dentro de uma faixa de desenvolvimento normal) (Tabela 35). Enquanto os estados de saúde são definidos pelos marcos de função motora alcançados, cada estado de saúde também captura os prováveis sintomas e complicações associados à AME.

Tabela 35. Status funcional dentre os estados de saúde.

Estado	Função motora
A	Ampla faixa de desenvolvimento normal
B	Anda sem ajuda
C	Senta sem ajuda
D	Não senta
E	Necessita ventilação assistida permanente

Outros marcos da função motora, os quais podem ser alcançados como resultado do tratamento medicamentoso, são considerados como benefícios clínicos “intra-estados de saúde” e não foram formalmente modelados por estados explícitos de saúde. Tais marcos, exemplificados como controle da cabeça, capacidade de rolar, engatinhar e permanência em pé com/sem assistência não estavam disponíveis para todos os braços do modelo. Adicionalmente, outros benefícios clínicos “intra-estados de saúde” que também podem ser alcançados como resultado do tratamento medicamentoso, igualmente não foram modelados, como por exemplo:

- Melhora em um marco motor já alcançado (por exemplo, capacidade de sentar-se, ficar em pé ou andar sem ajuda por um período mais longo antes da fadiga);
- Redução do tempo gasto em suporte ventilatório;
- Melhorias na fala e na comunicação não verbal (por exemplo, sorriso e contato visual);
- Melhorias no controle motor fino (por exemplo, capacidade/força para operar um controle de cadeira de rodas, uso de um tablet ou uso de utensílios para alimentação);
- Aprender a escrever ou ser capaz de passar pelo sistema educacional;
- Maior independência e capacidade de autocuidado.

Com o objetivo de capturar todos esses benefícios derivados do tratamento medicamentoso foi atribuído valor de utilidade adicional de 0,05 e 0,1, respectivamente, nos estados de saúde C e D (item 6.9.9).

6.10.2 Transições

O modelo consiste em duas etapas: uma etapa de curto prazo (primeiros 3 anos) contemplando os dados observados dos ensaios clínicos e uma etapa de longo prazo (anos subsequentes) na qual os dados clínicos foram extrapolados. Os desfechos clínicos observados são capturados no modelo pela movimentação dos pacientes tratados para estados de saúde com maior função motora, associados à maior sobrevida, à maior qualidade de vida e a custos em saúde inferiores.

No *baseline* do modelo, todos os pacientes estão alocados no estado D (não senta) e ao final de cada ciclo (a cada 6 meses nos primeiros 3 anos e a cada 12 meses nos anos subsequentes), os pacientes podem fazer a transição para um novo estado de saúde ou permanecer no mesmo.

A transição para o estado E (ventilação assistida permanente) só foi possível para pacientes que não conquistaram nenhum marco de função motora (isto é, aqueles pacientes do estado D [não senta]). Pacientes que conquistaram algum marco motor (sentar-se sem ajuda, andar sem ajuda ou desenvolvimento dentro de uma faixa normal) não foram considerados com risco de transitar para o estado de ventilação assistida permanente, e assim, os pacientes permanecem no mesmo estado de saúde com base nos marcos de função motora que conquistaram até a morte. Transições de estados com maior função motora para estados de menor função motora somente foram aplicadas para pacientes que descontinuam tratamento com nusinersena ou risdiplam (descontinuação não se aplica para onasemnogeno abeparvoveque pois o tratamento requer uma única administração intravenosa).

6.10.3 Marcos motores

Onasemnogeno abeparvoveque

Dados de conquista de marcos motores para onasemnogeno abeparvoveque são derivados de 2 estudos completos de onasemnogeno abeparvoveque – START (coorte 2) [Mendell *et al.*, 2017] e STR1VE-US [Day *et al.*, 2021]. O conjunto de dados agregados do estudo START [Mendell *et al.*, 2017] e STR1VE-US [Day *et al.*, 2021], denominado neste documento como “conjunto de dados agregados” de onasemnogeno abeparvoveque, compreende 34 pacientes (START, coorte 2: 12 pacientes; STR1VE-US: 22 pacientes).

Uma consideração técnica ao agregar os dados do START [Mendell *et al.*, 2017] e do STR1VE-US [Day *et al.*, 2021] é a diferença nos períodos de acompanhamento de cada estudo. O estudo START [Mendell *et al.*, 2017] acompanhou os pacientes até 24 meses após a dose única (aproximadamente 30 meses de idade), enquanto o STR1VE-US [Day *et al.*, 2021] capturou dados até os 18 meses de idade. Para a análise do caso base, os resultados de 18 meses de idade do STR1VE-US [Day *et al.*, 2021] foram imputados como uma estimativa conservadora do número de pacientes que alcançaram marcos motores aos 24 meses e 30 meses de idade. Essa abordagem é considerada conservadora, pois nenhuma extrapolação de dados do estudo STR1VE-US [Day *et al.*, 2021] foi aplicada para alinhar com o período de acompanhamento do estudo START [Mendell *et al.*, 2017].

Nenhuma extrapolação é feita para os dados de marcos motores observados nos estudos START [Mendell *et al.*, 2017] e STR1VE-US [Day *et al.*, 2021]. Em outras palavras, supõe-se que os marcos motores observados ao final do START [Mendell *et al.*, 2017] (aproximadamente 30 meses de idade) e STR1VE-US [Day *et al.*, 2021] (18 meses de idade) persistam pelo horizonte de vida do modelo. Limitar a conquista de marcos motores (ou seja, transições para estados de saúde mais funcionais) aos primeiros 6 ciclos do modelo após o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque pode ser considerado conservador, pois uma melhoria contínua nos marcos motores foi observada no estudo LT-001 (acompanhamento de longo prazo do START [Mendell *et al.*, 2017], até 61,9 meses após o tratamento).

➤ Efeito de tratamento *versus* nusinersena

Uma análise de comparação indireta ajustada (MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*) [Bischof *et al.*, 2021] foi realizada para estimar o efeito de tratamento relativo de onasemnogeno abeparvoveque *versus* nusinersena, contabilizando as diferenças nos dados demográficos dos pacientes no *baseline* no conjunto de dados agregados de onasemnogeno abeparvoveque dos estudos START [Mendell *et al.*, 2017] e STR1VE-US [Day *et al.*, 2021] em comparação com os estudos com nusinersena ENDEAR [Finkel *et al.*, 2017b] e SHINE [Castro *et al.*, 2018; Kirschner *et al.*, 2019; Finkel *et al.*, 2019]. Pesos individuais atribuídos aos pacientes nos estudos de onasemnogeno abeparvoveque foram reescalados com base na pontuação CHOP-INTEND e no estado de suporte nutricional no *baseline*. O tamanho efetivo da amostra (*effective sample size*) após a ponderação foi de 24,6, em comparação com a população total de 34 pacientes no conjunto de dados agregados dos estudos START [Mendell *et al.*, 2017] e STR1VE-US [Day *et al.*, 2021].

Como os estudos de nusinersena apresentaram os resultados de conquistas de marcos motores em função do tempo de acompanhamento no estudo, em contraste aos estudos de onasemnogeno abeparvoveque (START e STR1VE-US) que apresentaram conquistas de marco motor em função da idade do paciente, Bischof e colaboradores (2021) reportaram os resultados da análise de comparação indireta ajustada (MAIC) em função do tempo de acompanhamento no estudo.

Como o modelo de custo-efetividade acompanha coortes de pacientes em função da idade do paciente, e não por tempo de acompanhamento nos estudos, a Tabela 36 apresenta os resultados de marcos motores da análise de MAIC ponderados para a idade na população de pacientes vivos e livres de evento.

Uma abordagem conservadora é usada para incorporar os dados de conquista de marcos motores na análise de custo-efetividade, pois os pacientes que alcançam marcos motores durante um ciclo do modelo só serão transferidos para um estado de maior função motora no próximo ciclo do modelo. Por exemplo: se um paciente foi observado conseguindo se sentar aos 9 meses de idade (durante o ciclo 2 [6 a 12 meses de idade]), este paciente só irá contribuir para a probabilidade de transição de migrar do estado D (não senta) para o estado C (senta sem ajuda) no ciclo 3 (12 a 18 meses de idade). A abordagem pode ser considerada conservadora pois a conquista do marco motor é modelada como ocorrendo em uma idade posterior à observada nos estudos.

Tabela 36. Números ponderados por idade e proporções de pacientes alcançando marcos motores no conjunto de dados agregados de onasemnogeno abeparvoveque para os pacientes vivos e livres de evento – Análise MAIC.

Ciclo	Idade no final do ciclo (meses)	Observado [†]						Incorporação de marcos motores aos ciclos do modelo de custo-efetividade [§]					
		Não senta		Senta mas não anda		Anda		Não senta		Senta mas não anda		Anda	
		n [‡]	%	n [‡]	%	n [‡]	%	n [‡]	%	n [‡]	%	n [‡]	%
1	6	21,58	87,8%	0,00	0,0%	0,00	0,0%	24,59	100,0%	0,00	0,0%	0,00	0,0%
2	12	17,74	72,1%	3,84	15,6%	0,00	0,0%	21,58	87,8%	0,00	0,0%	0,00	0,0%
3	18	10,65	43,3%	10,76	43,8%	0,17	0,7%	17,74	72,1%	3,84	15,6%	0,00	0,0%
4	24 ^{§§}	6,71	27,3%	14,26	58,0%	0,61	2,5%	10,65	43,3%	10,76	43,8%	0,17	0,7%
5	30 ^{§§}	5,44	22,1%	15,54	63,2%	0,61	2,5%	6,71	27,3%	14,26	58,0%	0,61	2,5%
6	36	N/A ^{††}	N/A ^{††}	N/A ^{††}	N/A ^{††}	N/A ^{††}	N/A ^{††}	5,44	22,1%	15,54	63,2%	0,61	2,5%

† As proporções de pacientes que alcançam os marcos motores são calculadas com base nos pacientes que estão vivos e livres de eventos. Assim, os pesos do paciente que morreu (7,8 meses) e do paciente que sofreu um evento de ventilação assistida permanente (11 meses) no STR1VE-US são subtraídos do N ponderado no grupo do estado de saúde 'não senta' do ciclo 2 em diante.

‡ A data da realização dos marcos motores é proveniente do *clinical study reports* (CSR) dos estudos START e STR1VE-US. A partir dessas datas, a idade (em meses) desde o nascimento até o evento (sentado ou caminhando) foi calculada dividindo o número de dias por 30.

§ Os marcos motores alcançados no START e STR1VE-US foram 'compensados' por um ciclo de modelo nos dados modelados. Por exemplo, se um paciente foi observado sentando-se sem ajuda aos 9 meses de idade (ou seja, durante o ciclo

2 [6 a 12 meses de idade]), ele não contribuiria para a probabilidade de transição de passar do estado D (não sentado) para o estado C (senta sem ajuda) até o ciclo 3 (12 a 18 meses de idade). Diferentes sombreamentos verdes na tabela foram usados para mostrar como os marcos do motor no conjunto de dados agregados (START e STR1VE-US) são "compensados" por um ciclo de modelo.

¶ Subitem #26 da Escala Bayley de função motora grossa : "Criança se senta sozinha sem ajuda por pelo menos 30 segundos" usado para STR1VE-US e START.

†† Para um paciente no STR1VE-US, o marco motor de sentar-se sem assistência ≥ 30 segundos não foi confirmado no final da visita do estudo aos 18 meses de idade, mas esse marco motor foi observado nas visitas de 16 e 17 meses. Este paciente ficou sentado sem assistência por ≥ 5 segundos na visita de 18 meses (conforme registrado na avaliação da Escala Bayley, subitem motor grosso nº 22).

‡‡ Os valores de n não são números inteiros devido à ponderação no MAIC. O tamanho efetivo da amostra (ESS) após a ponderação é de 24,59, em comparação com uma população total de 34 pacientes no conjunto de dados agregados.

§§ STR1VE-US acompanhou pacientes até 18 meses de idade.

¶¶ Os dados são descritos como não aplicáveis, pois o período máximo de acompanhamento para o conjunto de dados agregados foi de 24 meses após a dose no estudo START (ou seja, principalmente até os 30 meses de idade).

➤ Efeito de tratamento *versus* risdiplam

A comparação feita com o risdiplam no modelo é uma comparação não ancorada e, portanto, com nenhum ajuste realizado para diferenças (conhecidas ou desconhecidas) nas populações do estudo ou diferenças nos efeitos do estudo. Os dados de marco da função motora para o onasemnogeno abeparvoveque são derivados do conjunto de dados agregados dos estudos START [Mendell *et al.*, 2017] e STR1VE-US [Day *et al.*, 2021].

Os dados agregados foram estimados somando-se o número de pacientes que atingiram um marco motor no mesmo ciclo de cada ensaio clínico. Isso permite o conjunto de dados agrupados para 34 pacientes (START, Coorte 2: 12 pacientes; STR1VE-US: 22 pacientes). Para a definição de marco motor de sentar-se, utilizou-se o critério da escala de Bayle de sentar-se por ≥ 30 segundos para ambos os estudos. Ressalta-se, que há diferença nos períodos de acompanhamento de cada estudo; o START acompanhou os pacientes até 24 meses após a dose (aproximadamente 30 meses de idade), enquanto o STR1VE-US capturou dados de resultados apenas até os 18 meses de idade.

Devido ao período de acompanhamento relativamente curto do STR1VE-US, a avaliação econômica apresentada inclui a premissa de que, no caso base, na coorte do STR1VE-US, haverá um paciente adicional que senta independente e outro que anda sem assistência entre 18 e 30 meses de idade. Deve-se observar também que nenhuma extrapolação é feita aos dados de marcos motores observados no estudo START. A Tabela 37 apresenta o número de pacientes no braço de onasemnogeno abeparvoveque alcançando marcos motores no conjunto de dados agregados e a Tabela 38 apresenta as proporções de pacientes alcançando marcos motores para os pacientes vivos e livres de evento.

Uma abordagem conservadora é usada para incorporar os dados de conquista de marcos motores na análise de custo-efetividade, pois os pacientes que alcançam marcos motores durante um ciclo do modelo só serão transferidos para um estado de maior função motora no próximo ciclo. Por exemplo: se um paciente foi observado conseguindo se sentar aos 9 meses de idade (durante o ciclo 2 [6 a 12 meses de idade]), este paciente só irá contribuir para a probabilidade de transição de migrar do estado D (não senta) para o estado C (senta sem ajuda) no ciclo 3 (12 a 18 meses de idade).

Tabela 37. Números de pacientes no braço de onasemnogeno abeparvoveque alcançando marcos motores no conjunto de dados agregados dos estudos START e STRIVE-US.

Ciclo*	Idade no final do ciclo (mês)	Não senta	Senta mas não anda	Anda	Morte ventilatória assistida permanente ou
1	6	34,0	0,0	0,0	0,0
2	12	32,0	0,0	0,0	2,0
3	18	24,0	8,0	0,0	2,0
4	24	13,0	18,0	1,0	2,0
5	30	9,0	20,0	3,0	2,0
6	36	7,0	22,0	3,0	2,0
7	48	7,0	22,0	3,0	2,0
8	60	7,0	22,0	3,0	2,0

*Os pacientes observados alcançando um marco motor durante um ciclo do modelo migram para um estado de maior função motora no ciclo seguinte (ou seja, os dados empíricos foram compensados para o ciclo seguinte, sendo que a conquista do marco motor foi observada no estudo durante o ciclo anterior).

Tabela 38. Proporções de pacientes alcançando marcos motores no conjunto de dados agregados para os pacientes vivos e livres de evento no conjunto de dados agregados dos estudos START e STRIVE-US.

Ciclo	Idade no final do ciclo (mês)	Não senta	Senta mas não anda	Anda
3	6	100%	0%	0%
9	12	100%	0%	0%
15	18	75%	25%	0%
21	24	41%	56%	3%
27	30	28%	63%	9%
33	36	22%	69%	9%
45	48	22%	69%	9%
57	60	22%	69%	9%

Nusinersena

As proporções de pacientes no braço de tratamento com nusinersena que conquistam marcos motores em diferentes momentos são baseadas em dados observados dos estudos ENDEAR e SHINE (acompanhamento de longo prazo do ENDEAR) [Castro *et al.*, 2018; Castro *et al.*, 2020], respectivamente. Castro e colaboradores (2018 e 2020) relataram a proporção de pacientes que conquistaram os marcos motores de sentar-se e/ou andar sem ajuda em diferentes tempos de acompanhamento do estudo, que são apresentados na Tabela 39. Castro e colaboradores (2018) apresentam dados até o dia 689 após o início do tratamento com nusinersena e Castro e colaboradores (2020) fornecem dados de acompanhamento de longo prazo em dois momentos: nos dias 759 (acompanhamento mediano de 2,08 anos) e 1.239.

Como os estudos apresentam diferentes números de pacientes em risco a cada momento, e como os dados publicados sobre as proporções de pacientes que sentam e andam sem ajuda são apresentados como porcentagens, várias etapas foram seguidas para estimar as proporções de pacientes de nusinersena que se sentam e andam em diferentes tempos:

- O número de pacientes que sentam sem ajuda e andam sem ajuda em cada ponto de tempo foi estimado e arredondado para o número inteiro mais próximo;
- O número de pacientes em risco foi estimado através da curva *Kaplan Meier* digitalizada em cada ponto de tempo da sobrevida livre de evento [Castro *et al.*, 2018]. Devido à falta de dados de sobrevida relatados em Castro e colaboradores (2020), os dados de sobrevida livre de ventilação relatados em Castro e colaboradores (2018) são utilizados a partir do dia 758 com a metodologia da última observação levada adiante (LOCF, *last observation carried forward*).
- Os valores inteiros que representam o número de pacientes que sentam sem ajuda e o número de pacientes que andam sem ajuda foram divididos pelo número de pacientes em risco em cada ponto de tempo para estimar as proporções de pacientes que estavam vivos e livres de eventos e que se sentam sem ajuda ou andam sem ajuda.

As proporções de pacientes que sentam sem ajuda e andam sem ajuda foram então usadas para calcular as proporções para cada estado de saúde em cada ponto de tempo (Tabela 40). Adotou-se como premissa que o pacientes que continuam o tratamento com nusinersena não perdem marcos motores alcançados. Portanto, a proporção de pacientes que sentam ou andam sem ajuda no dia 1.239 do estudo SHINE é utilizada a partir do ciclo 7 do modelo.

Tabela 39. Proporções de pacientes alcançando marcos motores no braço de tratamento com nusinersena.

Parâmetro	Baseline	Dia 183	Dia 394	Dia 578	Dia 759†	Dia 919‡	Dia 1,239§
Ciclo do modelo, n	1	2	3	4	5	6	7
Ciclo do modelo, idade no final do ciclo do modelo (meses)	6	12	18	24	30	36	48
Dados observados (ENDEAR and SHINE)							
Pacientes com dados disponíveis, n	81	65	48	31	59	59	58
% alcançando marco motor de sentar-se sozinho ¶	0%	5%	15%	29%	37%	45%	62%
% alcançando marco motor de andar sozinho ††	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%
Cálculos							
Senta sozinho, n	0	3	7	9	22	27	36§§
Anda sozinho, n	0	0	0	0	0	0	1
Pacientes vivos e livres de ventilação assistida, n	81	57	45	39	39¶¶	39¶¶	39¶¶
% de pacientes vivos e livres de ventilação que sentam sem ajuda	0,0%	5,3%	15,6%	23,1%	56,3%	68,3%	92,2%
% de pacientes vivos e livres de ventilação que andam sem ajuda	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,6%

† Relatado como MMDR *day 1* em Castro *et al.* (2020).

‡ Calculado, pois não há dados publicados entre os dias 759 e 1.239. Dado que a idade no final de cada ciclo do modelo é de 30, 36 e 48 meses para o ciclo 5, ciclo 6 e ciclo 7, respectivamente, o cálculo para o número de pacientes que sentam sem ajuda no ciclo 6 é o número de pacientes no dia 759 dias mais 1/3 da diferença entre os número de pacientes que sentam no dia 759 (ciclo 5) e 1.239 (ciclo 7), portanto, um aumento linear na realização do marco motor é assumido.

§ Relatado como MMDR *day 480* em Castro *et al.* (2020).

¶ Definição de sentar-se sem ajuda: categoria de escore HINE-2: sentar-se estável e girar na categoria “sentar-se” para dados até o dia 578 (o tempo sentado sem ajuda não foi publicado). A definição de marco motor da OMS (realiza ≥ 5 passos independentemente na posição vertical com as costas retas) é usada para dados relatados em Castro *et al.* (2020) para o dia 759 em diante.

†† Definição de andar sem ajuda: categoria de escore HINE-2: andar independente para dados até o dia 578; a definição de marco motor da OMS é usada para dados relatados em Castro *et al.* (2020) para o dia 759 em diante.

§§ Um paciente que anda sem ajuda foi removido do número de pacientes que sentam no dia 1.239, pois a definição de estado de saúde que senta: é senta, mas não anda.

¶¶ Devido à falta de dados de sobrevida relatados em Castro *et al.* (2020), os dados de sobrevida livre de ventilação relatados em Castro *et al.* (2018) são usados a partir do dia 758 de acordo com metodologia de última observação levada adiante (LOCF).

Fonte: Adaptado de : Castro *et al.* (2018, 2020).

A seguir, são apresentadas as premissas aplicadas para a integração dos dados de marcos motores dos estudos ENDEAR e SHINE no modelo econômico:

- Premissa de que o número total de pacientes com dados relatados por Castro e colaboradores (2020) no dia 759 (n=59) e no dia 1.291 (n=58) inclui pacientes que estão recebendo ventilação assistida permanente.
- Todos os marcos motores alcançados são relatados para cada paciente por Castro e colaboradores (2020). Portanto, no dia 1.291, um dos 37 pacientes que pode se sentar sem ajuda, também pode andar sem ajuda.
- Não há dados disponíveis entre os dias 759 e 1.291 para definir a proporção de pacientes que sentam sem ajuda no ciclo 6. Dado que a idade no final de cada ciclo do modelo é de 30, 36 e 48 meses para o ciclo 5, ciclo 6 e ciclo 7, respectivamente, o cálculo para o número de pacientes que sentam sem ajuda no ciclo 6 é composto do número de pacientes no dia 759 mais 1/3 da diferença entre os números de pacientes que sentam no dia 759 (ciclo 5) e 1.291 (ciclo 7), assim, um aumento linear na conquista do marco motor é assumido.
- Presume-se que nenhum paciente anda sem ajuda no ciclo 6, pois apenas um paciente está andando no dia 1.291 (ciclo 7).
- Os dados de conquistas de marcos motores são relatados por 'tempo de estudo' em oposição a 'por idade do paciente'. Portanto, a idade média na primeira dose de 5,4 meses no ENDEAR (relatada como 163 dias em Finkel e colaboradores (2017b)) é usada para atribuir os dados de marco motor publicados por tempo no estudo ao ciclo do modelo de correspondência mais próximo por idade. Por exemplo, no dia 183 a idade mediana do braço de nusinersena é considerada de 11,5 meses de idade (5,4 meses no dia 0 + 6,1 meses [=183/30] no Dia 183). Portanto, os dados do Dia 183 são atribuídos ao ciclo do modelo 2, para o qual a idade no final do ciclo é de 12 meses.

A Tabela 40 apresenta os resultados de marcos motores de nusinersena ponderados para a idade na população de pacientes vivos e livres de evento que são utilizados no modelo.

Tabela 40. Proporções calculadas de pacientes alcançando marcos motores para os pacientes vivos e livres de evento nos braços de nusinersena.

