

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Agosto / 2022

Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME)

Brasília - DF

2022



Conitec

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br



MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação

de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. ...	17
Tabela 2. Perfil de evidências sobre o tratamento com onasemnogeno abeparvovec em pacientes com até 2 anos de idade diagnosticados com atrofia muscular espinhal do tipo I ou com até 3 cópias do gene SMN2 a partir do sistema GRADE. Elaboração própria.	35
Tabela 3 - Custos envolvidos no tratamento da com onasemnogeno abeparvoveque.....	43
Tabela 4 - Resultado de custos e efetividades para a comparação com o Nusinersena.....	45
Tabela 5 - Resultado de custos e efetividades para a comparação com o Risdiplan	46
Tabela 6 - Resultados da análise de sensibilidade com horizontes temporais	46
Tabela 7 - Estimativa de Pacientes novos para AME.....	51
Tabela 8 - Pacientes novos e pacientes em manutenção estimados.....	51
Tabela 9 - Estimativa de número total de pacientes em manutenção por terapia modificadora da doença no ano 1 no cenário com onasemnogeno abeparvoveque.	52
Tabela 10 - Distribuição dos pacientes novos entre as terapias modificadoras da doença no cenário com onasemnogeno abeparvoveque.	52
Tabela 11 - Número de pacientes estimados com onasemnogeno abeparvoveque.	53
Tabela 12 - Número de pacientes estimados com nusinersena.....	53
Tabela 13 - Número de pacientes estimados com risdiplan.	54
Tabela 14 - Análise de cenários exploratórios de impacto orçamentário.....	54
Tabela 15 - Estimativa de custos do cenário sem onasemnogeno abeparvoveque	55
Tabela 16 - Estimativa de custos do cenário com onasemnogeno abeparvoveque	55
Tabela 17 - Impacto orçamentário do cenário com onasemnogeno abeparvoveque em comparação a cenário sem onasemnogeno abeparvoveque	56
Tabela 18 - Análises de cenários exploratórios de impacto orçamentário.	56

QUADROS

Quadro 1. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q.	12
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	15
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	16
Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	19
Quadro 5. Resumo da avaliação do risco de viés do estudo incluído na análise de acordo com desfecho pelos critérios ROBINS-I.....	27
Quadro 6 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	38

Quadro 7 - Custo de tratamento com o Nusinersena	43
Quadro 8 - Custo de tratamento com posologia adequada para os pacientes usando Nusinersena.....	44
Quadro 9 - Padrão antropométrico e custo mensal e por ciclo dos pacientes usando risdiplan	44
Quadro 10 - Custos dos estados de saúde do modelo	45

FIGURAS

Figura 1. Representação do mecanismo associado à deficiência da proteína SMN em indivíduos com atrofia muscular espinhal (AME). Fonte: Adaptado de Bowerman, 2017 (8).....	11
Figura 2. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Brasil, 2020(12).....	13
Figura 3. Sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) entre indivíduos com AME tipo I e II cópias de SMN2 em tratamento com onasemnogeno abeparvovec (Study 101) e sem tratamento (PNCr) durante o período de seguimento no estudo START.....	29
Figura 4. Curvas de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) das terapias disponíveis no tratamento de AME tipo I. Fonte: Elaboração própria	30
Figura 5 - Esquema do modelo de Markov.....	41
Figura 6 - Diagrama de Tornado vs. Nusinersena.....	47
Figura 7 - Diagrama de Tornado vs. Risdiplan	47
Figura 8 - Gráfico de dispersão vs. Nusinersena.....	48
Figura 9 - Gráfico de dispersão vs. Risdiplan	48
Figura 10 - Curva de aceitabilidade vs. Nusinersena.....	49
Figura 11 - Curva de aceitabilidade vs. Risdiplan	49



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	11
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	11
	4.2 Tratamento recomendado	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	16
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	17
	6.2 Caracterização da evidência clínica	20
	6.2.1 Estudos clínicos.....	20
	6.2.2 Estudos de comparação indireta	23
	6.2.3 Estudos observacionais.....	24
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	27
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	31
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)	33
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	37
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	38
	7.1 Avaliação econômica	38
	7.2 Impacto orçamentário	50
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	58
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	58
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
12.	REFERÊNCIAS	65
13.	APÊNDICE.....	70



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 23 de maio de 2022 pela Novartis Biociências S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

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

Demandante: Novartis Biociências S.A.

Introdução: A atrofia muscular espinhal (AME) é uma desordem genética caracterizada pela degeneração de neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, o que resulta em fraqueza muscular progressiva e atrofia. Em sua forma mais comum, a AME é decorrente de mutações nas cópias do gene SMN1 localizado no cromossomo 5 (forma 5q). O gene SMN1 produz 100% da proteína de sobrevivência do neurônio motor (do inglês, survival motor neuron – SMN). Na ocasião de produções menores da proteína SMN regular, observa-se a degeneração e morte dos neurônios motores, o que resulta em atrofia muscular progressiva e afeta a expectativa e qualidade de vida dos indivíduos acometidos. O número de cópias de um gene semelhante ao SMN1, chamado SMN2, é o principal determinante da gravidade da doença. Isso, porque, apesar de não compensar completamente a ausência da expressão de SMN1, o gene SMN2 consegue produzir parte da proteína SMN funcional. Assim, indivíduos nascidos com 3 ou menos cópias de SMN2, com deleção ou mutação bialélica em SMN1, muito provavelmente desenvolvem o fenótipo grave da doença, com limitações significativas da função motora. De acordo com a idade de início, habilidades motoras alcançadas e tempo de vida, os pacientes com AME são classificados em tipo I (nunca sentam), II (nunca caminham sem ajuda) ou III (alcançam habilidades de marcha independente). Na AME tipo I, que corresponde a aproximadamente 60% dos casos de AME 5q, sua manifestação clínica é comum antes dos seis meses de idade e a maioria das crianças acometidas apresentam 2 cópias de SMN2, com as demais apresentando 1 ou até 3 cópias apenas. É a forma mais grave da doença, raramente ultrapassando os primeiros anos de vida se a ventilação invasiva não for implementada. Em relação ao tipo II e III, seu início é tardio na infância, sendo que o tipo II apresenta pior função motora com comprometimento importante e progressivo, onde os pacientes com melhor desenvolvimento conseguem ficar em pé quando apoiados, mas não adquirem a habilidade de andar independentemente. Aproximadamente 90% dos pacientes do tipo II apresentam três cópias de SMN2, seguidos de 2 e 4 cópias respectivamente. Finalmente, a AME tipo III, também conhecida como forma juvenil, pode ser subclassificada em tipos 3a (início antes de 3 anos de idade e com algum prejuízo da função motora, conseguindo deambular com assistência até os 20 anos) e 3b (início após os 3 anos de idade e sem prejuízo da função motora, conseguindo deambular por toda sua vida). Na AME tipo III, aproximadamente 65% dos pacientes apresentam três cópias do gene SMN2 e os demais 4 cópias, com poucos pacientes apresentando apenas 2 cópias. O principal alvo das terapias direcionadas ao tratamento da AME é aumentar a presença da proteína SMN regular, seja por expressão exógena do SMN1 ou pela regulação positiva da produção por meio do gene SMN2 (cópia quase idêntica ao SMN1). Em sua versão vigente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal recomenda o uso do medicamento nusinersena, um oligonucleotídeo que atua permitindo a produção correta da proteína SMN pelo gene SMN2, no tratamento da AME tipo I e II. Adicionalmente, em março de 2022, houve a publicação da decisão do Ministério da Saúde de incorporar também o risdiplam para o tratamento da AME tipo I e II, um medicamento de administração oral que promove o aumento da síntese da proteína SMN funcional semelhante ao nusinersena. Em agosto de 2020, foi aprovado pela Anvisa o registro sanitário da terapia com onasemnogeno abeparvoveque. Trata-se de uma terapia gênica baseada em um vetor viral (o adenovírus geneticamente modificado AAV9), que, alcançando a medula espinhal e sendo incorporado pelo neurônio motor, promove a síntese da proteína SMN funcional pela inserção no núcleo celular de uma codificação transgênica correta da proteína.

Pergunta: O uso de onasemnogeno abeparvoveque é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) quando comparado às tecnologias já disponíveis no SUS??

Evidências clínicas: As evidências disponíveis de efetividade do onasemnogeno abeparvoveque no tratamento da AME são provenientes majoritariamente dos estudos clínicos START, STR1VE-US e STR1VE-EU. Tratam-se de estudos clínicos abertos, não randomizados, de braço único, incluindo crianças com idades de 6 meses de idade, diagnosticadas com AME Tipo I e presença de duas cópias do gene SMN2. Os estudos incluíram ao todo 67 crianças, definindo-se a dose terapêutica de $1,1 \times 10^{14}$ gv/Kg. Adicionalmente, destaca-se a disponibilidade de dados de até 5 anos de seguimento dos pacientes incluído no primeiro estudo clínico (START). Após 12 e 18 meses da infusão de uma dose única de onasemnogeno

abeparvoveque, 95,3% (IC95%: 71,8 a 100; n = 66) dos pacientes estavam livres de evento (morte ou ventilação permanente), estimativa sustentada em todos indivíduos incluídos no acompanhamento de longo prazo do estudo START, conferindo uma sobrevida livre de eventos em 5 anos de 100% (IC95%: 74,1 a 100,0; n = 10/10). Para fins de comparação com os tratamentos disponíveis, no desfecho de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação mecânica) em aproximadamente 12 meses, observaram-se valores de: 90,5% (IC95%: 71,9 a 98,4; n = 19/21) em pacientes tratados com risdiplam (1); 61,3% (IC95%: 50,2 a 71,4; n = 49/80) em pacientes tratados com nusinersena(2); 31,7% (IC95%: 18,9 a 47,0; n = 13/41) em pacientes tratados com injeções *sham* e 26% (IC95%: 8 a 44; n = 6/23) em uma coorte histórica sem tratamento farmacológico específico. Em relação aos desfechos motores, 82,2% (IC95%: 60,5 a 100; n = 67). O tratamento teve como principais eventos adversos graves a hepatotoxicidade, trombocitopenia e a microangiopatia trombótica. Destes, destaca-se o relato de 1 evento fatal de microangiopatia trombótica e 2 eventos fatais de insuficiência hepática. Os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como baixa nos desfechos críticos e importantes de efetividade e segurança, sendo os principais motivos de rebaixamento do nível de certeza o fato de que os dados foram provenientes de ensaios clínicos não randomizados e sem grupo controle; da imprecisão, devido aos pequenos tamanhos amostrais; assim como o potencial de evidência indireta devido às estimativas de efeito serem provenientes majoritariamente de estudos com pacientes de até 6 meses de idade no início do tratamento, com AME tipo I e duas cópias do gene SMN2.

Avaliação econômica: Foram construídos dois modelos de Markov separados um para cada comparador, o que impossibilita a construção de uma fronteira de eficiência e torna improdutiva a interpretação dos resultados da avaliação econômica que não pode ser comparado a nenhum parâmetro que mostre que a tecnologia é custo-efetiva ou não. O ICER do Onasemnogeno abeparvoveque vs Nusinersena é de R\$883.586/QALY e vs. Risdiplam é de R\$766.549/QALY. Esse resultado é fortemente dependente do horizonte temporal que o demandante considerou ser *lifetime*, apesar do curto horizonte temporal do estudo. Aforam realizadas análises de sensibilidade para esse parâmetro onde o ICER se mostrou até quase 4 vezes maior.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário ao final de 5 anos somou R\$ 2.851.704.927,00 para atender uma média de 410 pacientes ao longo do período. A variação do impacto anual foi de R\$347 milhões no primeiro ano a R\$493 milhões no quinto ano com o market share mais avançado. O demandante utilizou uma taxa de diagnóstico de 50% no primeiro ano, que aumentaria 5% ao ano até o final do horizonte como premissa da análise. Não foi exposto embasamento técnico para essa premissa, que pode subestimar os resultados do modelo.

Experiências internacionais: O NICE emitiu um parecer recomendando o onasemnogeno abeparvoveque para AME tipo I somente em pacientes com idade inferior a 6 meses ou Idade de 7 a 12 meses com tratamento acordado pela equipe multidisciplinar. O CADTH recomendou o onasemnogeno abeparvoveque para pacientes pediátricos com AME com mutações bialélicas no gene SMN1, se for apresentada Documentação genética de AME com mutações bialélicas do gene SMN1, e em pacientes que são sintomáticos ou pré-sintomático com 1 a 3 cópias do gene SMN2; tenham 180 dias de idade ou menos; e não tenham necessidade de alimentação permanente ou suporte ventilatório (invasivo ou não invasivo). O SMC para pacientes com AME com mutação bialélica no gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME tipo I, 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 I.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram identificadas tecnologias no horizonte tecnológico.

Considerações finais: O uso de onasemnogeno abeparvoveque em indivíduos com AME tipo I possui evidências favoráveis de efetividade no desfecho crítico de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente), com estimativas de grande magnitude nos seguimentos de 12 e 24 meses (aproximadamente 95%). O risco de viés associado ausência de randomização e grupos comparadores, a imprecisão relacionada ao pequeno tamanho amostral e a evidência indireta de estudos limitados ao tipo I e duas cópias de SMN2 possuem impacto na certeza das evidências para a pergunta clínica deste relatório, tendo a certeza da evidência sido considerada BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) nos desfechos críticos e importantes. A avaliação econômica foi construída separadamente para os dois comparadores, o que impossibilita a construção de uma fronteira de eficiência. Diante de uma situação de ausência de um limiar de custo-efetividade para doenças ultrarraras e de existência de duas tecnologias já incorporadas essa seria a melhor opção para avaliar o custo-efetividade da tecnologia. A análise de impacto orçamentário ao final de 5 anos somou R\$ 2.851.704.927,00 para atender uma média de 410 pacientes ao longo do período. A variação do impacto anual foi de R\$347 milhões no primeiro ano a R\$493 milhões no quinto ano com o *market share* mais avançado.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 27/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 22/06/2022 a 03/07/2022 e 501 pessoas se inscreveram. A indicação das representantes para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, transmitido em tempo real, gravado e enviado a todos os inscritos. No entanto, uma das representantes teve de se ausentar por questões de saúde, de modo que apenas uma representante fez o relato. O relato destacou a experiência de uso do medicamento no contexto de um ensaio clínico. A paciente – de dois anos e cinco meses, e diagnosticada com AME tipo II quando tinha um ano e sete meses – faz uso do medicamento há cerca de oito meses. Segundo a representante, mãe da paciente, ela tem apresentado ganhos significativos em termos de seu desenvolvimento psicomotor e que foram importantes para a sua qualidade de vida, autonomia e socialização com outras crianças. A representante atribui esses êxitos ao uso do medicamento aliado à fisioterapia e terapia ocupacional.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec, presentes em sua 10ª reunião extraordinária, no dia 17 de agosto de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do osanemnogeno abeparvoveque para o tratamento da AME, na indicação proposta. Como justificativa, o Plenário observou uma incerteza na eficácia comparativa da tecnologia em pacientes maiores de 6 meses e na efetividade de longo prazo com pacientes migrando para outras alternativas terapêuticas sem esclarecer se o motivo foi a falha no tratamento. Também foram apontadas preocupações quanto a segurança do medicamento, que exigiria um acompanhamento próximo e estrito dos pacientes. Sobre os relatos recentes de duas mortes (Rússia e Cazaquistão) de pacientes em uso desta terapia gênica, que exige uso de corticoides de longo prazo, também foi enfatizada a incerteza sobre sua segurança em pacientes com peso mais elevado, que estariam expostos a mais riscos com o uso de corticoides. Acerca dos aspectos econômicos, foram relatadas incertezas na análise de custo-efetividade que, além de apresentar incertezas metodológicas em seus pressupostos, como o extenso horizonte temporal muito distante do observado nos estudos, esbarra na ausência de um limiar para doenças ultrarraras, o que limita uma avaliação do custo-efetividade adequada (sem uma comparação entre as alternativas já existentes com uma fronteira de eficiência, por exemplo). O impacto orçamentário também possui incertezas quanto a quantidade de pacientes iniciando o tratamento com o osanemnogeno abeparvoveque (30%), valor que foi considerado baixo, de acordo com o depoimento de experiência do médico especialista. Somado a esses pontos, a proposta de compartilhamento de risco apresentada pela empresa foi considerada insuficiente.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma desordem genética caracterizada pela degeneração de neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, o que resulta em fraqueza muscular progressiva e atrofia (3,4). A proteína de sobrevivência do neurônio motor (do inglês, *survival motor neuron* – SMN) é codificada pelos genes SMN1 e SMN2 e está presente em nossas células atuando na regulação da transcrição, regeneração da telomerase e tráfego celular (5,6). Em sua forma mais comum, a AME é decorrente de mutações nas cópias do gene SMN1 localizado no cromossomo 5 (forma 5q). Sabe-se que os seres humanos possuem pelo menos duas cópias quase idênticas de SMN1 e SMN2 no cromossomo 5. Em indivíduos saudáveis, o gene SMN1 produz 100% da proteína SMN regular (ou de comprimento total), enquanto o gene SMN2 produz apenas ~10% dessa proteína regular e ~90% de um produto não funcional devido ao salto do exon 7 (SMN Δ 7) em seu *splicing*[†] (7). Assim, dada a produção menor da proteína SMN regular, o gene SMN2, cópia quase idêntica do SMN1, não consegue compensar a perda ocasionada por uma eventual mutação no gene SMN1 (Figura 1).

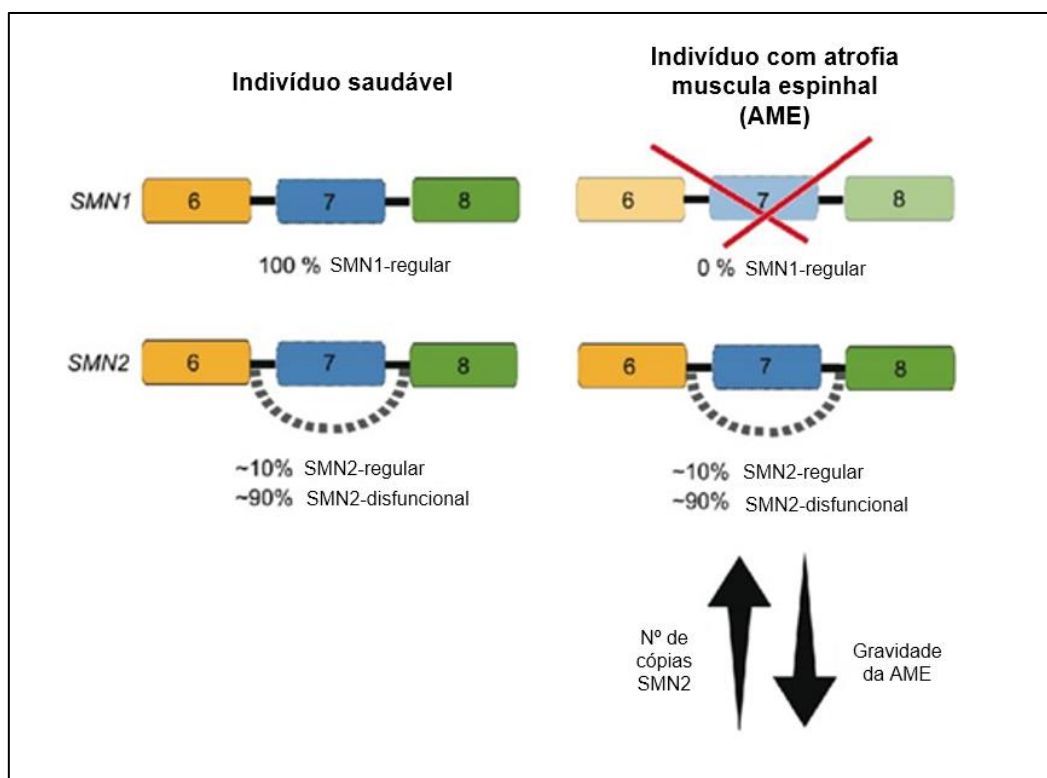


Figura 1. Representação do mecanismo associado à deficiência da proteína SMN em indivíduos com atrofia muscular espinhal (AME). Fonte: Adaptado de Bowerman, 2017 (8).

[†] O *splicing* consiste na retirada dos íntrons de um RNA precursor, de forma a produzir um mRNA maduro funcional. Essa excisão dos íntrons do mRNA é um evento muito importante e requer uma extrema precisão das enzimas envolvidas no processo (Fonte: <http://labs.icb.ufmg.br>)

Considerada uma doença rara, a AME possui uma incidência variando de 4 a 10 por cada 100.000 nascidos vivos (9,10). Já a frequência de portadores de mutações SMN1 é maior, variando de 1/90 a 1/47, tornando-a uma das doenças autossômicas recessivas mais frequentes e a causa genética mais comum de mortalidade infantil (6,8,11). De acordo com a idade de início, habilidades motoras alcançadas e tempo de vida, os pacientes com AME são classificados em tipo I (nunca sentam), II (nunca caminham sem ajuda) ou III (alcançam habilidades de marcha independente), conformando um grupo heterogêneo de condições de acordo com as mutações e expressões (6,8,12,13). Em seu extremo de gravidade (Quadro 1), a maioria das crianças classificadas no tipo I apresentam 2 cópias de SMN2, com as demais apresentando 1 ou até 3 cópias apenas, e raramente sobrevivem além dos primeiros anos após o nascimento (6,12,14).

Quadro 1. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q.

Subtipo de AME 5q	Proporção	Idade de início	Expectativa de vida
AME tipo I	58%	0-6 meses	< 2 anos
AME tipo II	29%	7-18 meses	> 2 anos e < 18 anos
AME tipo III	13%	> 18 meses	Normal
AME tipo IV	-	Adultos	Normal

Fonte: Brasil, 2020 (12)

Da mesma forma, as manifestações clínicas da AME também dependem do tipo da doença, incluindo fraqueza em membros inferiores e superiores, distúrbios de movimento (exemplo: dificuldade para se sentar, engatinhar ou andar), contração muscular ou tremores, problemas ósseos e articulares (exemplo: escoliose), problemas de deglutição e dificuldades respiratórias (6,8,12). Indivíduos acometidos com o tipo I apresentam os sintomas mais graves, com morte na infância se a ventilação invasiva não for implementada, enquanto os tipos II e III possuem um início tardio na infância e estão associados a uma sobrevivência maior, com potencial até de alcançar a idade adulta e manter uma vida normal apesar da deficiência física no tipo III (8). Nesses subtipos, o alcance de marcos motores é bem distinto, sendo que o tipo II apresenta pior função motora com comprometimento importante e progressivo, onde os pacientes com melhor desenvolvimento conseguem ficar em pé quando apoiados, mas não adquirem a habilidade de andar independentemente (12). Aproximadamente 90% dos pacientes do tipo II apresentam três cópias de SMN2, tendo os demais pacientes 2 ou 4 cópias. De acordo com a idade de início e gravidade dos sintomas, a AME tipo III, também conhecida como forma juvenil, pode ser subclassificada em tipos IIIa (início antes de 3 anos de idade e com algum prejuízo da função motora, conseguindo deambular com assistência até os 20 anos) e IIIb (início após os 3 anos de idade e sem prejuízo da função motora, conseguindo deambular por toda sua vida)(15). Na AME tipo III, aproximadamente 65% dos pacientes apresentam três cópias do gene SMN2 e os demais 4 cópias, com poucos pacientes apresentando apenas 2 cópias (16).