Ciclo	Idade no final do ciclo (meses)	Calculado dos estudos ENDEAR e SHINE [†]			Modelo de incorporação de marcos motores aos ciclos do modelo de custo-efetividade [§]		
		Não senta	Senta mas não anda	Anda	Não senta	Senta mas não anda	Anda
		%	%	%	%	%	%
1	6	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
2	12	94,7%	5,3%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
3	18	84,4%	15,6%	0,0%	94,7%	5,3%	0,0%
4	24	76,9%	23,1%	0,0%	84,4%	15,6%	0,0%
5	30	43,7%	56,3%	0,0%	76,9%	23,1%	0,0%
6	36	31,7%	68,3%	0,0%	43,7%	56,3%	0,0%
7	48	5,2%	92,2%	2,6%	31,7%	68,3%	0,0%
8	60	N/A ^{††}	N/A ^{††}	N/A ^{††}	5,2%	92,2%	2,6%

[†] Os dados de conquista de marcos motores são relatados por 'tempo de estudo' em oposição a 'por idade'. Portanto, a idade média na primeira dose de 5,4 meses no ENDEAR (relatada como 163 dias em Finkel *et al.*, 2017b) foi utilizada como base para estimar a idade dos pacientes ao alcançar os marcos motores. Posteriormente, aplicou-se os dados de marcos motores 'por idade' aos ciclos do modelo de idades correspondentes, ou o mais próximo possível.

[‡] Os marcos motores alcançados em ENDEAR e SHINE foram incorporados ao final de cada ciclo do modelo. Por exemplo, se um paciente foi observado sentado sem ajuda aos 9 meses de idade (ou seja, durante o ciclo 2 [6 a 12 meses de idade]), ele somente contribui para a probabilidade de transição de passar do estado D (não senta) para o estado C (senta sem ajuda) no ciclo 3 (12 a 18 meses de idade). Diferentes sombreados verdes na tabela foram usados para mostrar como os marcos motores do ENDEAR e SHINE são "compensados" por um ciclo de modelo.

Risdiplam

A comparação feita com o risdiplam no modelo é uma comparação não ancorada e, portanto, com nenhum ajuste realizado para diferenças (conhecidas ou desconhecidas) nas populações do estudo ou diferenças nos efeitos do estudo.

Os dados de conquista de marcos motores para o risdiplam são derivados dos estudos FIREFISH Part 1 (coorte B, n=17) e FIREFISH Part 2 (n=41) [Baranello *et al.*, 2021; Darras *et al.*, 2021], respectivamente.

Os dados observados do estudo FIREFISH Part 1 (n coorte B [alta dose de risdiplam = 17, n coorte A [baixa dose de risdiplam] = 4) para resultados anteriores a 12 meses de acompanhamento do estudo são apresentados a seguir:

- Baranello e colaboradores (2018) reportaram que 3/14 pacientes conseguiram sentar-se (exposição média de tratamento: 9,53 meses). Não existe relato do número de pacientes que

se sentam no mês 6. Assim, adotou-se como premissa que os pacientes passam a se sentar no mês 12 do estudo (idade média: 18,3 meses).

- Em 10 meses do estudo, 20/21 pacientes (95%) estavam livres de evento [Baranello et al., 2018]. A primeira morte ocorreu em paciente com 14 meses de idade [Baranello et al., 2020]. Logo, o evento não ocorreu no período de 6 meses iniciais do estudo.
- Não houve relato de paciente caminhando em qualquer publicação.
- Não houve relato de paciente se sentando na coorte de baixa dose [Baranello et al., 2021].

Os dados observados do estudo FIREFISH Part 1 (n coorte B [alta dose de risdiplam = 17, n coorte A [baixa dose de risdiplam] = 4) para resultados de 12 meses de acompanhamento do estudo são apresentados a seguir:

- 19/21 (90%) pacientes estavam vivos em 12 meses de estudo (morte adicional após 12 meses de tratamento) [Baranello et al., 2020; Servais et al., 2019].
- Não houve paciente em ventilação assistida permanente no mês 12 [Baranello et al., 2021].
- Dos 17 pacientes na coorte de alta dose de risdiplam, 7/17 (41%) sentavam no mês 12 [Baranello et al., 2020; Servais et al., 2019].
- Não houve relato de paciente caminhando em qualquer publicação.
- Não houve relato de paciente se sentando na coorte de baixa dose [Baranello et al., 2021].

Os dados observados do estudo FIREFISH Part 1 (n coorte B [alta dose de risdiplam = 17, n coorte A [baixa dose de risdiplam] = 4) para resultados de 24 meses de acompanhamento do estudo são apresentados a seguir:

- 14/17 pacientes vivos na coorte de alta dose no mês 24 [Baranello et al., 2020]. Logo, calcula-se que 3 pacientes morreram.
- 10/17 pacientes sentam no mês 24 [Baranello et al., 2020; Servais et al., 2019].
- Não houve relato de paciente caminhando em qualquer publicação.
- 88% dos pacientes estavam livres de evento (morte ou ventilação) após 24 meses [Baranello et al., 2020]. Calculado para ser 15/17 = 2 eventos.

Os dados observados do estudo FIREFISH Part 2 (n = 41 para resultados de 12 meses de acompanhamento do estudo são apresentados a seguir:

- 12/41 (29% pacientes que sentam no mês 12 [Servais, 2020a].
- 35/41 (85%) de pacientes livres de evento no mês 12 [Servais, 2020a].
- 38/41 (93%) pacientes vivos no mês 12 [Servais, 2020a].

Os dados agrupados do FIREFISH Part 1 e Part 2, para resultados de 12 meses de acompanhamento do estudo são apresentados a seguir:

- 19/58 (33%) pacientes que sentam no mês 12 [Servais, 2020b].
- 51/58 (88%) de pacientes livres de evento no mês 12 [Servais, 2020b]. Dos 7 pacientes que apresentaram evento, 3 necessitaram ventilação e 4 morreram [Servais, 2020b]. Sobrevida global calculada em 93% (54/58) no mês 12.

A partir dos dados apresentados foi possível calcular o número de pacientes pelas conquistas de marcos motores e pacientes com evento de morte ou ventilação assistida permanente para as publicações de dados agrupados dos estudos FIREFISH Part 1 e Part 2 [Servais, 2020b], dados do estudo FIREFISH Part 2 [Servais, 2020a] e dados do estudo FIREFISH Part 1 [Baranello *et al.*, 2018, Baranello *et al.*, 2020; Baranello *et al.*, 2021], conforme apresentado na Tabela 41.

Tabela 41. Proporções calculadas de pacientes alcançando marcos motores para os pacientes vivos e livres de evento nos estudos FIREFISH Part 1 Part 2.

Dados agrupados (FIREFISH Part 1 e FIREFISH Part 2, n=58), idade média no baseline de 5,5 meses. (Servais 2020b).							
Tempo de acompanhamento		Morte	Ventilação assistida	Não senta	Senta	Anda	Total
Mês 12	N	4	3	32	19	0	58
Idade média: 17,5 meses	%	7%	5%	55%	33%	0%	-
Dados FIREFISH Part 2 (n=41), idade média no baseline de 5,3 meses. (Servais 2020a).							
Tempo de acompanhamento		Morte	Ventilação assistida	Não senta	Senta	Anda	Total
Mês 12	N	3	3	23	12	0	41
Idade média: 17,3 meses	%	7%	7%	56%	29%	0%	-
Dados FIREFISH Part 1 (n, coorte alta dose = 17), idade média no baseline de 6,3 meses. (Baranello et al., 2018b, 2020b, 2021).							
Tempo de acompanhamento		Morte	Ventilação assistida	Não senta	Senta	Anda	Total
Mês 6	N	0	0	17	0	0	17
Idade média: 12,3 meses	%	0%	0%	100%	0%	0%	-
Mês 12	N	1	0*	9*	7	0	17
Idade média: 18,3 meses	%	6%	0%	53%	41%	0%	-
Mês 24	N	3	0	4	10	0	17
Idade média: 30,3 meses	%	18%	0%	24%	59%	0%	-

*Dados calculados a partir da diferença entre os dados agrupados dos estudos FIREFISH Part 1 e 2 pelos dados do FIREFISH Part 2. Exemplo: para estimar o número de pacientes que não sentam na coorte de alta dose do estudo FIREFISH Part 1, subtraiu-se 23 pacientes que não sentam do estudo FIREFISH Part 2 dos 32 pacientes que não sentam na publicação de dados agregados = 9 pacientes.

A Tabela 42 resume o número de pacientes no braço de risdiplam alcançando marcos motores no conjunto de dados agregados dos estudos FIREFISH Part 1 e Part 2. A Tabela 43 apresenta as

proporções de pacientes alcançando marcos motores para os pacientes vivos e livres de evento considerados no modelo.

Tabela 42. Números de pacientes no braço de risdiplam alcançando marcos motores no conjunto de dados agregados dos estudos FIREFISH Part 1, coorte B (N=17) e FIREFISH Part 2 (N=41).

Ciclo*	Idade no final do ciclo (mês)	Não senta	Senta mas não anda	Anda	Morte ou ventilação assistida permanente
1	6	58	0	0	0
2	12	58	0	0	0
3	18	58	0	0	0
4	24	32	19	0	7
5	30	32	19	0	7
6	36	27	22	0	9

*Os pacientes observados alcançando um marco motor durante um ciclo do modelo migram para um estado de maior função motora no ciclo seguinte (ou seja, os dados empíricos foram compensados para o ciclo seguinte, sendo que a conquista do marco motor foi observada no estudo durante o ciclo anterior).

Tabela 43. Proporções de pacientes alcançando marcos motores no conjunto de dados agregados para os pacientes vivos e livres de evento no conjunto de dados agregados dos estudos FIREFISH Part 1 e FIREFISH Part 2

Ciclo	Idade no final do ciclo (mês)	Não senta	Senta mas não anda	Anda
1	6	100%	0%	0%
2	12	100%	0%	0%
3	18	100%	0%	0%
4	24	63%	37%	0%
5	30	63%	37%	0%
6	36	55%	45%	0%

6.10.4 Probabilidades de transição

Comparação onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena

As probabilidades de transição entre os estados de saúde foram baseadas na proporção de pacientes estimados que sentam ou andam sem ajuda. A probabilidade de transição para um estado de saúde com maior função motora (transição do estado D para o estado C ou a transição do estado C para o estado B) foi calculada usando o número de pacientes que alcançaram marcos motores antes

do início de cada ciclo como numerador e o número de pacientes no estado como denominador (Tabela 44).

O modelo considera que os marcos motores alcançados durante um ciclo somente sejam contabilizados no próximo ciclo completo, ou seja, os cálculos são incorporados de modo que os pacientes sejam transferidos no ciclo seguinte.

Tabela 44. Probabilidades de transição para os braços de terapias farmacológicas em pacientes vivos e livres de eventos.

Ciclos	Idade final do ciclo (meses)	Onasemnogeno abeparvoveque			Nusinersena		
		D para C	C para B	B para A	D para C	C para B	B para A
1	6	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
2	12	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
3	18	17,80%	0,00%	0,00%	5,26%	0,00%	0,00%
4	24	38,65%	4,45%	0,00%	10,86%	0,00%	0,00%
5	30	36,21%	4,17%	0,00%	8,91%	0,00%	0,00%
6	36	6,20%	0,00%	0,00%	43,25%	0,00%	0,00%
7	48	0,00%	0,00%	0,00%	27,38%	0,00%	0,00%
8	60	0,00%	0,00%	100,00%†	83,50%	3,75%	0,00%

†Premissa: pacientes migram do estado B para o A depois de 60 meses de idade.

Comparação onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam

A Tabela 45 apresenta as probabilidades de transição consideradas no modelo para o braço de onasemnogeno abeparvoveque. A probabilidade de transição para um estado de saúde com maior função motora (transição do estado D para o estado C ou a transição do estado C para o estado B) foi calculada usando o número de pacientes que alcançaram marcos motores antes do início de cada ciclo como numerador e o número de pacientes no estado como denominador.

Tabela 45. Probabilidades de um paciente vivo e livre de evento alcançar marcos motores no braço de tratamento de onasemnogeno abeparvoveque.

Ciclo	Idade no final do ciclo (mês)	D para C	C para B	B para A*
1	6	0,0%	0,0%	0,0%
2	12	0,0%	0,0%	0,0%
3	18	25,0%	0,0%	0,0%
4	24	41,7%	12,5%	0,0%
5	30	28,6%	11,8%	0,0%
6	36	10,0%	0,0%	0,0%
7	48	0,0%	0,0%	0,0%
8	60	0,0%	0,0%	0,0%
9	72	0,0%	0,0%	0,0%

*No ciclo 9, nenhuma conquista de marco motor é assumida. Pacientes no estado B que andavam antes dos 24 meses de idade migram para o estado A no ciclo 9.

No braço de risdiplam, os dados de conquistas de marcos motores foram baseados nos estudos FIREFISH Part 1 [Baranello *et al.*, 2021] (n=17) + FIREFISH Part 2 [Darras *et al.*, 2021] (n=41). As probabilidades de transição para o braço de risdiplam são apresentadas na Tabela 46.

Tabela 46. Probabilidades de um paciente vivo e livre de evento alcançar marcos motores no braço de tratamento de risdiplam.

Ciclo	Idade no final do ciclo (mês)	D para C	C para B	B para A
1	6	0,0%	0,0%	0,0%
2	12	0,0%	0,0%	0,0%
3	18	0,0%	0,0%	0,0%
4	24	37,3%	0,0%	0,0%
5	30	0,0%	0,0%	0,0%
6	36	12,2%	0,0%	0,0%

6.10.5 Perda de marcos motores

Onasemnogeno abeparvoveque

Os pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque não regredem (ou seja, não perdem marcos motores), conforme os dados observados do START [Mendell *et al.*, 2017] e STRIVE-US [Day *et al.*, 2021]. Até o momento, não houve perda de marcos alcançados para pacientes que receberam a dose terapêutica de onasemnogeno abeparvoveque no estudo START, como parte do LT-001 [Mendell *et al.*, 2021] (acompanhamento de longo prazo do START), no qual o paciente mais velho tem 7,0 anos na última corte de dados (referente a 12 de novembro de 2020). Além disso, não há evidência de perda de marcos motoras nas análises interinas de outros estudos de Fase III em andamento para onasemnogeno abeparvoveque.

Nusinersena

A duração do efeito de nusinersena continuou enquanto os pacientes permaneceram em tratamento e os marcos motores alcançados no SHINE (dia 578) foram mantidos até a morte. Os

pacientes só regrediram (ou seja, perderam marcos motores) quando descontinuaram o tratamento com nusinersena. Nusinersena é uma terapia de uso crônico com meia-vida no líquido cefalorraquidiano (LCR) de cerca de 4 a 6 meses; portanto, o efeito do tratamento não é mais mantido após a interrupção da terapia. Supõe-se que a probabilidade anual de regressão pelos estados de saúde seja de 90% para pacientes que descontinuam nusinersena. Essa taxa de regressão (90%) é baseada nos valores de CMAP (*compound muscle action potential*) e estimativas do número de unidades motoras (MUNE, *motor unit number estimation*) de pacientes não tratados (ou seja, que não receberam farmacoterapia) com AME tipo 1 [Swoboda *et al.*, 2005].

Para refletir a regra de interrupção do nusinersena para Brasil (conforme PCDT de AME 5q tipo 1), todos os pacientes descontinuam o tratamento com nusinersena no estado E (ventilação assistida permanente) ou devido a um risco anual de descontinuação (3%) no estado D e estado C. O risco anual de descontinuação é devido a descontinuação por motivos de preferências do paciente/cuidador (por exemplo, decisão de evitar mais atendimento hospitalar), incapacidade de administrar nusinersena por administração intratecal devido à cirurgia de fusão espinhal ou piora da função motora. A taxa de risco anual de descontinuação nos estados D e C foi modelada como 3%. Esta taxa foi retirada de dados relatados no estudo ENDEAR (conforme a bula de nusinersena [Brasil, n.d.]), onde 3% da coorte apresentou uma piora de 4 pontos no escore CHOP-INTEND, e de acordo com taxas de descontinuação relatadas de nusinersena (3,16% [3/95] descontinuaram o tratamento) [NICE, 2019].

Risdiplam

Adotou-se para risdiplam as mesmas premissas de perdas de marcos motores de nusinersena. Isto é, a duração de efeito de risdiplam continua enquanto os pacientes permanecerem em tratamento, sendo o efeito não mais mantido após a descontinuação. Supõe-se que a probabilidade anual de regressão pelos estados de saúde seja de 90% para pacientes que descontinuam risdiplam.

Para refletir a regra de interrupção do risdiplam para Brasil (conforme PCDT de AME 5q), todos os pacientes descontinuam o tratamento com risdiplam no estado E (ventilação assistida permanente) ou devido a um risco anual de descontinuação (3%) no estado D e estado C.

6.10.6 Sobrevida - Comparação onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena

Estados A (ampla faixa de desenvolvimento normal) e B (anda sem ajuda)

A sobrevida para os estados A e B foi considerada igual para os dois estados e baseada na mortalidade geral da população brasileira, utilizando-se a tábua de mortalidade de 2019 do IBGE extrapolada para 100 anos de idade [Brasil, 2019b] para a sobrevida geral da população (Tabela 47).

Tabela 47. Mortalidade geral da população de acordo com idade em anos

Idade	Probabilidade (qx)	Idade	Probabilidade (qx)	Idade	Probabilidade (qx)
0	1,19%	34	0,18%	68	1,92%
1	0,08%	35	0,18%	69	2,09%
2	0,05%	36	0,19%	70	2,29%
3	0,04%	37	0,20%	71	2,49%
4	0,03%	38	0,21%	72	2,72%
5	0,03%	39	0,22%	73	2,97%
6	0,03%	40	0,24%	74	3,24%
7	0,02%	41	0,25%	75	3,53%
8	0,02%	42	0,27%	76	3,85%
9	0,02%	43	0,29%	77	4,20%
10	0,02%	44	0,31%	78	4,58%
11	0,02%	45	0,34%	79	4,99%
12	0,03%	46	0,37%	80	5,40%
13	0,03%	47	0,40%	81	5,83%
14	0,04%	48	0,43%	82	6,28%
15	0,07%	49	0,46%	83	6,75%
16	0,08%	50	0,49%	84	7,25%
17	0,10%	51	0,53%	85	7,79%
18	0,11%	52	0,57%	86	8,37%
19	0,12%	53	0,62%	87	8,99%
20	0,13%	54	0,66%	88	9,66%
21	0,14%	55	0,71%	89	10,39%
22	0,14%	56	0,77%	90	11,19%
23	0,15%	57	0,82%	91	12,08%
24	0,15%	58	0,88%	92	13,06%
25	0,15%	59	0,95%	93	14,17%
26	0,14%	60	1,02%	94	15,43%
27	0,15%	61	1,09%	95	16,87%
28	0,15%	62	1,18%	96	18,54%
29	0,15%	63	1,27%	97	20,49%
30	0,16%	64	1,38%	98	22,83%
31	0,16%	65	1,49%	99	25,65%
32	0,17%	66	1,62%	100	29,14%
33	0,17%	67	1,76%	-	-

Estado C (senta-se sem ajuda)

A sobrevida para pacientes com AME Tipo 1 no estado C é modelada a partir da sobrevida de longo prazo do estudo prospectivo e retrospectivo de 52 anos de pacientes com AME Tipo 2, conforme relatado por Zerres e colaboradores (1997). A sobrevida foi projetada com estimacão paramétrica, utilizando uma curva gama generalizada (melhor ajuste). As Figuras 17 e 18 apresentam as curvas de sobrevida global para os braços de onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena, respectivamente.

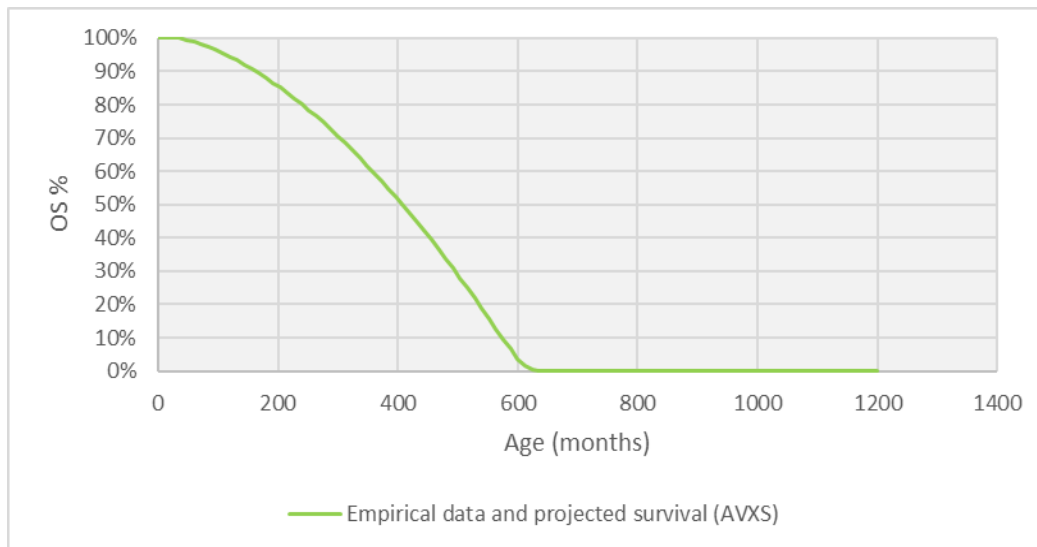


Figura 17. Estado C, curva de sobrevida global para onasemnogeno abeparvoveque.

OS: sobrevida global (*overall survival*).

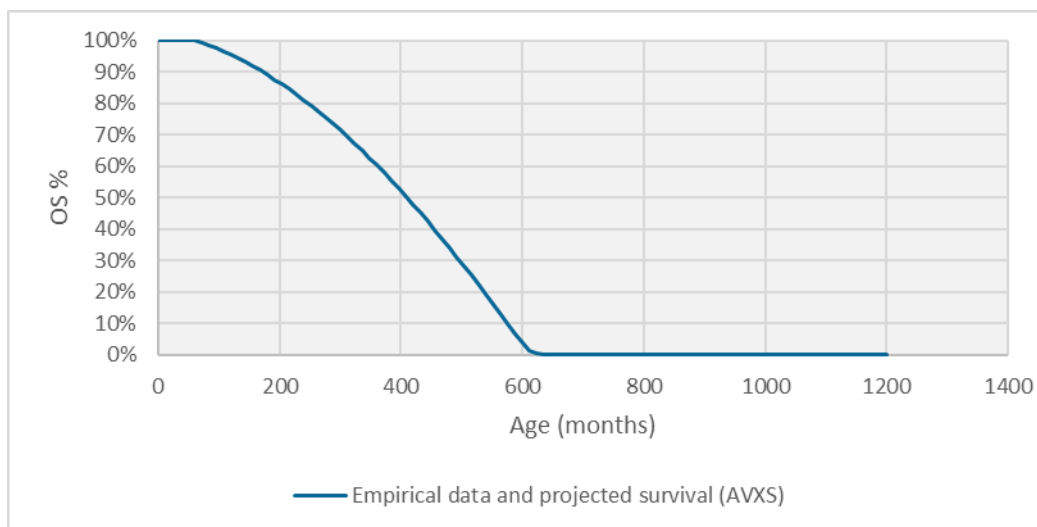


Figura 18. Estado C, curva de sobrevida global para nusinersena.

OS: sobrevida global (*overall survival*).

Estado D (não se senta)

A sobrevida global e sobrevida livre de eventos do estado D foram baseadas no estudo de história natural NeuroNext, usando dados de acompanhamento de 24 meses para 16 pacientes com 2 cópias do gene SMN [Kolb *et al.*, 2017]. As Figuras 19 e 20 apresentam as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento para os braços de onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena, respectivamente.