Sendo uma doença genética, nos casos de suspeita clínica, o diagnóstico é baseado em testes genéticos moleculares. Atualmente, conforme algoritmo proposto pela versão vigente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I (12), o padrão-ouro do teste genético para AME é uma análise quantitativa

de SMN1 e SMN2, usando técnicas de laboratório molecular (Figura 2). A ausência das duas cópias completas de SMN1 (homozigose), comprovada por qPCR ou MLPA, confirmará o diagnóstico da AME 5q. Na presença de heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou mutação de ponto em homozigose (em casos de consanguinidade), deve-se encaminhar ao procedimento de identificação de mutação por sequenciamento para a confirmação. Adicionalmente, a determinação do número de cópias do gene SMN2 é um importante fator relacionado à gravidade e classificação da AME 5q (12).

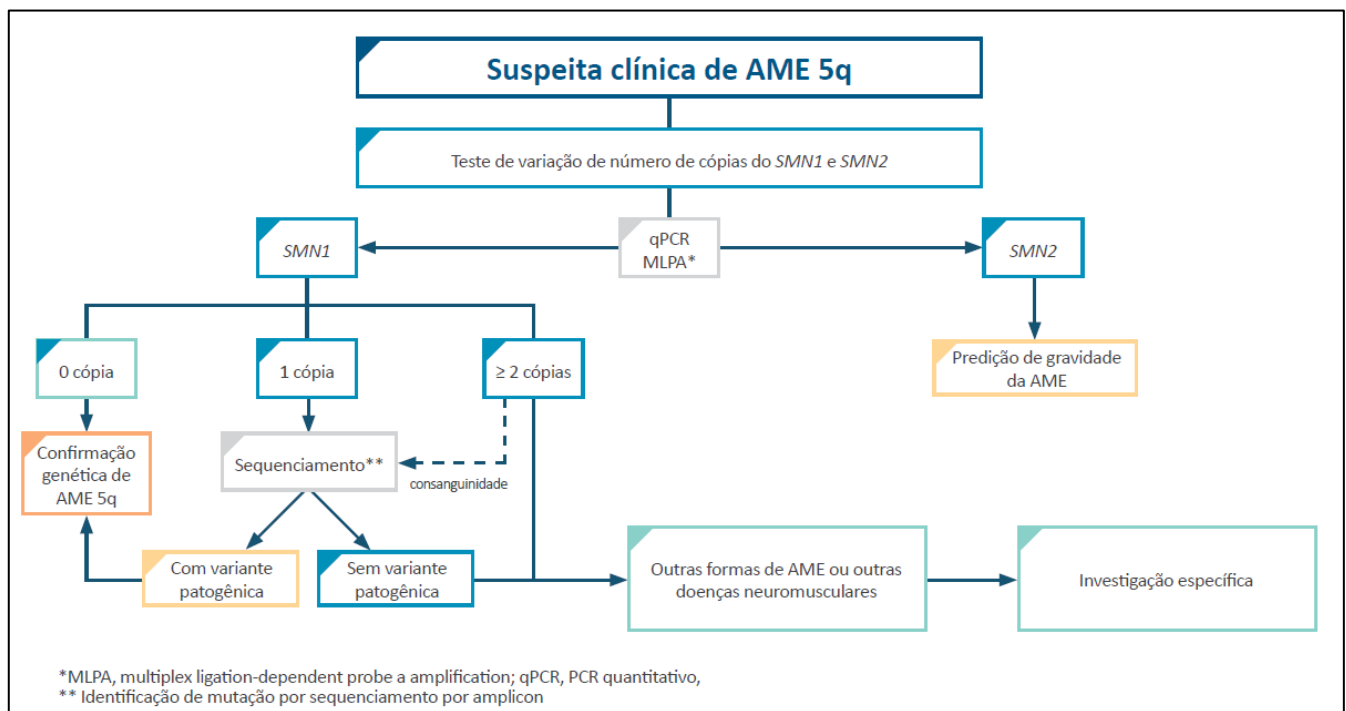


Figura 2. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Brasil, 2020(12)

4.2 Tratamento recomendado

Em sua versão vigente, o PCDT de Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo I e II (17) recomenda o uso do medicamento nusinersena, um oligonucleotídeo anti-sentido que atua na retenção do exon 7 no RNAm de SMN2, o que permite a produção correta da proteína SMN pelo gene SMN2. Após um esquema de 4 doses iniciais, doses de manutenção em um intervalo de 4 meses do medicamento devem ser administradas em via intratecal por punção lombar. É importante destacar que a menos que o tratamento seja instituído pré-sintomaticamente, quando a disfunção do neurônio motor ainda pode ser reversível e consiga induzir de forma expressiva os níveis de SMN em neurônios motores da medula espinhal, é provável que o processo neurodegenerativo progressivo não seja completamente estabilizado, e apenas desacelerado (8,17). Adicionalmente, em março de 2022, houve a publicação da decisão do Ministério da Saúde de incorporar também o risdiplam para o tratamento da AME tipo I e II. Trata-se de um medicamento de administração oral que promove o aumento da síntese da proteína SMN funcional semelhante ao nusinersena. O risdiplam é um modificador do *splicing* (maturação) do pré-mRNA de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2). 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 (18).

Além do tratamento farmacológico, o PCDT específico deixa clara a necessidade de cuidados de suporte e tratamentos médicos especializados em busca do aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes com AME 5q, incluindo: suporte nutricional, cuidados respiratórios (avaliação respiratória contínua, fisioterapia respiratória, ventilação mecânica não invasiva positiva e ventilação mecânica invasiva) e cuidados ortopédicos (fisioterapia contínua e terapia ocupacional). Como benefícios esperados das intervenções farmacológicas e não farmacológicas são apontados pelo documento oficial do PCDT de AME (17):

- *Independência de ventilação mecânica invasiva permanente, definida como < 24 horas de ventilação por dia, continuamente, durante o período do tratamento medicamentoso, exceto por uso em caso de insuficiência respiratória aguda gerada por outras causas que não a AME 5q tipos I ou II;*
- *Independência de suporte nutricional invasivo durante o período de tratamento; e*
- *Melhora ou estabilização de função motora clinicamente relevante:*

AME 5q tipo 1: Melhora definida como aumento global ≥ 3 pontos em pelo menos uma categoria da escala CHOP-INTEND ou HMFSE, ou seja, um aumento na pontuação para controle da cabeça, rolamento, sentar, engatinhar, ficar em pé ou andar, e ter mais categorias com melhora do que piora; ou estabilização da função motora definida como manutenção da pontuação nas escalas CHOP INTEND ou HFMSE, em relação à linha de base, ou seja, antes do início do uso de nusinersena, e mantida durante todo o período de tratamento;; ou

AME 5q tipo 2: Melhora definida como aumento global ≥ 3 pontos na escala HFMSE e ter mais categorias com melhora do que piora; ou estabilização da função motora definida como manutenção da pontuação na escala HFMSE, em relação à linha de base, durante todo o período de tratamento.

Por fim, o tratamento farmacológico no SUS é realizado do período do diagnóstico e mantido pelo tempo em que o paciente dele se beneficiar (17).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O medicamento onasemnogeno abeparvoveque corresponde a uma suspensão para infusão intravenosa de uma terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado (AAV9), contém uma codificação transgênica correta da proteína humana de sobrevivência do neurônio motor (SMN) (19). O AAV9 atravessa a barreira hematoencefálica e atinge os neurônios no SNC, onde o onasemnogeno abeparvoveque não é integrado ao genoma do paciente, mas persiste no núcleo celular predominantemente como epissomas extracromossômicos (20).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	onasemnogeno abeparvoveque
Nome comercial	Zolgensma®
Apresentação	Frascos contendo 5,5 mL ou 8,3 mL de suspensão para infusão intravenosa na concentração de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL [‡]
Detentor do registro	Novartis Biociências S.A.
Fabricante	Novartis Gene Therapies., Illinois, Estados Unidos da América
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), com: <ul style="list-style-type: none"> • 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).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), conforme bula.
Posologia e Forma de Administração	Administrado em dose única por via intravenosa na dose de $1,1 \times 10^{14}$ genomas virais por kg (gv/kg).
Patente	Existem 2 patentes depositadas relacionadas a onasemnogeno abeparvoveque, com ambos pedidos ainda em análise: BR 112015002168-9 e BR 112015002168-9

Fonte: Bula do fabricante (19) e dossiê do demandante (21)

Contraindicações (21): Não há contraindicações.

Cuidados e Precauções (21):

- Pode ocorrer lesão hepática aguda grave. Pacientes com lesão hepática ou infecção viral hepática aguda pré-existente apresentam um risco maior de lesão hepática grave ou insuficiência hepática aguda.

[‡] gv/mL: corresponde a quantidade de genomas virais por mL

[§] bialélica: herança herdada de ambos os genitores, ou seja, um alelo de cada genitor. A deleção bialélica é também chamada de homozigose por significar a equivalência dos alelos

- Foram observadas reduções transitórias nas contagens de plaquetas, algumas das quais atenderam os critérios de trombocitopenia.
- Microangiopatia trombótica (MAT), caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e lesão renal aguda, foi relatada no cenário pós-comercialização.
- Foram observados aumentos nos níveis cardíacos de troponina-I após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque, o que pode indicar potencial lesão do tecido miocárdico em alguns pacientes.
- Infecção concomitante (por exemplo, respiratória) pode aumentar o risco de uma resposta imune sistêmica grave.
- Os pacientes devem ser testados para a presença de anticorpo AAV9 antes da infusão, pois a segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes com título de anticorpo AAV9 basal acima de 1:50.

Cuidados especiais para o armazenamento (21): O produto deve ser transportado e fornecido congelado ($\leq -60^{\circ} \text{C}$). Após o recebimento, o kit deve ser armazenado imediatamente em um refrigerador entre 2°C a 8°C , sendo estável nesta temperatura por até 14 dias após o recebimento, devendo ser utilizado dentro deste período. O produto não deve ser recongelado e, após preparo da seringa, deve ser infundido em até 8 horas.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Frascos contendo 5,5 mL ou 8,3 mL de suspensão para infusão intravenosa na concentração de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL	R\$ 5.722.712,79	R\$ 7.077.090,55	Não disponível

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê não incluindo impostos. Importante: o demandante destaca que este preço estaria isento de ICMS (de acordo com o Convênio ICMS 52/20) e já descontado o coeficiente de adequação de preços (CAP).

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Importante: a lista vigente de preços da CMED, disponibilizada 11/07/2022, ainda não indica a existência de isenção de ICMS e desconto pelo Coeficiente de Adequação de Preço (CAP);

³ Até a data de 25/07/2022 não foram identificados registros de preço no Banco de Preço em Saúde (BPS).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta seção é analisar as evidências científicas apresentadas pela Novartis Biociências S.A. sobre eficácia e segurança do onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®) para o Tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME) do tipo I ou com até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2), visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu uma pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes diagnosticados com atrofia muscular espinhal (AME)
Intervenção (tecnologia)	Onasemnogeno abeparvoveque
Comparador	Sem limitação de comparador. Comparadores de especial interesse disponíveis no SUS: nusinersena e risdiplam
Desfechos (Outcomes)	Desfechos de eficácia: incluindo, mas não limitado a: <ul style="list-style-type: none">• 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: <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos e eventos adversos graves relacionados ao tratamento.
Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados, não-randomizados, estudos de comparação indireta, revisões sistemáticas da literatura com ou sem meta-análise e estudos observacionais (prospectivos, retrospectivos e série de casos).

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

De forma coerente, o demandante não incluiu restrições nos comparadores e considerou os tratamentos com nusinersena e risdiplam, ambos incorporados ao SUS. A partir da pergunta de pesquisa, o demandante relata ter conduzido uma revisão sistemática com buscas nas bases eletrônicas Pubmed, Embase, Cochrane Library e Lilacs, realizadas em 15/03/2022, além de buscas complementares em agências de avaliação de tecnologias em saúde e no ClinicalTrials.gov. Sua estratégia principal, conduzida no Pubmed, utilizou uma combinação sensível da variação de sinônimos do onasemnogeno abeparvoveque, sem a inclusão de filtros ou restrições de datas: ("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]). As demais buscas foram adaptadas aos descritores próprios das bases. Ao final, relata ter identificado 19 publicações que preencheram seus critérios de inclusão (Figura 2).

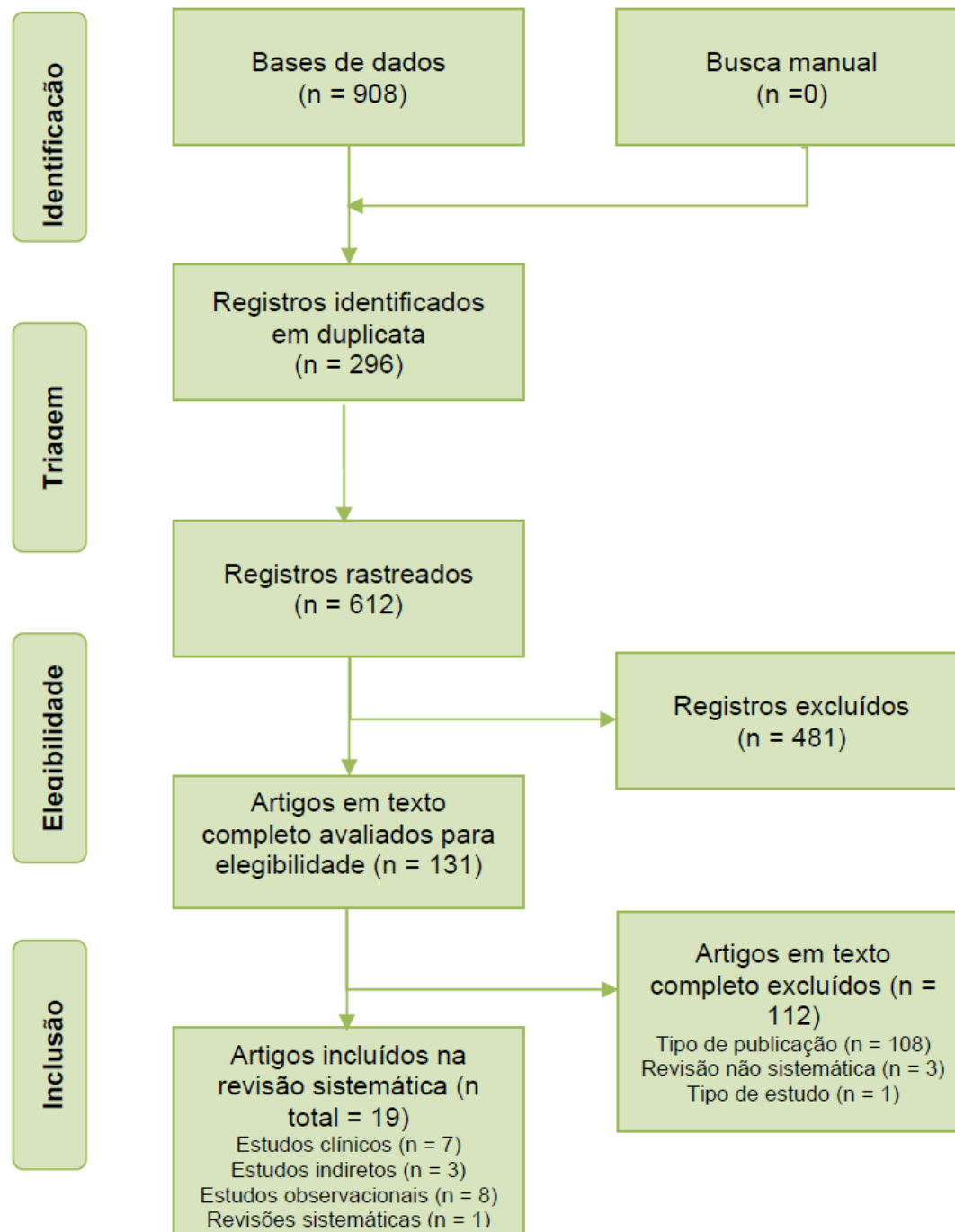


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: Dossiê do demandante (21)

Apesar de não ser indicado o registro público do protocolo de revisão sistemática, relata-se a estratégia de busca adotada, os critérios de seleção dos estudos acompanhados da indicação dos estudos excluídos e os motivos de exclusão, e, por fim, é afirmado que o processo de seleção foi conduzido de forma pareada e independente. No dossiê do demandante (21), observa-se que das 19 referências incluídas, uma era referente a um artigo de revisão, quatro publicações eram referentes ao estudo clínico START, uma publicação referente ao estudo clínico STR1VE-US, uma publicação referente ao estudo clínico STR1VE-EU, uma publicação referente ao estudo de extensão LT-001, oito publicações de estudos observacionais e três estudos de comparação indireta. Após a análise dos achados, as referências descritas no Quadro 4 foram consideradas na discussão de evidências do presente relatório de recomendação.

Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Mendell et al., 2017 (22)	X	
Mendell et al., 2021 (31)	X	
Day et al., 2021 (32)	X	
Mercuri et al., 2021 (33)	X	
Waldrop et al., 2020 (37)	X	
Chand et al., 2021a (38)	X	
Chand et al., 2021b (39)	X	
Weiβ et al., 2021 (40)	X	
D'Silva et al., 2022 (41)	X	
Dabbous et al., 2019 (34)	X	
Bischof et al., 2021 (35)	X	
Ribero et al., 2022 (36)	X	
Stevens et al., 2020		Após avaliação da qualidade do estudo, constata-se não se tratar de uma revisão sistemática devido à ausência de, entre outros pontos: indicação de protocolo com definição a priori dos critérios de seleção, apresentação da estratégia de busca, adoção de processo independente e pareado de seleção e extração dos dados
Al-Zaidy et al., 2019a		Análise de subgrupo do estudo START sem alterações nas estimativas dos principais desfechos em análise
Lowes et al., 2019		Análise de subgrupo do estudo START sem alterações nas estimativas dos principais desfechos em análise
Al-Zaidy et al., 2019b		Análise de subgrupo do estudo START sem alterações nas estimativas dos principais desfechos em análise
Friese et al., 2021		Estudo observacional com pequeno tamanho amostral e sem alterações nas estimativas dos principais desfechos em análise
Matesanz et al., 2021		Estudo observacional com pequeno tamanho amostral e sem alterações nas estimativas dos principais desfechos em análise
Ali et al., 2020		Estudo observacional com pequeno tamanho amostral e sem alterações nas estimativas dos principais desfechos em análise

A reprodução pelos pareceristas da estratégia de busca apresentada pelo demandante alcançou resultados semelhantes aos apresentados. Um total de 31 novos registros foram recuperados na reprodução da busca no Pubmed pelos pareceristas, sendo identificadas uma publicação do estudo clínico SPR1NT(23), dois estudos de coorte (24,25), um relato de caso de um evento fatal (26) e uma revisão sistemática de estudos de mundo real (27) seguindo os critérios de seleção explicitados. Contudo, observou-se que a população incluída no estudo SPR1NT não é consistente com a população de interesse deste relatório, por se tratar de pacientes pré-sintomáticos (em risco de desenvolvimento de AME). Os demais estudos foram considerados para leitura e incluídos caso apresentassem evidências incrementais às já encaminhadas ou fonte complementar para a discussão de desfechos de segurança neste relatório. A busca na base de registros de ensaios clínicos *Clinicaltrials.gov* também não identificou novos estudos completos do onasemnogeno abeparvoveque além daqueles citados no documento de submissão. Além dos materiais submetidos, foram aqui considerados dados complementares dos protocolos dos estudos publicados na base *Clinicaltrials.gov*, assim como informações contidas na Carta de Aprovação de Registro na Anvisa (28) do onasemnogeno abeparvoveque.

Adicionalmente, para fins de ilustração do tamanho de efeito, foram obtidos os dados das curvas de sobrevida ao evento (morte ou ventilação permanente) a partir das informações das bulas e estudos pivotais das terapias em análise disponíveis e com registro sanitário ativo no Brasil no tratamento da AME (onasemnogeno abeparvoveque, risdiplam, nusinersena). Os dados foram extraídos com o método de digitalização de imagens e apresentados em uma mesma escala de tempo. Para tanto, fez-se uso do software livre *Webplotdigitizer* (<https://automeris.io/WebPlotDigitizer>). Por fim, na ausência de intervalos de confiança para as estimativas de desfechos obtidos nos estudos originais ou no dossiê encaminhado, foram calculados os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) adotando o método exato de Fisher com aproximação binomial (*mid-P*) (29). Na presença de estudos de braço único da mesma intervenção com amostras e desfechos clinicamente similares, foi prevista a condução de modelos de meta-análise de proporção pelo método de Dersimonian-Laird(30), adotando efeitos randômicos, com o intuito de sintetizar as estimativas de efeito e promover a discussão pautada no corpo global de evidências.

6.2 Caracterização da evidência clínica

6.2.1 Estudos clínicos

Ensaio clínico START (NCT02122952)

A partir das evidências identificadas, a publicação de Mendell (2017)(22) traz os principais resultados do estudo START (NCT02122952) conduzido nos Estados Unidos de maio de 2014 a dezembro de 2017. Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, aberto, de braço único, incluindo pacientes com até 6 meses de idade (com exceções de até 9 meses

de idade) diagnosticados com AME tipo I, em homozigose, com 2 cópias do gene SMN2. O estudo identificou 16 pacientes elegíveis, incluindo 15 devido a uma exclusão referente a presença de títulos persistentemente elevados de anticorpos anti-AAV9 (>1:50), um critério de segurança de uso do onasemnogeno abeparvoveque. Os 15 indivíduos foram incluídos em duas coortes, tendo a Coorte 1 incluído apenas 3 pacientes em uma dose baixa $6,7 \times 10^{13}$ gv/kg, diferente da atualmente indicada em bula. A Coorte 2 incluiu 12 pacientes com a dose terapêutica de $2,0 \times 10^{14}$ gv/kg, sendo aqui discutida.

Coorte 2

O estudo START incluiu na coorte de maior dose ($2,0 \times 10^{14}$ gv/kg) um total 12 pacientes. A idade média na inclusão no estudo foi de 3,4 meses (amplitude de 0,9 a 7,9), 58% eram do sexo feminino, o peso médio foi de 5,7 Kg (3,6 a 8,4), a pontuação CHOP-INTEND⁵ média foi de 28 (amplitude de 12 a 50). O estudo já foi concluído apresentando dados de seguimento de até 24 meses para seu desfecho primário de segurança (quaisquer eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou superior), assim como seus desfechos secundários: tempo até o óbito ou a necessidade de assistência ventilatória permanente (definida como pelo menos 16 horas de assistência respiratória por dia continuamente por pelo menos 14 dias na ausência de uma doença aguda reversível ou um estado perioperatório), conquistas de marcos motores (particularmente, sentar sem ajuda) e pontuações na escala CHOP INTEND.

As evidências do estudo START foram complementadas com um estudo de acompanhamento de longo prazo (Estudo LT 001), que será também discutido neste relatório.

Estudo de acompanhamento LT-001 (NCT03421977)

O estudo LT-001 (NCT03421977) é um acompanhamento de longo-prazo dos pacientes incluídos no estudo START com o objetivo de avaliar eventos adversos de longo prazo, com destaque para: eventos adversos relacionados à terapia gênica, elevações de enzimas da função hepática, malignidades ou distúrbios hematológicos e exacerbações de doenças neurológicas ou autoimunes existentes. Como objetivos secundários, o estudo busca determinar se os marcos de eficácia alcançados no START são mantidos e se novos marcos são alcançados. Com uma duração programada de 15 anos, o estudo ainda se encontra em andamento, com término previsto para dezembro de 2033. Os resultados de seu primeiro seguimento de 5 anos já estão disponíveis e foram relatados por Mendell (2021)(31).