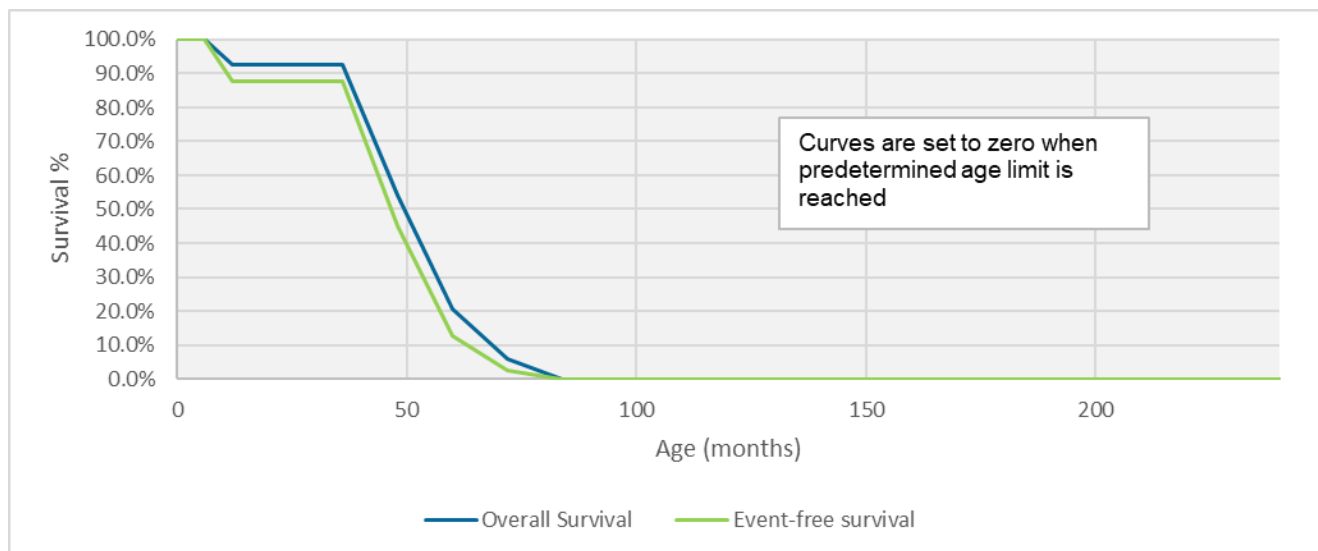


Figura 19. Estado D, curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento para onasemnogeno abeparvoveque.

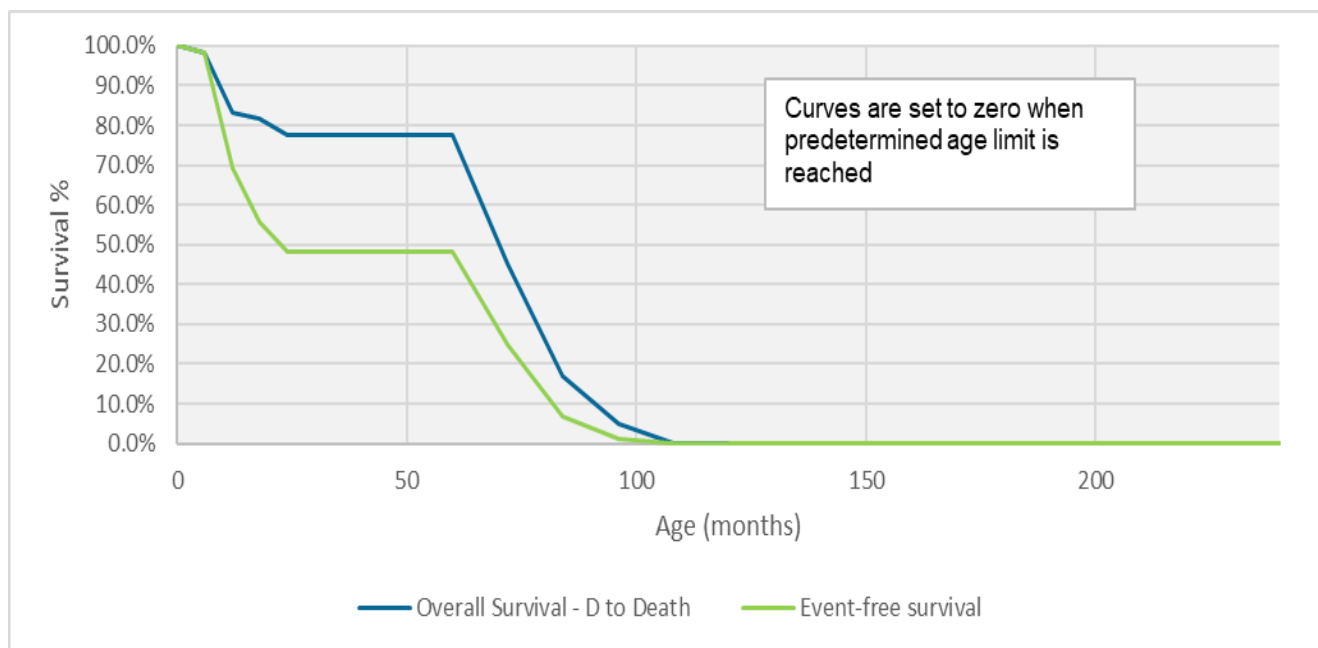


Figura 20. Estado D, curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento para nusinersena.

Estado E (ventilação assistida permanente)

Adotou-se como premissa que os pacientes do estado E que necessitam de ventilação assistida permanente tenham sobrevida máxima de 16 anos, conforme estudo de Gregoret e colaboradores (2013). Tal estudo observacional de pacientes com AME Tipo 1 na Itália considera pacientes com ventilação não invasiva (n = 31) para a estimativa de longo prazo.

Não existem dados demonstrando que os pacientes que recebem onasemnogeno abeparvoveque apresentem melhora da sobrevida após sofrer insuficiência respiratória; sendo assim, assumiu-se que todos os pacientes no estado E apresentam a mesma função de sobrevida, sem ajuste pelo braço de tratamento. A curva paramétrica para o estado E é apresentada na Figura 21. Adotou-se a curva paramétrica exponencial, pois foi a curva que apresentou um declínio mais natural para o limite de sobrevida aplicado.

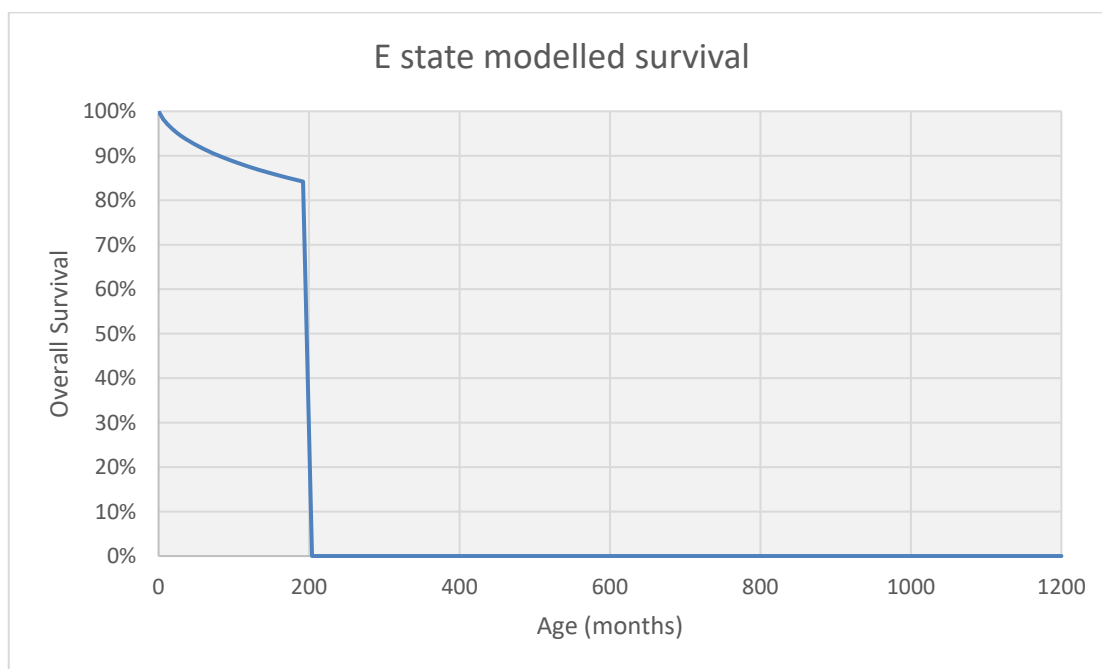


Figura 21. Estado E, sobrevida global (todos os braços de tratamento).

6.10.7 Sobrevida - Comparação onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam

Estados A (ampla faixa de desenvolvimento normal) e B (anda sem ajuda)

A sobrevida para os estados A e B foi considerada igual para os dois estados e baseada na mortalidade geral da população brasileira, utilizando-se a tábua de mortalidade de 2019 do IBGE extrapolada para 100 anos de idade [Brasil, 2019b] para a sobrevida geral da população (conforme apresentado na Tabela 47).

Estado C (senta-se sem ajuda)

A sobrevida para pacientes com AME Tipo 1 no estado C é modelada a partir da sobrevida de longo prazo do estudo prospectivo e retrospectivo de 52 anos de pacientes com AME Tipo 2, conforme relatado por Zerres e colaboradores (1997). A sobrevida foi projetada com estimação paramétrica, utilizando uma curva gama generalizada (melhor ajuste). As Figuras 22 e 23 apresentam as curvas de sobrevida global para os braços de onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam, respectivamente.

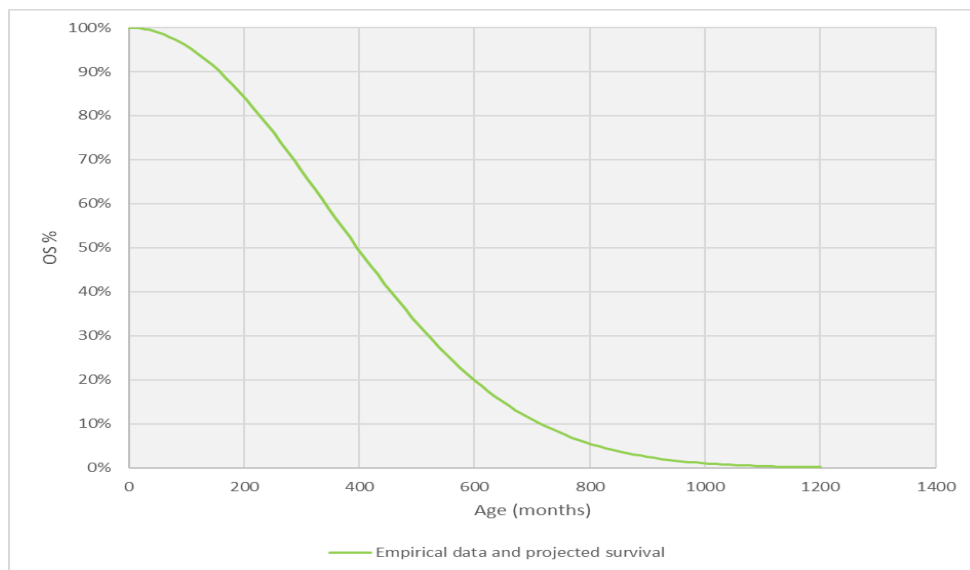


Figura 22. Estado C, curva de sobrevida global para onasemnogeno abeparvoveque.

OS: sobrevida global (*overall survival*).

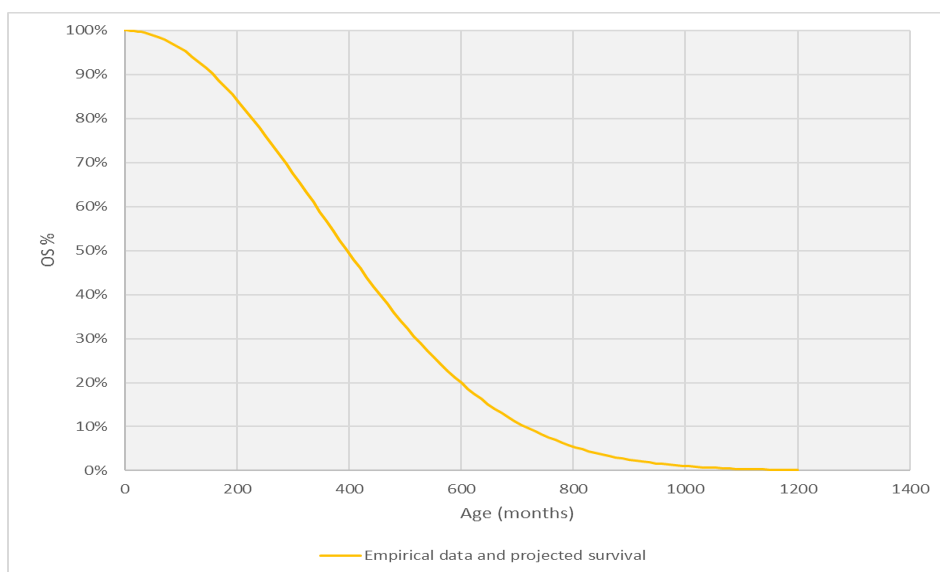


Figura 23. Estado C, curva de sobrevida global para risdiplam.

OS: sobrevida global (*overall survival*).

Estado D (não se senta)

A sobrevida global e sobrevida livre de eventos do estado D foram baseadas no estudo de história natural NeuroNext, usando dados de acompanhamento de 24 meses para 16 pacientes com 2 cópias do gene SMN [Chabanon *et al.*, 2018]. As Figuras 24 e 25 apresentam as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento para os braços de onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam, respectivamente.

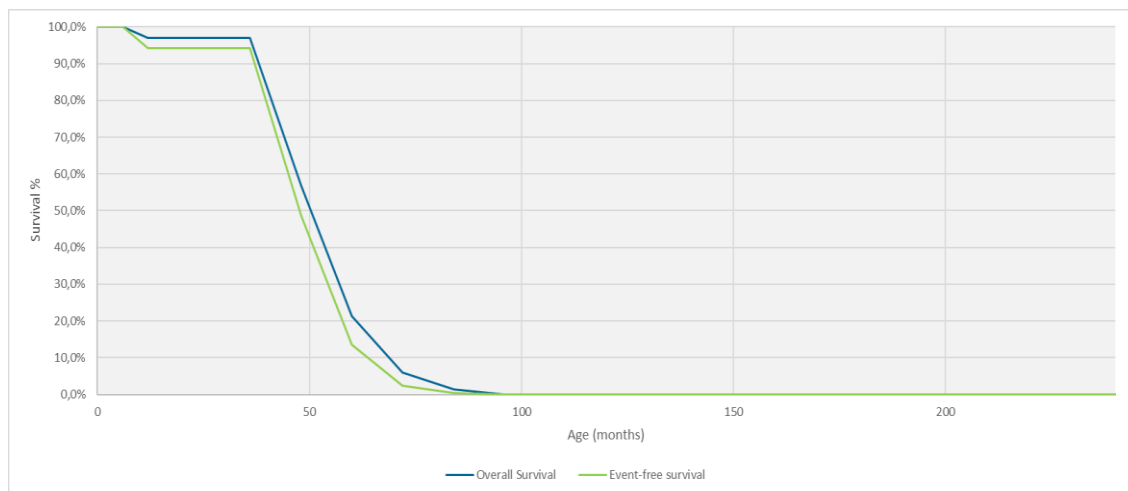


Figura 24. Estado D, curvas de sobrevivência global e sobrevivência livre de evento para onasemnogeno abeparvoveque.

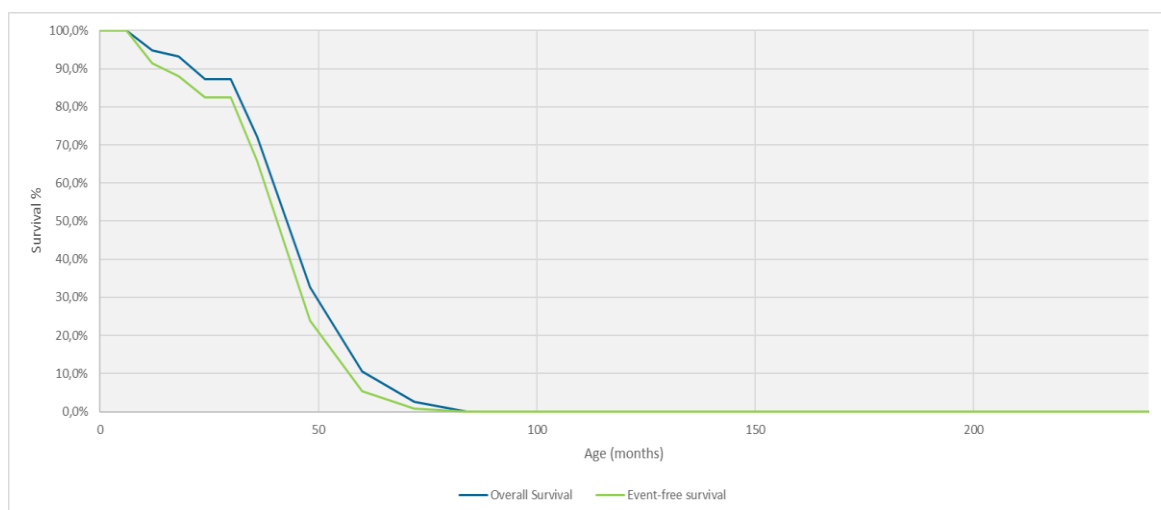


Figura 25. Estado D, curvas de sobrevivência global e sobrevivência livre de evento para risdiplam.

Estado E (ventilação assistida permanente)

Adotou-se como premissa que os pacientes do estado E que necessitam de ventilação assistida permanente tenham sobrevivência máxima de 16 anos, conforme estudo de Gregoretti e colaboradores (2013). Tal estudo observacional de pacientes com AME Tipo 1 na Itália considera pacientes com ventilação não invasiva (n = 31) para a estimativa de longo prazo.

Não existem dados demonstrando que os pacientes que recebem onasemnogeno abeparvoveque apresentem melhora da sobrevivência após sofrer insuficiência respiratória; sendo assim, assumiu-se que todos os pacientes no estado E apresentam a mesma função de sobrevivência, sem ajuste pelo braço de tratamento. A curva paramétrica para o estado E é apresentada na Figura 26. Adotou-se a curva paramétrica exponencial, pois foi a curva que apresentou um declínio mais natural para o limite de sobrevivência aplicado.

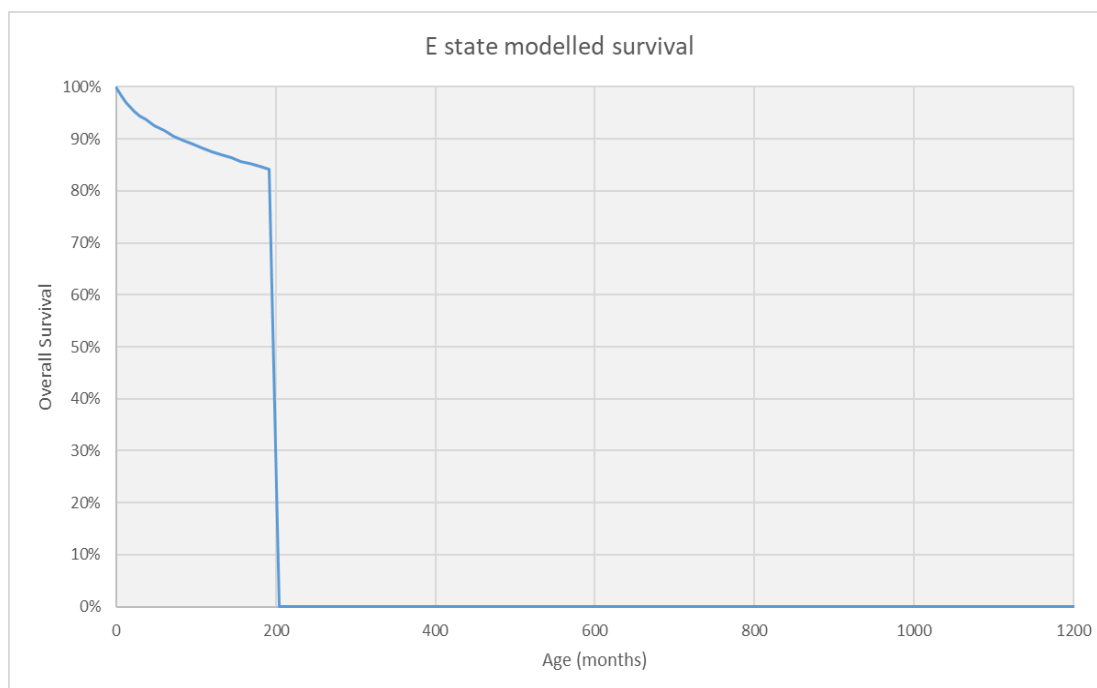


Figura 26. Estado E, sobrevida global (todos os braços de tratamento).

6.10.8 Eventos adversos

Todos os pacientes que participaram dos estudos clínicos com onasemnogeno abeparvoveque foram tratados com prednisolona oral profilática, exceto o primeiro paciente incluído no estudo START [Mendell *et al.*, 2017], que apresentou transaminases elevadas. No entanto, como o custo da prednisolona é pequeno, nenhum evento adverso foi incluído no modelo de custo-efetividade.

No caso de *nusinersena*, não foram incluídos eventos adversos no modelo, devido à ausência de relato de evento adverso grave no estudo ENDEAR. Além disso, foram observados eventos adversos associados à punção lombar (por exemplo, dor de cabeça e dor nas costas), mas a incidência e a gravidade destes foram consistentes com os eventos esperados durante a realização do procedimento. Ressalta-se também que a avaliação baseada em relatos foi limitada devido às habilidades de comunicação da população infantil tratada. A mesma estratégia de não considerar eventos adversos no modelo foi aplicada para risdiplam.

6.10.9 Utilidade

Os valores de utilidade do modelo foram estabelecidos conforme abaixo:

- **Estado E [0,000]:** O valor de utilidade de 0,000 para o estado E (ventilação assistida permanente) é proveniente das premissas do relatório para o NICE [Edwards *et al.*, 2020].
- **Estado D [0,190]:** O valor de utilidade de 0,190 para o estado D é adotado na avaliação do ICER (2019) e proveniente de Thompson e colaboradores (2017) (estudo transversal de indivíduos com AME na Europa). Os pesquisadores coletaram a qualidade de vida avaliada por procuração dos pais usando a versão em três níveis do *EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D);

- **Estado C [0,600]:** O valor de utilidade de 0,600 para o estado C (senta sem assistência) é adotado na avaliação do ICER (2019) e proveniente do relatório do NICE [Edwards *et al.*, 2020; NICE, 2018];

- **Estados B e A [população geral]:** A utilidade do estado B (anda sem ajuda) e do estado A (dentro de uma ampla faixa de desenvolvimento normal) é proveniente da população geral do Reino Unido e calculados anualmente de acordo com a metodologia estabelecida por Ara e Brazier (2010) através da equação abaixo:

$$Utilidade (EQ-5D) = 0,9508566 + (0,0212126 \times homem) - (0,0002587 \times idade) - (0,0000332 \times idade^2)$$

O coeficiente de sexo utilizado é referente ao sexo masculino = 41,7%, de acordo com os dados demográficos dos pacientes inscritos na Coorte 2 do START [Mendell *et al.*, 2017]. Observa-se que a proporção de homens na coorte agregada é um pouco maior (44,1%); no entanto, essa alteração não foi aplicada ao modelo econômico.

O modelo de custo-efetividade de caso base também incluiu benefícios adicionais de utilidade - frequentemente chamados de “utilidade em tratamento” - nos braços de tratamento (onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena) para alcançar marcos provisórios, como controle da cabeça, rolamento, em pé, rastejando etc.

A utilidade em tratamento foi adotada como adicional de 0,1 e 0,05 em comparação com o BSC nos estados de saúde não se senta (D) e senta sem ajuda (C), respectivamente, considerando os marcos intermediários e outros recursos não motores que podem ser alcançados com a farmacoterapia (por exemplo, melhorias na comunicação oral e não verbal, controle motor fino e aprendizado, etc).

A Tabela 48 e a Tabela 49 resumem os valores de utilidade definidos para o caso base e também apresentam suas respectivas fontes.

Tabela 48. Resumo dos valores de utilidade da análise de custo-efetividade no caso base

Estado	Descrição	Valor de utilidade	Referência
E	Requer ventilação assistida permanente	0,000	Edwards et al., 2020
D	Não se senta	0,190	Thompson et al., 2017
C	Senta-se sem ajuda	0,600	NICE,, 2018
B	Anda sem ajuda	População geral	Ara e Brazier, 2010
A	Ampla faixa de desenvolvimento normal		

Tabela 49. Utilidade da população geral usados para os estados A e B

Descrição	Referência	Justificativa
Utilidade anual relacionada à idade usando a seguinte equação: EQ-5D = 0,9508566 + (0,0212126 x homem) - (0,0002587 x idade) - (0,0000332 x idade ²)	Cálculo conforme relatado em Ara e Brazier (2010)	Andar sem ajuda aos 2 anos de idade é um reflexo do desenvolvimento normal, de acordo com o relato de janelas da conquista do marco motor em pacientes saudáveis da OMS. Portanto, os valores gerais de utilidade da população são aplicados para o estado B e o estado A.

EQ-5D: EuroQol 5-dimension; OMS: Organização Mundial da Saúde.

Valores de utilidade de dois estudos alternativos também foram avaliados como análises de cenários:

- 1) Valores de PedsQL do estudo CHERISH (estudo de nusinersena em pacientes com início tardio) mapeados para EQ-5D-Y (Thompson *et al.*, 2017).
- 2) Estudo vignette com valores de EQ-5D-Y avaliados por clínicos (Lloyd *et al.*, 2017);

A Tabela 50 apresenta o resumo dos valores de utilidade alternativos de utilidade.

Tabela 50. Estudos alternativos de valores de utilidade avaliados em análise de cenários exploratórios.

Estado de saúde	CHERISH: PedsQL mapeados para EQ-5D-Y (Thompson <i>et al.</i> , 2017)*		Lloyd: Estudo vignette avaliado por clínicos (Lloyd <i>et al.</i> , 2017)**	
	Estado de saúde	Valor de utilidade	Estado de saúde	Valor de utilidade
Estado E	AME tipo 2: Piora do baseline	0,730	AME tipo 1: requer ventilação	-0,33
Estado D	AME tipo 2: paciente estabilizado em relação ao <i>baseline</i>	0,756	AME tipo 1: <i>baseline</i>	-0,12
Estado C	AME tipo 2: melhora moderada	0,764	AME tipo 1: reclassificada como tipo 2	-0,04
Estado B	AME tipo 2: Anda sem ajuda	0,878	AME tipo 1: reclassificada como tipo 3	0,71
Estado A	N/A	População geral §	N/A	População geral §

AME; atrofia muscular espinhal; EQ-5D-3L: 3-level EuroQol-Five dimension; EQ-5D-Y: EuroQol_Five Dimension Youth; N/A: não aplicável; QALY: ano de vida ajustado pela qualidade.

§ Estudo identificados não incluíram estado A.

Motivo para não inclusão no caso base: *Um paciente em ventilação permanente apresenta um valor de utilidade de ¼ de um indivíduo com uma saúde perfeita. **O estudo utiliza a opinião do médico assistente para avaliar a qualidade de vida dos pacientes, onde o preferível é avaliação pelos pais do paciente.

Além dos valores de utilidade calculados com base no estudo de Ara e Brazier (2010), identificou-se o estudo de Santos *et al.* (2021) com valores de utilidade na população brasileira para faixas etárias entre 18 e 64 anos, conforme Tabela 51. Como o estudo avaliou valores de utilidade para a população adulta entre 18 e 64 anos, este foi testado em análise de cenário exploratório. Para valores de utilidade de pacientes com menos de 18 anos e acima de 64 anos, aplicou-se as diferenças relativas dos valores de utilidade de cada idade em relação às idades de 18 e 64 anos do estudo de Ara e Brazier (2010) sobre os valores de utilidade das faixas etárias de 18-19 anos e 60-64 anos do estudo de Santos *et al.* (2021).

Tabela 51. Valores de utilidade por grupo etário (Santos *et al.* 2021).

Grupo etário	Valor de utilidade
18-19	0,873
20-24	0,876
25-29	0,859
30-34	0,85
35-39	0,834
40-44	0,87
45-49	0,801
50-54	0,765
55-59	0,762
60-64	0,761

6.11 Parâmetros de custo

6.11.1 Custo do tratamento de onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

Os custos referentes à administração de onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®) estão descritos a seguir na Tabela 52. Considera-se a utilização de onasemnogeno abeparvoveque em dose única, com preço unitário de R\$ 5.722.712,79.

Tabela 52. Custos de administração de onasemnogeno abeparvoveque

Item	Custo	Referência
onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)	R\$ 5.722.712,79	Preço proposto
Infusão intravenosa (1 hora)	R\$ 309,73	Tratamento de Doenças Neurodegenerativas Código SIGTAP: 03.03.04.020-3.
Prednisolona	R\$ 20,96	Metilprednisolona 500 Mg Injetável (Por Ampola). Código SIGTAP: 06.03.01.001-6.
Exames	R\$ 20,99	DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO). Código SIGTAP: 03.03.04.020-3; DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP). Código SIGTAP: 02.02.01.065-1; DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES. Código SIGTAP: 02.02.01.020-1; DOSAGEM DE CREATININA. Código SIGTAP: 02.02.01.031-7; HEMOGRAMA COMPLETO. Código SIGTAP: 02.02.02.038-0; DOSAGEM DE TROPONINA. Código SIGTAP: 02.02.03.120-9.
Custo total	R\$ 5.723.064,47	

6.11.2 Custo do tratamento de nusinersena

O preço unitário de nusinersena é de R\$ 160.000,00 (apresentação de frasco-ampola 5 mL contendo 2,4 mg/mL de nusinersena), segundo o contrato Nº 48/2021 do Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde [Brasil, 2021c].

A dosagem recomendada é de 12 mg administrados por via intratecal. O tratamento inicial requer quatro doses de ataque. As três primeiras doses devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira, ou seja, no dia 63. As doses de manutenção devem ser administradas uma vez a cada quatro meses.

Os custos referentes à administração de *nusinersena* estão descritos na Tabela 53, enquanto a Tabela 54 apresenta o custo total de tratamento por faixa etária.

Tabela 53. Custos de administração de nusinersena

Item	Custo	Referência
Nusinersena (frasco)	R\$ 160.000,00	Brasil, 2021c
Custo da administração	R\$ 309,73	Tratamento De Doenças Neurodegenerativas Código SIGTAP: 03.03.04.020-3.

Tabela 54. Custos de nusinersena por faixa etária

Ciclo	Faixa etária	Duração do ciclo (meses)	Número médio de doses por ciclo	Custo da aquisição do medicamento por ciclo	Custo da administração do medicamento por ciclo
1	0-6 meses	6	4	R\$ 640.000,00	R\$ 1.238,92
2	6-12 meses	6	2	R\$ 320.000,00	R\$ 619,46
3-6	12-36 meses	6	1,5	R\$ 240.000,00	R\$ 464,60
7-8	36-71 meses	12	3	R\$ 480.000,00	R\$ 929,19
9-21	6 a 18 anos	12	3	R\$ 480.000,00	R\$ 929,19
22+	19 anos ou mais	12	3	R\$ 480.000,00	R\$ 929,19

6.11.3 Custo do tratamento de risdiplam

O preço unitário de risdiplam adotado foi de R\$ 21.370,00, de acordo com o preço apresentado pela demandante da tecnologia durante consulta pública do processo de avaliação de risdiplam para AME tipo 1 (CONITEC, 2022).

A dose diária recomendada de risdiplam é determinada em função da idade e peso corporal do paciente:

- 2 meses a < 2 anos de idade: 0,20 mg/kg;
- ≥ 2 anos de idade (<20 kg): 0,25 mg/kg;
- ≥ 2 anos de idade (≥ 20 kg): 5 mg.

Para estimar a dose necessária de risdiplam para cada ciclo do modelo, utilizou-se dados do estudo MGRS (*Multicentre Growth Reference Study*) da OMS (2007), em que são apresentados dados de peso de crianças em função da idade, utilizou-se os dados de peso do percentil 15 até os 5 anos de idade (Tabela 55). A Tabela 56 apresenta o custo de tratamento para todos os ciclos do modelo.

Tabela 55. Peso do paciente em função do peso, conforme estudo MGRS da OMS (2007)

Idade (mês)	Peso	Idade (mês)	Peso
0	2,9	44	13,8
1	3,9	45	13,9
2	4,9	46	14,1
3	5,6	47	14,2

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Idade (mês)	Peso	Idade (mês)	Peso
4	6,2	48	14,3
5	6,7	49	14,5
6	7,1	50	14,6
7	7,4	51	14,7
8	7,7	52	14,9
9	7,9	53	15,0
10	8,2	54	15,2
11	8,4	55	15,3
12	8,6	56	15,4
13	8,8	57	15,6
14	9,0	58	15,7
15	9,2	59	15,8
16	9,4	60	16,0
17	9,6	61	16,3
18	9,7	62	16,4
19	9,9	63	16,6
20	10,1	64	16,7
21	10,3	65	16,9
22	10,5	66	17,0
23	10,6	67	17,2
24	10,8	68	17,4
25	11,0	69	17,5
26	11,1	70	17,7
27	11,3	71	17,8
28	11,5	72	18,0
29	11,6	73	18,2
30	11,8	74	18,3
31	11,9	75	18,5
32	12,1	76	18,7
33	12,2	77	18,8
34	12,4	78	19,0
35	12,5	79	19,2
36	12,7	80	19,3
37	12,8	81	19,5
38	12,9	82	19,7
39	13,1	83	19,9
40	13,2	84	20,0
41	13,4	85	20,2
42	13,5	86	20,4
43	13,6	-	-

Tabela 56. Custo de tratamento de risdiplam estimado para cada ciclo do modelo

Ciclo	Idade no final do ciclo (meses)	Peso	Dose diária (mg)	Custo por dose	Custo mensal	Duração do ciclo (meses)	Custo do ciclo
1	6	7,1	1,42	R\$505,76	R\$15.383,43	6	R\$92.300,59
2	12	8,6	1,72	R\$612,61	R\$18.633,45	6	R\$111.800,72
3	18	9,7	1,94	R\$690,96	R\$21.016,80	6	R\$126.100,81
4	24	10,8	2,16	R\$769,32	R\$23.400,15	6	R\$140.400,90
5	30	11,8	2,95	R\$1.050,69	R\$31.958,54	6	R\$191.751,23
6	36	12,7	3,18	R\$1.130,83	R\$34.396,05	6	R\$206.376,32
7	48	14,3	3,58	R\$1.273,30	R\$38.729,41	12	R\$464.752,98
8	60	16	4,00	R\$1.424,67	R\$43.333,61	12	R\$520.003,33
9	72	18	4,50	R\$1.602,75	R\$48.750,31	12	R\$585.003,75
10	84	20	5,00	R\$1.780,83	R\$54.167,01	12	R\$650.004,17
11-103	96-1200	NR	5,00	R\$1.780,83	R\$54.167,01	12	R\$650.004,17

6.11.4 Custo de tratamento por estado de saúde

Os custos anuais por estado de saúde utilizados no caso base foram baseados em estudo de microcusteio com pacientes de AME 5q no Brasil [Etges *et al.*, 2021]. Os custos estão descritos na Tabela 57. Ressalta-se que os estados E e D consideram os dados de AME tipo 1 como *proxy* para os custos com cuidados para estes pacientes. Para o estado E também foi considerado o custo com ventilação invasiva com base no custo anual apresentado na avaliação da ventilação invasiva domiciliar pela CONITEC [CONITEC, 2018]. Para o estado C utilizou-se o custo com cuidados para o paciente com AME tipo 2. Para o estado B, utilizou-se como *proxy* o custo com cuidados para um paciente de AME tipo 3. Além disso, como medida conservadora, assumiu-se que o custo do estado B é igual ao estado A.

Tabela 57. Custos anuais relacionados aos estados de saúde associados ao *best supportive care*

Estado de saúde	E	D	C	B	A
Custo ambulatorial	R\$ 1.719	R\$ 1.719	R\$ 1.297	R\$ 932	R\$ 932
Custo internação	R\$ 8.453	R\$ 8.453	R\$ 3.343	R\$ 550	R\$ 550
Custos exames	R\$ 41	R\$ 41	R\$ 66	R\$ 4	R\$ 4
Custos materiais e medicamentos	R\$ 357	R\$ 357	R\$ 1.386	R\$ 0	R\$ 0
Custo ventilação invasiva	R\$ 38.116	-	-	-	-
Total	R\$ 48.686	R\$ 10.570	R\$ 6.092	R\$ 1.486	R\$ 1.486

6.12 Análises de sensibilidade

As incertezas sobre os resultados foram testadas através da análise probabilística, de sensibilidade univariada e análises de cenários. Na análise de sensibilidade probabilística (PSA), 1.000 simulações de Monte Carlo foram realizadas e gravadas com todos os parâmetros (de acordo com suas respectivas distribuições atribuídas) sendo variados concomitantemente. Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros do modelo foram sistemática e independentemente variados em um intervalo plausível determinado por +/- 20%.

Os parâmetros do modelo incluídos na análise de sensibilidade probabilística e determinística univariada (e seus valores superiores e inferiores) são apresentados na Tabela 58.

Tabela 58. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade univariada e probabilística.

Parâmetros	Código do parâmetro no modelo	Valor médio	Limite inferior (Univariada)	Limite superior (Univariada)	Referência para incerteza	Distribuição (Probabilística)
Custos com materiais e medicamentos - Estado E	c_E_drugs	357,00	285,60	428,40	+/- 20%	Gamma
Custo com exames – Estado E	c_E_Medical tests	41,00	32,80	49,20	+/- 20%	Gamma
Custo ambulatorial - Estado E	c_E_Medical visits	1.719,00	1.375,20	2.062,80	+/- 20%	Gamma
Custo com internação - Estado E	c_E_hospitalizations	8.453,00	6.762,40	10.143,60	+/- 20%	Gamma
Custo com ventilação - Estado E	C_E_Health Material	38.116,43	30.493,14	45.739,72	+/- 20%	Gamma
Custos com materiais e medicamentos - Estado D	c_D_drugs	357,00	285,60	428,40	+/- 20%	Gamma
Custo com exames- Estado D	c_D_Medical tests	41,00	32,80	49,20	+/- 20%	Gamma
Custo ambulatorial - Estado D	c_D_Medical visits	1.719,00	1.375,20	2.062,80	+/- 20%	Gamma
Custo com internação - Estado D	c_D_hospitalizations	8.453,00	6.762,40	10.143,60	+/- 20%	Gamma
Custos com materiais e medicamentos - Estado C	c_C_drugs	1.386,00	1.108,80	1.663,20	+/- 20%	Gamma
Custo com exames - Estado C	c_C_Medical tests	66,00	52,80	79,20	+/- 20%	Gamma
Custo ambulatorial - Estado C	c_C_Medical visits	1.297,00	1.037,60	1.556,40	+/- 20%	Gamma
Custo com internação - Estado C	c_C_hospitalizations	3.343,00	2.674,40	4.011,60	+/- 20%	Gamma
Custo com exames - Estado B	c_B_Medical tests	1.386,00	3,20	4,80	+/- 20%	Gamma
Custo ambulatorial - Estado B	c_B_Medical visits	66,00	745,60	1.118,40	+/- 20%	Gamma
Custo com internação - Estado B	c_B_hospitalizations	1.297,00	440,00	660,00	+/- 20%	Gamma
Custo com exames - Estado A	c_A_Medical tests	4,00	3,20	4,80	+/- 20%	Gamma
Custo ambulatorial - Estado A	c_A_Medical visits	932,00	745,60	1.118,40	+/- 20%	Gamma
Custo com internação - Estado A	c_A_hospitalizations	550,00	440,00	660,00	+/- 20%	Gamma

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Custo de aquisição nusinersena	C_Nsn_per_dose	160.000,00	128.000,00	192.000,00	+/- 20%	Valor fixo
Probabilidade de descontinuação nusinersena - Estado C	Prop_C_Disc_C_Nsn	3,00%	2,40%	3,60%	+/- 20%	Beta
Probabilidade de descontinuação nusinersena - Estado D	Prop_D_Disc_D_Nsn	3,00%	2,40%	3,60%	+/- 20%	Beta
Probabilidade de descontinuação nusinersena - Estado E	Prop_E_Disc_E_Nsn	100,00%	80,00%	100,00%	+/- 20%	Beta
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram nusinersena - Estado A	rate_milestone_loss_Nsn_A	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%	Beta
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram nusinersena - Estado B	rate_milestone_loss_Nsn_B	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%	Beta
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram nusinersena - Estado C	rate_milestone_loss_Nsn_C	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%	Beta
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram nusinersena - Estado D	rate_milestone_loss_Nsn_D	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%	Beta
Custo de aquisição de risdiplam	c_risdiplam_drug	21.370,00	17.096,00	25.644,00	+/- 20%	Valor fixo
Probabilidade de descontinuação risdiplam - Estado C	Prop_C_Disc_C_ris	3,00%	2,40%	3,60%	+/- 20%	Beta
Probabilidade de descontinuação risdiplam - Estado D	Prop_D_Disc_D_ris	3,00%	2,40%	3,60%	+/- 20%	Beta
Probabilidade de descontinuação risdiplam - Estado E	Prop_E_Disc_E_ris	100,00%	80,00%	100,00%	+/- 20%	Beta
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram risdiplam - Estado A	rate_milestone_loss_Ris_A	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%	Beta
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram risdiplam - Estado B	rate_milestone_loss_Ris_B	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%	Beta
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram risdiplam - Estado C	rate_milestone_loss_Ris_C	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%	Beta
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram risdiplam - Estado D	rate_milestone_loss_Ris_D	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%	Beta
Custo de aquisição de onasemnogeno abeparvoveque	C_Ona_drug	5.722.712,79	4.578.170,2320	6.867.255,3480	+/- 20%	Valor fixo

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Valor de utilidade – Estado D	u_D_State	0,19	0,15	0,23	+/- 20%	Gamma
Valor de utilidade – Estado C	U_C_State	0,60	0,48	0,72	+/- 20%	Gamma
Valor de utilidade incremental com paciente em tratamento com onasemnogeno abeparvoveque – Estado D	u_D_State_Inc_Ona	0,10	0,08	0,12	+/- 20%	Beta
Valor de utilidade incremental com paciente em tratamento com onasemnogeno abeparvoveque – Estado C	u_C_State_Inc_Ona	0,05	0,04	0,72	+/- 20%	Beta
Valor de utilidade incremental com paciente em tratamento com nusinersena – Estado D	u_D_State_Inc_Nsn	0,10	0,08	0,12	+/- 20%	Beta
Valor de utilidade incremental com paciente em tratamento com nusinersena – Estado C	u_C_State_Inc_Nsn	0,05	0,04	0,72	+/- 20%	Beta
Valor de utilidade incremental com paciente em tratamento com risdiplam – Estado D	u_D_State_Inc_Ris	0,10	0,08	0,12	+/- 20%	Beta
Valor de utilidade incremental com paciente em tratamento com risdiplam – Estado C	u_C_State_Inc_Ris	0,05	0,04	0,72	+/- 20%	Beta
Parâmetros dos Estados A e B (Equação Ara & Brazier, 2020)	Percentage Male	0,44	0,35	0,53	+/- 20%	Beta
	Intercept	0,95	0,76	1,00	+/- 20%	Beta
	*male	0,02	0,02	0,03	+/- 20%	Beta
Distribuição Traqueostomia e suporte respiratório não invasivo – Estado E	Split_E_trach	1,00	0,80	1,00	+/- 20%	Beta
Limite de sobrevida pacientes traqueostomizados – Estado E	Survival_limit_E_trach	16,00	12,80	19,20	+/- 20%	Gamma
Limite de sobrevida pacientes com suporte respiratório não invasivo – Estado E	Survival-limit_E_NRA_only	16,00	12,80	19,20	+/- 20%	Gamma
Limite de sobrevida com best supportive care – Estado D	Survival_limit_D_BSC	4,00	3,20	4,80	+/- 20%	Gamma
Limite de sobrevida com onasemnogeno abeparvoveque – Estado D	Survival_limit_D_Ona	4,00	3,20	4,80	+/- 20%	Gamma

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Limite de sobrevida com nusinersena – Estado D	Survival_limit_D_Nusinersen	4,00	3,20	4,80	+/- 20%	Gamma
Limite de sobrevida com risdiplam – Estado D	Survival_limit_D_Risdiplam	4,00	3,20	4,80	+/- 20%	Gamma
Sobrevida Estado E - Pacientes traqueostomizados - Distribuição Log-Normal - Parâmetro Lambda (λ)*	e_death_lognorm_intercept	3,13	-	-	-	Multinormal
Sobrevida Estado E - Pacientes traqueostomizados - Distribuição Log-Normal - Parâmetro Sigma (σ)*	e_death_lognorm_scale	8,40	-	-	-	Multinormal
Sobrevida Estado E - Pacientes suporte respiratório não invasivo - Distribuição exponencial – Parâmetro Lambda (λ)	e_death_NRA_only_exp_lambda	0,01652	-	-	-	Normal
Sobrevida Estado C - Distribuição Weibull – Parâmetro Kappa (κ)*	c_death_weibull_lambda	474,75	-	-	-	Multinormal
Sobrevida Estado C - Distribuição Weibull – Parâmetro Lambda (λ)*	c_death_weibull_gamma	2,04	-	-	-	Multinormal
Sobrevida Estado D para morte (desagregada) - Distribuição Weibull – Parâmetro Kappa (κ)*	d_death_Kolb_weibull_lambda	18,19858	-	-	-	Multinormal
Sobrevida Estado D para morte (desagregada) - Distribuição Weibull – Parâmetro Lambda (λ)*	d_death_Kolb_weibull_gamma	1,49376	-	-	-	Multinormal
Sobrevida Estado D para morte (agregada) - Distribuição Weibull – Parâmetro Kappa (κ)*	d_death_ag_Kolb_weibull_lambda	21,42202	-	-	-	Multinormal
Sobrevida Estado D para morte (agregada) - Distribuição Weibull – Parâmetro Lambda (λ)*	d_death_ag_Kolb_weibull_gamma	1,32591	-	-	-	Multinormal
Sobrevida Estado D para E - Distribuição Weibull – Parâmetro Kappa (κ)*	d_e_Kolb_weibull_lambda	15,65670	-	-	-	Multinormal
Sobrevida Estado D para E - Distribuição Weibull – Parâmetro Lambda (λ)*	d_e_Kolb_weibull_gamma	1,55061	-	-	-	Multinormal
Sobrevida Estado D para morte BSC - Distribuição Weibull – Parâmetro Kappa (κ)*	d_death_Sham_weibull_lambda	23,70009	-	-	-	Multinormal

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Sobrevida Estado D para morte BSC - Distribuição Weibull – Parâmetro Lambda (λ)*	d_death_Shame_weibull_gamma	1,96264	-	-	-	Multinormal
Sobrevida Estado D para E BSC - Distribuição Weibull – Parâmetro Kappa (k)*	d_e_Shame_weibull_lambda	14,46050	-	-	-	Multinormal
Sobrevida Estado D para E BSC - Distribuição Weibull – Parâmetro Lambda (λ)*	d_e_Shame_weibull_gamma	2,65327	-	-	-	Multinormal

*Matriz de variância-covariância disponível no modelo de custo-efetividade.