Dos 12 pacientes incluídos na dose terapêutica de onasemnogeno abeparvoveque (Coorte 2), duas famílias se recusaram a continuar participando, tendo assim 10 pacientes sido incluídos no acompanhamento de longo prazo START-LTFU. Em seu ponto de corte de junho de 2020, 4 dos 10 pacientes estavam fazendo uso concomitante de nusinersena.

⁵ *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* - CHOP INTEND: escala validada para habilidades motoras em pacientes com AME e distúrbios neuromusculares que se apresentam na infância (Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260046>)

De acordo com os autores, a motivação seria por uma tentativa de maximizar o benefício e não por uma perda na função motora ou percepção de piora. Os outros seis pacientes não recebiam nenhum outro tratamento adicional para AME além da dose única de onasemnogeno abeparvoveque.

Ensaio clínico STR1VE-US (NCT03306277)

A publicação de Day (2021) (32) traz os principais resultados do estudo STR1VE-US (NCT03306277), conduzido de 24 de outubro de 2017 a 12 de novembro de 2019. Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, aberto, de braço único, com pacientes de até 6 meses de idade diagnosticados com AME tipo I, em homozigose, com 1 ou 2 cópias do gene SMN2. O estudo identificou 26 pacientes elegíveis, incluindo 22 devido a quatro exclusões por motivos clínicos. Todos os 22 indivíduos tiveram o diagnóstico confirmado como com AME tipo I, possuíam 2 cópias do gene SMN2 e foram tratados com uma única dose terapêutica de $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg.

A idade média na inclusão no estudo foi de 3,7 meses (amplitude de 0,5 a 5,9), 55% eram do sexo feminino, o peso médio foi de 5,8 Kg (3,9 a 7,5), a pontuação CHOP-INTEND média foi de 32 (amplitude de 18 a 52). O estudo já foi concluído, tendo 3 pacientes descontinuado o tratamento (1 por efeitos adversos, 1 abandono e 1 óbito), registrando dados de 19 pacientes com seguimento de até 18 meses de idade para seus desfechos primários de sobrevida livre de eventos e a proporção de pacientes que consegue sentar funcional e independentemente por 30 segundos. Semelhante ao estudo START, a sobrevida livre de eventos foi definida como o tempo até o óbito ou a necessidade de assistência ventilatória permanente (pelo menos 16 horas de assistência respiratória por dia continuamente por pelo menos 14 dias na ausência de uma doença aguda reversível ou um estado perioperatório). Adicionalmente, foram avaliados desfechos secundários de conquistas de marcos motores e pontuações na escala CHOP-INTEND.

Ensaio clínico STR1VE-EU (NCT03461289)

A publicação de Mercuri (2021)(33) traz os principais resultados do estudo STR1VE-EU (NCT03461289) conduzido em cinco países da Europa de 16 de agosto de 2018 a 11 de setembro de 2020. Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, aberto, de braço único, com pacientes de até 6 meses de idade diagnosticados com AME tipo I, em homozigose, com 1 ou 2 cópias do gene SMN2. O estudo identificou 41 pacientes elegíveis, incluindo 33 devido a seis exclusões por motivos clínicos (incluindo a presença de níveis elevados de anticorpos anti-AAV9). Todos os 33 indivíduos tiveram o diagnóstico confirmado como com AME tipo I, tinham 2 cópias do gene SMN2 e foram tratados com uma única dose terapêutica de $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg.

A idade média na inclusão no estudo foi de 4,1 meses (amplitude de 1,8 a 6,0), 58% eram do sexo feminino, o peso médio foi de 5,8 Kg (4,2 a 8,4), a pontuação CHOP-INTEND média foi de 27,9 (amplitude de 14 a 55). O estudo já foi concluído, tendo 1 paciente descontinuado o tratamento por óbito, registrando-se dados de 32 pacientes com seguimento de até 18 meses de idade para seu desfecho primário de proporção de pacientes que consegue sentar funcional e independentemente por 10 segundos. A sobrevida livre de eventos foi também definida como o tempo até o

óbito ou a necessidade de assistência ventilatória permanente (pelo menos 16 horas de assistência respiratória por dia continuamente por pelo menos 14 dias na ausência de uma doença aguda reversível ou um estado perioperatório). Adicionalmente, foram avaliados desfechos secundários de conquistas de marcos motores e pontuações na escala CHOP-INTEND.

6.2.2 Estudos de comparação indireta

O demandante compartilhou em sua submissão os resultados de 3 publicações que fizeram uso das técnicas de comparação indireta.

Dabbous (2019)

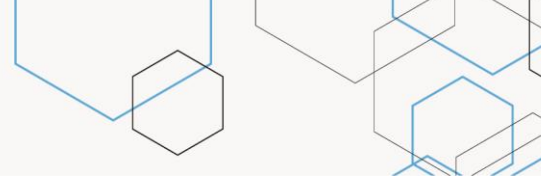
Primeiramente, o estudo publicado por Dabbous (2019)(34) conduziu uma comparação indireta apenas entre os tratamentos com onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena em pacientes com AME tipo I a partir dos dados da Coorte 2 do estudo START (NCT02122952) e do estudo ENDEAR (NCT02193074), respectivamente. A análise considerou os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de evento, melhora na função motora (aumento ≥ 4 pontos na escala CHOP-INTEND) e alcance de marcos motores (controle da cabeça, rolamento e capacidade de sentar-se sem assistência). Pautado nas abordagens frequentista e bayesiana, os tratamentos foram comparados por meio das estimativas de número necessário para tratar (NNT), diferenças de risco (DR) e riscos relativos (RR).

Bischof (2021)

Por sua vez, o estudo publicado por Bischof (2021)(35) também conduziu uma comparação indireta entre os tratamentos com onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena em pacientes com AME tipo I a partir dos dois estudos de onasemnogeno abeparvoveque publicados até março de 2020, os estudos START (NCT02122952) e STR1VE-US (NCT03306277), e dois estudos do nusinersena, os estudos ENDEAR (NCT02193074) e SHINE (NCT02594124). A análise considerou os desfechos de sobrevida livre de evento, sentar-se com independência e andar com independência em 6, 12, 18 e 24 meses de acompanhamento. Dada a limitação da rede com estudos de braço único, com base nos dados individualizados dos estudos de onasemnogeno abeparvovec, os autores conduziram a comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC - *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) buscando ponderar a correspondência com as características basais médias e variâncias disponíveis nos estudos de nusinersena, obtendo uma amostra final de 24,6 pacientes. Os tratamentos foram comparados por meio das estimativas de *Hazard Ratio* (HR) e riscos relativos (RR).

Ribero (2022)

Por fim, o estudo publicado por Ribero (2022)(36), conduziu uma comparação indireta entre risdiplam, nusinersena e onasemnogeno abeparvoveque. Na AME tipo I, comparação que considerou a rede com o tratamento a base de onasemnogeno abeparvoveque, foram incluídos apenas os dados dos estudos FIREFISH (NCT02913482), que avaliou o risdiplam, e os estudos STR1VE-US (NCT03306277) e ENDEAR (NCT02193074), que avaliaram o onasemnogeno abeparvoveque e o nusinersena, respectivamente. Além da comparação indireta tradicional, em posse dos dados



individualizados de pacientes (IPD) dos ensaios clínicos de risdiplam, os métodos de comparação indireta considerados incluíram a comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC) e comparação de tratamento simulado (STC). As estimativas calculadas incluíram *Hazard Ratio* (HR) nos desfechos de sobrevida e razões de chances (OR) nos desfechos binários. Contudo, frente às limitações de tamanho amostral e heterogeneidade dos dados do onasemnogeno abeparvoveque em relação aos demais estudos, nenhuma das técnicas conseguiu produzir estimativas viáveis para a interpretação da comparação entre os três tratamentos.

Como observado, além das limitações inerentes à condução de uma comparação indireta com estudos de braço único (análise não ancorada), todos os três estudos de comparação indireta possuem importantes limitações de interpretação frente ao contexto da pergunta em análise neste relatório, tanto pela ausência de uma rede com estimativas comparativas de todos os tratamentos incorporados ao SUS (nusinersena e risdiplam), quanto pela não inclusão de todos os estudos clínicos disponíveis com uso de onasemnogeno abeparvoveque (START, STR1VE-US e STR1VE-EU). Assim, os estudos de comparação indiretas foram considerados apenas de forma complementar neste relatório, tendo foco a discussão das evidências clínicas sido pautado nos resultados dos estudos clínicos primários.

6.2.3 Estudos observacionais

Além dos estudos clínicos e de comparação indireta, foram encaminhados pelo demandante 8 referências de estudos observacionais. Estudos com menos de 10 pacientes e de pouco tempo de seguimento não foram aqui considerados, dada a existência de estudos observacionais mais robustos nas demais evidências encaminhadas.

Waldrop (2020)

O estudo publicado por Waldrop (2020)(37) avaliou retrospectivamente os dados dos primeiros 21 pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque em quatro hospitais no estado de Ohio, Estados Unidos. A idade média dos pacientes foi 10,2 meses (amplitude de 1 a 23 meses) no momento da infusão, 12 pacientes possuíam duas cópias do gene SMN2, sete possuíam 3 cópias e dois possuíam 4 cópias. Dos 21 pacientes analisados, 11 haviam sido tratados com nusinersena previamente e 10 utilizavam o onasemnogeno abeparvoveque como primeira opção. Apesar da heterogeneidade clínica da amostra e do estudo ter seu relato bastante limitado em relação às características clínicas basais e desfechos de efetividade, considerou-se aqui o estudo como uma fonte adicional para a discussão de desfechos de segurança no contexto da prática clínica.

Chand (2021)

Com o objetivo de analisar os riscos de hepatotoxicidade, o estudo publicado por Chand (2021)(38) é baseado nos dados de cinco estudos clínicos, programa de acesso expandido e da base de dados mantida pelo fabricante do onasemnogeno abeparvoveque (RESTORE). Ao todo, o estudo incluiu em sua análise os dados de 100 pacientes de estudos

clínicos, 43 pacientes dos programas de acesso expandido e da base de dados RESTORE e 181 pacientes em dados de pós-comercialização.

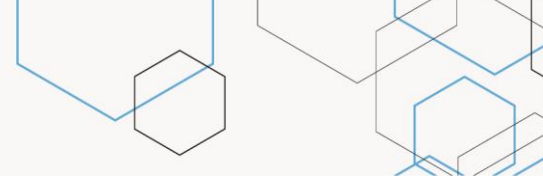
Em uma segunda análise publicada por Chand (2021)(39), com acesso às mesmas bases de dados de segurança dos estudos clínicos, programas de acesso expandido e dados de pós-comercialização, analisaram os dados de três relatos de microangiopatia trombótica após infusão de onasemnogeno abeparvoveque em aproximadamente 500 expostos. Ambas as análises foram incluídas neste relatório como fontes adicionais para discussão de desfechos de segurança no contexto da prática clínica.

Weiβ (2021)

O estudo publicado por Weiβ (2021)(40) é pautado nos dados do acompanhamento prospectivo de todos os pacientes que receberam o 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. Ao todo, foram incluídos 76 pacientes, com idade média no momento da infusão de 16,8 meses (amplitude de 0,8 a 59), 40,8% do sexo feminino, peso médio de 9,1 kg (amplitude de 4,0 a 15,0). Em relação ao tipo de AME, 8% (n = 6) eram pré-sintomáticos, 67% (n = 51) eram do tipo I e 25% (n = 19) eram do tipo II. A maioria (76%) dos 76 participantes havia sido tratada previamente com nusinersena. Apesar do estudo ter como um dos seus objetivos a avaliação da efetividade do tratamento, seus dados em relação aos desfechos motores não estavam presentes em toda amostra (abrangendo 60 dos 76 pacientes) e são limitados a um período de seguimento de apenas 6 meses. Considerando o acompanhamento médio de 9,5 meses do estudo e a necessidade de maiores tempos de seguimento frente às evidências clínicas disponíveis, o estudo foi incluído neste relatório como fonte adicional para discussão de desfechos de segurança no contexto da prática clínica.

D'Silva (2022)

Com o propósito de analisar desfechos de segurança e de eficácia nos marcos motores da Organização Mundial da Saúde (OMS) e necessidade de suporte respiratório, o estudo publicado por D'Silva (2022)(41) é baseado em uma coorte prospectiva de 21 pacientes com AME tratada com onasemnogeno abeparvoveque em um hospital de Sydney, Austrália, entre agosto de 2019 a novembro de 2021. A idade mediana no momento da infusão foi de 11 meses (amplitude de 0,65 e 24), 67% eram do sexo feminino, peso mediano de 8,8 kg (amplitude de 2,5 a 12,5). Em relação ao número de cópias de SMN2, 76% (n = 16) apresentavam duas cópias 14% (n = 5) apresentavam três cópias. Apenas 2 crianças (9,5%) receberam onasemnogeno abeparvoveque sem nenhum tratamento prévio, tendo 90,5% (n = 19) recebido o onasemnogeno abeparvoveque após tratamento com nusinersena. A terapia combinada com nusinersena em curso foi continuada em 23,8% (n = 5) dos pacientes após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque. Sendo uma amostra com heterogeneidade clínica e dada a ausência do relato de acordo com os subgrupos incluídos, considerou-se igualmente o estudo como uma fonte adicional para a discussão de desfechos de segurança no contexto da prática clínica.

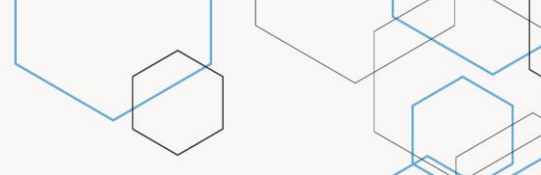


Avaliação do risco de viés

Dado que a evidência disponível sobre a efetividade e segurança do uso de onasemogênio abeparvovec para o tratamento de AME é proveniente majoritariamente de estudos clínicos não randomizados (START, LT001, STR1VE-US e STR1VE-EU), fez-se uso da ferramenta preconizada pela Colaboração Cochrane para a avaliação do risco de viés de estudos de intervenção não-randomizados ROBINS-I (42). Apresenta-se aqui a análise do risco de viés realizada pelos colaboradores da Secretaria-Executiva da Conitec.

Coerente com análises anteriores e o perfil do estudo disponível, foi considerado que a ausência de mascaramento não necessariamente influenciaria a avaliação de todos os desfechos, dado que seria pouco provável o viés de informação no desfecho de sobrevida global ou sobrevida livre de evento. Tal limitação foi considerada nos desfechos de avaliação dos marcos de desenvolvimento e eventos adversos, considerados aqui mais vulneráveis ao viés em sua avaliação. Outra importante limitação seria a ausência de um grupo de comparação (braço único) e, conseqüentemente, da randomização, limitação que dificulta o afastamento da influência de potencial confundimento nas estimativas obtidas. O Quadro 5 apresenta o resumo da análise do risco de viés das evidências disponíveis seguindo os critérios da ferramenta ROBINS-I para os principais desfechos de eficácia e segurança estudados e aqui considerados como críticos ou importantes.

Considerando a avaliação geral dos desfechos críticos e importantes identificados, considera-se o risco de viés como grave pelo fato do estudo apresentar problemas importantes em pelo menos um domínio preconizado pela ferramenta ROBINS-I. A seguir, são descritos os achados nos desfechos analisados. Coerente com o texto do dossiê encaminhado, as discussões sobre a efetividade foram baseadas em comparações com a história natural da doença e tratamentos incorporados ao SUS.



Quadro 5. Resumo da avaliação do risco de viés do estudo incluído na análise de acordo com desfecho pelos critérios ROBINS-I.

Desfecho	Confundimento	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Não recebimento da intervenção atribuída	Perdas	Aferição dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos
Sobrevida global	Crítico ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente)	Crítico ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Escala CHOP INTEND \geq 40	Crítico ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico ²	Baixo
Sentar-se sem apoio (\geq 5 segundos)	Crítico ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico ²	Baixo
Eventos adversos graves	Crítico ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico ²	Baixo
Notas:							
¹ Ausência de grupos de comparação, randomização ou ajustes para fatores de confusão							
² Ausência de mascaramento dos avaliadores e participantes, podendo influenciar desfechos subjetivos							

Em relação ao estudo de revisão sistemática conduzido pelo demandante, identificou-se como principal limitação a ausência de protocolo registrado ou publicado. Dado o contexto de serem tratamentos recentes em uma doença rara, é pouco provável que existem evidências adicionais àquelas identificadas pelo próprio demandante e pela atualização da estratégia conduzida pelos pareceristas da Conitec. A análise completa da qualidade da revisão pelos dos critérios AMSTAR 2 está disponível nos apêndices deste relatório (Quadro S1).

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida global

De acordo com os resultados disponíveis do estudo START (NCT02122952), após 24 meses de tratamento com onasemnogeno abeparvoveque, todos os indivíduos da Coorte 1 (n=3) e da Coorte 2 (n = 12) sobreviveram, conferindo uma estimativa de sobrevida global tanto em 12 meses, quanto em 24 meses de 100% (IC95%: 77,9 a 100,0; n = 12/12) nos indivíduos em uso da dose terapêutica. Considerando os dados de ambas as coortes, é possível observar uma sobrevida global em 12 e 24 meses de 100% (IC95%: 81,9 a 100,0; n = 15/15). Em seu acompanhamento de longo prazo

no estudo LT-001 (NCT03421977), todos os 10 pacientes acompanhados na dose terapêutica no estudo START estavam vivos ao final de 5 anos, conferindo uma sobrevida global em 5 anos de 100% (IC95%: 74,1 a 100,0; n = 10/10).

No estudo STR1VE-US (NCT03306277), observou-se 1 óbito dentre os 22 pacientes incluídos e que receberam a dose única de onasemnogeno abeparvoveque, conferindo uma sobrevida global em 12 e 18 meses de 95,5% (IC95%: 79,6 a 99,8; n = 21/22). No estudo STR1VE-EU (NCT03461289), observou-se também 1 óbito dentre os 33 pacientes incluídos e que receberam a dose única de onasemnogeno abeparvoveque, conferindo uma sobrevida global em 12 e 18 meses de 97% (IC95%: 86 a 99,9; n = 32/33).

A meta-análise dos dados obtidos nos estudos START, STR1VE-US e STR1VE-EU, resultou em uma sobrevida global em 12 e 24 meses de 97% (IC95%: 73,4 a 100; n = 67). Para fins de comparação, ao final de 12 meses, no desfecho de sobrevida global, observaram-se valores de: 93,1% (IC95%: 84,2 a 97,8, n = 54/58) (1,43) em pacientes tratados com risdiplam; 83,7% (IC95%: 74,4 a 90,65; n = 67/80) em pacientes tratados com nusinersena (2) e 61,0% (IC95%: 45,5 a 75,0; n = 25/41) em pacientes tratados com injeções *sham*⁶ (2). No seguimento de 24 meses, foi observada uma estimativa de sobrevida global de 82,4% (IC95%: 59,1 a 95,3, n = 14/17)(1) com o uso do risdiplam e de apenas 53,8% (IC95%: 34,8 a 72,1; n = 14/26) em uma coorte histórica sem tratamento farmacológico específico (44).

Sobrevida livre de evento

De acordo com os resultados disponíveis do estudo START (NCT02122952), após 24 meses de tratamento com onasemnogeno abeparvoveque, todos os indivíduos da Coorte 1 (n=3) e da Coorte 2 (n = 12) sobreviveram sem eventos respiratório (tendo ocorrido um evento em um dos três pacientes da coorte de baixa dose na idade de 28 meses), conferindo uma estimativa de sobrevida livre de eventos tanto em 12 meses, quanto em 24 meses de 100% (IC95%: 77,9 a 100,0; n = 12/12) nos indivíduos em uso da dose terapêutica. Considerando os dados de ambas as coortes, é possível observar uma sobrevida livre de eventos em 12 e 24 meses de 100% (IC95%: 81,9 a 100,0; n = 15/15). A Figura 4 apresenta a curva de sobrevida livre de progressão dos indivíduos em tratamento com onasemnogeno abeparvoveque (Coorte 2 do estudo START, n = 12) comparada ao observado em uma coorte sem tratamento farmacológico específico, refletindo sua história natural (PNCR - *Pediatric Neuromuscular Clinical Research*). Em seu acompanhamento de longo prazo no estudo LT-001 (NCT03421977), todos os 10 pacientes acompanhados na dose terapêutica no estudo START estavam vivos e não necessitavam de ventilação permanente ao final de 5 anos, conferindo uma sobrevida livre de eventos em 5 anos de 100% (IC95%: 74,1 a 100,0; n = 10/10).

⁶ *Sham* (placebo) é uma intervenção falsa a qual omite o passo terapêutico necessário.

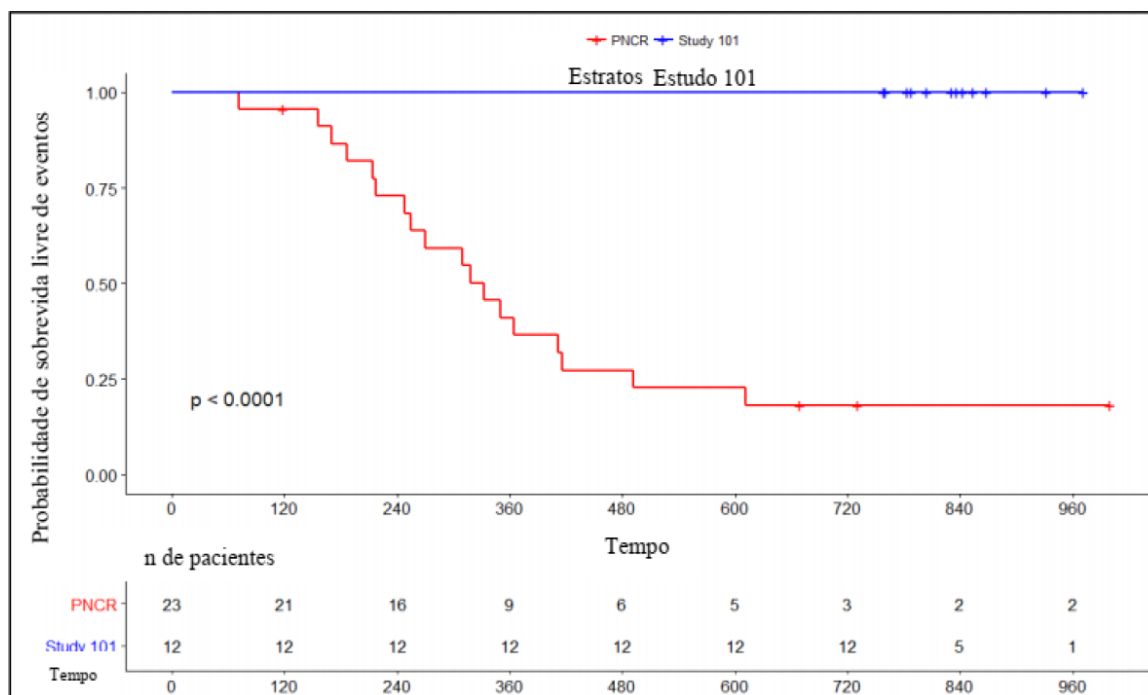


Figura 3. Sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) entre indivíduos com AME tipo I e II cópias de SMN2 em tratamento com onasemnogeno abeparvoveque (Study 101) e sem tratamento (PNCR) durante o período de seguimento no estudo START.

Fonte: Anvisa, 2021(28)

No estudo STR1VE-US (NCT03306277), um paciente foi a óbito com aproximadamente 7 meses e um paciente atingiu o critério de ventilação permanente com aproximadamente 11 meses, conferindo uma estimativa de sobrevida livre de eventos tanto em 12 meses, quanto em 18 meses, de 91% (IC95%: 79 a 100,0; n = 20/22). No estudo STR1VE-EU (NCT03461289), observou-se que 31 dentre os 32 pacientes incluídos na análise final estavam livres de ventilação permanente, conferindo uma sobrevida livre de eventos em 12 e 14 meses de 97% (IC95%: 86 a 99,9; n = 31/32).

A meta-análise dos dados obtidos nos estudos START, STR1VE-US e STR1VE-EU, resultou em uma sobrevida livre em 12 e 18 meses de 95,3% (IC95%: 71,8 a 100; n = 66). Para fins de comparação, no desfecho de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação mecânica), em aproximadamente 12 meses, observaram-se valores de: 90,5% (IC95%: 71,9 a 98,4; n = 19/21) em pacientes tratados com risdiplam (1); 61,3% (IC95%: 50,2 a 71,4; n = 49/80) em pacientes tratados com nusinersena(2); 31,7% (IC95%: 18,9 a 47,0; n = 13/41) em pacientes tratados com injeções *sham*⁷(2) e 26% (IC95%: 8 a 44; n = 6/23) em uma coorte histórica sem tratamento farmacológico específico (44). Após a digitalização e obtenção de dados de curvas de sobrevida livre de eventos disponíveis do onasemnogeno abeparvoveque (28) e posterior transposição para uma mesma escala de tempo, obteve-se descrição das sobrevidas livres de progressão de todos os tratamentos em análise, assim como de suas comparações com placebo e a história natural (Figura 5). Ressalta-se que o propósito desta

⁷ Sham (placebo) é uma intervenção falsa a qual omite o passo terapêutico necessário.

figura é descritivo, não fazendo uso de estimativas produto-limite (Kaplan-Meier) e testes para inferência estatística (log-rank).

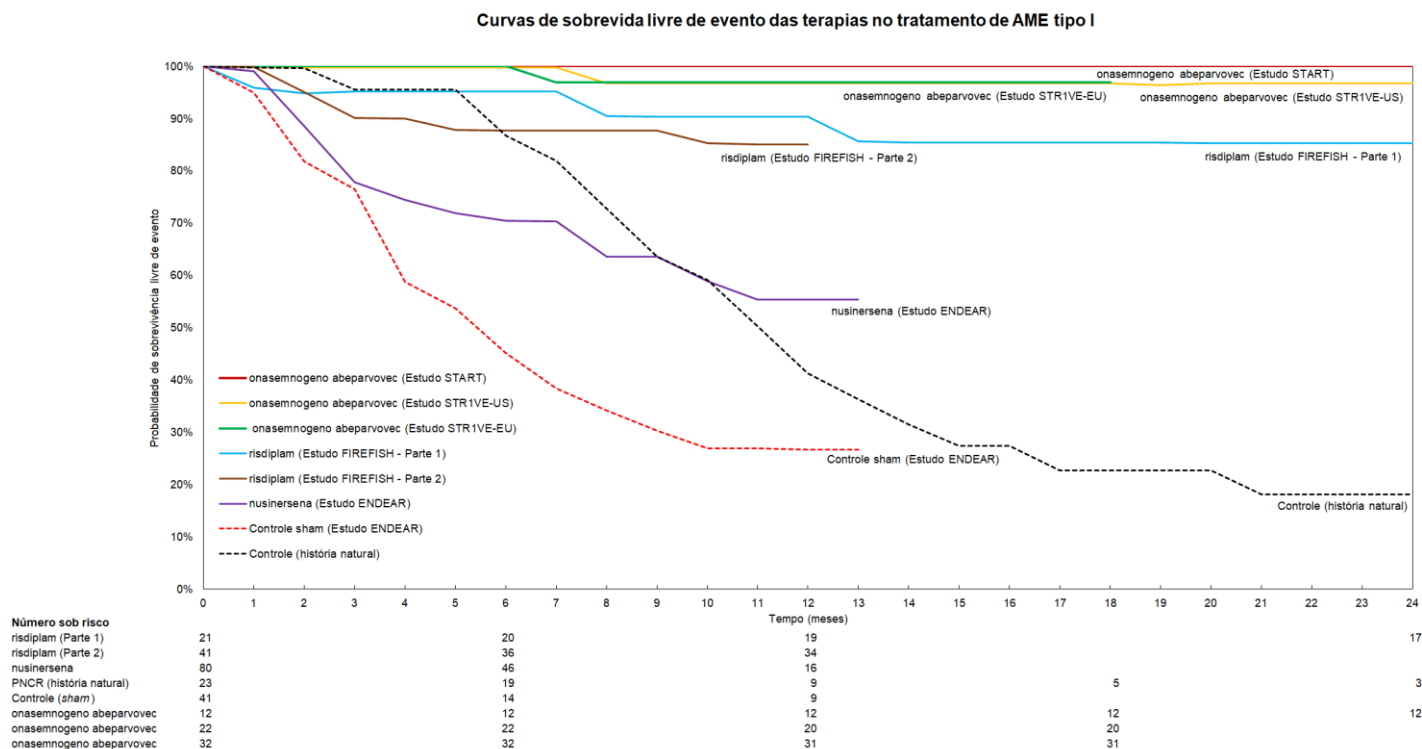


Figura 4. Curvas de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) das terapias disponíveis no tratamento de AME tipo I. Fonte: Elaboração própria

Os dados de sobrevida livre de evento utilizados na elaboração da Figura 5 estão disponíveis no Apêndice deste relatório (Tabela S1). Dadas as limitações metodológicas desta representação não ajustada (bruta ou *näive*), tais resultados foram considerados de forma complementar na discussão das evidências.

Desfechos relacionados ao desenvolvimento motor

De acordo com os resultados disponíveis do estudo START (NCT02122952), tanto ao final 12, quanto 24 meses após o tratamento com onasemnogeno abeparvovec, 11 indivíduos em dose terapêutica na Coorte 2 (n = 12) alcançaram o marco de uma pontuação ≥ 40 pontos na escala CHOP-INTEND, refletindo uma estimativa de 91,7% (IC95%: 65,2 a 99,6, n = 11/12) de resposta motora.

No estudo STR1VE-US (NCT03306277), 21 dos 22 pacientes incluídos alcançaram o marco de uma pontuação ≥ 40 pontos na escala CHOP-INTEND, refletindo uma estimativa de 95,5% (IC95%: 79,6 a 99,8; n = 21/22) de resposta motora. Já no estudo STR1VE-EU (NCT03461289), 24 dos 33 pacientes incluídos alcançaram o marco de uma pontuação ≥ 40 pontos na escala CHOP-INTEND, refletindo uma estimativa de 72,7% (IC95%: 55,8 a 85,8; n = 24/33) de resposta motora.

A meta-análise dos dados obtidos nos estudos START, STR1VE-US e STR1VE-EU, resultou em uma resposta motora em 12 e 18 meses de 82,2% (IC95%: 60,5 a 100; n = 67). Como comparação, no período de 12 meses, 56% (IC95%: 40 a 72; n = 23/41) dos pacientes em tratamento com risdiplam atingiram uma pontuação ≥ 40 na escala CHOP-INTEND. Por sua vez, na história natural da doença, é esperada uma taxa média de declínio no CHOP-INTEND em vez de ganhos, nunca tendo sido alcançada essa pontuação sem o uso de tratamentos específicos. É igualmente importante destacar que, apesar de também obterem algum aumento na pontuação, nenhum dos 3 indivíduos em uso da dose menor na Coorte 1 (n=3) conseguiu alcançar uma pontuação ≥ 40 pontos na escala CHOP-INTEND, tendo sido descontinuada a dose baixa na sua eventual aprovação sanitária.

Dentre outros desfechos motores, ao final de 24 meses, 11 indivíduos em dose terapêutica na Coorte 2 (n = 12) conseguiam se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos (escala BSID-III), ou seja, uma estimativa de 91,7% (IC95%: 65,2 a 99,6, n = 11/12) de alcance deste marco motor. Como comparação, ao final de 24 meses, 58,8% (IC95%: 35 a 80; n = 10/17) das crianças em uso de risdiplam conseguiam se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos. Adicionalmente, 75% (IC95%: 45,9 a 93,2, n = 9/12) das crianças adquiriram a capacidade de se sentar sem apoio por pelo menos 30 segundos em uso do onasemnogeno abeparvoveque. A melhora motora foi também consistente em outros marcos, onde 11 das 12 crianças adquiriram a capacidade de falar e engolir. Em seu acompanhamento de longo prazo no estudo LT-001 (NCT03421977), todos os 10 pacientes acompanhados na dose terapêutica no estudo START mantiveram os marcos alcançados anteriormente, incluindo caminhar sem assistência (n = 2) e sentar sem assistência (n = 6), e dois pacientes atingiram novos marcos motores de ficar de pé com assistência. Esses dois últimos pacientes não receberam o tratamento com nusinersena em nenhum momento. Com isso, os autores interpretam que o efeito do onasemnogeno abeparvoveque é mantido ao longo do tempo e ainda sugerem uma correlação com a idade de administração, sendo quão mais precoce, mais provável o benefício do tratamento. Isso, porque duas crianças que receberam o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque de forma precoce (dentro de 3 meses após o nascimento) alcançaram o marco motor de sentar sem ajuda dentro de um cronograma consistente com o de crianças saudáveis (4 a 9 meses)(31).

No estudo STR1VE-US, aos 18 meses de idade, 13 dos 22 pacientes incluídos atingiram o desfecho de sentar independente funcional por 30 segundos ou mais, uma estimativa de 59% (IC95%: 38 a 77,9, n = 13/22). Já no STR1VE-EU, 14 de 32 pacientes atingiram o desfecho primário de sentar independente funcional por pelo menos 10 segundos em qualquer visita até os 18 meses de idade, uma estimativa de 43,8% (IC95%: 27,5 a 61,1, n = 14/32).

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Ao final do estudo START, um total de 56 eventos adversos graves foram observados em 13 pacientes nas duas coortes estudadas, tendo sido 2 eventos de grau 4 relacionados ao tratamento. Ambos os eventos se relacionaram ao

aumento dos níveis de enzimas hepáticas na corrente sanguínea (acima de 30 vezes o limite superior), necessitando intervenção com uso de corticosteroides. Dentre outros principais eventos adversos, foram mais frequentes os eventos: infecção do trato respiratório superior, 83% (n = 10); vômitos, 67% (n = 8); constipação, 58% (n = 7); pirexia, 50% (n = 6) e congestão nasal, 50% (n = 6). Em seu acompanhamento de longo prazo no estudo LT-001 (NCT03421977), foram relatados eventos adversos graves em 7 pacientes na coorte de dose terapêutica (n = 7/10). Os eventos adversos graves mais frequentes estavam relacionados ao processo de doença subjacente da AME: insuficiência respiratória aguda (n = 4); pneumonia (n = 4), desidratação (n = 3), desconforto respiratório (n = 2) e bronquiolite (n = 2). Nenhum evento adverso grave levou à descontinuação do estudo. Por fim, não foram observadas elevações de enzimas hepáticas, distúrbios hematológicos, novas neoplasias ou distúrbios autoimunes e nenhum paciente atendeu a critérios para potencial hepatotoxicidade ou microangiopatia trombótica.

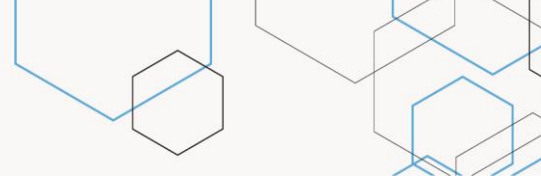
No estudo STR1VE-US, 10 (45%) pacientes apresentaram algum evento adverso grave, sendo três desses eventos considerados relacionados ao tratamento: 2 pacientes apresentaram elevação das enzimas aminotransferases hepáticas e um teve hidrocefalia. Os eventos adversos graves mais frequentes foram: bronquiolite, pneumonia, dificuldade respiratória e bronquiolite causada pelo vírus respiratório sincicial e foram considerados não relacionados ao onasemnogeno abeparvoveque. No estudo STR1VE-EU, 19 (58%) pacientes apresentaram algum evento adverso grave, sendo seis desses eventos considerados relacionados ao tratamento, incluindo pirexia e elevação das enzimas aminotransferases hepáticas.

Os estudos observacionais aqui recuperados confirmaram o perfil de eventos adversos observado nos períodos de acompanhamento dos estudos clínicos. Com destaque, as alterações nos níveis de enzimas hepáticas estiveram presentes na maioria dos pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque em praticamente todos os estudos. Tanto a hepatotoxicidade quanto a ocorrência de microangiopatia trombótica foram eventos de interesse especial estudados em dados de acompanhamento pós-mercado, tendo suas incidências ocorrido após a infusão do medicamento.

Hepatotoxicidade

Na análise conjunta dos dados de ensaios clínicos e registros pós-comercialização publicada por Chand (2021)(38), foi identificada a elevação das aminotransferases como o evento adverso grave mais comum, abrangendo uma incidência de 23% a 30,2% dos pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque. Em todos os casos, a elevação no nível plasmático das aminotransferases foi resolvida com intervenções não invasivas, como ajuste de dose de prednisolona. Outros eventos adversos comumente observados nos registros, porém em menor frequência que a elevação das enzimas hepáticas, foram aumento da função hepática (11,6%), trombocitopenia (9,3%) e vômito (4,7%).

Contudo, no início de agosto de 2022, foi relatado pelo fabricante (Novartis) a ocorrência de duas mortes por insuficiência hepática ligadas à administração do onasemnogeno abeparvovec. Os pacientes tinham 4 e 28 meses de idade, moravam na Rússia e no Cazaquistão e foram a óbito 5-6 semanas após a infusão e em até 10 dias após o início de uma



redução gradual de corticosteróides. Ainda não presente em estudos publicados, as duas mortes são os primeiros casos fatais de insuficiência hepática aguda⁸.

Microangiopatia trombótica

Em uma segunda análise conjunta dos dados de ensaios clínicos e registros pós-comercialização publicada por Chand (2021)(39), foi estudada a incidência microangiopatia trombótica. Caracterizada por um dano endotelial de arteríolas e capilares e trombose microvascular, apresentando-se clinicamente como uma síndrome de anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiência renal aguda. Com aproximadamente 500 pacientes expostos ao onasemnogeno abeparvoveque, com um ponto de corte até a data de julho de 2020, foram identificados 3 casos do evento, resultando em uma incidência de aproximadamente 2 eventos a cada 1000 indivíduos tratados. Todas as pacientes eram do sexo feminino e sua idade variou entre cinco e 14 meses. O estudo ressalta que a trombocitopenia é um fator importante no desenvolvimento de microangiopatia trombótica e, desta forma, a contagem de plaquetas deve ser realizada nos pacientes em uso de onasemnogeno abeparvoveque.

Recentemente, Yazaki (2022)(45) publicaram um relato de caso com a confirmação da relação do evento com o uso de onasemnogeno abeparvoveque por meio de comprovação por exames histopatológicos. Por fim, Guillou (2022) publicou o primeiro relato de caso do evento com desfecho fatal em uma menina de 6 meses de idade com AME tipo I, 2 cópias SMN2. O estudo observou que a criança era portadora de uma predisposição genética potencial no gene do fator I do sistema complemento, levantando-se a suspeita de que a superativação do sistema complemento esteja envolvida na patogênese da microangiopatia trombótica relacionada à terapia gênica.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências dos desfechos críticos e importantes foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Em geral, os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como baixa no quesito de efetividade e moderada no quesito de segurança, sendo os principais motivos de rebaixamento do nível de certeza o domínio do: risco de viés, pelo fato de que os dados foram provenientes de ensaios clínicos não randomizados e sem grupo controle; da inconsistência, devido a potencial influência da heterogeneidade clínica em relação às características basais entre os estudos do onasemnogeno abeparvoveque e demais comparadores; da imprecisão, devido aos pequenos tamanhos amostrais; assim como o potencial de evidência indireta devido às estimativas de efeito serem provenientes majoritariamente de estudos com pacientes de até 6 meses de idade no início

⁸ Dados não publicados. Fonte: <https://www.medscape.com/viewarticle/979152>

do tratamento, com AME tipo I e duas cópias do gene SMN2, trazendo incerteza em relação ao tamanho de efeito nas demais formas de AME. Apesar disso, quando presente, foi considerado como fator favorável à certeza nas evidências de efetividade a grande magnitude de efeito comparada à história natural da doença (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil de evidências sobre o tratamento com onasemnogeno abeparvoque em pacientes com até 2 anos de idade diagnosticados com atrofia muscular espinhal do tipo I ou com até 3 cópias do gene SMN2 a partir do sistema GRADE. Elaboração própria.

Avaliação da qualidade da evidência							No de participantes	Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
No dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	onasemnogeno abeparvoque			
Sobrevida global (seguimento: 12 a 24 meses; avaliado com: proporção de mortes)										
3	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave ²	grave ³	grave ⁴	Grande magnitude de efeito ⁵	67	97% (IC95%: 73,4 a 100; n = 67) em em 12 e 24 meses com onasemnogeno abeparvoque	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida livre de evento (seguimento: 12 a 24 meses; avaliado com: proporção de morte ou ventilação permanente)										
3	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave ²	grave ³	grave ⁴	Grande magnitude de efeito ⁵	66	95,3% (IC95%: 71,8 a 100; n = 66) em 12 e 18 meses com onasemnogeno abeparvoque	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Resposta motora (seguimento: 12 a 24 meses; avaliado com: Escala CHOP INTEND ≥ 40)										
3	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave ²	grave ³	grave ⁴	Grande magnitude de efeito ⁵	67	82,2% (IC95%: 60,5 a 100; n = 67) em 12 e 18 meses com onasemnogeno abeparvoque	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves (seguimento: até 5 anos)										
4	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	não grave	grave ⁴	nenhum	500	Principais eventos adversos graves relacionados à elevação de enzimas hepáticas (23% a 30,2%), função hepática (11,6%), trombocitopenia (9,3%) e microangiopatia trombótica (2 a cada 1000 tratamentos). Atenção: relato de 1 evento fatal de microangiopatia trombótica e eventos fatais de insuficiência hepática.	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO

NOTA: ¹ Ausência de grupos de comparação, randomização ou ajustes para fatores de confusão; ² Apesar de não mensurada a inconsistência estatística, ressalta-se a potencial influência da heterogeneidade clínica em relação às características basais entre os estudos do onasemnogeno abeparvoque e demais comparadores, com diferença identificadas na idade de início do tratamento e pontuações na escala CHOP-INTEND; ³ Sem

comparação direta com os tratamentos disponíveis no SUS e com estudos incluindo majoritariamente pacientes de até 6 meses de idade no início do tratamento, com AME tipo I e duas cópias do gene SMN2;⁴ Pequeno tamanho amostral e relatos pós-mercado de até 500 pacientes expostos;⁴ Grande magnitude de efeito quando comparado à história natural da doença.



6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foram observadas respostas favoráveis nos desfechos de eficácia avaliados em todos os 3 estudos clínicos disponíveis do onasemnogeno abeparvoveque (START, STR1VE-US e STR1VE-EU). Tais resultados foram mantidos em horizontes de longo prazo, incluindo evidências com o seguimento de até 5 anos. Apesar do pequeno tamanho amostral, da ausência de um grupo controle e uma comparação direta com as opções disponíveis no SUS, os níveis de resposta observados no desfecho de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente), tomado aqui como desfecho mais crítico, foram de grande magnitude e mantidos nos acompanhamentos disponíveis. Como ilustração, a meta-análise dos dados obtidos nos estudos START, STR1VE-US e STR1VE-EU, resultou em uma sobrevida livre de eventos em 12 meses de 95,3% (IC95%: 71,8 a 100; n = 66), comportamento semelhante ao tratamento com risdiplam, com 90,5% (IC95%: 71,9 a 98,4; n = 19/21) e diferente daquele observado na história natural da doença, sem o uso de um tratamento farmacológico específico, com 26% (IC95%: 8 a 44; n = 6/23) ou até mesmo com nusinersena, 61,3% (IC95%: 50,2 a 71,4; n = 49/80). O estudo também apresentou resultados de efetividade de grande magnitude e consistentes no desempenho da resposta motora por meio de escalas padronizadas, com destaque para a proporção de 82,2% (IC95%: 60,5 a 100; n = 67) de pacientes que atingiram uma pontuação ≥ 40 na escala CHOP-INTEND em 12 meses, comparada a 56% (IC95%: 40 a 72; n = 23/41) dos pacientes em tratamento com risdiplam no mesmo desfecho. Na história natural da doença, em vez de ganhos, é esperada uma taxa média de declínio no CHOP-INTEND, nunca tendo sido alcançada a pontuação ≥ 40 sem o uso de tratamentos específicos. Entretanto, além da limitação da interpretação das comparações de forma não ajustada dessas estimativas, o risco de viés associado às limitações metodológicas dos estudos disponíveis, a imprecisão relacionada ao pequeno tamanho amostral e a evidência indireta de estudos limitados ao tipo I e duas cópias de SMN2 possuem impacto na certeza das evidências para a pergunta clínica deste relatório, tendo a certeza da evidência sido considerada BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) nos desfechos críticos e importantes. Neste aspecto, semelhante a discussões prévias de outras tecnologias na AME, destaca-se que o perfil de risco de viés aqui discutido é uma condição comum no contexto de condição rara, onde é pouco provável a existência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e grandes tamanhos amostrais.

Quanto à segurança, a análise conjunta dos dados de todos os estudos com pacientes em uso de onasemnogeno abeparvoveque e de registros pós-comercialização não identificaram eventos adversos graves diferentes do esperado pela experiência nos estudos clínicos. Destaca-se o risco de hepatotoxicidade e trombocitopenia observado tanto nos estudos quanto nos registros. Um evento de atenção especial, tendo já sido associado a uma fatalidade, diz respeito a microangiopatia trombótica. Com um curso clínico grave em uma incidência estimada de 2 casos a cada 1000 tratamentos, trata-se de um evento de importância para o monitoramento e intervenções para prevenção e redução de danos. Contudo, 2 casos recentes de óbitos por insuficiência hepática foram associados ao uso do onasemnogeno abeparvovec. Em se tratando de uma terapia nova e com disseminação populacional ainda incipiente, tais fatos reforçam a atenção para a necessidade do monitoramento do uso numa eventual disponibilização do tratamento no SUS. Após a análise do

risco de viés com a ferramenta ROBINS-I e do nível de evidência dos eventos adversos graves pelo sistema GRADE, considerou-se BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) a certeza na evidência de que a infusão de dose única terapêutica do onasemnogeno abeparvoveque é segura no tratamento da AME.