As análises de cenários foram realizadas por meio da variação dos principais pressupostos utilizados no modelo. Estes cenários são apresentados na Tabela 59.

Tabela 59. Análise de cenários exploratórios de custo-efetividade

Parâmetro	Cenário
Taxa de desconto	Custos efeitos em 0%
	Custos em 0%, efeitos em 5%
	Custos em 5%, efeitos em 0%
	Custos e efeitos em 1,5%
Valores de utilidade . (ver seção 6.9.9)	Uso do estudo CHERISH (Thompson et al., 2017)
	Uso do estudo Lloyd et al. (2017)
	Uso do estudo europeu reportado em Thompson et al. (2017)
Valores de utilidade – estados A e B (ver seção 6.9.9)	Uso do estudo brasileiro de Santos et al. (2021)
História Natural da Doença – Sobrevida geral e sobrevida livre de evento no estado D	Uso do estudo de Finkel <i>et al.</i> (2017) (Braço controle do estudo ENDEAR).
	Uso do estudo de Sanctis <i>et al.</i> (2016). Estudo PNCR.
Dados clínicos de onasemnogeno abeparvoveque	MAIC Start 5s + STRIVE-US
	ITC Start 30s + STRIVE-US e STRIVE-EU
	ITC Start 30s + STRIVE-US
	ITC Start 5s + STRIVE-US
Sobrevida	Sobrevida melhorada para pacientes tratados com terapia gênica que se sentam: expectativa de vida normal para pacientes que se sentam (somente onasemnogeno abeparvoveque)
	Sobrevida melhorada para pacientes que se sentam: tempo de vida normal para pacientes que se sentam

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Parâmetro	Cenário
Eficácia Estudo STR1VE-US	Um paciente adicional que se senta no estudo STR1VE-US depois de 18 meses (transição ocorre em ciclo que se encerra com 36 meses) - Análise ITC
	Um paciente adicional que anda no estudo STR1VE-US depois de 18 meses (transição ocorre em ciclo que se encerra com 36 meses) - Análise ITC
	Um paciente adicional que se senta e outro que anda no estudo STR1VE-US depois de 18 meses (transição ocorre em ciclo que se encerra com 36 meses) - Análise ITC
	Quatro pacientes adicionais que se sentam e outros quatro que andam no estudo STR1VE-US depois de 18 meses (transição ocorre em ciclo que se encerra com 36 meses) - Análise ITC
Desutilidade	Escores de desutilidade de cuidadores são aplicados ao longo da vida do paciente nos estados E (-0,08), D (-0,08) e C (-0,03) (Tilford et al., 2005)

6.13 Resultados

6.13.1 Resultados do caso base

Na análise determinística do caso base, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para onasemnogeno abeparvoveque *versus* nusinersena é de R\$ 883.587 por QALY ganho. Os custos totais e incrementais por paciente, anos de vida totais e incrementais ganhos e QALYs totais e incrementais ganhos para onasemnogeno abeparvoveque *versus* nusinersena são apresentados na Tabela 60.

Tabela 60. Resultados determinísticos do caso base *versus* nusinersena

Terapia	Custo Total (R\$)	AVGs	QALYS	Custo incremental (R\$) vs. nusinersena	AVGs incremental vs. nusinersena	QALY incremental vs. nusinersena	RCEI (R\$/QALY) vs. nusinersena
Onasemnogeno abeparvoveque	5.833.342	10,83	5,94	-	-	-	-
Nusinersena	3.253.562	8,83	3,02	2.579.780	2,0	2,92	883.587

AVG: anos de vida ganhos; QALY: *quality-adjusted life year*; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Na análise determinística do caso base, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para onasemnogeno abeparvoveque *versus* risdiplam é de R\$ 766.549 por QALY ganho. Os custos totais e incrementais por paciente, anos de vida totais e incrementais ganhos e QALYs totais e incrementais ganhos para onasemnogeno abeparvoveque *versus* risdiplam são apresentados na Tabela 61.

Tabela 61. Resultados determinísticos do caso base *versus* risdiplam

Terapia	Custo Total (R\$)	AVGs	QALYS	Custo incremental (R\$) vs. risdiplam	AVGs incremental vs. risdiplam	QALY incremental vs. risdiplam	RCEI (R\$/QALY) vs. risdiplam
Onasemnogeno abeparvoveque	5.826.707	11,82	7,00	-	-	-	-
Risdiplam	2.510.135	7,00	2,68	3.316.571	4,82	4,33	766.549

AVG: anos de vida ganhos; QALY: *quality-adjusted life year*; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

6.13.2 Análises de sensibilidade

Resultados da análise probabilística

Em análise probabilística, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para onasemnogeno abeparvoveque *versus* nusinersena é de R\$ 888.741 por QALY ganho. Os custos totais e incrementais por paciente, anos de vida totais e incrementais ganhos e QALYs totais e incrementais ganhos para onasemnogeno abeparvoveque *versus* nusinersena são apresentados na Tabela 62.

Tabela 62. Resultados probabilísticos do caso base versus nusinersena

Terapia	Custo Total médio (R\$)	Média de AVGs	Média de QALYs	Custo incremental (R\$) vs. nusinersena	AVGs incremental vs. nusinersena	QALY incremental vs. nusinersena	RCEI (R\$/QALY) vs. nusinersena
Onasemnogeno abeparvoveque	5.834.234	10,81	5,95	-	-	-	-
Nusinersena	3.260.207	8,96	3,06	2.574.027	1,86	2,90	888.741

AVG: anos de vida ganhos; QALY: *quality-adjusted life year*; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

A Figura 27 apresenta os resultados da análise probabilística de onasemnogeno abeparvoveque versus nusinersena sobre o plano de custo efetividade. A Figura 28 apresenta a curva de aceitabilidade de custo-efetividade de onasemnogeno abeparvoveque versus nusinersena.

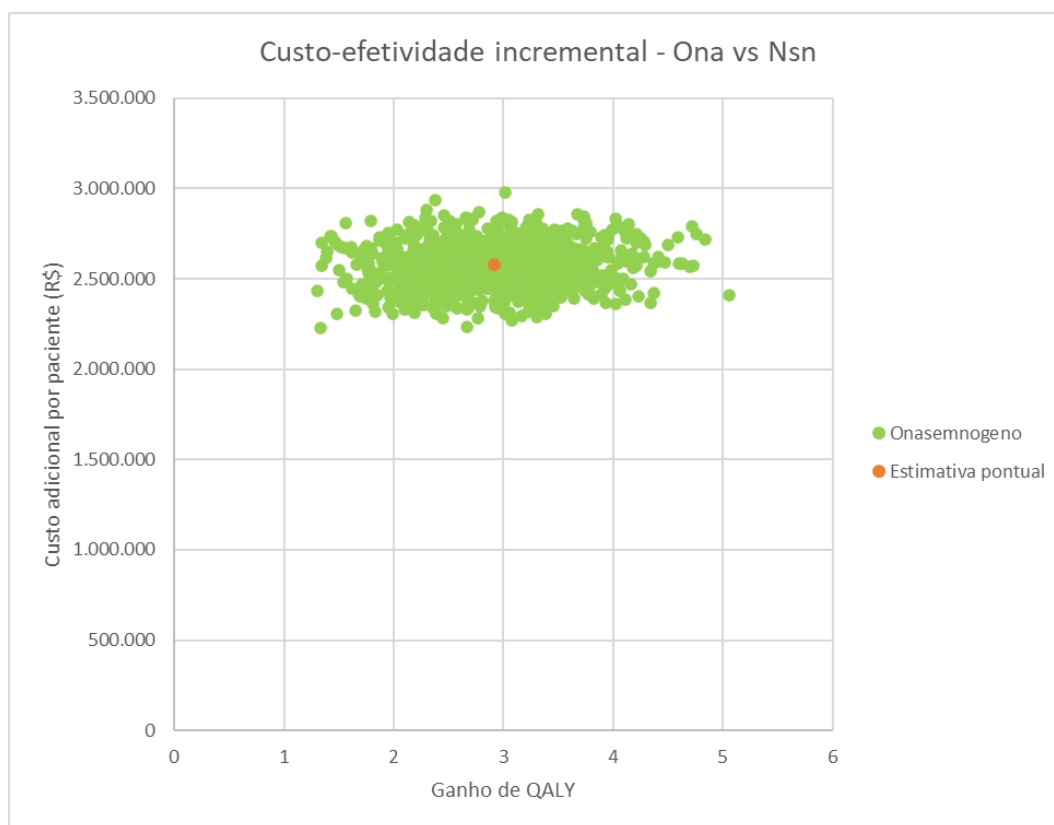


Figura 27. Plano de custo-efetividade de onasemnogeno abeparvoveque versus nusinersena
Ona: onasemnogeno abeparvoveque, Nsn: nusinersena.

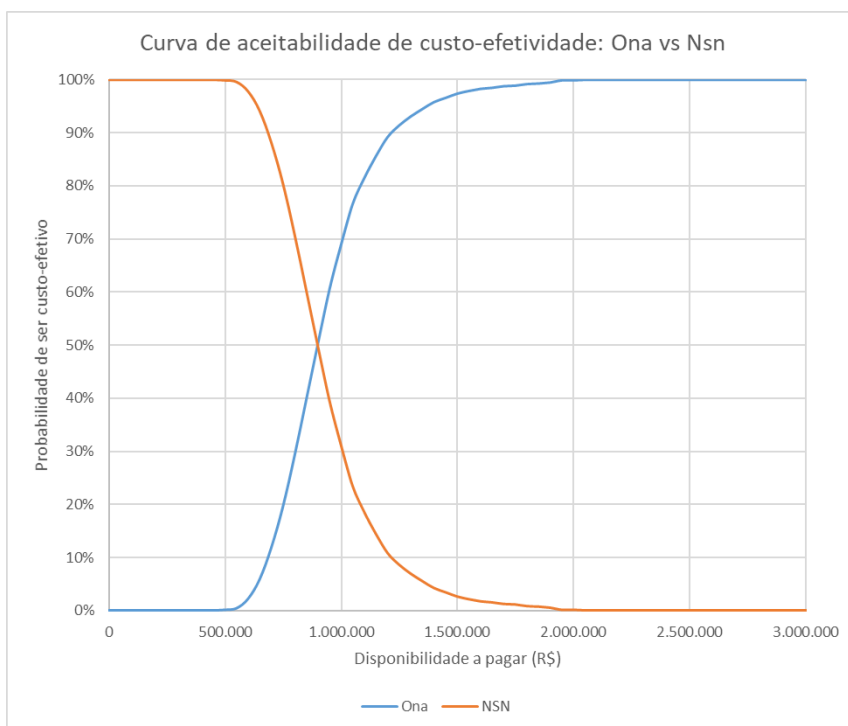


Figura 28. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade de onasemnogeno abeparvoveque versus nusinersena

Ona: onasemnogeno abeparvoveque, Nsn: nusinersena.

Na análise probabilística do caso base, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para onasemnogeno abeparvoveque *versus* risdiplam é de R\$ 774.614 por QALY ganho. Os custos totais e incrementais por paciente, anos de vida totais e incrementais ganhos e QALYs totais e incrementais ganhos para onasemnogeno abeparvoveque *versus* risdiplam são apresentados na Tabela 63.

Tabela 63. Resultados probabilísticos do caso base *versus* risdiplam

Terapia	Custo Total médio (R\$)	Média de AVGs	Média de QALYs	Custo incremental (R\$) vs. risdiplam	AVGs incremental vs. risdiplam	QALY incremental vs. risdiplam	RCEI (R\$/QALY) vs. risdiplam
Onasemnogeno abeparvoveque	5.827.092	11,79	6,97	-	-	-	-
Risdiplam	2.492.898	7,04	2,67	3.334.194	4,75	4,30	774.614

AVG: anos de vida ganhos; QALY: *quality-adjusted life year*; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

A Figura 29 apresenta os resultados da análise probabilística de onasemnogeno abeparvoveque *versus* risdiplam no plano de custo efetividade. A Figura 30 apresenta a curva de aceitabilidade de custo-efetividade de onasemnogeno abeparvoveque *versus* risdiplam.

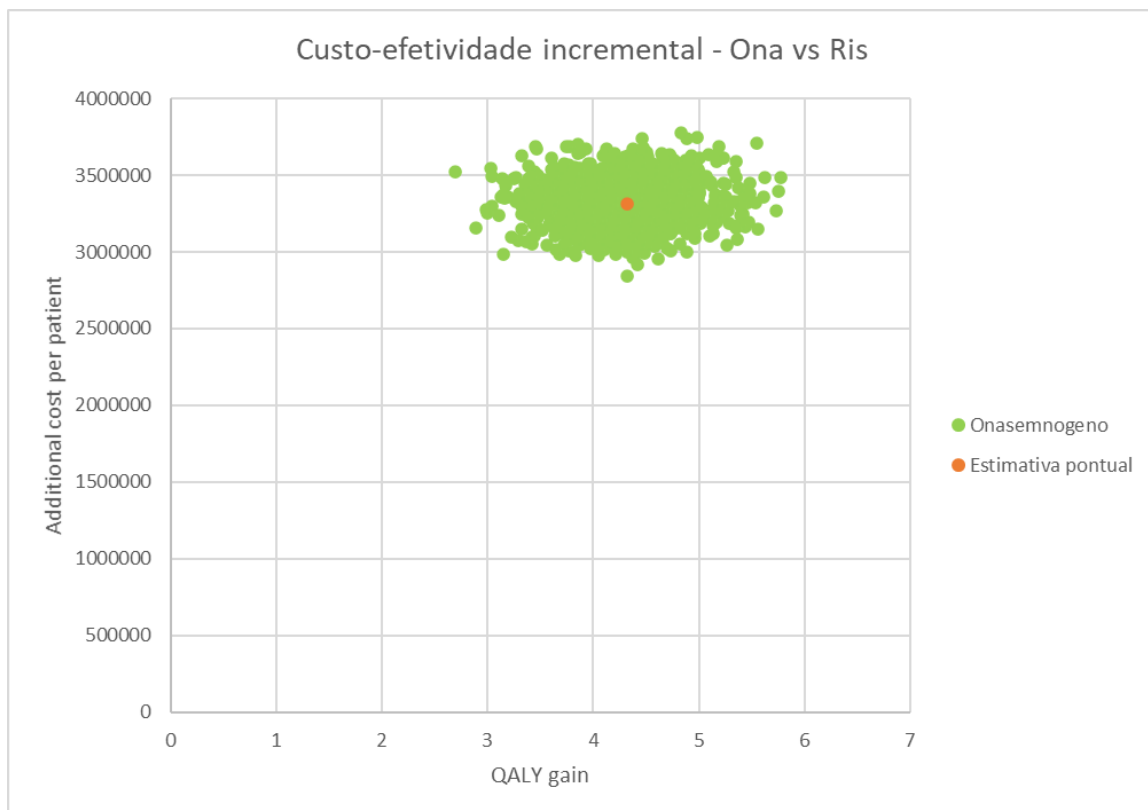


Figura 29. Plano de custo-efetividade de onasemnogeno abeparvoveque versus risdiplam
 Ona: onasemnogeno abeparvoveque, Ris: risdiplam.

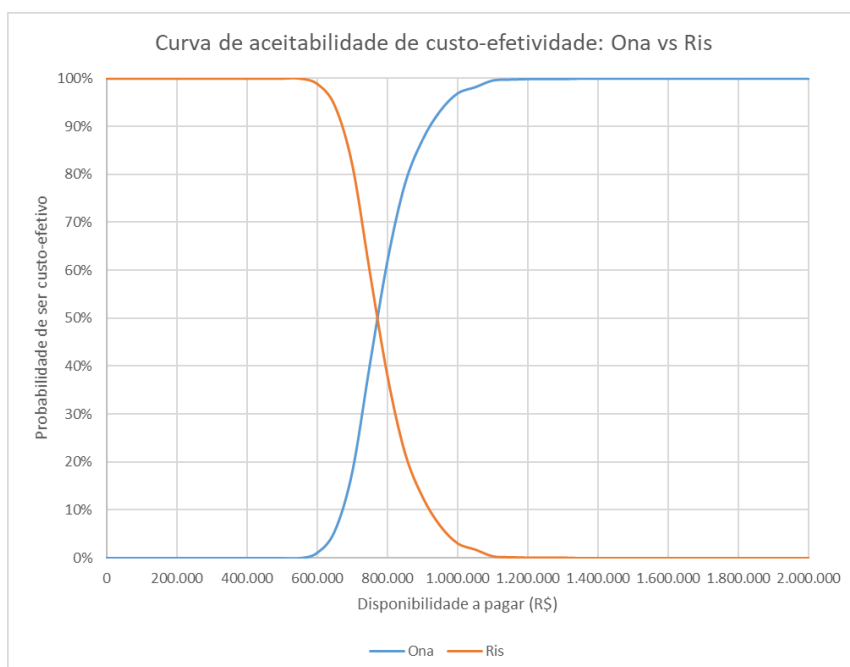


Figura 30. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade de onasemnogeno abeparvoveque versus risdiplam
 Ona: onasemnogeno abeparvoveque, Ris: risdiplam.

Resultados de análise de sensibilidade determinística univariada

A Figura 31 e a Tabela 64 apresentam o impacto da RCEI da análise de sensibilidade univariada para onasemnogeno abeparvoveque versus nusinersena. Todos os parâmetros foram variados em +/- 20% ou por seus limites superiores e inferiores.

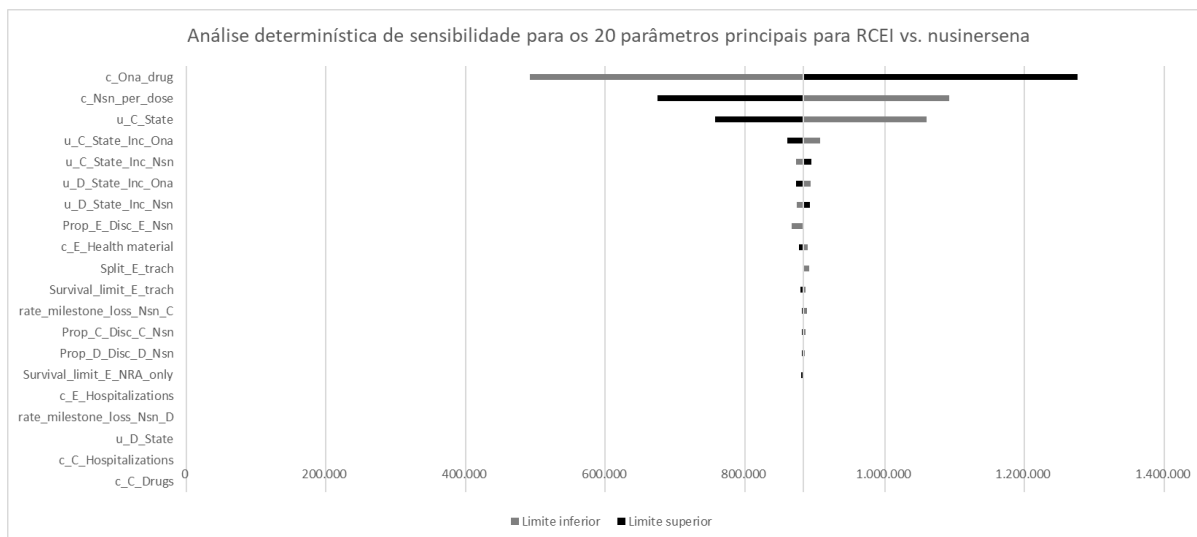


Figura 31. Diagrama de tornado do impacto da análise de sensibilidade univariada no ICER (onasemnogeno abeparvoveque vs. nusinersena)*

*Apenas os 20 parâmetros de maior impacto no ICER foram apresentados.

RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 64. Impacto da análise de sensibilidade univariada no ICER (onasemnogeno abeparvoveque vs. nusinersena). 20 parâmetros de maior impacto no ICER foram apresentados.

Código do Parâmetro	Valor inferior	Valor superior	RCEI – com o valor inferior	RCEI – com o valor superior	Intervalo	% Alteração no RCEI utilizando valor inferior	% Alteração no RCEI utilizando valor superior
c_Ona_drug	4.578.170,23	6.867.255,35	491.576	1.275.598	784.022	44%	44%
c_Nsn_per_dose	128.000,00	192.000,00	1.092.294	674.880	417.414	24%	24%
u_C_State	0,48	0,72	1.060.051	757.489	302.562	20%	14%
u_C_State_Inc_Ona	0,04	0,06	907.689	860.731	46.958	3%	3%
u_C_State_Inc_Nsn	0,04	0,06	872.857	894.583	21.726	1%	1%
u_D_State_Inc_Ona	0,08	0,12	894.349	873.080	21.269	1%	1%
u_D_State_Inc_Nsn	0,08	0,12	874.391	892.978	18.588	1%	1%
Prop_E_Disc_E_Nsn	0,80	1,00	866.811	883.587	16.776	2%	0%
c_E_Health material	30.493,14	45.739,72	889.837	877.336	12.501	1%	1%
Split_E_trach	0,80	1,00	891.312	883.587	7.725	1%	0%
Survival_limit_E_trach	12,80	19,20	886.256	878.976	7.280	0%	1%
rate_milestone_loss_Ns							
n_C	0,72	1,00	888.370	881.603	6.767	1%	0%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Código do Parâmetro	Valor inferior	Valor superior	RCEI – com o valor inferior	RCEI – com o valor superior	Intervalo	% Alteração no RCEI utilizando valor inferior	% Alteração no RCEI utilizando valor superior
Prop_C_Disc_C_Nsn	0,02	0,04	886.772	880.856	5.916	0%	0%
Prop_D_Disc_D_Nsn	0,02	0,04	885.837	881.471	4.365	0%	0%
Survival_limit_E_NRA_o nly	12,80	19,20	883.587	880.390	3.197	0%	0%
c_E_Hospitalizations	6.762,40	10.143,60	884.973	882.201	2.772	0%	0%
rate_milestone_loss_Ns n_D	0,72	1,00	885.014	882.686	2.328	0%	0%
u_D_State	0,15	0,23	884.547	882.629	1.918	0%	0%
c_C_Hospitalizations	2.674,40	4.011,60	882.659	884.514	1.855	0%	0%
c_C_Drugs	1.108,80	1.663,20	883.202	883.971	769	0%	0%

Ona: onasemnogeno abeparvoveque; nsn: nusinersena

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

A Figura 32 e a Tabela 65 apresentam o impacto da RCEI da análise de sensibilidade univariada para onasemnogeno abeparvoveque versus risdiplam. Todos os parâmetros foram variados em +/- 20% ou por seus limites superiores e inferiores.

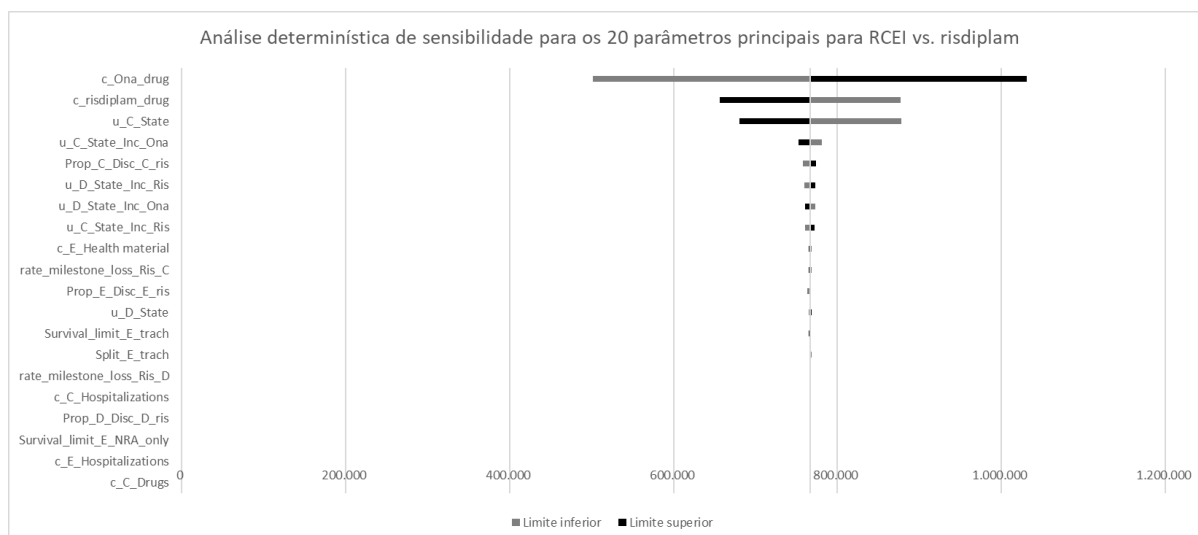


Figura 32. Diagrama de tornado do impacto da análise de sensibilidade univariada no ICER (onasemnogeno abeparvoveque vs. risdiplam)*

*Apenas os 20 parâmetros de maior impacto no ICER foram apresentados.
RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 65. Impacto da análise de sensibilidade univariada no ICER (onasemnogeno abeparvoveque vs. risdiplam). 20 parâmetros de maior impacto no ICER foram apresentados.

Parâmetro	Valor inferior	Valor superior	RCEI – com o valor inferior	RCEI – com o valor superior	Intervalo	% Alteração no RCEI utilizando valor inferior	% Alteração no RCEI utilizando valor superior
c_Ona_drug	4.578.170,23	6.867.255,35	502.015	1.031.084	529.069	35%	35%
c_risdiplam_drug	17.096,00	25.644,00	876.781	656.318	220.463	14%	14%
u_C_State	0,48	0,72	878.048	680.177	197.870	15%	11%
u_C_State_Inc_Ona	0,04	0,06	780.654	752.945	27.710	2%	2%
Prop_C_Disc_C_ris	0,02	0,04	757.680	774.084	16.404	1%	1%
u_D_State_Inc_Ris	0,08	0,12	759.883	773.334	13.451	1%	1%
u_D_State_Inc_Ona	0,08	0,12	772.875	760.326	12.549	1%	1%
u_C_State_Inc_Ris	0,04	0,06	761.026	772.154	11.128	1%	1%
c_E_Health material	30.493,14	45.739,72	768.332	764.766	3.566	0%	0%
rate_milestone_loss_ Ris_C	0,72	1,00	769.024	765.481	3.544	0%	0%
Prop_E_Disc_E_ris	0,80	1,00	763.046	766.549	3.503	0%	0%
u_D_State	0,15	0,23	764.827	768.279	3.452	0%	0%
Survival_limit_E_trac h	12,80	19,20	767.389	765.099	2.290	0%	0%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Parâmetro	Valor inferior	Valor superior	RCEI – com o valor inferior	RCEI – com o valor superior	Intervalo	% Alteração no RCEI utilizando valor inferior	% Alteração no RCEI utilizando valor superior
Split_E_trach	0,80	1,00	768.617	766.549	2.067	0%	0%
rate_milestone_loss_ Ris_D	0,72	1,00	767.672	765.733	1.939	0%	0%
c_C_Hospitalizations	2.674,40	4.011,60	765.842	767.257	1.415	0%	0%
Prop_D_Disc_D_ris	0,02	0,04	765.850	767.229	1.379	0%	0%
Survival_limit_E_NR A_only	12,80	19,20	766.549	765.544	1.006	0%	0%
c_E_Hospitalizations	6.762,40	10.143,60	766.945	766.154	791	0%	0%
c_C_Drugs	1.108,80	1.663,20	766.256	766.843	587	0%	0%

Ona: onasemnogeno abeparvoveque; nsn: nusinersena; ris:risdiplam

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Resultados de análises de cenários exploratórios

A Tabela 66 apresenta outras análises de sensibilidade. Os resultados mostram o impacto da mudança de premissas nas taxas de desconto, valores de utilidade, fontes alternativas de história natural da doença e cenários exploratórios.

Tabela 66. Análises de cenários exploratórios de onasemnogeno abeparvoveque versus nusinersena e versus risdiplam.

Cenários	RCEI (R\$/QALY) - Onasemnogeno abeparvoveque vs nusinersena	RCEI (R\$/QALY) Onasemnogeno abeparvoveque vs risdiplam
Caso base	883.587	766.549
Taxa de desconto		
Custos efeitos em 0%	26.268	85.263
Custos em 0%, efeitos em 5%	918.223	278.207
Custos em 5%, efeitos em 0%	14.384	234.926
Custos e efeitos em 1,5%	218.926	230.876
Valores de utilidade		
Valores do estudo CHERISH (Thompson <i>et al.</i> , 2017)	1.367.241	794.328
Valores do estudo Lloyd et al, (2017)	2.320.439	1.891.372
Uso do estudo brasileiro de Santos et al. (2021) nos estados A e B	889.212	785.948
Fonte alternativa de história natural da doença		
Uso do estudo de Finkel <i>et al.</i> (2017)	889.209	753.584

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Uso do estudo de Sanctis <i>et al.</i> (2016)	891.660	757.515
Fonte de dados clínicos de onasemnogeno abeparvoveque		
MAIC Start 5s + STRIVE-US	790.461	-
ITC Start 30s + STRIVE-US e STRIVE-EU	765.444	894.012
ITC Start 30s + STRIVE-US	646.836	-
ITC Start 5s + STRIVE-US	578.725	691.743
Cenário exploratórios de eficácia		
Sobrevida melhorada para pacientes tratados com terapia gênica que se sentam: expectativa de vida normal para pacientes que se sentam (somente onasemnogeno abeparvoveque)	572.579	560.807
Sobrevida melhorada para pacientes que se sentam: tempo de vida normal para pacientes que se sentam	556.431	534.292
Um paciente adicional que se senta no estudo STRIVE-US depois de 18 meses (transição ocorre em ciclo que se encerra com 36 meses) - Análise ITC	618.506	660.121
Um paciente adicional que anda no estudo STRIVE-US depois de 18 meses (transição ocorre em ciclo que se encerra com 36 meses) - Análise ITC	619.977	661.530
Um paciente adicional que se senta e outro que anda no estudo STRIVE-US depois de 18 meses (transição ocorre em ciclo que se encerra com 36 meses) - Análise ITC	589.561	632.536

Quatro pacientes adicionais que se sentam e outros quatro que andam no estudo STRIVE-US depois de 18 meses (transição ocorre em ciclo que se encerra com 36 meses) - Análise ITC	456.278	501.698
Escores de desutilidade de cuidadores são aplicados ao longo da vida do paciente nos estados E, D e C (Tilford et al., 2005)	864.826	772.960

6.14 Conclusão

Por meio desta avaliação econômica foi possível verificar que o onasemnogeno abeparvoveque é mais efetivo quando comparado a nusinersena (QALY incremental 2,92) e também quando comparado a risdiplam (QALY incremental 4,33), apresentando uma razão de custo efetividade incremental de R\$ 883.587 e R\$ 766.549 quando comparado ao nusinersena e ao risdiplam, respectivamente.

7 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

7.1 Objetivo

Estimar o impacto orçamentário da incorporação do onasemnogeno abeparvoveque no tratamento de pacientes com AME no SUS.

7.2 Perspectiva e horizonte temporal

Adotou-se a perspectiva do Sistema Único de Saúde e um horizonte temporal de cinco anos.

7.3 População alvo

Os pacientes considerados na análise de impacto orçamentário são os pacientes com AME, conforme indicação proposta.

7.4 Estrutura do modelo

Um modelo de impacto orçamentário foi construído como um módulo dentro do modelo da análise de custo-efetividade. Todos os dados de custo para a análise foram extraídos do modelo de custo-efetividade, incluindo custos com aquisição de medicamento, custos de administração e custos relacionados aos estados de saúde e taxas de descontinuação, porém taxas de desconto não foram aplicadas ao modelo de impacto orçamentário. O modelo calculou o custo total do tratamento para pacientes tratados entre os Anos 1 e 5.

O modelo de impacto orçamentário compara dois cenários:

- i) Cenário sem onasemnogeno abeparvoveque: somente nusinersena e risdiplam como opções de tratamento para AME;
- ii) Cenário com onasemnogeno abeparvoveque: com onasemnogeno abeparvoveque como mais uma alternativa de tratamento (além de nusinersena e risdiplam).

7.5 Pacientes elegíveis

7.5.1 População em manutenção

Em análise no Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (Brasil, 2021d), foram identificados 110 pacientes em tratamento com nusinersena (código SIGTAP: 0604790015) com até 2 anos de idade e que receberam o tratamento entre julho e dezembro de 2021. Estes pacientes foram considerados como a população de pacientes em manutenção. Assumiu-se que no Ano 1 da análise, 66/110 pacientes (60%) irão se manter em tratamento com nusinersena e 40% irão migrar para outra terapia, de acordo com racional apresentado na seção 7.6.

7.5.2. População de pacientes novos

A seguinte abordagem foi adotada para estimar a população incidente de AME no Brasil: a AME tem uma incidência anual de aproximadamente 10 casos para 100.000 nascidos vivos [Verhaart et al, 2017], taxa de incidência que foi aplicada aos dados de nascidos vivos para a população brasileira. Para o ano de 2023 (considerado o primeiro ano da incorporação), o IBGE estima 2.871.011 nascidos vivos, o que resultaria em 287 pacientes brasileiros com AME [Brasil, 2018].

De acordo com Feldkötter e colaboradores (2002), pacientes com mutações bialélicas no gene SMN1 com 1 ou 2 cópias do gene SMN2 possuem uma probabilidade de 99,9% de desenvolver AME tipo 1 ou 2; e pacientes com mutações bialélicas no gene SMN1 com 3 cópias do gene SMN2 possuem uma probabilidade de 90% de desenvolver AME tipo 1 ou 2 e apenas 10% de probabilidade de desenvolvem AME tipo 3. Sendo assim, considerou-se que os pacientes com AME tipo 1 e 2 já representam a totalidade dos pacientes na indicação proposta (mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 [Feldkötter et al., 2002]).

Considerando que a AME tipo 1 e tipo 2 correspondem a 87% de todos os casos de AME (Verhaart et al., 2017; Brasil, 2022a), estimou-se 249 pacientes (na indicação proposta) no ano de 2023. O mesmo racional de número de pacientes novos foi realizado para os demais anos. Também foi aplicado como premissa uma taxa de diagnóstico de 50% no Ano 1 da análise com um incremento anual de 5% para os demais anos. A Tabela 67 apresenta o número de pacientes novos elegíveis ao tratamento com terapias modificadoras da doença.

Tabela 67. Estimativa de pacientes novos para AME

	Ano 1 (2023)	Ano 2 (2024)	Ano 3 (2025)	Ano 4 (2026)	Ano 5 (2027)
População brasileira*	216.187.587	217.555.231	218.931.527	220.316.530	221.545.234
Projeção de recém nascidos – taxa (por mil)†	13,27	13,06	12,85	12,65	12,45
Número de recém nascidos projetados	2.871.011	2.843.515	2.815.222	2.786.603	2.757.920
Número de pacientes com genótipo de AME (10 casos/100.000) ‡	287	284	281	279	276
Número de pacientes na indicação proposta (87%)§	249	247	244	242	239
Pacientes diagnosticados (Ano 1/Ano 2/Ano 3/Ano 4/Ano 5: 50%/55%/60%/65%/70%)	125	136	146	157	167
Pacientes novos elegíveis a terapias	125	136	146	157	167

modificadoras da
doença

*Utilizou-se dados do IBGE para a população brasileira para o ano de 2022 e um crescimento de 0,60% para os demais anos da análise, com base na estimativa de crescimento da população brasileira entre 2022 e 2026, de acordo com a Projeção da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 (Brasil, 2018).

†O presente modelo de impacto orçamentário estima o número de recém-nascidos através da aplicação da taxa de recém-nascidos. O dado foi obtido pela razão do número de recém-nascidos pela população total para cada ano de acordo com a publicação do IBGE: Projeção da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 (Brasil, 2018).

§Usou-se como proxy AME tipo 1 e 2 tipo 2. Fonte: (Verhaart *et al.*, 2017; Brasil, 2022a).

7.5.3 População Total

A Tabela 68 apresenta o resumo do número total de pacientes (pacientes em manutenção e pacientes novos) a cada ano da análise.

Tabela 68. Total de pacientes estimados (pacientes novos e pacientes em manutenção).

	Ano 1 (2023)	Ano 2 (2024)	Ano 3 (2025)	Ano 4 (2026)	Ano 5 (2027)
Pacientes novos	125	136	146	157	167
Pacientes em manutenção	110				
Total	235	136	146	157	167

7.6 Distribuição dos pacientes entre as terapias

A partir de dados internos da Novartis Biocências S.A., o *market share* de onasemnogeno abeparvoveque variou de 10 a 30% nos 12 primeiros meses de comercialização da terapia nos países europeus, Canadá e Estados Unidos. Desta forma, definiu-se um limite superior de 30% de *market share* para onasemnogeno abeparvoveque no primeiro ano da análise para o caso base (cenário com onasemnogeno abeparvoveque), o que equivale a cerca de 70/235 pacientes estimados com onasemnogeno abeparvoveque no Ano 1 (cenário com onasemnogeno abeparvoveque).

Destes 70 pacientes em tratamento com onasemnogeno abeparvoveque, aplicou-se uma proporção de 32% (42% de 58/76) de pacientes que já haviam sido tratados com nusinersena por conta de perda ou estagnação de conquista de marcos motores do estudo de Weiß *et al.* (2021). Estimando assim, um total de 22 pacientes que migram de manutenção de nusinersena para onasemnogeno abeparvoveque no Ano 1 da análise. O mesmo racional de migração de pacientes em manutenção de nusinersena para onasemnogeno abeparvoveque, foi atribuído para a migração de nusinersena para risdiplam (n=22). Em cenário sem onasemnogeno abeparvoveque, considerou-se que todos os 44 pacientes migrariam para risdiplam.

As Tabelas 69 e 70 apresentam o número de pacientes em manutenção por cenário avaliado. Assumiu-se que os pacientes se mantêm no mesmo braço de tratamento até o final da análise. Os pacientes podem descontinuar o tratamento de acordo com o racional apresentado na seção 6.10.5.

Tabela 69. Estimativa de número total de pacientes em manutenção por terapia modificadora da doença no ano 1 no cenário com onasemnogeno abeparvoveque.

Número de pacientes	Ano 1)	
	n	%
Onasemnogeno abeparvoveque	22	20%
Nusinersena	66	60%
Risdiplam	22	20%
Total*	110	

* Em análise no Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (Brasil, 2021d), foram identificados 110 pacientes em tratamento com nusinersena (código SIGTAP: 0604790015) com até 2 anos de idade e que receberam o tratamento entre julho e dezembro de 2021.

Tabela 70. Estimativa de número total de pacientes em manutenção por terapia modificadora da doença no ano 1, cenário sem onasemnogeno abeparvoveque.

Número de pacientes	Ano 1)	
	n	%
Onasemnogeno abeparvoveque	0	0%
Nusinersena	66	60%
Risdiplam	44	40%
Total*	110	

* Em análise no Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (Brasil, 2021d), foram identificados 110 pacientes em tratamento com nusinersena (código SIGTAP: 0604790015) com até 2 anos de idade e que receberam o tratamento entre julho e dezembro de 2021.

As Tabelas 71 e 72 apresentam a distribuição dos pacientes novos entre os tratamentos nos dois cenários. Para o primeiro cenário (sem onasemnogeno abeparvoveque), adotou-se como premissa uma distribuição igual entre os tratamentos incorporados no SUS: nusinersena e risdiplam. Considerou-se que o percentual de distribuição permanece constante nos cinco anos da análise (Tabela 68). No cenário com onasemnogeno abeparvoveque, adotou-se, uma curva de adoção da tecnologia proposta com o seguinte padrão: 35% (Ano 1), 45% (Ano 2), 55% (Ano 3), 60% (Ano 4) e 65% (Ano 5), conforme apresentado na Tabela 69.

No cenário com onasemnogeno abeparvoveque no Ano 1, o market share de 35% de onasemnogeno abeparvoveque sobre a população de pacientes novos foi definido de modo que o seu market share total, considerando pacientes novos e pacientes manutenção, representasse um valor correspondente a cerca de 30%, em concordância com o valor de market share máximo de onasemnogeno abeparvoveque observado após 12 meses de comercialização em países europeus, Estados Unidos e Canadá.

Tabela 71. Distribuição dos pacientes novos entre as terapias modificadoras da doença incorporadas no SUS (nusinersena e risdiplam). Cenário sem onasemnogeno abeparvoveque.

Terapias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Onasemnogeno abeparvoveque	0%	0%	0%	0%	0%
Nusinersena	50%	50%	50%	50%	50%
Risdiplam	50%	50%	50%	50%	50%

Tabela 72. Distribuição dos pacientes novos entre as terapias modificadoras da doença no cenário com onasemnogeno abeparvoveque.

Tratamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Onasemnogeno abeparvoveque	35,0%	45,0%	55,0%	60,0%	65,0%
Nusinersena	32,5%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5%
Risdiplam	32,5%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5%

Utilizando as informações e as taxas descritas anteriormente, calculou-se o número anual de pacientes novos em cada tratamento por cenário avaliado (Tabelas 73 e 74). Assumiu-se que os pacientes se mantêm no mesmo braço de tratamento até o final da análise. Os pacientes podem descontinuar o tratamento de acordo com o racional apresentado na seção 6.10.5.

Tabela 73. Estimativa de número total de pacientes novos por terapia modificadora da doença no cenário sem onasemnogeno abeparvoveque.

Número de pacientes	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Onasemnogeno abeparvoveque	0	0	0	0	0
Nusinersena	63	68	73	79	84
Risdiplam	63	68	73	79	84
Total*	125	136	146	157	167

* Por motivo de arredondamento a somatória da coluna pode não equivaler ao total apresentado

Tabela 74. Estimativa de número total de pacientes novos por terapia modificadora da doença no cenário com onasemnogeno abeparvoveque

Número de pacientes	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Onasemnogeno abeparvoveque	44	61	80	94	109
Nusinersena	41	37	33	31	29
Risdiplam	41	37	33	31	29
Total*	125	136	146	157	167

* Por motivo de arredondamento a somatória da coluna pode não equivaler ao total apresentado

As Tabelas 75, 76 e 77 resumem o número de pacientes em manutenção e novos para, respectivamente, onasemnogeno abeparvoveque, nusinersena e risdiplam no cenário com onasemnogeno abeparvoveque.

Tabela 75. Número de pacientes estimados com onasemnogeno abeparvoveque. Cenário com onasemnogeno abeparvoveque.

Descrição	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de pacientes novos com AME	125	136	146	157	167
Market share onasemnogeno abeparvoveque	35%	45%	55%	60%	65%
Pacientes novos c/ onasemnogeno abeparvoveque	41	61	80	94	109
Pacientes que estavam em uso de nusinersena no SUS)	110	-	-	-	-
Market share onasemnogeno abeparvoveque	20%				
Pacientes que migram p/ onasemnogeno abeparvoveque	22	-	-	-	-
Total de Pacientes com onasemnogeno abeparvoveque	66	61	80	94	109
Market share geral	28,0%	45%	55%	60%	65%

Tabela 76. Número de pacientes estimados com nusinersena. Cenário com onasemnogeno abeparvoveque.

Descrição	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de pacientes novos com AME	125	136	146	157	167
Market share nusinersena	32,5%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5
Pacientes novos c/ nusinersena	41	37	33	31	29
Pacientes que estavam em uso de nusinersena no SUS)	110	-	-	-	-
Market share nusinersena	60%				
Pacientes que continuam com c/ nusinersena	66	-	-	-	-

Total de Pacientes entrantes com nusinersena	107	37	33	31	29
Market share geral	45,4%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5%

Tabela 77. Número de pacientes estimados com risdiplam. Cenário com onasemnogeno abeparvoveque.

Descrição	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de pacientes novos com AME	125	136	146	157	167
Market share risdiplam	32,5%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5
Pacientes novos c/ risdiplam	41	37	33	31	29
Pacientes que estavam em uso de nusinersena no SUS	110	-	-	-	-
Market share risdiplam	20%				
Pacientes que migram para risdiplam	22	-	-	-	-

Total de Pacientes entrantes com risdiplam	63	37	33	31	29
Market share geral	26,6%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5%

As Tabelas 78 e 79 resumem o número de pacientes em manutenção e novos para nusinersena e risdiplam no cenário sem onasemnogeno abeparvoveque.

Tabela 78. Número de pacientes estimados com nusinersena. Cenário sem onasemnogeno abeparvoveque.

Descrição	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de pacientes novos com AME	125	136	146	157	167
Market share nusinersena	50%	50%	50%	50%	50%
Pacientes novos c/ nusinersena	63	68	73	79	84
Pacientes que estavam em uso de nusinersena no SUS)	110	-	-	-	-
Market share nusinersena	60%				
Pacientes que continuam com c/ nusinersena	66	-	-	-	-

Total de Pacientes entrantes com nusinersena	129	68	73	79	84
Market share geral	55%	50%	50%	50%	50%

Tabela 79. Número de pacientes estimados com risdiplam. Cenário sem onasemnogeno abeparvoveque.

Descrição	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de pacientes novos com AME	125	136	146	157	167
Market share risdiplam	50%	50%	50%	50%	50%
Pacientes novos c/ risdiplam	63	68	73	79	84
Pacientes que estavam em uso de nusinersena no SUS	110	-	-	-	-
Market share risdiplam	40%				
Pacientes que migram para risdiplam	44	-	-	-	-
Total de Pacientes entrantes com risdiplam	107	68	73	79	84
Market share geral	45%	50%	50%	50%	50%

7.7 Análises de sensibilidade

As incertezas sobre os resultados foram testadas através de sensibilidade univariada e análises de cenários. Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros do modelo foram sistematicamente e independentemente variados em um intervalo plausível determinado por +/- 20%. Os parâmetros do modelo incluídos na análise determinística univariada (e seus valores superiores e inferiores) são apresentados na Tabela 80.

Tabela 80. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade univariada.