Em resumo, as evidências disponíveis mostram estimativas de efeitos importantes no tratamento de uma doença que, se não tratada, pode levar a uma incapacidade profunda e à morte. Não estão disponíveis comparações diretas entre os medicamentos com uso aprovado atualmente, o que torna ainda mais limitada a discussão. Embora não tenha sido formalmente discutido em termos de preferências dos pacientes ou cuidadores no estudo clínico aqui relatado, também é importante destacar a vantagem da aplicação em dose única intravenosa do tratamento em comparação com outras opções de uso contínuo disponíveis, seja por via oral, ou por meio de ciclos periódicos de injeções intratecais com necessidade de acompanhamento em centro de referência.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 4 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 6 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Avaliação de custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador) X	onasemnogeno abeparvoveque vs. nusinersena e onasemnogeno abeparvoveque vs. risdiplam	Parcialmente adequado. O demandante não construiu um estudo que incluísse na mesma análise os dois comparadores do SUS (nusinersena e risdiplam). Isso limita muito a interpretação dos dados e principalmente evita a comparação do onasemnogeno abeparvoveque a uma fronteira de eficiência que é fundamental para a avaliação do custo-efetividade da tecnologia.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes pediátricos com AME e idade menor de 2 anos com mutações bialélicas no gene SMN1 com diagnóstico AME tipo I ou mutações bialélicas no SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado

Horizonte temporal	<i>Life-Time</i>	O horizonte <i>life-time</i> é longo demais para o tempo do estudo clínico fase III que tem duração de apenas dois anos. Extrapolações estatísticas tão longas produzem mais incertezas, e as metodologias de extrapolação desses dados não foi descrita de maneira transparente.
Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Sobrevida Global, Sobrevida livre de ventilação mecânica invasiva. Transições para: Não senta → Senta sem assistência → Anda sem assistência → Desenvolvimento normal. Além da transição do Não senta → Ventilação mecânica e outra que acontecia entre todos os estados, para um correspondente de descontinuação do tratamento.	As curvas de sobrevida nos estados de transição utilizadas foram baseadas em estudos de história natural da doença e algumas delas foram utilizados estudos com pacientes com uma população diferente (AME tipo II) e foram extrapoladas sem descrição detalhada do método.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Valores de utilidade para os estados de saúde do modelo obtidas de questionários EQ-5D aplicado a pais de pacientes	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos ambulatoriais e hospitalares extraídos de um estudo de microcusteio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre utilizando o método TDABC. Custos relacionados ao suporte ventilatório domiciliar invasivo extraídos do Relatório da CONITEC de 2018 para suporte ventilatório invasivo domiciliar. Custos dos medicamentos nusinersena extraído do preço proposto no Relatório da CONITEC de 2019. Custo do risdiplam de acordo com relatório da CONITEC de 2022 e do nusinersena de acordo com contrato do DLOG n.48/2021	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado
Método de modelagem	Modelo de estados transicionais (Cadeias de Markov)	Adequado
Pressupostos do modelo	Modelo de ciclos semestrais nos primeiros 3 anos e ciclos anuais no restante do horizonte. Todos começam no estado “Não Senta” podendo a partir deste evoluir para	Os dados de descontinuação foram extraídos de um estudo com nusinersena e extrapolados para o braço do risdiplam. Porém esse medicamento tem uma forma de

	<p>“Senta sem assistência” ou regredir para “Suporte Ventilatório”. Não foram incluídos dados dos eventos adversos. No braço nusinersena e risdiplam existem estados de descontinuação do tratamento originado em cada estado de marco motor. Foi atribuído 0,05 e 0,1 de utilidade aos estados C e D para capturar benefícios clínicos “intra-estado”. As melhores clínicas do onasemnogeno abeparvoveque são limitadas aos primeiros 6 ciclos. Os pacientes que alcançam marcos motores durante um ciclo do modelo só serão transferidos para um estado de maior função no próximo ciclo do modelo.</p>	<p>administração muito diferente e tende a ter uma adesão maior.</p>
<p>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</p>	<p>Foi realizada análise de sensibilidade determinística (Diagrama de Tornado) e análise de sensibilidade probabilística (Gráfico de Dispersão)</p>	<p>A análise determinística deixou de fora algumas variáveis importantes como o horizonte temporal.</p>

Uma análise econômica foi conduzida com o intuito de avaliar o custo-utilidade do onasemnogeno abeparvoveque em comparação ao nusinersena e ao risdiplam apenas nos pacientes pediátricos com AME tipo I sem suporte de ventilação mecânica invasiva. O horizonte temporal da análise foi da vida toda dos pacientes onde eles iniciavam a simulação com 6 meses de idade, e 100% iniciava no estado de transição “Não Senta”. Considerou-se como desfecho anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e os desfechos econômicos foram os custos médicos diretos.

O demandante não construiu um modelo de Markov comparando todas as tecnologias, mas dois modelos separados de idêntica estrutura onde o onasemnogeno abeparvoveque é comparado ao nusinersena em um e ao risdiplam em outro. Ele justifica a separação das análises no fato de ter encontrado na busca por evidências uma comparação indireta ajustada (MAIC) do onasemnogeno abeparvoveque com o nusinersena – o que fortalece a evidência com esse comparador – e apenas uma comparação não ancorada com o risdiplam. Isso dificultaria inclui-lo na mesma análise pois no estudo do tipo MAIC a própria população e consequentemente a evidência relativa ao onasemnogeno abeparvoveque é modificada para realizar a análise ajustada ao nusinersena. A não inclusão de ambos os comparadores na mesma análise traz importantes limitações na interpretação dos resultados pois exclui-se a comparação do nusinersena com o próprio risdiplam na análise e como são alternativas mutuamente exclusivas, deveriam constar na mesma análise como consta nas diretrizes metodológicas (46) para possibilitar a construção do *Ranking* de custo-efetividade. Outra limitação importante ao separar a análise, é a impossibilidade da construção de uma fronteira de eficiência com as outras duas alternativas comparadas ao SUS. Como o Brasil não tem um limiar definido para doenças ultrarraras, essa seria a única possibilidade de avaliação do ICER da tecnologia com alguma disposição a pagar pelo SUS. Sem esse método no presente estudo a definição de um ICER perde o seu referencial e, portanto, sua utilidade.

O modelo inclui ciclos semestrais nos primeiros 3 anos e ciclos de 12 meses no restante do modelo. Uma premissa conservadora adotada é que no caso do onasemnogeno abeparvoveque o benefício clínico só foi computado nesses primeiros 6 ciclos (3 anos). A análise foi construída sob a perspectiva do SUS para simular 6 estados de transição que estão representados na figura 6: “Não senta”, “Senta sem assistência”, “Anda sem assistência”, “Ampla faixa de desenvolvimento”, “Ventilação Permanente” e “Morte”. Nos estados de transição D e C há uma descontinuação anual de 3% e todos os pacientes que vão para o estado E descontinuem o tratamento. Essa premissa foi adotada para o nusinersena e o risdiplam com base em estudo de história natural da doença. O demandante não especifica uma referência que embasou a criação dos estados relacionados aos marcos motores. Ainda menciona que há outros marcos motores que ele considera como benefícios clínicos “intra-estados” como controle de cabeça, capacidade de rolar, engatinhar e permanência em pé com/sem assistência. Para capturar tais benefícios ele cria a premissa de atribuir um valor de utilidade adicional de 0,05 e 0,1 nos estados “Senta sem assistência” e “Não senta”, respectivamente. Esses benefícios foram considerados apenas para o onasemnogeno abeparvoveque e para o nusinersena (Seção 6.10.9 do dossiê). O demandante não justifica porque excluiu o risdiplam desse ganho de utilidade adicional mesmo os pacientes permanecendo em tratamento. Tal escolha pode trazer viés nos resultados do modelo penalizando essa alternativa terapêutica. Não foram considerados eventos adversos no modelo. No caso do onasemnogeno abeparvoveque os eventos foram tratados com prednisolona que possui um custo muito baixo.

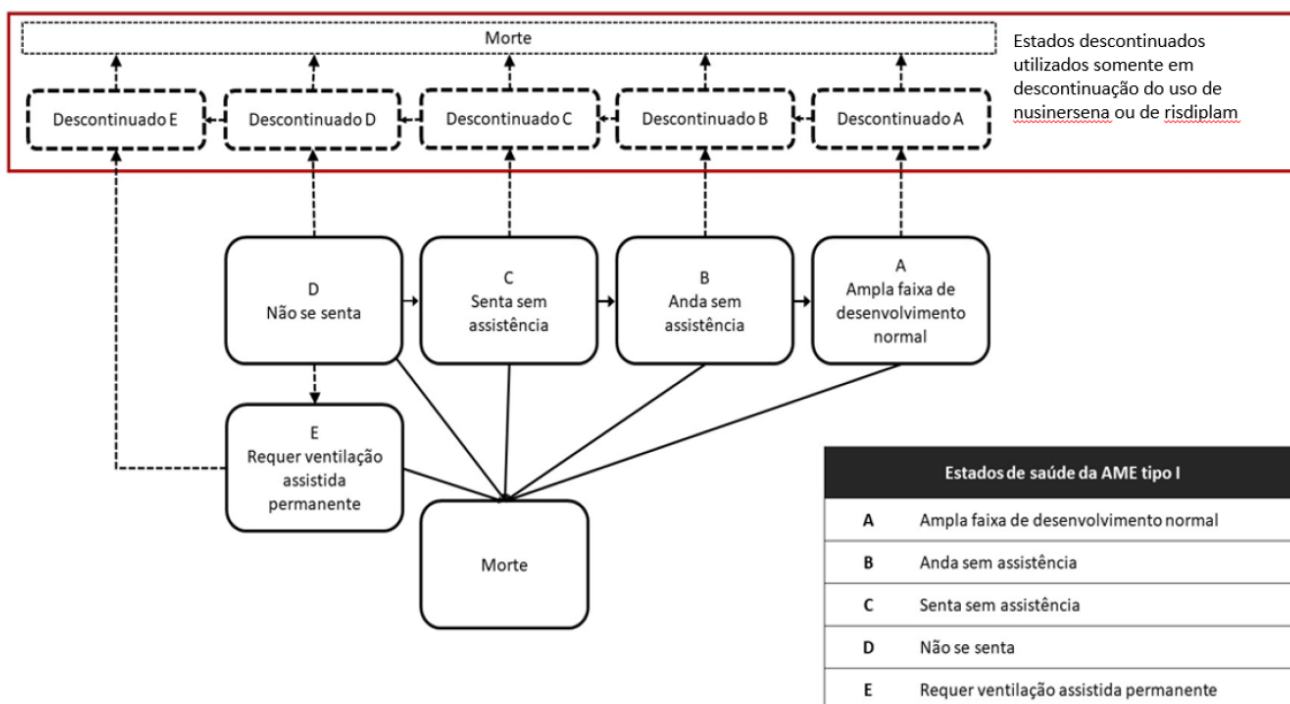


Figura 5 - Esquema do modelo de Markov

A primeira etapa do modelo (3 anos) foi constituída de dados reais de eficácia extraídos dos ensaios clínicos. O restante do horizonte temporal foi formado por dados de extrapolação estatística. O demandante não deixa claro os métodos de extrapolação, nem de escolha de curvas e tão pouco de testes *Akaike Information Criterion* (AIC) e o critério de informação Bayesiano (BIC) preconizados em diretrizes metodológicas internacionais para essa prática(47). Isso prejudica a transparência e validação dos dados pelo parecerista.

As probabilidades de transição do modelo foram extraídas da proporção de pacientes que atingiram os marcos motores. Na análise comparada ao nusinersena foram extraídos da comparação indireta MAIC. No modelo que compara com o risdiplam, os dados foram extraídos dos ensaios clínicos dos medicamentos. As curvas de sobrevida de cada estado foram baseadas em estudos de história natural da doença. A sobrevida nos estados A e B foi considerada igual e baseada na mortalidade geral da população brasileira extraída de dados de 2019 do IBGE. As curvas de sobrevida global e livre de evento para os estados C e D foram baseadas em estudos de história natural da doença juntamente com extrapolações estatísticas (48,49). A sobrevida no estado C foi estimada a partir de dados de pacientes com AME tipo II, o que pode trazer viés para os resultados do modelo. A sobrevida no estado de ventilação mecânica foi igual para todos os tratamentos e também foi estimada de estudos de história natural da doença (50).

Os dados relativos às probabilidades de transição estão dispostos no apêndice.

Os valores de utilidade para os estados C, D e E foram baseados no relatório apresentado no NICE em 2020. Para os estados A e B os dados do caso base foram baseados na população do Reino Unido calculados anualmente de acordo com a metodologia estabelecida por Ara e Brazier (2010) $Utilidade (EQ-5D) = 0,9508566 + (0,0212126 \times homem) - (0,0002587 \times idade) - (0,0000332 \times idade)$ (51). Um cenário foi construído utilizando dados nacionais correspondentes a população adulta (52). Outros cenários foram construídos utilizando os dados de outros estudos que mediram a qualidade de vida por meio do questionário EQ-5D-Y.

O preço proposto para incorporação do onasemnogeno abeparveque é de R\$ 5.722.712,79 por dose. No modelo também foram considerados os custos de administração e os exames necessários. O resumo desses custos está na tabela 3.

Tabela 3. Custos envolvidos no tratamento da com 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	

Para o nusinersena foi considerado o preço segundo contrato N.48/2021 do Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (53). A dosagem seguiu a posologia recomendada na bula do medicamento de quatro doses de ataque seguidas das doses de manutenção. Os quadros 7 e 8 mostram os preços e os custos do esquema terapêutico.

Quadro 7 - Custo de tratamento com o 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.

Quadro 8 - Custo de tratamento com posologia adequada para os pacientes usando Nusinersena

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

Para o risdiplam, o preço adotado foi o do último relatório da Conitec sobre o medicamento, de 2022 (54). O valor do frasco considerado foi de R\$21.370,00 seguindo a posologia recomendada:

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

A estimativa da dose necessária de risdiplam para cada ciclo do modelo utilizou os dados do estudo MGRS (*Multicentre Growth Reference Study*) da OMS (2007)(55). O custo de tratamento para cada ciclo do modelo está mostrado no Quadro 9.

Quadro 9 - Padrão antropométrico e custo mensal e por ciclo dos pacientes usando risdiplam

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

O modelo considerou custos médicos diretos sob a perspectiva do SUS. Como fonte de dados foi utilizado um estudo de microcusteio realizado no Serviço de Genética Médica e Unidade de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Uma coorte de 43 pacientes portadores de AME 5q com fenótipos classificados como tipos 1 a 4 tiveram

os custos de seus acompanhamentos ambulatoriais e hospitalares referentes ao ano de 2019 avaliados de forma retrospectiva por meio do método *time-driven activity based costing* (TDABC). Os custos relacionados aos diferentes fenótipos da AME foram atribuídos aos estados de saúde do modelo de acordo com a classificação proposta por Butchbach (2016) e foram considerados custos mensais compatíveis ao ciclo do modelo.

Os custos relativos aos estados de saúde do modelo foram baseados no estudo de microcusteio nacional com pacientes de AME 5q no Brasil (56). Esse mesmo estudo foi usado na avaliação dos outros medicamentos para AME apresentados anteriormente. A descrição desses valores está no Quadro 10. Para o estado E foi considerado o custo de ventilação invasiva com base no custo anual apresentado na avaliação da ventilação invasiva domiciliar pela Conitec (57).

Quadro 10. Custos dos estados de saúde do modelo

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

O demandante construiu análises de sensibilidade probabilística (PSA com 1.000 simulações), determinística univariada (variando $\pm 20\%$ os valores) e análise de cenários para testar alguns parâmetros baseados em premissas do modelo.

Resultados

O demandante apresentou o resultado das duas análises por meio da Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI), em um horizonte temporal *lifetime*. Tabela 4 e 5.

Tabela 4. Resultado de custos e efetividades para a comparação com o nusinersena

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Utilidade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Nusinersena	3.253.562	3,02	-		
Onasemnogeno abeparvoveque	5.833.342	5,94	2.579.780	2,92	883.587

Tabela 5. Resultado de custos e efetividades para a comparação com o risdiplam

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Utilidade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Risdiplam	2.510.135	2,68	-	-	
Onasemnogeno abeparvoveque	5.826.707	7,00	3.316.571	4,33	766.549

Análise de sensibilidade

Um diagrama de Tornado foi construído para cada comparador (nusinersena e risdiplam). O custo do onasemnogeno abeparvoveque foi a variável que mais impactou o resultado em ambas as análises (uma variação de 20% na variável produziu uma variação de 44% na RCEI). O custo de cada comparador e a utilidade dos pacientes no estado C foram as outras duas variáveis que tiveram impacto mais relevante no valor final da RCEI. O demandante não discutiu esses resultados e não propôs análises de limiares em uma análise determinística univariada. Foram realizadas duas análises em separado com os dois comparadores, o que inviabilizou a construção de uma fronteira de eficiência com os dois comparadores já incorporados. Tal análise poderia discutir o custo do onasemnogeno abeparvoveque que é a variável mais sensível do modelo, pesquisando um preço para o medicamento no qual ele estaria posicionado em uma fronteira de eficiência, e poderia ser classificado como custo-efetivo.

O demandante não realizou uma análise de sensibilidade determinística univariada com o horizonte temporal do modelo. Fizemos essa análise com o arquivo do modelo disponibilizado e apresentamos os resultados para os horizontes temporais de 10 anos que é o horizonte apresentado no relatório da Conitec do risdiplam e 25 anos que é o horizonte do relatório do nusinersena. Os resultados das diferentes RCEIs estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6 - Resultados da análise de sensibilidade com horizontes temporais

Horizonte de 10 anos	
Vs. Nusinersena	R\$3.045.181/QALY
Vs. Risdiplam	R\$2.787.717/QALY
Horizonte de 25 anos	
Vs. Nusinersena	R\$ 1.208.573/QALY
Vs. Risdiplanm	R\$1.054.747/QALY

Na análise de sensibilidade probabilística, em 100% das simulações o onasemnogeno abeparvoveque foi mais caro e mais efetivo que ambos os comparadores. A nuvem do gráfico de dispersão não foi comparada a nenhum limiar de custo-efetividade, já que no Brasil não há definido um limiar de disposição a pagar para doenças ultrarraras. Esse contexto somado ao fato da ausência de uma análise por fronteira de eficiência com os outros dois comparadores, torna essa análise improdutiva para avaliar o custo-efetividade da intervenção. O mesmo acontece com a curva de aceitabilidade construída onde o demandante mostra os dois gráficos, mas não descreve sobre qual limiar de disposição a pagar o

medicamento seria considerado custo-efetivo. O gráfico mostra valores próximos a R\$1.000.000/QALY. Os gráficos de Tornado, de dispersão e as curvas de aceitabilidade estão expostos a seguir.