Parâmetros	Código do parâmetro no modelo	Valor médio	Limite inferior (Univariada)	Limite superior (Univariada)	Referência para incerteza
Custos com materiais e medicamentos - Estado E	c_E_drugs	357,00	285,60	428,40	+/- 20%
Custo com exames – Estado E	c_E_Medical tests	41,00	32,80	49,20	+/- 20%
Custo ambulatorial - Estado E	c_E_Medical visits	1.719,00	1.375,20	2.062,80	+/- 20%
Custo com internação - Estado E	c_E_hospitalizations	8.453,00	6.762,40	10.143,60	+/- 20%
Custo com ventilação - Estado E	C_E_Health Material	38.116,43	30.493,14	45.739,72	+/- 20%
Custos com materiais e medicamentos - Estado D	c_D_drugs	357,00	285,60	428,40	+/- 20%
Custo com exames- Estado D	c_D_Medical tests	41,00	32,80	49,20	+/- 20%
Custo ambulatorial - Estado D	c_D_Medical visits	1.719,00	1.375,20	2.062,80	+/- 20%
Custo com internação - Estado D	c_D_hospitalizations	8.453,00	6.762,40	10.143,60	+/- 20%
Custos com materiais e medicamentos - Estado C	c_C_drugs	1.386,00	1.108,80	1.663,20	+/- 20%
Custo com exames - Estado C	c_C_Medical tests	66,00	52,80	79,20	+/- 20%
Custo ambulatorial - Estado C	c_C_Medical visits	1.297,00	1.037,60	1.556,40	+/- 20%
Custo com internação - Estado C	c_C_hospitalizations	3.343,00	2.674,40	4.011,60	+/- 20%
Custo com exames - Estado B	c_B_Medical tests	1.386,00	3,20	4,80	+/- 20%
Custo ambulatorial - Estado B	c_B_Medical visits	66,00	745,60	1.118,40	+/- 20%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Custo com internação - Estado B	c_B_hospitalizations	1.297,00	440,00	660,00	+/- 20%
Custo com exames - Estado A	c_A_Medical tests	4,00	3,20	4,80	+/- 20%
Custo ambulatorial - Estado A	c_A_Medical visits	932,00	745,60	1.118,40	+/- 20%
Custo com internação - Estado A	c_A_hospitalizations	550,00	440,00	660,00	+/- 20%
Custo de aquisição nusinersena	C_Nsn_per_dose	160.000,00	128.000,00	192.000,00	+/- 20%
Probabilidade de descontinuação nusinersena - Estado C	Prop_C_Disc_C_Nsn	3,00%	2,40%	3,60%	+/- 20%
Probabilidade de descontinuação nusinersena - Estado D	Prop_D_Disc_D_Nsn	3,00%	2,40%	3,60%	+/- 20%
Probabilidade de descontinuação nusinersena - Estado E	Prop_E_Disc_E_Nsn	100,00%	80,00%	100,00%	+/- 20%
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram nusinersena - Estado A	rate_milestone_loss_Nsn_A	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram nusinersena - Estado B	rate_milestone_loss_Nsn_B	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram nusinersena - Estado C	rate_milestone_loss_Nsn_C	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram nusinersena - Estado D	rate_milestone_loss_Nsn_D	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%
Custo de aquisição de risdiplam	c_risdiplam_drug	21.370,00	17.096,00	25.644,00	+/- 20%
Probabilidade de descontinuação risdiplam - Estado C	Prop_C_Disc_C_ris	3,00%	2,40%	3,60%	+/- 20%
Probabilidade de descontinuação risdiplam - Estado D	Prop_D_Disc_D_ris	3,00%	2,40%	3,60%	+/- 20%
Probabilidade de descontinuação risdiplam - Estado E	Prop_E_Disc_E_ris	100,00%	80,00%	100,00%	+/- 20%
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram risdiplam - Estado A	rate_milestone_loss_Ris_A	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram risdiplam - Estado B	rate_milestone_loss_Ris_B	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram risdiplam - Estado C	rate_milestone_loss_Ris_C	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%
Taxa de perda de marco motor para pacientes que descontinuaram risdiplam - Estado D	rate_milestone_loss_Ris_D	90,00%	72,00%	100,00%	+/- 20%
Custo de aquisição de onasemnogeno abeparvoveque	C_Ona_drug	5.722.712,79	4.578.170,2320	6.867.255,3480	+/- 20%

*Matriz de variância-covariância disponível no modelo de custo-efetividade.

As análises de cenários foram realizadas por meio da variação de premissas relacionadas ao número de pacientes em manutenção com nusinersena no Ano 1 da análise e da premissa de difusão do número de pacientes novos para onasemnogeno abeparvoveque durante os cinco anos da análise de impacto orçamentário, conforme apresentado na Tabela 81.

Tabela 81. Análise de cenários exploratórios de impacto orçamentário.

Cenários exploratórios	Base	Mín	Máx
Pacientes em manutenção – Taxa de migração (switch) de nusinersena para outras terapias no Ano 1	40%	20%	60%
Pacientes em manutenção – 100% dos pacientes que migram de nusinersena para outra terapia vão para onasemnogeno abeparvoveque	50%	-	100%
Pacientes novos – % difusão de Zolgensma em pacientes novos (Ano 1 / Ano 2/ Ano 3/ Ano 4 / Ano 5)	35% 45% 55% 60% 65%	20% 30% 40% 45% 50%	50% 60% 70% 75% 80%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

7.8 Resultados

7.8.1 Resultados do caso base

No cenário em que o onasemnogeno abeparvoveque não está disponível, assumiu-se que 50% dos pacientes com AME recebem nusinersena e os outros 50% recebem risdiplam. Os custos totais da AME ao longo de um período de 5 anos, assumindo que o nusinersena e risdiplam são os únicos tratamentos incorporados no SUS, são apresentados na Tabela 82.

Tabela 82. Estimativa de custos do cenário sem onasemnogeno abeparvoveque

Descrição	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Nusinersena - custos de aquisição do medicamento	83.553.540	95.347.858	110.780.406	130.495.149	150.624.134
Nusinersena - custos de Administração	161.744	184.576	214.450	252.614	291.580
Risdiplam – custos de aquisição do medicamento	20.450.778	36.064.467	58.964.977	73.027.990	86.795.755
Custos médicos com AME	2.775.620	5.376.216	7.648.075	10.062.321	12.610.621
Custo total	106.941.682	136.973.116	177.607.908	213.838.073	250.322.089

No cenário com onasemnogeno abeparvoveque (cenário em que o medicamento se torna disponível como uma opção de tratamento), assumiu-se que há um aumento gradual no uso de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes novos, conforme apresentado anteriormente na Tabela 71. Os custos totais com pacientes tratados com AME ao longo de um período de 5 anos no cenário com onasemnogeno abeparvoveque é apresentado na Tabela 83.

Tabela 83. Estimativa de custos do cenário com onasemnogeno abeparvoveque

Descrição	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Onasemnogeno abeparvoveque - custos de aquisição do medicamento	375.467.795	349.843.740	460.792.834	540.109.633	622.316.402
Onasemnogeno abeparvoveque - custos de Administração	23.074	21.499	28.317	33.192	38.243
Nusinersena - custos de aquisição do medicamento	63.867.014	62.238.164	62.099.211	66.680.745	70.363.322
Nusinersena - custos de Administração	123.635	120.481	120.212	129.081	136.210
Risdiplam – custos de aquisição do medicamento	12.110.922	20.801.829	32.279.680	37.242.691	40.616.871
Custos médicos com AME	2.745.092	5.055.867	6.889.806	8.749.878	10.659.485
Custo total	454.337.532	438.081.580	562.210.060	652.945.221	744.130.534

O impacto orçamentário da incorporação de onasemnogeno abeparvoveque como uma opção de tratamento além do nusinersena e risdiplam foi de 347 milhões no Ano 1 a 493 milhões no Ano 5, conforme apresentado na Tabela 84.

Tabela 84. Impacto orçamentário do cenário com onasemnogeno abeparvoveque em comparação a cenário sem onasemnogeno abeparvoveque

Impacto Orçamentário	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Cenário com Onasemnogeno abeparvoveque	454.337.532	438.081.580	562.210.060	652.945.221	744.130.534
Cenário sem Onasemnogeno abeparvoveque	106.941.682	136.973.116	177.607.908	213.838.073	250.322.089
Incremental	347.395.850	301.108.463	384.602.152	439.107.148	493.808.445

7.8.2 Resultados da análise de sensibilidade

Resultados de análise de sensibilidade determinística univariada

A Figura 33 e a Tabela 85 apresentam o impacto dos parâmetros avaliados no impacto orçamentário acumulado em 5 anos. Todas os parâmetros foram variados em +/- 20%.

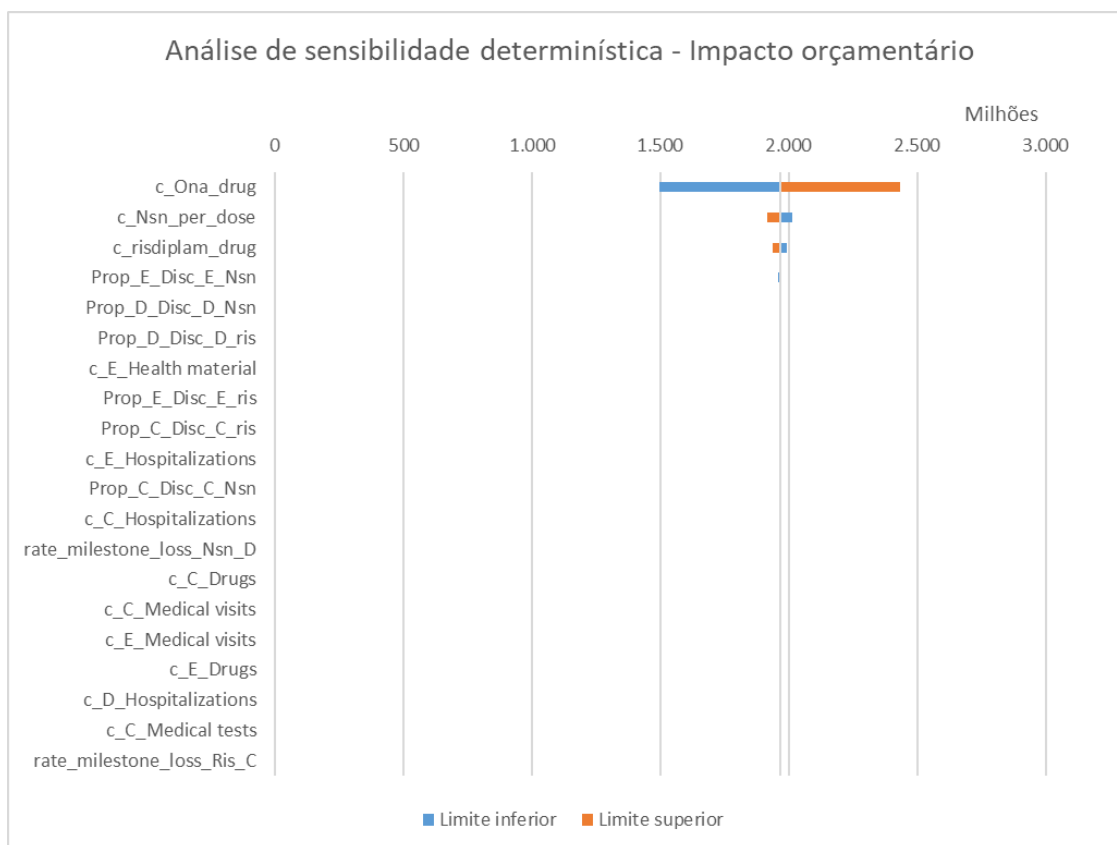


Figura 33. Diagrama de tornado do impacto da análise de sensibilidade univariada no impacto orçamentário acumulado em 5 anos. Cenário com onasemnogeno abeparvoveque vs. cenário sem onasemnogeno abeparvoveque.

*Apenas os 20 parâmetros de maior impacto foram apresentados.

Tabela 85. Impacto da análise de sensibilidade univariada no impacto orçamentário acumulado em 5 anos (cenário com onasemnogeno vs. cenário sem onasemnogeno abeparvoveque). 20 parâmetros de maior impacto foram apresentados.

Código do Parâmetro	Valor inferior	Valor superior	Impacto (R\$)– com o valor inferior	Impacto (R\$)– com o valor superior	Intervalo	% Alteração no RCEI utilizando valor inferior	% Alteração no RCEI utilizando valor superior
c_Ona_drug	4.578.170	6.867.255	1.496.315.977	2.435.728.138	939.412.162	23,9%	23,9%
c_Nsn_per_dose	128.000	192.000	2.015.132.583	1.916.911.532	98.221.052	2,5%	2,5%
c_risdiplam_drug	17.096	25.644	1.992.472.452	1.939.571.663	52.900.790	1,3%	1,3%
Prop_E_Disc_E_Nsn	1	1	1.959.395.020	1.966.022.058	6.627.038	0,3%	0,0%
Prop_D_Disc_D_Nsn	0	0	1.964.395.187	1.967.640.654	3.245.466	0,1%	0,1%
Prop_D_Disc_D_ris	0	0	1.964.728.313	1.967.306.379	2.578.065	0,1%	0,1%
c_E_Health material	30.493	45.740	1.966.882.254	1.965.161.861	1.720.393	0,0%	0,0%
Prop_E_Disc_E_ris	1	1	1.964.779.123	1.966.022.058	1.242.935	0,1%	0,0%
Prop_C_Disc_C_ris	0	0	1.965.719.920	1.966.322.138	602.217	0,0%	0,0%
c_E_Hospitalizations	6.762	10.144	1.966.212.821	1.965.831.294	381.528	0,0%	0,0%
Prop_C_Disc_C_Nsn	0	0	1.965.904.107	1.966.139.457	235.351	0,0%	0,0%
c_C_Hospitalizations	2.674	4.012	1.965.904.931	1.966.139.185	234.254	0,0%	0,0%
rate_milestone_loss_Nsn							
_D	1	1	1.966.082.484	1.965.969.328	113.156	0,0%	0,0%
c_C_Drugs	1.109	1.663	1.965.973.497	1.966.070.618	97.121	0,0%	0,0%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Código do Parâmetro	Valor inferior	Valor superior	Impacto (R\$)– com o valor inferior	Impacto (R\$)– com o valor superior	Intervalo	% Alteração no RCEI utilizando valor inferior	% Alteração no RCEI utilizando valor superior
c_C_Medical visits	1.038	1.556	1.965.976.615	1.966.067.500	90.885	0,0%	0,0%
c_E_Medical visits	1.375	2.063	1.966.060.851	1.965.983.264	77.587	0,0%	0,0%
c_E_Drugs	286	428	1.966.030.114	1.966.014.001	16.113	0,0%	0,0%
c_D_Hospitalizations	6.762	10.144	1.966.016.004	1.966.028.111	12.107	0,0%	0,0%
c_C_Medical tests	53	79	1.966.019.745	1.966.024.370	4.625	0,0%	0,0%
rate_milestone_loss_Ris_ C	1	1	1.966.024.255	1.966.019.893	4.362	0,0%	0,0%

Ona: onasemnogeno abeparvoveque; nsn: nusinersena; ris: risdiplam

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

Resultados de análises de cenários exploratórios

A Tabela 86 apresenta os cenários exploratórios avaliados que mostram o impacto da mudança de premissas de manutenção de nusinersena no Ano 1 da análise e da difusão do número de pacientes novos para onasemnogeno abeparvoveque.

Tabela 86. Análises de cenários exploratórios de impacto orçamentário.

Cenário	Resultados	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Caso base	Impacto incremental (R\$)	347.395.850	301.108.463	384.602.152	439.107.148	493.808.445
	Número de pacientes com onasemnogeno abeparvoveque	66	61	80	94	109
Pacientes em manutenção - Taxa de migração (switch) de nusinersena para outras terapias no Ano 1 Cenário de baixa migração	Impacto incremental (R\$)	287.056.386	303.558.929	387.710.804	441.489.218	495.756.756
	Número de pacientes com onasemnogeno abeparvoveque	55	61	80	94	109
Pacientes em manutenção - Taxa de migração (switch) de nusinersena para outras terapias no Ano 1 Cenário de alta migração	Impacto incremental (R\$)	408.440.859	298.758.927	381.401.797	436.725.523	491.912.021

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

	Número de pacientes com onasemnogeno abeparvoveque	77	61	80	94	109
Pacientes em manutenção – 100% dos pacientes que migram de nusinersena para outra terapia vão para onasemnogeno abeparvoveque	Impacto incremental (R\$)	468.768.784	296.239.951	378.171.444	434.157.420	489.703.032
	Número de pacientes com onasemnogeno abeparvoveque	88	61	80	94	109
Pacientes novos – % difusão de Zolgensma (Ano 1 a Ano 5) Cenário de baixa migração	Impacto incremental (R\$)	250.394.396	200.171.425	280.684.379	331.602.006	383.308.504
	Número de pacientes com onasemnogeno abeparvoveque	47	41	58	71	84
Pacientes novos - % difusão de Zolgensma (Ano 1 a Ano 5) Cenário de alta migração	Impacto incremental (R\$)	444.420.810	402.045.502	488.519.925	546.612.289	604.308.386

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis Biociências S.A.

	Número de pacientes com onasemnogeno abeparvoveque	85	82	102	118	134
--	---	----	----	-----	-----	-----

7.9 Conclusão

Por meio desta análise de impacto orçamentário verificou-se que para a incorporação de onasemnogeno abeparvoveque no Sistema Único de Saúde (SUS) serão necessários recursos financeiros incrementais variando de R\$ 347.395.850, no primeiro ano de incorporação, a R\$ 493.808.445 no quinto ano. As análises de sensibilidade confirmaram o resultado do caso base.

8 PARCELAMENTO DO PAGAMENTO

Na análise de impacto orçamentário estimou-se que a incorporação de onasemnogeno abeparvoveque necessitaria de um investimento adicional do SUS de aproximadamente R\$ 347 milhões, no primeiro ano de incorporação.

A Novartis reconhece que a sustentabilidade do sistema de saúde é tão relevante quanto oferecer ao mercado soluções de tratamentos que sejam eficazes e seguras. Portanto, para viabilizar a incorporação de onasemnogeno abeparvoveque oferta-se a possibilidade de parcelamento do pagamento do valor do tratamento por paciente da seguinte forma: 50% na infusão (1ª parcela), 30% após 12 meses da infusão (2ª parcela) e 20% após 24 meses da infusão (3ª parcela).

9 PROPOSTA DE COMPARTILHAMENTO DE RISCO

Como extensão do parcelamento, propõe-se um compartilhamento de risco com o seguinte desenho:

- parcelamento de pagamento conforme mencionado no item 8 deste documento
- 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

Importante salientar que essa proposta de compartilhamento de risco deve ser entendida como uma etapa inicial de implementação do primeiro real acordo de compartilhamento de riscos no SUS. A Novartis entende que se trata de uma proposta crível, justa e adequada ao estágio atual de desenvolvimento do sistema e que ambas as partes deverão aprender ao longo do processo, o que poderá permitir aprimoramentos e novos acordos em torno de outros indicadores e desfechos em momento mais oportuno e adequado ao sistema.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI H. G., IBRAHIM K., ELSAID M. F., MOHAMED R. B., ABEIDAH M. I. A., AL RAWWAS A. O., ... BEN-OMARAN T. (2021). Gene therapy for spinal muscular atrophy: the Qatari experience. *Gene Ther.* 28(10-11):676-680. doi: 10.1038/s41434-021-00273-7.

AL-ZAIDY S., PICKARD, A. S., KOTHA, K., ALFANO, N. L., LOWES, L., PAUL, G., ... SHELL, R. (2019a). Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol.* 54(2):179-185. doi:10.1002/ppul.24203.

AL-ZAIDY, S. A., KOLB, S. J., LOWES, L., ALFANO, L. N., SHELL, R., CHURCH, K. R., ... MENDELL, J. R. (2019b). AVXS-101 (Onasemnogene Apeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis.* 6(3):307-317. doi:10.3233/JND-190403.

ANDERTON R.S. & MASTAGLIA F.L. (2015). Advances and challenges in developing a therapy for spinal muscular atrophy. *Expert Rev Neurother.* 15(8):895-908. doi: 10.1586/14737175.2015.1059757.

ARA, R. & BRAZIER, J. E. (2010). Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.

ARNOLD, W. D., KASSAR, D. & KISSEL, J. T. (2015). Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve.* 51(2):157-67. doi: 10.1002/mus.24497.

BABOUR J., ARAUJO A. P. Q. C., ZANOTELI E., FRANÇA M.C., RITTER A. M. V., CASARIN F., ...CARLOS N.S. (2021). Healthcare resource utilization of spinal muscular atrophy in the Brazilian Unified Health System: a retrospective database study. *J Bras Econ Saúde.* 13(2):94-107. doi: 10.21115/JBES.v13.n2.p94-107

BACH, J. R., VEGA, J., MAJORS, J & FRIEDMAN, A. (2003). Spinal muscular atrophy type 1 quality of life. *Am J Phys Med Rehabil.* 82(2):137-142. doi:10.1097/01.PHM.0000046622.57204.05.

BARANELLO G., DARRAS B. T., DAY J. W., DECONINCK N., KLEIN A., MASSON R., ...SERVAIS L. (2021). FIREFISH Working Group. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 11;384(10):915-923. doi: 10.1056/NEJMoa2009965. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626251.

BARANELLO, G., BLOESPFLUG-TANGUY, O., DARRAS, B., DAY, J., DECONINCK, N., KLEIN, A., ... SERVAIS, L. (2020). FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). 25th International Annual Congress of the World Muscle Society, 28th September–2nd October 2020. doi: 10.1016/j.nmd.2020.08.258.

BARANELLO, G., SERVAIS, L., DAY, J., DECONINCK, N., MERCURI, E., KLEIN, A., ... SEABROOK, T. (2018). Firefish part 1: Early clinical results following a significant increase of SMN protein in SMA type 1 babies treated with RG7916. *Annals of Neurology*, 84(Supplement 22):S388-S389.doi: 10.1002/ana.25305.

BELTER, L., JARECKI, J., REYNA, S. P., CRUZ, R., JONES, C. C., SCHROTH M.,... PARADIS, A. D. (2021). The cure SMA Membership Surveys: Highlights of key demographic and clinical characteristics of individuals with spinal muscular atrophy. *J Neuromuscul Dis.* 8(1):109-123. doi: 10.3233/JND-200563.

BIOGEN. Spinraza prescribing information. Available at: https://www.spinraza.com/content/dam/commercial/specialty/spinraza/caregiver/en_us/pdf/spinraza-prescribing-information.pdf . Acessado em 01/04/2022.

BISCHOF M., LORENZI M., LEE J., DRUYTS E., BALIJEPALLI C., DABBOUS O. (2021). Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Curr Med Res Opin.* 37(10):1719-1730. doi: 0.1080/03007995.2021.1947216.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. (2014). Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf. Acessado em: 04/04/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. (2016). Triagem Neonatal Biológica. Manual Técnico. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf. Acessado em: 01/04/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. (2019a). Secretaria de Ciência, tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Portaria SCTIE/MS nº 24, de 24 de abril de 2019.

BRASIL. Ministério da Previdência. (2019b). Tábuas de Mortalidade IBGE 2019 Extrapoladas - MPS. Available at: https://www.gov.br/trabalho-e-previdencia/pt-br/assuntos/previdencia-no-servico-publico/atuaria/arquivos/2020/tabuas_de_mortalidade_ibge_2019_extrapoladas-mps.xls. Accessed: 28/03/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. (2021a). Secretaria de Ciência, tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Portaria SCTIE/MS nº 26, de 01 de junho de 2021.

CONFIDENCIAL

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. (2021b). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf. Acessado em: 02/06/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Departamento de Logística (2021c). Termo de contrato Nusinersena: CONTRATO Nº 48/2021. Processo nº 25000.111060/2020-30. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2021/ct-48-2021-nusinersena-2-4mg-ml-25000-111060-2020-30-16-03-2021-biogen.pdf>. Acessado em: 28/03/2021.

BRASIL Ministério da Saúde. (2022a). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal. Portaria Conjunta nº03, de 18 de janeiro de 2022. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20220201_PORTAL_Portaria_Conjunta_3_PCDT_AME_5q_Tipos_Iell.pd. Acessado em 01/04/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. (2022b). Secretaria de Ciência, tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Portaria SCTIE/MS nº 19, de 11 de março de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde (2022c). Secretaria de Ciência, tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11 de março de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. (2022d). Sistema de informações ambulatoriais do SUS – SIA/SUS. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/producao-ambulatorial-sia-sus/>. Acessado em: 13/04/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (n.d.). Bulário eletrônico. Consultas. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acessado em: 22/09/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da tabela de procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acessado em: 01/04/2022.

CADTH (Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health. (2021). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). Onasemnogene abeparvovec (ZOLGENSMA - Novartis Pharmaceuticals Canada Inc). Indication: Spinal Muscular Atrophy. CADTH, 2021. Disponível em: <https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SG0649%20Zolgensma%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20March%2026%2C%202021%20for%20posting.pdf>. Acessado em 12/04/2022.

CARTWRIGHT M.S., UPADHYA S. (2021). Selecting disease-modifying medications in 5q spinal muscular atrophy. Muscle Nerve.64(4):404-412. doi: 10.1002/mus.27358.

CASTRO, D., FARRAR, M. A., FINKEL, R. S., TULINIUS, M., KROSSCHELL, K. J., SAITO, K., ... REYNA, S. P. (2018). Longer-term Assessment of the Safety and Efficacy of Nusinersen for the Treatment of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): An Interim Analysis of the SHINE Study. Poster presented at the American Academy of Neurology, April 21–27, 2018. Los Angeles, California, USA.

CASTRO, D., FINKEL, R. S., FARRAR, M. A., TULINIUS, M., KROSSCHELL, K.J., SAITO, K., et al. (2020). Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results from Longer-term Treatment from the Open-label SHINE Extension Study. Neurology,.94(15 Supplement):1640.

CHABANON, A., SEFERIAN, A. M., DARON, A., PÉREON, Y., CANCES, C., VUILLEROT, C., ... SERVAIS, L. (2018). Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. PloS One. 13(7):e0201004. doi:10.1371/journal.pone.0201004.

CHAND, H. D., ZAIDMAN, C., ARYA, K., MILLNER, R., FARRAR, ... M. A. (2021b). Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. J Pediatr. 231:265–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.054>.

CHAND D., MOHR F., MC MILIAN H., TUKOV F. F., MONTGOMERY K., KLEYN A., ...KULLAK-UBLICK G. (2021a). Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. J Hepatol. 74(3):560-566.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. (2022). Relatório de Recomendação nº 709: Ridisplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I. Brasília, DF. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_709_ridisplam_AMEtipol.pdf. Acessado em: 28/03/2022.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. (2018). Relatório de Recomendação nº 346: Ventilação mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica. Brasília, DF. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Ventilacao_Invasiva_Domiciliar.pdf. Acessado em: 28/03/2022.

- CURE SMA. (2019). Replacement or correction of the SMN1 gene. Disponível em: <http://www.curesma.org/research/our-strategy/drug-discovery/therapeutic-approaches>. Acessado em: 01/04/2022.
- D'SILVA A. M., HOLLAND S., KARIYAWASAM D., HERBERT K., BARCLAY P., CAIRNS A., ...FARRAR M. A. (2022). Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy. *Ann Clin. Transl Neurol.* 9(3):339-350. Doi: 10.1002/acn51519.
- DABBOUS, O., MARU, B., JANSEN, J. P., LORENZI, M., CLOUTIER, M., ... SPROULE, D. M. (2019). Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Adv Ther.* 36(5):1164-1176. doi:10.1007/s12325-019-00923-8.
- DARRAS B. T., MASSON R., MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA M., ROSE K., XIONG H., ZANOTELI E., ...SERVAIS L. (2021). FIREFISH Part 2: 24-month Efficacy and Safety of Risdiplam in Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (4126). *Neurology.* 96(15) 4126.
- DAY, J. W., FINKEL, R. S., CHIRIBOGA, C. A., CONNOLLY, A. M., CRAWFORD, T. O., ... DARRAS, B. T., (2021). Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 20(4):284-93. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00001-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00001-6)
- DE SANCTIS, R., CORATTI, G., PASTERNAK, A., MONTES, J., PANE, M., MAZZONE, E. S. ... MERCURI, E. (2016). Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord NMD.* 26(11):754-759. doi:10.1016/j.nmd.2016.10.002
- DE SANCTIS, R., PANE, M., CORATTI, G., PALERMO, C., LEONE, D., PERA, M. C., ... MERCURI, E. (2018). Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord NMD.* 28(1):24-28. doi:10.1016/j.nmd.2017.09.015.
- EDWARDS, S. J., KARNER, C., JHITA, T., KEW, K., MARCENIUK, G. (2020). Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy type 1: A Highly Specialised Technology Appraisal. *BMJ Technology Assessment Group.* Disponível em: <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2037079>. Acessado em: 06/04/2022.
- EMC.Electronic Medicines Compendium. Spinraza Summary of Product Characteristics. July 2019. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2715/smpc>.
- ETGES, B. S. A. P., ZANOTTO B. S., SACCILOTTO, I. C., FERRARI R.S., STAUB, A. L. P., SAUTE J. A. M., ... POLANCZYK C.A. (2021). Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil. *JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.* 13(2):145-59. doi: 10.21115/JBES.v13.n2.p145-59.
- FELDKÖTTER, M., SCHWARZER, V., WIRTH, R., WIENKER, T. F. & WIRTH B. (2002). Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 70(2):358-368. DOI:10.1086/338627.
- FINKEL R. S., MCDERMOTT M. P., KAUFMANN P., DARRAS, B. T., CHUNG, W. K., SPROULE, D. M. ... DE VIVO, D. C. (2014). Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 83(9):810-817. doi:10.1212/WNL.0000000000000741.
- FINKEL, R. S., SEJERSEN, T., MERCURI, E & ENMC SMA Workshop Study Group. (2017a). 218th ENMC International Workshop: Revisiting the consensus on standards of care in SMA Naarden, The Netherlands, 19-21 February 2016. *Neuromuscul Disord NMD.* 27(6):596-605. doi:10.1016/j.nmd.2017.02.014.
- FINKEL, R. S., MERCURI, E., DARRAS B. T., CONNOLLY, A. M., KUNTZ, N. L., KIRSCHNER, J., ... DE VIVO, D. C. (2017b). Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 377(18):1723-1732. doi:10.1056/NEJMoa1702752
- FINKEL, R. S., MERCURI, E., MEYER, O. H., SIMONDS, A. K., SCHROTH, M. K., GRAHAM, R. J., ... SEJERSEN, T. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord NMD.* 2018;28(3):197-207. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.004.
- FINKEL R., CASTRO D., FARRAR M, (2019). Interim report on the safety and efficacy of longer-term treatment with nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): updated results from the SHINE study. *Neurology.* 92(15 Suppl):S25.004.
- FINKEL R. S., DAY J. W., DE VIVO D. C, KIRSCHNER J., MERCURI E., MUNTONI F., ...SERVAIS L. (2020). RESTORE: A Prospective Multinational Registry of Patients with Genetically Confirmed Spinal Muscular Atrophy - Rationale and Study Design. *J Neuromuscul Dis.* 7(2):145-152. doi: 10.3233/JND-190451.

- FRIESE, J., GEITMANN, S., HOLZWARTH, D., MÜLLER, N., SASSEN, R. ... BAUR, U. (2021). Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Apeparvovec -A Single Centre Experience. *J Neuromuscul Dis.* 8(2):209–216. <http://dx.doi.org/10.3233/JND-200593>.
- GLANZMAN, A. M., MAZZONE, E., MAIN, M., PELLICIONI, M., WOOD, J., ... FINKEL, R. S. (2010). The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord NMD.* 20(3):155-161. doi:10.1016/j.nmd.2009.11.014.
- GLANZMAN, A. M., MCDERMOTT, M. P., MONTES, J. et al. (2011). Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther Off Publ Sect Pediatr Am Phys Ther Assoc.* 23(4):322-326. doi:10.1097/PEP.0b013e3182351f04
- GREGORETTI, C., OTTONELLO, G., TESTA M. B. C., MASTELLA, C., RAVA, L., BIGNAMINI, E. & VELJKOVIC, R. C. (2013). Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics.* 131(5):e1509-1514. doi:10.1542/peds.2012-2278.
- HIGGS, E. J., MCCLAREN, B. J., SAHHAR, M. A., RYAN, M. M & FORBES R. (2016). "A short time but a lovely little short time": Bereaved parents' experiences of having a child with spinal muscular atrophy type 1. *J Paediatr Child Health.* 52(1):40-46. doi:10.1111/jpc.12993.
- HIGH, K. A. & RONCAROLO, M. G. (2019). Gene Therapy. *N Engl J Med.* 2019;381(5):455-464. doi:10.1056/NEJMr1706910.
- INAME. Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. Avaliação CHOP INTEND. Tradução livre da Escala Chop Intend disponibilizada pelo INAME para a Comunidade AME no Brasil. Não é validada nem substitui a versão original, em inglês, disponível em <http://columbiasma.org/docs/cme-2010/CHOP-INTEND-for-SMAType-I-Manual-of-Procedures.pdf>. Disponível em <https://iname.org.br/wp-content/uploads/2020/09/UTF-8Avaliac%CC%A7a%CC%83o-Chop-Intend-Traduc%CC%A7a%CC%83o-Livre-2.pdf>. Acessado em 01/04/2022.
- IANNACCONE, S. T., HYNAN, L. S., MORTON, A., BUCHANAN, R., LIMBERS, C. A. & VARNI, J. W. (2009). The PedsQL in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord NMD.* 19(12):805-812. doi:10.1016/j.nmd.2009.09.009.
- ICER (US Institute for Clinical and Economic Review). (2019). Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. April 3, 2019. (Updated May 24, 2019). Disponível em: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_110220.pdf. Acessado em: 06/04/2022.
- INAME. Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. (2021). A relevância da triagem neonatal na atrofia muscular espinhal (AME). Disponível em: <https://iname.org.br/biogen-policy-paper-sobre-triagem-neonatal/>. Acessado em: 01/04/2022.
- KAUFMANN, P., FOUST, K., LOUKES, J & MENDELL, J. (2020). Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy. (SMA): from bench to bedside. 105:A9. 10.1136/archdischild-2020-rcpch.2.
- KICHULA E.A., PROUD C.M., FARRAR M.A., KWON J.M., SAITO K., DESGUERRE I, MCMILLAN H.J. (2021). Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.*64(4):413-427. doi: 10.1002/mus.27363.
- KIRSCHNER J., DARRAS B., FARRAR M, (2019). Interim report on the safety and efficacy of longer-term treatment with nusinersen in lateronset spinal muscular atrophy (SMA): results from the SHINE study. *Neuromuscul Disord.* 29:S184.
- KLOTZ J., TESI R. C, DUNAWAY Y. S, DUONG T., BUU M., SAMPSON J., DAY J. W. (2021). Advances in the Therapy of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr.* 236:13-20.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.033.
- KLUG, C., SCHREIBER-KATZ, O., THIELE, S., SCHORLING, E., ZOWE, J., REILICH, P., WALTER, M. C. & NAGELS, K. H. (2016). Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 11(1):58. doi:10.1186/s13023-016-0424-0.
- KOLB S. J. & KISSEL, J. T. (2011). Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol.* 68(8):979-984. doi:10.1001/archneurol.2011.74.
- KOLB S. J. & KISSEL, J. T. (2015). Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 33(4):831-846. doi:10.1016/j.ncl.2015.07.004.
- KOLB, S. J., COFFEY, C. S., YANKEY, J. W., KROSSCHELL, K., ARNOLD, W. D., ... KISSEL, J. T. (2017). Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 82(6):883-891. doi:10.1002/ana.25101.
- LEE, C. S., BISHOP, E. S., ZHANG, R., YU, X., FARINA, E. M., YAN, S., ... HE, T-C. (2017). Adenovirus-Mediated Gene Delivery: Potential Applications for Gene and Cell-Based Therapies in the New Era of Personalized Medicine. *Genes Dis.* 4(2):43-63. doi:10.1016/j.gendis.2017.04.001.

LEFEBVRE S., BURGLIN L., REBOULLET S., CLERMONT O., BURLET P., VIOLLET L.,... ZEVIANI M. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995 Jan 13;80(1):155-65. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.

LLOYD A.J.G.K., THOMPSON, R., VAIDYA, S., TEYNOR, M. (2017). Estimation of the health-related quality of life benefits of treatment for spinal muscular atrophy (SMA). ISPOR 20th Annual European Congress, Glasgow, Scotland

LÓPEZ-BASTIDA, J., PEÑA-LONGBARDO, L. M., ARANDA-RENEO, I., TIZZANO, E., SEFTON, M & OLIVA-MORENO, J. (2017). Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 12(1):141. doi:10.1186/s13023-017-0695-0.

LOWES L. P., ALFANO L. N., ARNOLD, W. D., SHELL, R., PRIOR, T. W., MCCOLLY, M., ... MENDELL, J. (2019). Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatr Neurol*. 98:39-45. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005.

LUU K.T., NORRIS D. A., GUNAWAN R., HENRY S., GEARY R., WANG Y. (2017). Population Pharmacokinetics of Nusinersen in the Cerebral Spinal Fluid and Plasma of Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Following Intrathecal Administrations. *J Clin Pharmacol*. 57(8):1031-41. doi: 10.1002/jcph.884.

MADASCHI, V., MECCA, T. P., MACEDO, E. C. & PAULA, C. S. (2016). Bayley-III Scales of Infant and Toddler Development: Transcultural Adaptation and Psychometric Properties. *Paidéia (Ribeirão Preto)* 2016, vol.26, n.64 [cited 2020-01-13], pp.189-197. doi:10.1590/1982-43272664201606.

MATESANZ S. E., BATTISTA, V., FLICKINGER, J., JONES, J. N & KICHULA, E. A. (2021). Clinical Experience With Gene Therapy in Older Patients With Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr Neurol*. 2021;118:1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.01.012>.

MCGRATTAN K. E., SHELL R. D., HURST-DAVIS R., YOUNG S. D., O'BRIEN E., WALLACH S.,... DARRAS B. T. (2022). Bulbar Function in Infants and Children with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Following Onasemnogene Apeparvovec. Presented at the 2022 Muscular Dystrophy Association Virtual Clinical & Scientific Congress, March 13-16, 2022.

MENDELL J. R., AL-ZAIDY S, SHELL R, ARNOLD, W. D., RODINO-KLAPAC L. R., PRIOR, T. W., ... KASPAR, B. K. (2017). Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 377(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1706198.

MENDELL J. R., AL-ZAIDY S. A., LEHMAN K. J., MC COLLY M., LOWES L. P., AFANO L. N., ... SHELL R. (2021). Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 1;78(7):834-841.

MERCURI, E., FINKEL, R. S., MUNTONI, F., WIRTH, B., MONTES, J., MAIN, M., ... SEJERSEN, T. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord NMD*. 2018;28(2):103-115. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005.

MERCURI, E., MUNTONI, F., BARANELLO, G., MASSON, R., BOESPFLUG-TANGUY O.,... LAVROV A. (2021). STRIVE-EU study group. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 20(10):832-841. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9.

MERKEL, S. F., ANDREWS, A. M., LUTTON, E. M., MU, D., HUDRY, E., HYMAN, B. T., MAGUIRE, C. A. & RAMIREZ, S. H. (2017). Trafficking of adeno-associated virus vectors across a model of the blood-brain barrier; a comparative study of transcytosis and transduction using primary human brain endothelial cells. *J Neurochem*;140(2):216-230. doi:10.1111/jnc.13861.

MONNETTE, A., CHEN, R., HONG, D., BAZZANO, A., DIXON, S., ARNOLD, W. D. & SHI, L. (2021). Treatment preference among patients with spinal muscular atrophy (SMA): a discrete choice experiment. *Orphanet J Rare Dis*. 16(1):36. doi: 10.1186/s13023-020-01667-3.

NASO, M. F., TOMKOWICZ, B., PERRY, W. L., STROHL, W. R. (2017). Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 31(4):317-334. doi:10.1007/s40259-017-0234-5.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. (2018) Single Technology Appraisal. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069], Appraisal Consultation Document Committee Papers. Published: 14 August 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-6842813869>. Acessado em: 06/04/2022.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [GID-TA10281]. 3rd appraisal committee meeting public gallery slides. 6 March 2019.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Final evaluation document. Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy. Disponível em:

<https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/resources/onasemnogene-abeparvovec-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-50216260528069>. Acessado em: 01/04/2022.

OMS. Organização Mundial da Saúde. (2006). WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl.*;450:86-95. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x.

OMS. Organização Mundial da Saúde. (2007). WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica*, 95(S450): 76-85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.

PASSINI M.A. & CHENG S.H. (2011). Prospects for the gene therapy of spinal muscular atrophy. *Trends Mol Med*. 17(5):259-65. doi: 10.1016/j.molmed.2011.01.002.

POIRIER A., WEETALL M., HEINING K., BUCHELI F., SCHOENLEIN K., ALSENZ J.,... MUELLER L. (2018). Risdiplam distributes and increases protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(6):e00447. doi: 10.1002/prp2.447.

PRIOR, T. W., LEACH, M. E., & FINANGER, E. (2016). Spinal muscular atrophy. Last updated: December 22, 2016. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.

PRIOR, T. W., NAGAN, N., SUGARMAN, E. A., BATISH, S. D & BRAASTAD, C. (2011). Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 13(7):686-694. doi:10.1097/GIM.0b013e318220d523.

QIAN, Y., MCGRAW, S., HENNE, J., JARECKI, J., HOBBY, K & YEH, W-S. (2015). Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC Neurol*. 15:217. doi:10.1186/s12883-015-0473-3.

RIBERO V. A., DAIGL M., MARTI Y., GORNI K., EVANS R., SCOTT D. A, HAWKINS N. (2022). How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect comparison. *J Comp. Eff. Res*. 11(5):347-370. Doi: 10.2217/ce-2021-0216.

SANTOS, M., MONTEIRO, A. L., SANTOS, B. (2021). EQ-5D Brazilian population norms. *Health and Quality of Life Outcomes*, 19(1):162. doi: 10.1186/s12955-021-01671-6.

SCHARDT, C., ADAMS, M. B., OWENS, T., KEITZ, S., & FONTELO, P. (2007). Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC medical informatics and decision making*, 7:16. doi: 10.1186/1472-6947-7-16.

SCHORLING D.C., PECHMANN A., KIRSCHNER J. (2020). Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 7:1113. Doi: 10.3233/JND-190424.

SCHÜNEMANN, H., GUYATT, G. & OXMAN, A.(2013). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Disponível em: https://www.rama.mahidol.ac.th/ceb/sites/default/files/public/pdf/journal_club/2017/GRADE%20handbook.pdf.

SERVAIS L., DAY, J. W., VIVO D.C., MERCURI E., MUNTONI F., TIZZANO E., ...FINKEL R.S. (2022b). The RESTORE Registry: Real World Assessments of Interventions and Long Term Outcomes in patients with Spinal Muscular Atrophy. Poster presented at 2022 Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Congress, March 13-16, 2022, Nashville, TN, USA.

SERVAIS L., VIVO D.C., KIRSCHNER J., MERCURI E., MUNTONI F., TIZZANO E., ... FINKEL R.S. (2022a). Effectiveness and Safety of Onasemnogene Abeparvovec in Older Patients with Spinal Muscular Atrophy: Real-World Outcomes from RESTORE Registry. Poster presented at 2022 Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Congress, March 13-16, 2022, Nashville, TN, USA.

SERVAIS, L., BARANELLO, G., MASSON, R., MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA, N., ROSE, K., VLODAVETS, D., ... DARRAS, B. (2020a). FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). 6th Congress of the European Academy of Neurology, 23th May- 25th May.

SERVAIS, L., BLOESPFLUG-TANGUY, O., DARRAS, B., DAY, J., DECONINCK, N., KLEIN, A., ... BARANELLO, G. (2020b). FIREFISH Parts 1 and 2: 12-month pooled safety and efficacy outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). 25th International Annual Congress of the World Muscle Society, 28th September–2nd October. doi 10.1016/j.nmd.2020.08.270.

SERVAIS, L., BARANELLO, G., DECONINCK, N., MERCURI, E., KLEIN, A.DARRAS, B., ... KHWAJA, O. (2019). FIREFISH Part 1:1-year motor function results in infants with Type 1 spinal muscular atrophy(SMA). *No To Hattatsu*, 51(Supplement 1):S225. doi: 10.1125/ojiscn.51.S1.

SMC. Scottish Medicines Consortium. (2021). Onasemnogene abeparvovec (brand name: Zolgensma®). SMC2311.Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5813/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-final-feb-2021-amended-010321docx-for-website.pdf>. Acessado em 12/04/2022.

- STEVENS, D., CLABORN, M. K., GILDON, B. L., KESSLER, T. L & WALKER, C. (2020). Onasemnogene Apeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother* 2020;54(10):1001–9. <http://dx.doi.org/10.1177/1060028020914274>.
- STRAUSS, K. A., MUNTONI, F., FARRAR, M., SAITO, K., MENDELL, J., ... MACEK, T. (2021). Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPR1NT Study Update in Children with Two Copies of SMN2. Presented at the 2021 Muscular Dystrophy Association Virtual Clinical & Scientific Conference, March 15–18, 2021.
- STRAUSS, K. A., MUNTONI, F., FARRAR, M., SAITO, K., MENDELL, J., ... MACEK, T. (2022). Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): Final Results of SPR1NT Study for Children with Three Copies of SMN2. Presented at the 2022 Muscular Dystrophy Association Virtual Clinical & Scientific Conference, March 13–16, 2022.
- SWOBODA, K. J., PRIOR, T. W., SCOTT, C. B., MCNAUGHT, T. P., WRIDE, M. C., REYNA, S. P. & BROMBERG, M. B. (2005). Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol*. 57(5):704-712. doi:10.1002/ana.20473.
- THOMPSON, R., VAIDYA, S. & TEYNOR, M. (2017). The Utility of Different Approachs to Developing Health Utilities Data in Childhood Rare Diseases – A Case Study in Spinal Muscular Atrophy (SMA) - Value in Health,. 20(9):PA725-A726). doi:<https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.1962>.
- TILFORD, J.M, GROSSE, S.D, ROBBINS, J.M, PYNE, J.M, CLEVES, M.A, HOBBS, C.A. (2005). Health state preference scores of children with spina bifida and their caregivers. *Qual Life Res*;14(4):1087-98. doi: 10.1007/s11136-004-3305-2. PMID: 16041904.
- TIZZANO, E. F. & FINKEL, R. S. (2017). Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscular Disorders* 27:883–889. *Journal of Neuromuscular Diseases*, vol. 7, no. 1, pp. 1-13. doi: 10.1016/j.nmd.2017.05.011.
- VERHAART, I. E. C., ROBERTSON, A., WILSON, I. J., AARTSMA-RUS, A., CAMERON, S., JONES, C. C., COOK, S. F. & LOCHMULLER, H. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J. Rare Dis.* 12, 124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8.
- WALDROP, M. A., KARINGADA, C., STOREY, M. A., POWERS, B., IAMMARINO, M. A, ... MILLER, N. F (2020). Gene therapy for spinal muscular atrophy: Safety and early outcomes. *Pediatrics*. 146(3). <http://dx.doi.org/10.1542/PEDS.2020-0729>.
- WANG, C. H., FINKEL, R. S., BERTINI, E. S., SCHROTH, M., SIMONDS, A., WONG, B., ... TRELA, A. (2007). Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 22(8):1027-1049. doi:10.1177/0883073807305788.
- WEIB C., ZIEGLER A., BECKER L. L., JOHANNSEN J., BRENNENSTUHL H., SCHREIBER G, ... KAINDL A. M. (2022). Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 6(1):17-27.doi: 10.1016/S2352-4642(21)00287-X
- WELLS, G., SHEA, B., O'CONNEL, D., ROBERTSON, J., PETERSON., WELCH, V., LOSOS, M. & TUGWELL, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.evidencebasedpublichealth.de/download/Newcastle_Ottawa_Scale_Pope_Bruce.pdf.
- ZERRES, K., RUDNIK-SCHÖNEBORN, S., FORREST, E., LUSAKOWSKA, A., BORKOWSKA, J & HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I. (1997). A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 146(1):67-72. doi: 10.1016/s0022-510x(96)