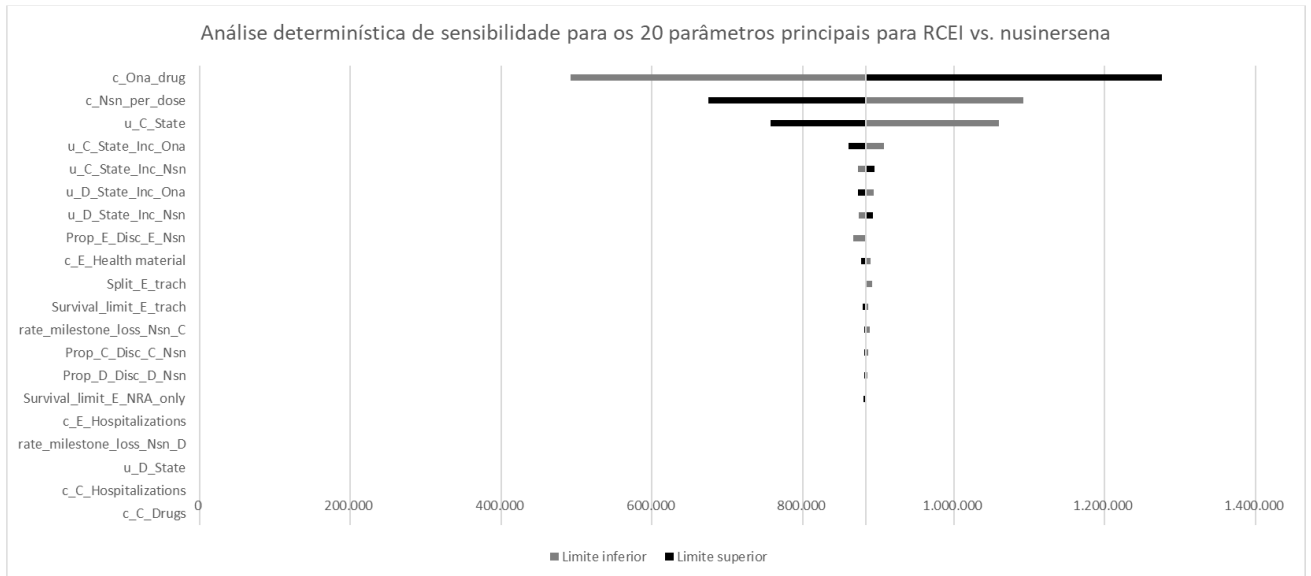


Figura 6. Diagrama de Tornado vs. nusinersena

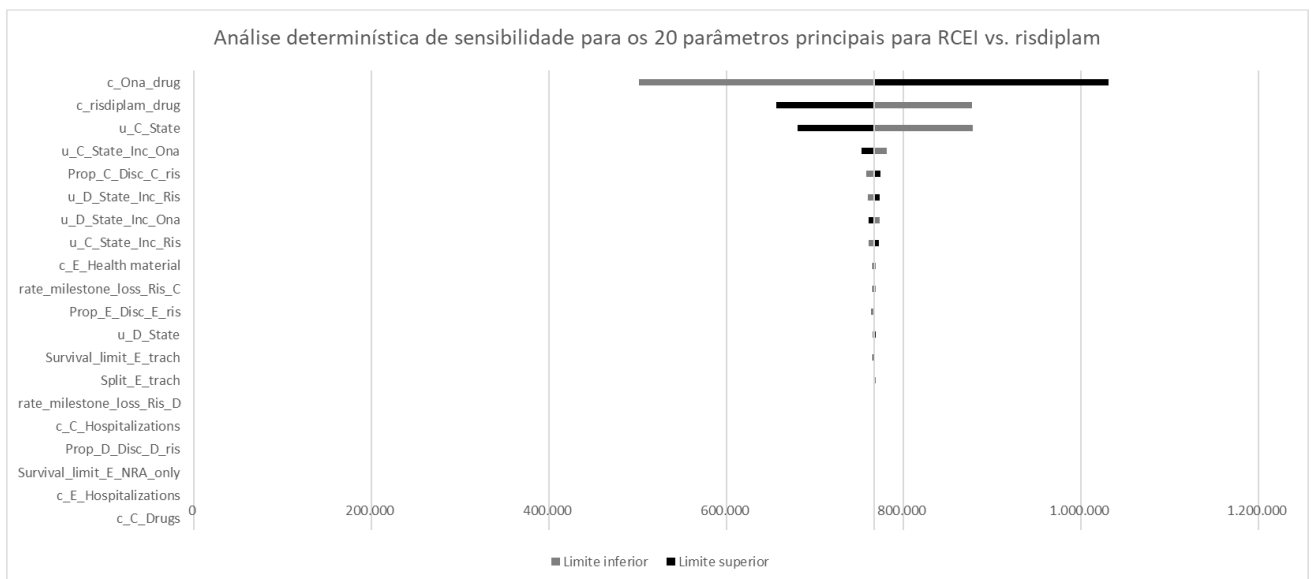


Figura 7. Diagrama de Tornado vs. risdiplam

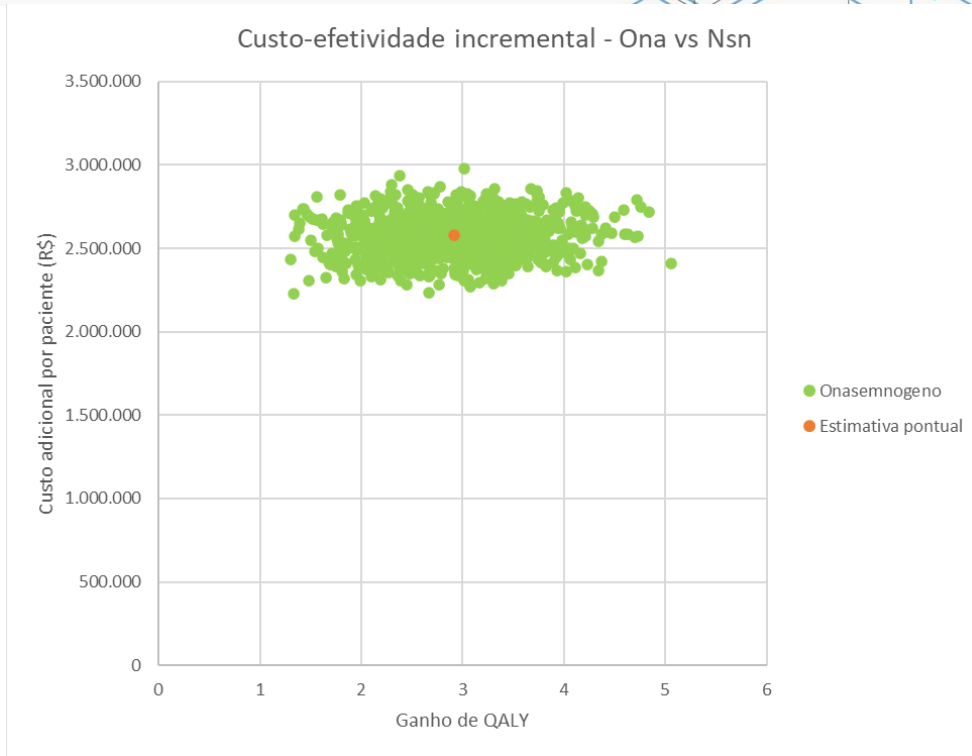


Figura 8. Gráfico de dispersão vs. nusinersena

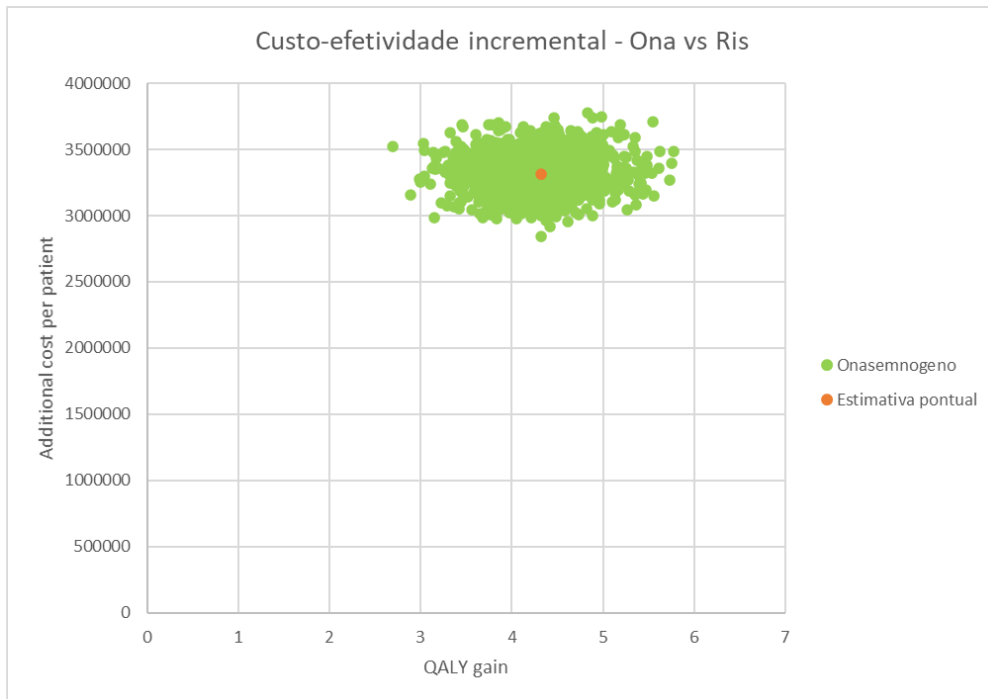


Figura 9. Gráfico de dispersão vs. risdiplam

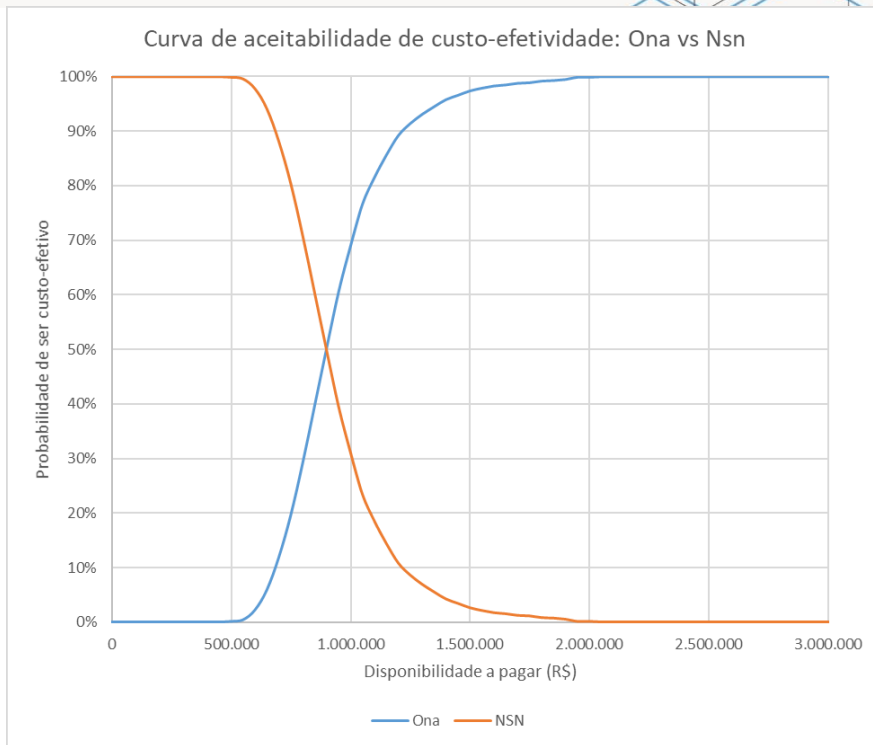


Figura 10. Curva de aceitabilidade vs. nusinersena

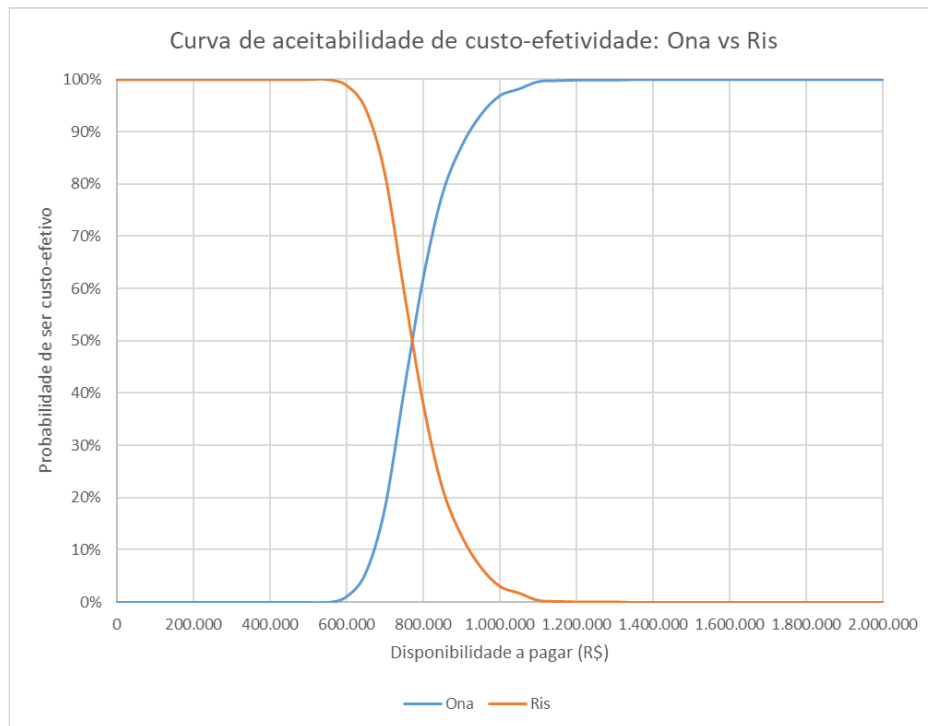


Figura 11. Curva de aceitabilidade vs. risdiplam

Foram construídas análises de cenário onde se modificou vários pressupostos e premissas do modelo como taxas de desconto, fontes de dados inseridos e outros cenários exploratórios de eficácia. Com exceção das variações nas taxas

de desconto a RCEI dos novos cenários propostos não resultou em valores abaixo de R\$500.000/QALY. A tabela com esses valores está no apêndice.

7.2 Impacto orçamentário

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da incorporação do onasemnogeno abeparvoveque para tratamento de pacientes pediátricos com AME e idade menor de 2 anos com mutações bialélicas no gene SMN1 com diagnóstico AME tipo I ou mutações bialélicas no SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2, o demandante apresentou uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO). Para a análise da população prevalente foi realizada uma análise no Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (SIA/SUS) e foram identificados 110 pacientes com até 2 anos de idade e que receberam o tratamento entre julho e dezembro de 2021. 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. Para os pacientes novos foi realizado uma abordagem epidemiológica para a estimativa. Foi identificada na literatura a incidência de AME (58) de 10 casos para 100.000 nascidos vivos. Essa taxa foi aplicada a população brasileira, que o IBGE estima em 2023 seja de 2.871.011 nascidos vivos, resultando em 287 pacientes brasileiros com AME.

De acordo com a literatura (59), 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 I ou II; e pacientes com mutações bialélicas no gene SMN1 com 3 cópias do gene SMN2 possuem uma probabilidade de 90% de desenvolver AME tipo I ou II e apenas 10% de probabilidade de desenvolvem AME tipo 3. Sendo assim, considerou-se que os pacientes com AME tipo I e II já representam a totalidade dos pacientes na indicação proposta (mutações bialélicas no gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2).

Considerando que a AME tipo I e tipo II correspondem a 87% de todos os casos de AME (58), 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. O demandante não justificou porque assumiu essa premissa de proporção de diagnósticos com nenhum dado da literatura, tampouco discutiu esse pressuposto mais a fundo. Essa incerteza na análise pode subestimar os resultados, já que mais pacientes estariam usando o medicamento de fato do que o calculado. A tabela 7 e 8 resume o cálculo populacional apresentado.

Tabela 7. 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

Tabela 8. Pacientes novos e pacientes em manutenção estimados

	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

O demandante informa que dados de *market share* do onasemnogeno abeparvoveque de países europeus, Canadá e Estados Unidos estão em torno de 30% no primeiro ano o que equivale a 235 pacientes segundo seu cálculo.

Destes 70 pacientes em tratamento, foi aplicada uma proporção de 32% (42% de 58/76) que já haviam sido tratados com nusinersena por conta de perda ou estagnação de conquista de marcos motores do estudo (60). 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. Não foi referenciado nenhuma

evidência de falha ou migração de tratamento que embasa essa mudança para o risdiplam. A tabela 9 resume a proporção de pacientes em manutenção no Ano 1 do modelo.

Tabela 9. 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	

O demandante adotou como premissa uma distribuição igual entre os tratamentos já incorporados ao SUS: nusinersena e risdiplam. Considerou-se que o percentual de distribuição de pacientes novos permanece constante nos cinco anos da análise. No cenário do onasemnogeno abeparvoveque o *market share* variou de 35% no primeiro ano a 65% no ano 5 como mostra a tabela 10.

Tabela 10. 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%

O resumo da distribuição dos pacientes novos e em manutenção entre os tratamentos estão demonstrados nas tabelas 11, 12, 13.

Tabela 11. Número de pacientes estimados 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 12. Número de pacientes estimados com nusinersena.

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 13. Número de pacientes estimados com risdiplam.

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%

Gráficos de Tornado foram construídos onde os parâmetros do modelo foram variados em $\pm 20\%$ como análise de sensibilidade determinística. O impacto orçamentário incremental foi avaliado sobre a variação de cada um dos parâmetros. Também foram construídos cenários exploratórios para testar premissas da análise como a taxa de migração de pacientes do nusinersena no ano 1 e diferentes gradientes de *market share*. Os cenários exploratórios estão resumidos na tabela 14.

Tabela 14. Análise de cenários exploratórios de impacto orçamentário.

Cenários exploratórios	Base	Min	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%
	35%	20%	50%
Pacientes novos –	45%	30%	60%
% difusão de Zolgensma em pacientes novos (Ano 1 / Ano 2/ Ano 3/ Ano 4 / Ano 5)	55%	40%	70%
	60%	45%	75%
	65%	50%	80%

Resultado do impacto orçamentário

Para o cenário em que o onasemnogeno abeparvoveque não está disponível, assumiu-se que 50% dos pacientes usariam nusinersena e outros 50% usariam risdiplam. A tabela 15 mostra os custos totais da AME assumindo que o

nusinersena e risdiplam são os únicos tratamentos incorporados no SUS, e a tabela 16 mostra a estimativa de custos do cenário com onasemnogeno abeparvoveque.

Tabela 15. 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

Tabela 16. 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 resultado do impacto orçamentário incremental variou de R\$347 milhões no primeiro ano para R\$493 milhões no Ano 5. A soma do impacto ao final dos 5 anos é de R\$ 1.966.022.058. A tabela 17 mostra impacto incremental ao longo de todo horizonte temporal. O ano 1 considerado é 2023.

Tabela 17. Impacto orçamentário do cenário com onasemnogeno abeparvoeque em comparação a cenário sem onasemnogeno abeparvoeque

Impacto Orçamentário	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Cenário com Onasemnogeno abeparvoeque	454.337.532	438.081.580	562.210.060	652.945.221	744.130.534
Cenário sem Onasemnogeno abeparvoeque	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

Os resultados da análise de sensibilidade univariada mostra novamente que o preço do onasemnogeno abeparvoeque é a variável que mais impacta o modelo. Alterações de 20% no seu valor impactam em 23,9% o valor do impacto acumulado em 5 anos para mais ou para menos. Esse valor oscila de R\$ 1.496.315.977 a R\$ 939.412.162.

Já o resultado dos cenários exploratórios está mostrado na tabela 18.

Tabela 18. 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 abeparvoeque	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 abeparvoeque	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

	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

Condições de pagamento e compartilhamento de risco

O demandante apresenta uma proposta para viabilizar a incorporação de onasemnogeno abeparvoveque ofertando 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).

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

- parcelamento de pagamento (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));
- 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.

O demandante salienta 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.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em julho de 2021 o NICE emitiu um parecer recomendando o onasemnogeno abeparvoveque para AME tipo I somente em pacientes com idade inferior a 6 meses ou Idade de 7 a 12 meses com tratamento acordado pela equipe multidisciplinar. Só é recomendado para esses grupos se a ventilação permanente por mais de 16h/dia ou uma traqueostomia não forem necessárias ou a empresa fornece um acordo comercial. Para bebês de 7 a 12 meses, a equipe multidisciplinar deve desenvolver critérios auditáveis para permitir o uso da tecnologia.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Em março de 2021 o CADTH recomendou o onasemnogeno abeparvoveque para pacientes pediátricos com AME com mutações bialélicas no gene SMN1, se for apresentada Documentação genética de AME com mutações bialélicas do gene SMN1, e em pacientes que são sintomáticos ou pré-sintomático com 1 a 3 cópias do gene SMN2; tenham 180 dias de idade ou menos; e não tenham necessidade de alimentação permanente ou suporte ventilatório (invasivo ou não invasivo).

Scottish Medicines Consortium (SMC)

No SMC, em fevereiro de 2021, o medicamento foi recomendado para pacientes com AME com mutação bialélica no gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME tipo I, 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 I.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™⁹, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME) do tipo I ou com até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2). A busca foi realizada em agosto de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Spinal Muscular Atrophy** | Phase 2, 3, 4;

⁹ Página Inicial do Cortellis™. Acessado em agosto de 2021. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>

- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Spinal muscular atrophy**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))
Link to highest status).

Foram considerados estudos clínicos de fase 2 ou superior inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹⁰ ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA)¹¹ ou no *U.S. Food and Drug Administration* (FDA)¹² não foram considerados. Além disso, desconsideraram-se os medicamentos incorporados ao SUS para a indicação clínica.

Assim, não foram identificadas tecnologias no horizonte considerado nesta análise.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de onasemnogeno abeparvoveque em indivíduos com AME tipo I possui evidências favoráveis de efetividade no desfecho crítico de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente), com estimativas de grande magnitude nos seguimentos de 12 e 24 meses (aproximadamente 95%). Tais estimativas são semelhantes ao tratamento oral com risdiplam e divergem substancialmente do que se observa na história natural da doença sem o uso de um tratamento farmacológico específico (aproximadamente 29% em 12 meses) ou até mesmo com a terapia específica com nusinersena disponível no SUS (aproximadamente 61% em 12 meses). Adicionalmente, o tratamento foi efetivo em promover o alcance de marcos do desenvolvimento motor, obtendo estimativas potencialmente superiores às observadas em outras terapias incorporadas ao SUS, com aproximadamente 80% dos pacientes atingindo níveis altos de resposta motora, comparado a 56% em uso de risdiplam. Tais respostas não ocorrem na história natural da doença, sendo considerados aqui como desfechos importantes para a tomada de decisão. O risco de viés associado ausência de randomização e grupos comparadores, a imprecisão relacionada ao pequeno tamanho amostral e a evidência indireta de estudos limitados ao tipo I e duas cópias de SMN2 possuem impacto na certeza das evidências para a pergunta clínica deste relatório, tendo a certeza da evidência sido considerada BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) nos desfechos críticos e importantes.

Quanto à segurança, a análise conjunta dos dados de todos os estudos com pacientes em uso de onasemnogeno abeparvoveque e de registros pós-comercialização não identificaram eventos adversos graves diferentes do esperado pela experiência nos estudos clínicos. Destaca-se o risco de hepatotoxicidade e trombocitopenia observado tanto nos

¹⁰ Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

¹¹ Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em agosto de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

¹² Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em agosto de 2021. Disponível em: www.fda.gov.

estudos quanto nos registros e a microangiopatia trombótica, um evento de atenção especial, tendo já sido associado a uma fatalidade. Adicionalmente, 2 casos recentes de óbitos por insuficiência hepática foram associados ao uso do onasemnogeno abeparvovec. Em se tratando de uma terapia nova e com disseminação populacional ainda incipiente, tais fatos reforçam a atenção para a necessidade do monitoramento do uso numa eventual disponibilização do tratamento no SUS. Após a análise do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I e do nível de evidência dos eventos adversos graves pelo sistema GRADE, considerou-se BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) a certeza na evidência de que a infusão de dose única terapêutica do onasemnogeno abeparvovec é segura no tratamento da AME, sendo o motivo de rebaixamento o risco de viés e a imprecisão dados pelo pequeno tamanho amostral e curto tempo de seguimento. Semelhante a outras discussões prévias na AME, ressalta-se que o perfil de risco de viés aqui discutido é uma condição comum no contexto de condição rara, onde é pouco provável a existência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e grandes tamanhos amostrais. Adicionalmente, em termos de valores e preferências dos pacientes e cuidadores, deve-se considerar a discussão sobre é importante destacar a vantagem da aplicação em dose única intravenosa do tratamento em comparação com outras opções de uso contínuo disponíveis, seja por via oral, ou por meio de ciclos periódicos de injeções intratecais com necessidade de acompanhamento em centro de referência.

A avaliação econômica foi construída separadamente para os dois comparadores, o que impossibilita a construção de uma fronteira de eficiência. Diante de uma situação de ausência de um limiar de custo-efetividade para doenças ultrarraras e de existência de duas tecnologias já incorporadas essa seria a melhor opção para avaliar o custo-efetividade da tecnologia. A ausência dessa análise torna a avaliação econômica improdutiva para trazer respostas sobre o valor do investimento diante do benefício adquirido, já que a razão de custo-efetividade incremental não é comparada a nenhum parâmetro específico, como aconteceria no caso da fronteira de eficiência.

A análise de impacto orçamentário ao final de 5 anos somou R\$ 1.966.022.058 para atender uma média de 410 pacientes ao longo do período. A variação do impacto anual foi de R\$347 milhões no primeiro ano a R\$493 milhões no quinto ano com o *market share* mais avançado. O demandante utilizou uma taxa de diagnóstico de 50% no primeiro ano, que aumentaria 5% ao ano até o final do horizonte como premissa da análise. Não foi exposto embasamento técnico para essa premissa, que pode subestimar os resultados do modelo.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 22/06/2022 a 03/07/2022. 501 pessoas se inscreveram e as representantes foram definidas a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos. Uma das

representantes, porém, não pôde estar presente devido a questões de saúde de sua filha, que é paciente com a condição clínica em questão.

A participante inicia o seu relato afirmando a existência de um vínculo com a indústria, pois sua filha está participando de um ensaio clínico da empresa Novartis. Sua filha, de dois anos e cinco meses, tem AME tipo II, com três cópias do gene SMN2. Seu diagnóstico foi tardio, com pouco mais de um ano e meio. Ela foi uma criança pré-matura, que nasceu com 36 semanas e baixo peso, pois apresentou uma restrição de crescimento no último trimestre de gestação, mas nasceu bem e o parto não teve maiores intercorrências. Até os seus seis, sete meses, apresentava desenvolvimento psicomotor compatível com a idade, no entanto, a mãe passou a perceber atraso motor. Naquele momento, a representante (que é pediatra), junto à médica que acompanhava sua filha naquele momento, consideravam que os atrasos se deviam à pré-maturidade, pois ainda que houvesse atrasos, ela logo alcançava os marcos de desenvolvimento esperados.

De todo modo, ela demorou a sentar sem apoio e a engatinhar, o que só ocorreu por volta dos onze meses de idade. Quando chegou a um ano de idade, de fato o desenvolvimento estagnou e a paciente conseguia apenas se manter parcialmente ajoelhada para ficar de pé. Ou seja, não lhe era possível “firmar” as pernas e, por isso, nunca andou. Naquele momento, a família se mudou para Brasília, DF, e foi iniciada a investigação diagnóstica em paralelo às terapias de estimulação precoce, mais precisamente terapia ocupacional, fisioterapia motora e atendimento fonoaudiológico, devido aos atrasos de linguagem.

A criança passou por três neuropediatras à época e nenhum suspeitou de doença genética ou neuromuscular, sempre sendo associado o quadro a uma causa central por conta da pré-maturidade, até que um geneticista levantou essa hipótese. Foi nesse momento que se solicitou o exame e foi feito o diagnóstico, quando a paciente tinha um ano e sete meses, em outubro de 2021.

Em novembro do mesmo ano, tomaram conhecimento do estudo da Novartis e como a criança preenchia os critérios de inclusão, ela foi aceita e iniciou o tratamento com o onasemnogeno abeparvoveque em 21 de dezembro de 2021, quando a paciente tinha um ano e nove meses. A infusão foi feita sem qualquer problema e a criança já foi com os pais para casa 24 h após o procedimento. Na primeira semana, ela teve os efeitos adversos comuns (ou mesmo esperados): ficou um pouco febril (mas sem febre alta) e teve perda de apetite. Contudo, após sete dias da infusão, a paciente apresentou uma palidez súbita e escurecimento da urina, de forma que no dia seguinte foram coletados exames e detectada uma microangiopatia trombótica. Por isso, precisou ser internada em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) durante onze dias, quando se recuperou.

Depois desse episódio, na vida doméstica, é que foi possível ver os ganhos da medicação. Com 48 h pós-infusão em casa os pais já haviam percebido um aumento do equilíbrio, visto que conseguia ficar sentada brincando sem tombar. Em torno de um mês após a infusão, ela levantou sozinha e começou a dar passos com apoio. A mãe relata que a evolução é nítida. Segundo ela, é evidente o aumento de força e do tônus muscular. Hoje a paciente anda bem com apoio e já ensaia caminhar sozinha. Dito de outro modo, ela começou a adquirir uma autonomia que não tinha até então. A agilidade dos movimentos também é um aspecto destacado pela representante.

Além disso, a paciente continua fazendo uso de terapias multidisciplinares, a saber, terapia ocupacional, fisioterapia motora e fisioterapia respiratória, pois apesar de não ter comprometimento respiratório, ela é submetida a um tratamento preventivo. Esse acompanhamento é feito pelo menos uma vez na semana. Não foi mais necessário o atendimento fonoaudiológico, pois a fala também evoluiu bastante e hoje a paciente fala sem maiores dificuldades e não apresenta problemas de deglutição. As profissionais que conduzem essas terapias falam que os ganhos são nítidos e que de uma semana para outra a paciente começa a fazer coisas que ela não era capaz. Sendo assim, com o aumento da força muscular, do tônus e do equilíbrio, os pais conseguem vislumbrar a possibilidade de a paciente ter independência na vida futura.

Além disso, a paciente precisou voltar a fazer uso de corticoides em função do aumento das transaminases (enzimas hepáticas) quando houve a interrupção desses medicamentos. Vale destacar que essa elevação foi totalmente assintomática e chegou a duas vezes o valor de referência do laboratório. Devido a isso, a paciente passou a usar 1 mg/kg/dia de prednisolona e hoje já está em desmame, na medida em que as taxas já estão regularizando.

A paciente também faz videodeglutograma a cada seis meses pelo estudo e também não apresenta nenhum prejuízo ou dificuldade de deglutição. Por fim, a representante fala que sua filha segue bem e que o uso do medicamento aliado às terapias multidisciplinares trouxe ganhos muito nítidos e importantes.

Foi perguntado a ela sobre a qualidade de vida da família antes e depois da introdução do osanemnogeno abeparvoveque. A participante afirma que houve uma grande melhora, pois antes tinham uma criança que só sentava, o que exigia muito cuidado – muito embora seja importante manter todo o cuidado, já que agora a criança está como se fosse um bebê aprendendo a andar. De acordo com a participante, a autonomia adquirida foi muito grande e gerou uma mudança importante não só na vida familiar, mas também na socialização da paciente com outras crianças. Hoje ela come sozinha, está começando a colocar e tirar os sapatos e está aprendendo a se vestir sozinha – blusas e camisas ainda, pois ainda faltam força e equilíbrio para que consiga vestir calças.

O Plenário questiona se a paciente usou algum outro medicamento no intervalo entre o diagnóstico e a primeira infusão com o osanemnogeno abeparvoveque. A representante responde que isso não chegou a acontecer. Nesse sentido, traz que chegaram a solicitar o nusinersena, mas pararam o andamento do processo quando souberam que era um critério de inclusão no estudo da Novartis não ter tomado nenhuma dose de qualquer medicamento nos últimos quatro meses.

Outra pergunta apresentada disse respeito ao desenvolvimento motor da paciente, isto é, se está compatível com a sua idade. A representante coloca que ele ainda está abaixo do esperado, pois com dois anos e cinco meses ela já deveria andar, correr e pular, o que não é possível no momento. Atualmente, a criança anda bem com apoio, seja com andador, de mãos dadas ou se apoiando em objetos. O andar sem apoio é que foi iniciado agora, pois há mais ou menos um ou dois meses a paciente vem obtendo mais equilíbrio e se sentindo mais segura para começar a se soltar e andar sozinha, no entanto, esse marco ainda não foi alcançado.

Em seguida, perguntam-lhe em que ponto da escala de desenvolvimento motor a paciente teria chegado, considerando o período em que se encontra em tratamento. A participante responde que o desenvolvimento da paciente

seria equivalente ao de uma criança de um ano, um ano e três meses, já que é esperado que uma criança comece a andar até os dezoito meses de idade. É questionado, então, em que estágio ela estaria quando iniciou propriamente o tratamento. Quanto a isso, a mãe considera que sua filha teria naquele momento o desenvolvimento compatível com o de uma criança com nove ou dez meses, pois ela já engatinhava bem e ficava de joelhos. A participante ressalta que a criança conseguia se ajoelhar, apoiar os pés no chão, mas faltava força para levantar por completo.

A pergunta seguinte diz respeito aos efeitos adversos e se é feito algum acompanhamento periódico com exames, principalmente em relação às enzimas hepáticas. A representante relembra a ocorrência da microangiopatia trombótica e sobre a necessidade de retomar o uso de corticoides após 30 dias de suspensão devido à elevação das transaminases. Essa medida foi acompanhada pelo neurologista que conduz o estudo, de forma que a paciente voltou naquele momento a fazer uso de corticoide na dose padrão de 1mg/kg, visto que em casos de angiopatia recomenda-se dobrar a dose de corticoide, encontrando-se em desmame há aproximadamente um mês. Atualmente faz uso de 0,6 mg/kg. A representante traz que a paciente faz exames de sangue a cada quinze dias e teve visita clínica em março e junho. As próximas estariam previstas para dezembro deste ano e junho de 2023. Ou seja, na visita clínica de junho ainda não havia sido iniciado o desmame, mas a paciente segue sendo monitorada quinzenalmente para dar seguimento ao desmame da medicação. Além disso, é acompanhada no momento por um neuropediatra, um pediatra geral e também pelas terapeutas (fisioterapia e terapia ocupacional).

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec, presentes em sua 10ª reunião extraordinária, no dia 17 de agosto de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do osanemnogeno abeparvoveque para o tratamento da AME, na indicação proposta. Como justificativa, o Plenário observou uma incerteza na eficácia comparativa da tecnologia em pacientes maiores de 6 meses e na efetividade de longo prazo com pacientes migrando para outras alternativas terapêuticas sem esclarecer se o motivo foi a falha no tratamento. Também foram apontadas preocupações quanto a segurança do medicamento, que exigiria um acompanhamento próximo e estrito dos pacientes. Sobre os relatos recentes de duas mortes (Rússia e Cazaquistão) de pacientes em uso desta terapia gênica, que exige uso de corticoides de longo prazo, também foi enfatizada a incerteza sobre sua segurança em pacientes com peso mais elevado, que estariam expostos a mais riscos com o uso de corticoides.

Acerca dos aspectos econômicos, foram relatadas incertezas na análise de custo-efetividade que, além de apresentar incertezas metodológicas em seus pressupostos, como o extenso horizonte temporal muito distante do observado nos estudos, esbarra na ausência de um limiar para doenças ultrarraras, o que limita uma avaliação do custo-efetividade adequada (sem uma comparação entre as alternativas já existentes com uma fronteira de eficiência, por exemplo). O impacto orçamentário também possui incertezas quanto a quantidade de pacientes iniciando o tratamento com o osanemnogeno abeparvoveque (30%), valor que foi considerado baixo, de acordo com o depoimento de experiência do médico especialista. Somado a esses pontos, a proposta de compartilhamento de risco apresentada pela empresa foi considerada insuficiente.



13. REFERÊNCIAS

1. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 11;384(10):915–23.
2. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. SPINRAZA® nusinersena. Bula Profissional. 2020.
3. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews*®. 1993.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5Q Tipo I. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 33 p.
5. Singh NN, Shishimorova M, Cao LC, Gangwani L, Singh RN. A short antisense oligonucleotide masking a unique intronic motif prevents skipping of a critical exon in spinal muscular atrophy. *RNA Biol*. 6(3):341–50.
6. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews*®. 1993.
7. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, Ning K, Wood MJA, Gillingwater TH, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Disease Models & Mechanisms*. 2017 Aug 1;10(8):943–54.
8. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, Ning K, Wood MJA, Gillingwater TH, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Disease Models & Mechanisms*. 2017 Aug 1;10(8):943–54.
9. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thüringen). *Hum Genet*. 1993 Apr;91(3):295–7.
10. Mostacciuolo ML, Danieli GA, Trevisan C, Müller E, Angelini C. Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology*. 1992;11(1):34–8.
11. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet*. 2012 Jan;20(1):27–32.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5Q Tipo I. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 33 p.
13. Singh NN, Shishimorova M, Cao LC, Gangwani L, Singh RN. A short antisense oligonucleotide masking a unique intronic motif prevents skipping of a critical exon in spinal muscular atrophy. *RNA Biol*. 6(3):341–50.
14. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Evrysdi (risdiplam). Bula profissional. 2021. p. 29.

15. Baioni MTC, Ambiel CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *Jornal de Pediatria*. 2010 Aug;86(4):261–70.
16. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*. 2018 Mar;28(3):208–15.
17. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TIEIEES. PORTARIA CONJUNTA Nº03, DE 18 DE JANEIRO DE 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
18. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Evrysdi (risdiplam). Bula profissional. 2021. p. 29.
19. Novartis Biociências S.A. Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque). Bula profissional. Anvisa; 2022.
20. Hjartarson HT, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022 Jun;Volume 16:1865–83.
21. Novartis Biociências S.A. Solicitação de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) de ZOLGENSMA® (onasemnogeno abeparvoveque) para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME). DOCUMENTO PRINCIPAL. 2022.
22. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 2;377(18):1713–22.
23. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nature Medicine*. 2022 Jul 17;28(7):1390–7.
24. Chand DH, Mitchell S, Sun R, LaMarca N, Reyna SP, Sutter T. Safety of Onasemnogene Abeparvovec for Patients With Spinal Muscular Atrophy 8.5 kg or Heavier in a Global Managed Access Program. *Pediatric Neurology*. 2022 Jul;132:27–32.
25. Bitetti I, Lanzara V, Margiotta G, Varone A. Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study. *Gene Therapy*. 2022 May 24;
26. Guillou J, de Pellegars A, Porcheret F, Frémeaux-Bacchi V, Allain-Launay E, Debord C, et al. Fatal thrombotic microangiopathy case following adeno-associated viral *SMN* gene therapy. *Blood Advances*. 2022 Jul 26;6(14):4266–70.

27. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2022 Jul;39:1–10.
28. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CARTA DE APROVAÇÃO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque). Brasília: Anvisa; 2021.
29. Agresti A, Coull BA. Approximate Is Better than “Exact” for Interval Estimation of Binomial Proportions. *The American Statistician*. 1998;52(2):119–26.
30. Neyeloff JL, Fuchs SC, Moreira LB. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. *BMC Research Notes*. 2012 Dec 20;5(1):52.
31. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurology*. 2021 Jul 1;78(7):834.
32. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. 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. *The Lancet Neurology*. 2021 Apr;20(4):284–93.
33. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2021 Oct;20(10):832–41.
34. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Advances in Therapy*. 2019 May 16;36(5):1164–76.
35. Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Current Medical Research and Opinion*. 2021 Oct 3;37(10):1719–30.
36. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1–3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2022 Apr;11(5):347–70.
37. Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, Powers B, Iammarino MA, Miller NF, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. *Pediatrics*. 2020 Sep 1;146(3).
38. Chand D, Mohr F, McMillan H, Tukov FF, Montgomery K, Kleyn A, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *Journal of Hepatology*. 2021 Mar;74(3):560–6.

39. Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, et al. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *The Journal of Pediatrics*. 2021 Apr;231:265–8.
40. Weiß C, Ziegler A, Becker LL, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, et al. 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. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022 Jan;6(1):17–27.
41. D’Silva AM, Holland S, Kariyawasam D, Herbert K, Barclay P, Cairns A, et al. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2022 Mar 16;9(3):339–50.
42. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;i4919.
43. Hoffmann-La Roche. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH) [Internet]. NCT02913482. 2021. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02913482>
44. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology*. 2017 Dec 8;82(6):883–91.
45. Yazaki K, Sakuma S, Hikita N, Fujimaru R, Hamazaki T. Child Neurology: Pathologically Confirmed Thrombotic Microangiopathy Caused by Onasemnogene Apeparvovec Treatment for SMA. *Neurology*. 2022 May 10;98(19):808–13.
46. BRASIL - Ministerio da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
47. Latimer N. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DAT. Sheffield; 2011.
48. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997;146(1):67–72.
49. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology*. 2017 Dec 8;82(6):883–91.
50. Gregoretta C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Ravà L, Bignamini E, et al. Survival of Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Pediatrics*. 2013 May 1;131(5):e1509–14.
51. Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. 2010 Jul;13(5):509–18.

52. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2021 Dec 10;19(1):162.
53. BRASIL, Ministério da Saúde D. Termo de contrato Nusinersena: CONTRATO N° 48/2021. Processo nº 25000.111060/2020-30 [Internet]. 2021. Available from: <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>.
54. CONITEC CN de I de T no S. Relatório de Recomendação nº 709: Ridisplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I. Brasília; 2022.
55. Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica*. 2007 Jan 2;95:76–85.
56. Paula A, Etges S, Zanotto BS, Carmanin I, Ferrari RS, Lucia A, et al. Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil Spinal muscular atrophy (SMA-5q) care-associated costs in Brazil. 2021;
57. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. Ventilação mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica. 2018;135.
58. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12(1):1–15.
59. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. 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. *The American Journal of Human Genetics*. 2002 Feb;70(2):358–68.
60. Weiß C, Ziegler A, Becker LL, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, et al. 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. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022 Jan;6(1):17–27.

14. APÊNDICE

Quadro S1. Análise do risco de viés da revisão sistemática conduzida pelo demandante (AMSTAR-2)

Questão a ser respondida	Avaliação
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão	Sim
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica	Sim
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata	Sim
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicata	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões	Sim
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados	Sim
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RV) em estudos individuais que foram incluídos na revisão	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão	Sim
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados	Sim
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RV em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências	Não se aplica
13. Os autores da revisão responderam pelo RV em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão	Sim
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
15. Se eles realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão conduziram uma investigação adequada ao viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão	Não se aplica
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão	Sim
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	Não

Tabela S1. Estimativas agregadas de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) das terapias disponíveis no tratamento de AME tipo I.

Tempo (meses)	onasemnogeno abeparvovec (Estudo START)	onasemnogeno abeparvovec (Estudo STRIVE-EU)	onasemnogeno abeparvovec (Estudo STRIVE-US)	risdiplam (Estudo FIREFISH - Parte 1)	risdiplam (Estudo FIREFISH - Parte 2)	nusinersena (Estudo ENDEAR)	Controle (história natural)	Controle sham (Estudo ENDEAR)
0	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
1	100,0%	100,0%	99,8%	95,9%	99,9%	99,0%	99,8%	95,0%
2	100,0%	100,0%	99,8%	94,8%	95,0%	88,5%	99,7%	81,8%
3	100,0%	100,0%	99,8%	95,1%	90,1%	77,8%	95,5%	76,5%
4	100,0%	100,0%	99,8%	95,1%	90,0%	74,4%	95,5%	58,7%
5	100,0%	100,0%	99,8%	95,1%	87,8%	71,9%	95,5%	53,6%
6	100,0%	100,0%	99,8%	95,1%	87,7%	70,5%	86,7%	45,1%
7	100,0%	96,9%	99,8%	95,1%	87,7%	70,4%	81,9%	38,3%
8	100,0%	96,9%	96,8%	90,5%	87,7%	63,5%	72,7%	34,1%
9	100,0%	96,9%	96,8%	90,3%	87,7%	63,5%	63,5%	30,3%
10	100,0%	96,9%	96,8%	90,3%	85,3%	58,9%	59,1%	26,9%
11	100,0%	96,9%	96,8%	90,3%	85,0%	55,4%	50,3%	26,8%
12	100,0%	96,9%	96,8%	90,3%	85,0%	55,4%	41,2%	26,7%
13	100,0%	96,9%	96,8%	85,7%		55,4%	36,3%	26,7%
14	100,0%	96,9%	96,8%	85,4%			31,4%	
15	100,0%	96,9%	96,8%	85,4%			27,3%	
16	100,0%	96,9%	96,8%	85,4%			27,3%	
17	100,0%	96,9%	96,8%	85,4%			22,6%	
18	100,0%	96,9%	96,8%	85,4%			22,6%	
19	100,0%		96,4%	85,4%			22,6%	
20	100,0%		96,8%	85,3%			22,6%	
21	100,0%		96,8%	85,3%			18,1%	
22	100,0%		96,8%	85,3%			18,1%	
23	100,0%		96,8%	85,3%			18,1%	
24	100,0%		96,8%	85,3%			18,1%	

Notas: Dados digitalizados a partir das curvas de sobrevida disponíveis nas publicações originais dos estudos pivotais e nas bulas profissionais aprovadas nas agências sanitárias.

Tabela S3 - Números ponderados por idade e proporções de pacientes alcançando marcos motores no conjunto de dados agregados de onasemnogeno abeparvoeque 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%

Tabela S4 - 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%

Tabela S5 - 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

Tabela S6 - 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%

Tabela S6 - Probabilidades de transição para os braços de terapias farmacológicas em pacientes vivos e livres de eventos.

Ciclos	Idade no final do ciclo (meses)	no do ciclo	Onasemnogeno abeparvoeque			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%

Tabela S7 - Probabilidades de um paciente vivo e livre de evento alcançar marcos motores no braço de tratamento de onasemnogeno abeparvoeque.

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%

Tabela S8 - 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%

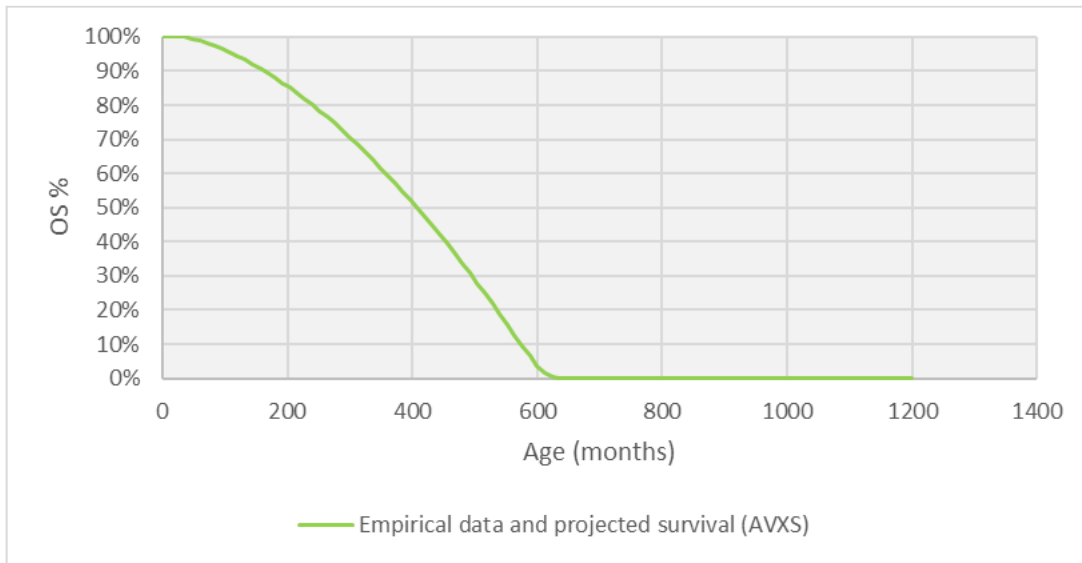


Figura S1 - Estado C, curva de sobrevida global para onasemnogeno abeparvoveque.

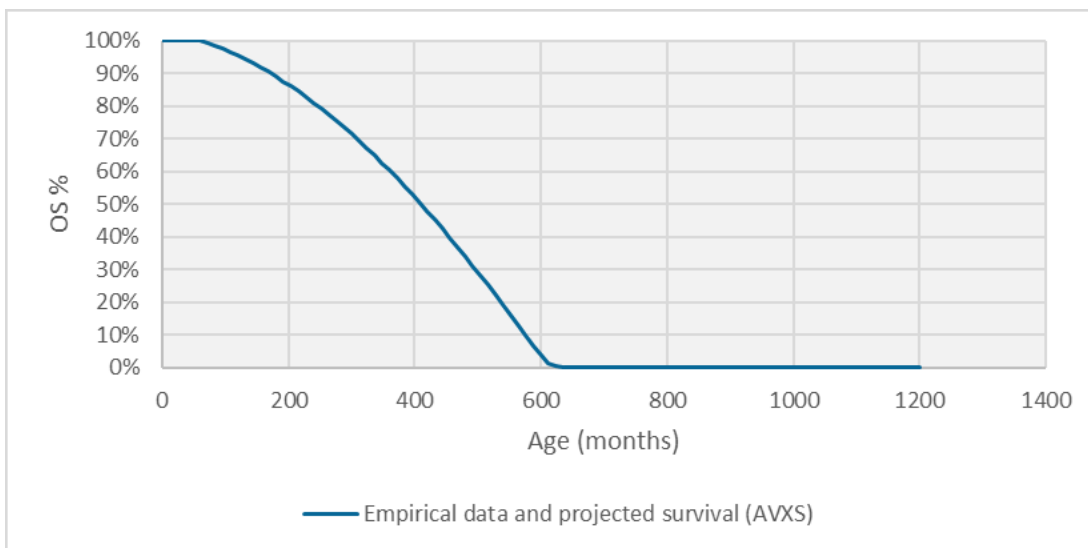


Figura S2 - Estado C, curva de sobrevida global para nusinersena.

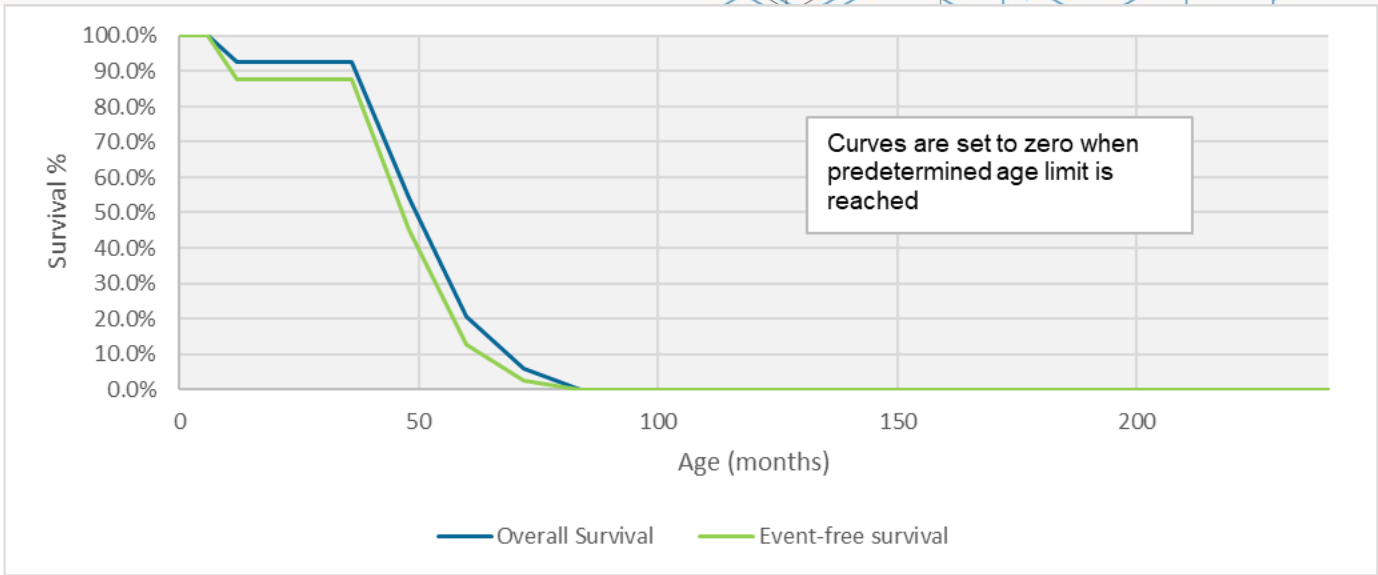


Figura S3 - Estado D, curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento para onasemnogen abeparvovec.

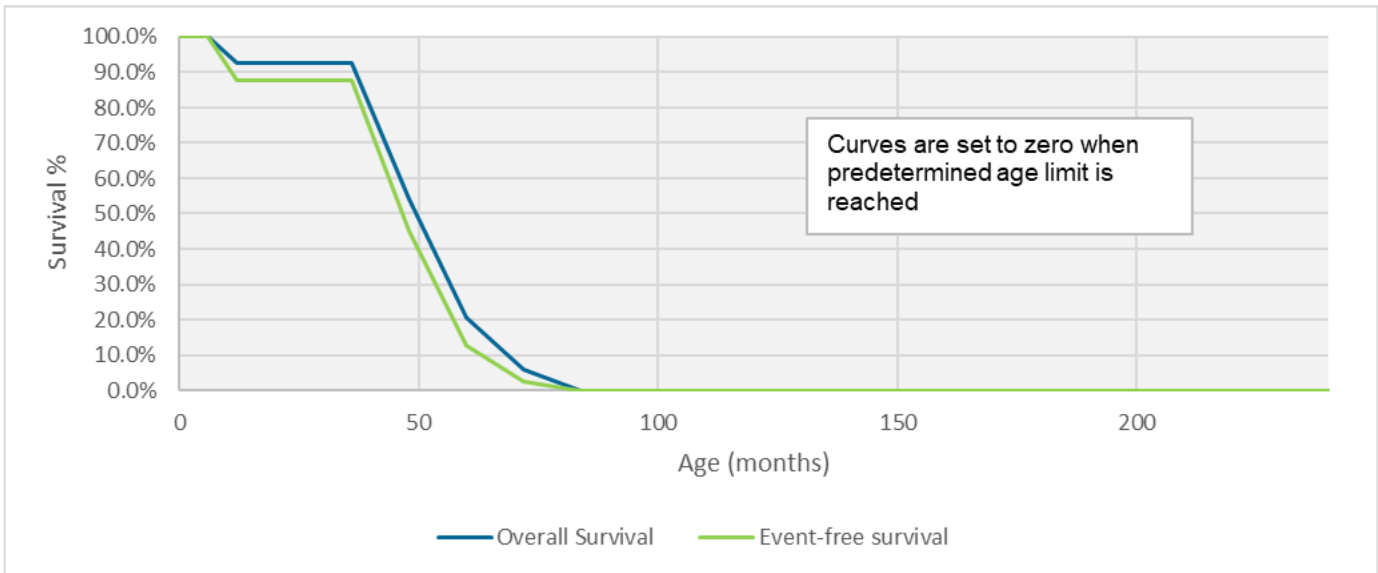


Figura S4 - Estado D, curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento para nusinersena.

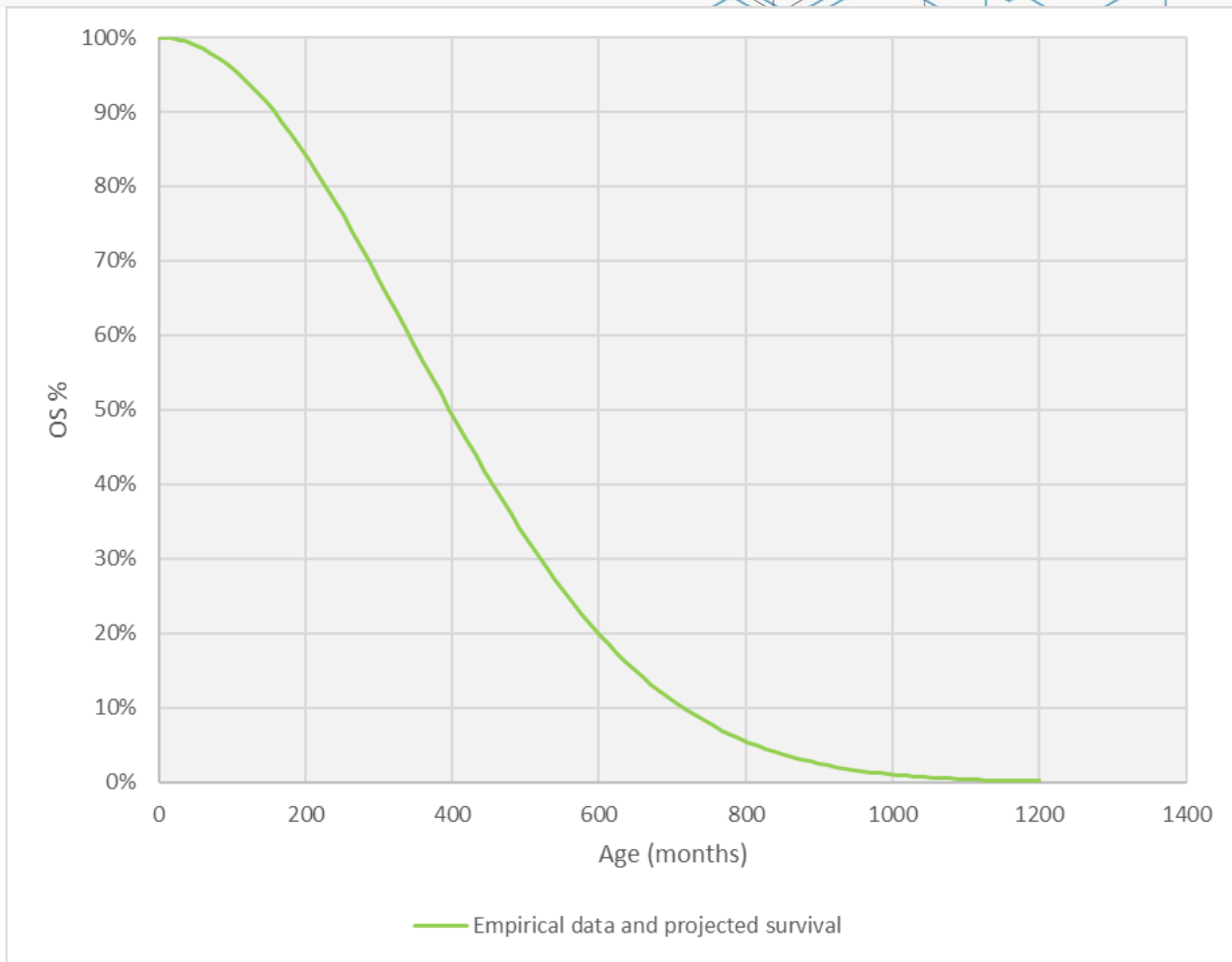


Figura S4 - Estado C, curva de sobrevivida global para onasemnogeno abeparvoveque.

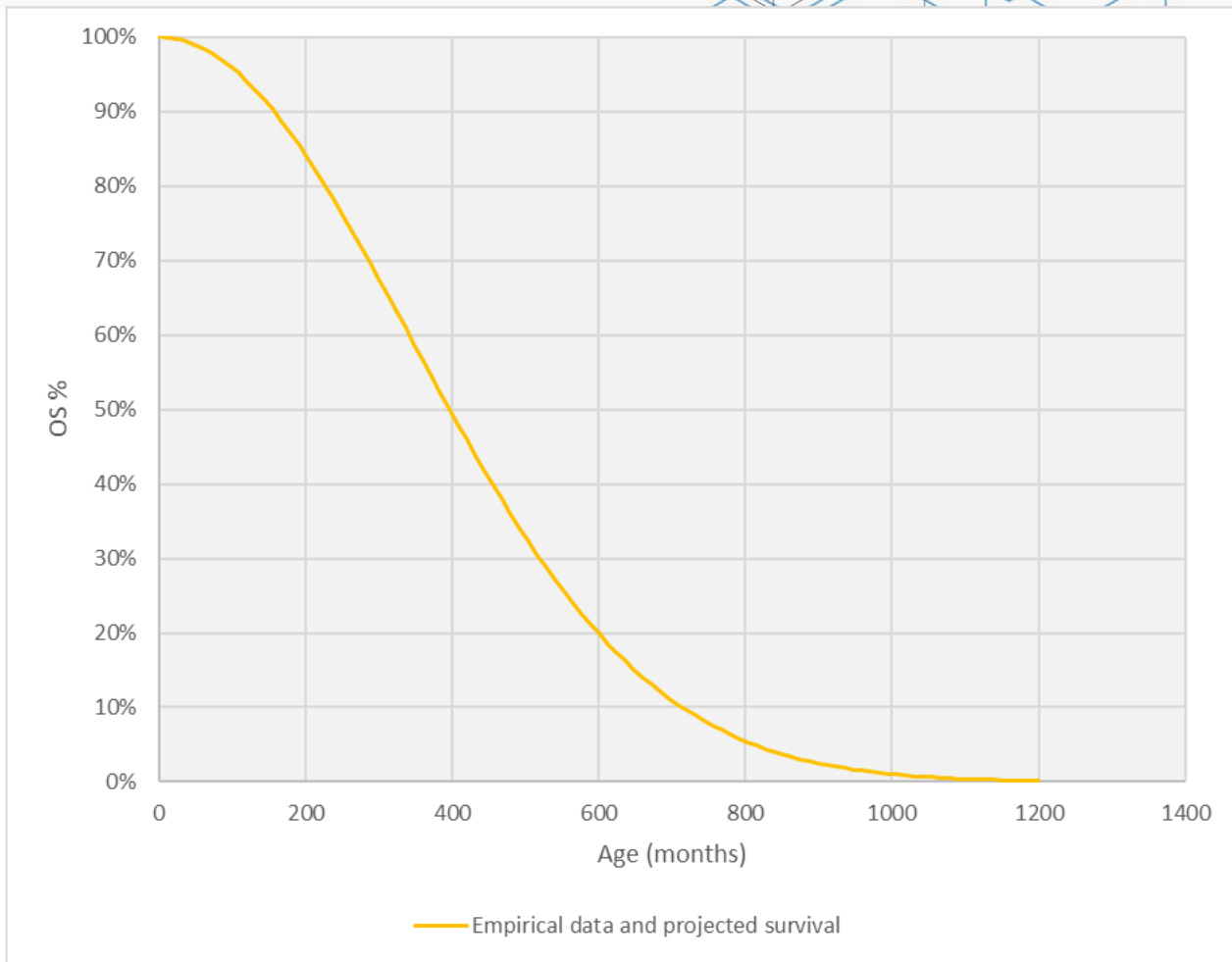


Figura S5 - Estado C, curva de sobrevivencia global para riesgo.

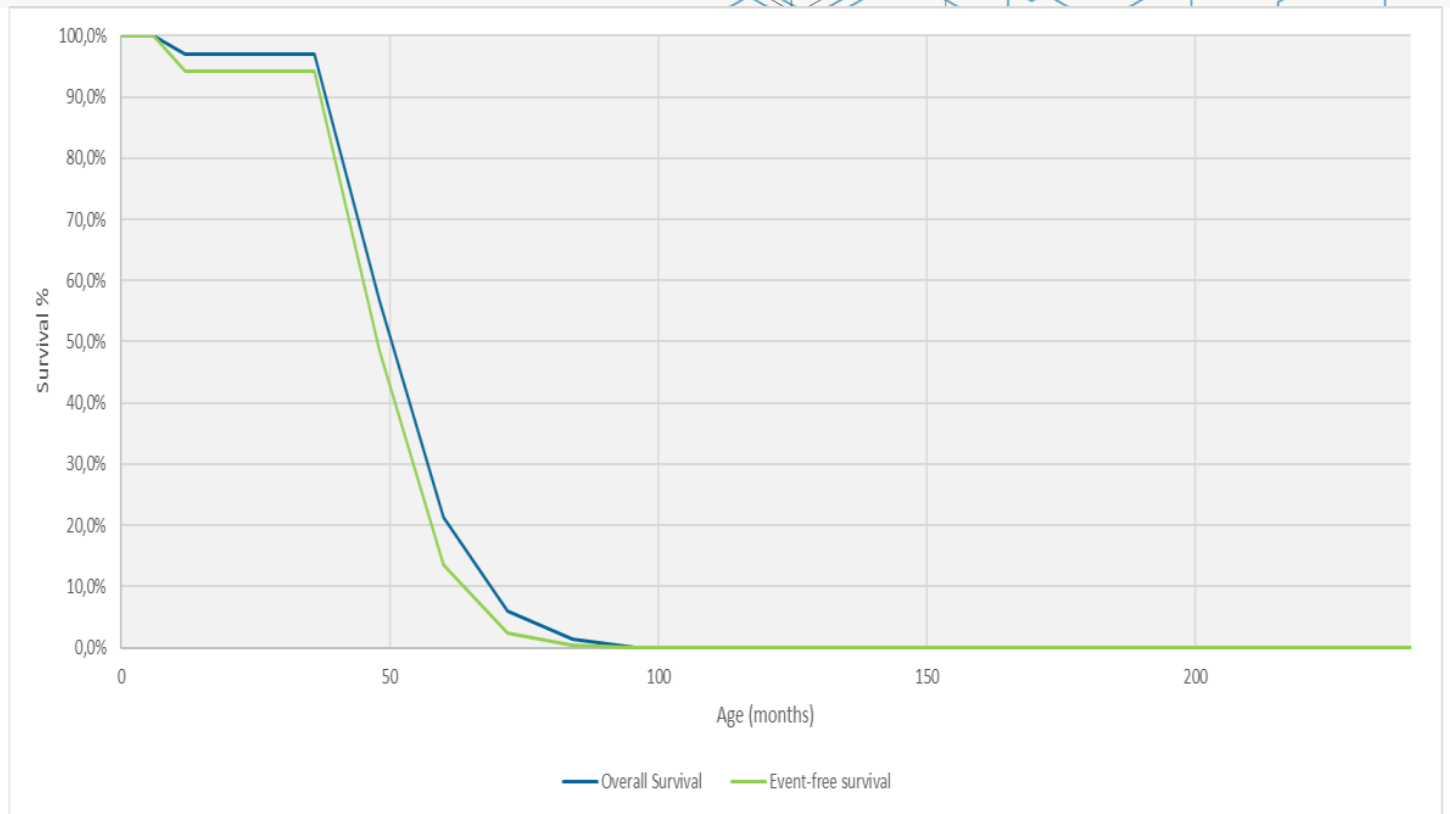


Figura S6 - Estado D, curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento para onasemnogen abeparvoveque.

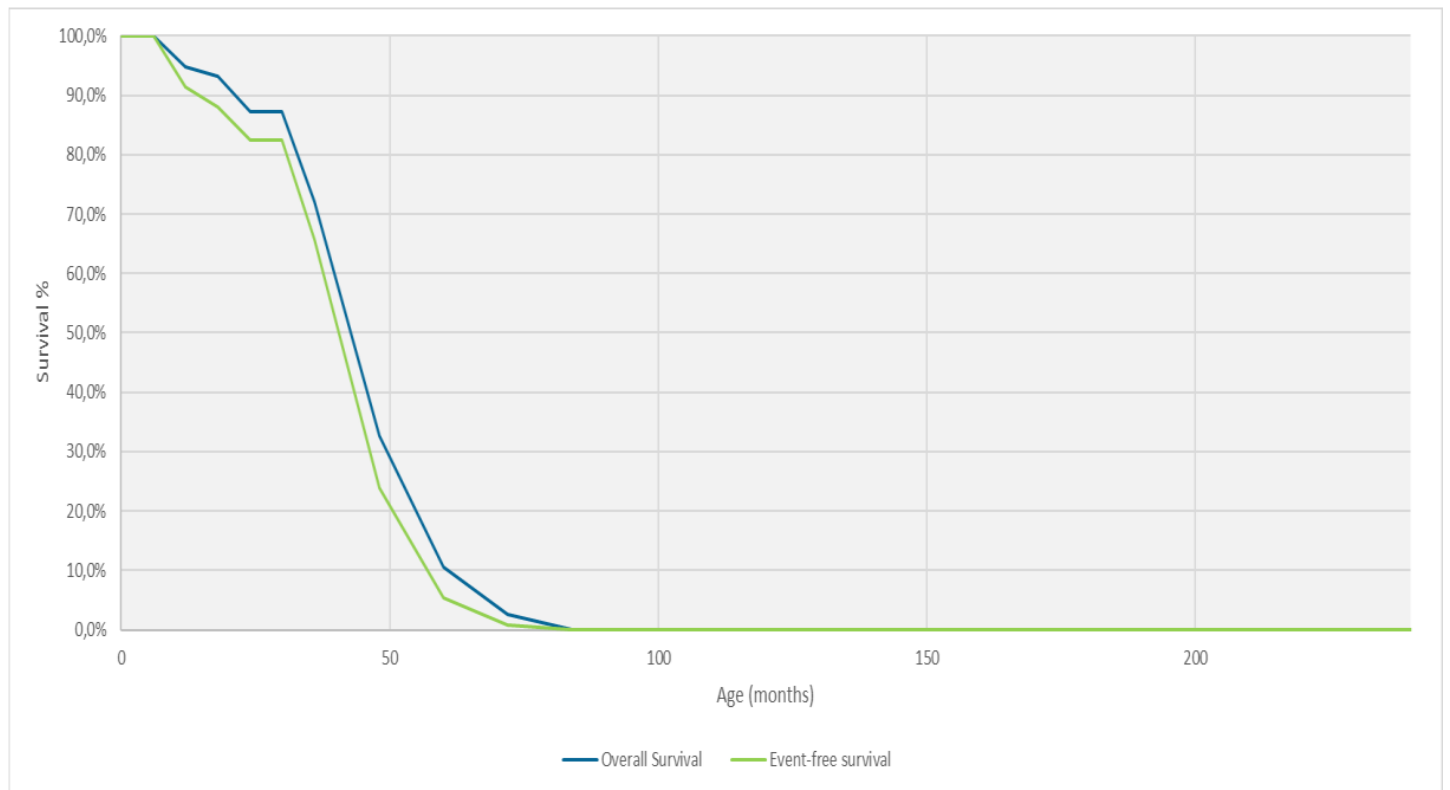


Figura S7 - Estado D, curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento para risdiplam.

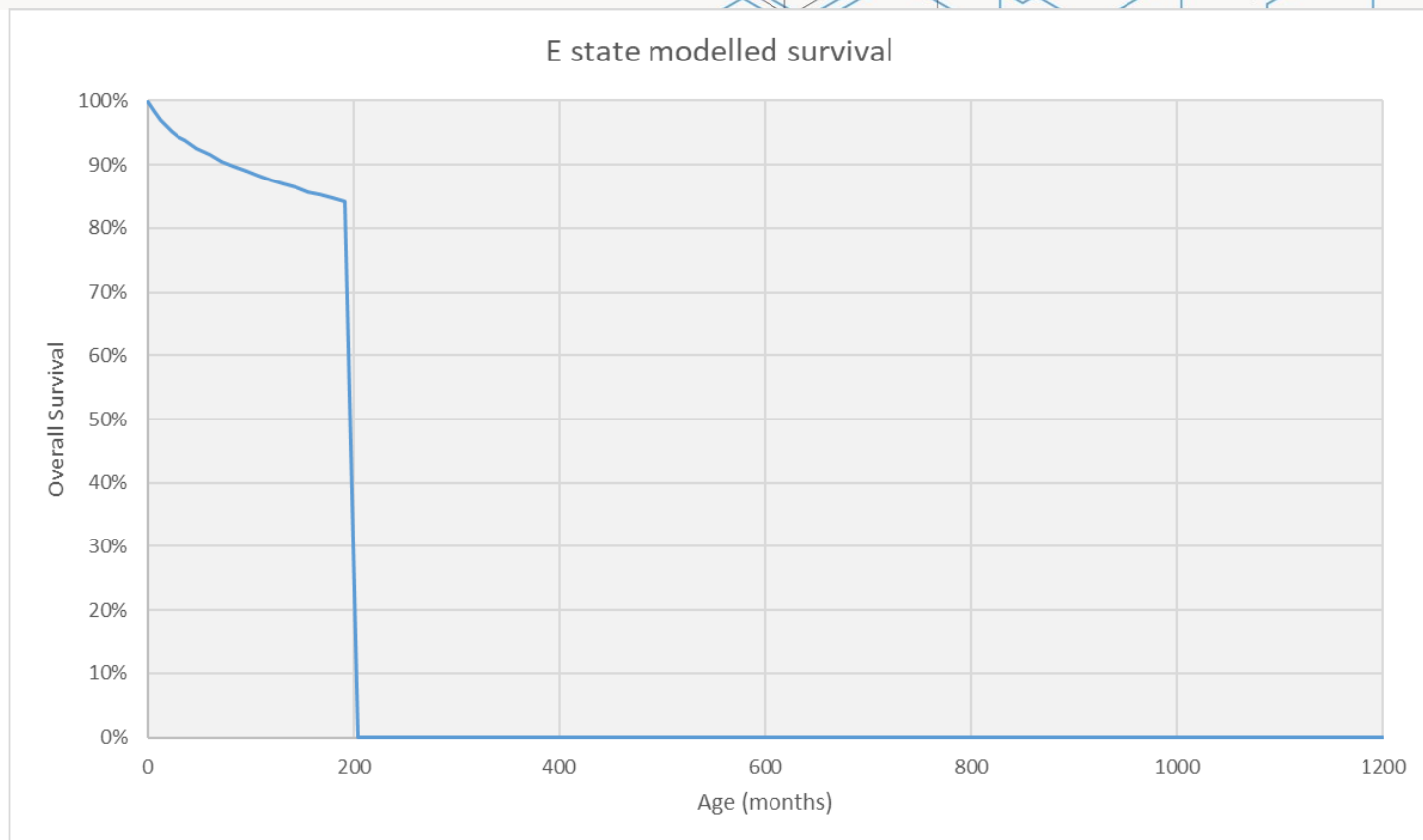


Figura S8 - Estado E, sobrevida global (todos os braços de tratamento).

Tabela S9 - Análises de cenários exploratórios de onasemnogeno abeparvoque versus nusinersena e versus risdiplam.

Cenários	RCEI (R\$/QALY) -	
	Onasemnogeno abeparvoque vs nusinersena	Onasemnogeno abeparvoque 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 <i>et al.</i> , (2017)	2.320.439	1.891.372
Uso do estudo brasileiro de Santos <i>et al.</i> (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

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 <i>et al.</i> , 2005)	864.826	772.960

