



# RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação  
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

**ONASEMNOGENO ABEPARVOEQUE**  
para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME)

## **2022 Ministério da Saúde.**

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

### **MINISTÉRIO DA SAÚDE**

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: [gov.br/conitec/pt-br](http://gov.br/conitec/pt-br)

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

### **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

### **Layout e diagramação**

Clarice Macedo Falcão

Rômulo Barbosa Filho

### **Supervisão**

Vania Cristina Canuto Santos - Diretora DGITS/SCTIE/MS

# ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE

## para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME)

### O que é Atrofia Muscular Espinhal (AME)?

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença genética rara que resulta em fraqueza e atrofia dos músculos. A AME 5q é a forma mais comum, sendo causada por alterações nas cópias do gene SMN1, responsável pela produção da proteína de sobrevivência do neurônio motor (do inglês, survival motor neuron - SMN). Com a diminuição da proteína SMN, ocorrem a degeneração e morte dos neurônios motores, o que resulta em fraqueza e diminuição progressivas da massa muscular, que impactam de maneira significativa a expectativa e qualidade de vida da pessoa com essa condição. Ela atinge entre 4 e 10 para cada 100.000 nascidos vivos e o seu diagnóstico é baseado em testes genéticos moleculares.

De acordo com a idade de início, as habilidades motoras alcançadas e o tempo de vida, a AME pode ser classificada da seguinte forma:

- **AME tipo I:** é a forma mais grave da doença, corresponde a cerca de 60% dos casos de AME 5q e se manifesta antes dos seis meses de idade. Sendo assim, os pacientes com esse tipo apresentam os sintomas mais graves, não conseguindo sentar e pode haver necessidade de ventilação invasiva para evitar a morte nos primeiros anos de vida.
- **AME tipo II:** tem início tardio na infância e, ainda que seja mais leve do que o tipo I, apresenta comprometimento motor maior e mais progressivo do que o tipo III. Em geral, os pacientes com melhor desenvolvimento conseguem ficar em pé quando apoiados, mas não andam sem ajuda.
- **AME tipo III:** também conhecida como forma juvenil, ela se divide entre os subtipos 3a e 3b. O subtipo 3a costuma ter início antes de três anos de idade e causar algum prejuízo da função motora, embora o paciente consiga andar com auxílio até os 20 anos. Já o subtipo 3b surge após os três anos de idade e não gera prejuízo da função motora, de maneira que o paciente consegue andar durante toda a sua vida. Sendo assim, há maior possibilidade de alcançar a idade adulta e ter uma vida com autonomia.

Sendo assim, as manifestações clínicas da AME também dependem do subtipo da doença, incluindo fraqueza em membros inferiores e superiores, distúrbios de movimento (por exemplo, dificuldade para se sentar, engatinhar ou andar), contração muscular ou tremores, problemas ósseos e articulares, bem como dificuldades para engolir e respirar.

## Como os pacientes com AME são tratados no SUS?

De maneira geral, as terapias medicamentosas voltadas para essa condição de saúde procuram aumentar a presença da proteína SMN no organismo. Em sua versão atual, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AME recomenda o uso do medicamento nusinersena no tratamento da AME tipos I e II. Em março de 2022, o Ministério da Saúde decidiu incorporar ao tratamento desses dois tipos de AME o risdiplam. O tratamento medicamentoso no SUS é realizado a partir do diagnóstico, conforme critérios estabelecidos no Protocolo, e se mantém pelo tempo em que o paciente se beneficiar do seu uso.

Além disso, o PCDT aponta a necessidade de cuidados de suporte e tratamentos médicos especializados com o objetivo de aumentar a expectativa e a qualidade de vida desses pacientes. Entre essas medidas, destacam-se o suporte nutricional, cuidados respiratórios e ortopédicos, como fisioterapia e terapia ocupacional.

### Medicamento analisado: onasemnogeno abeparvoveque

Em agosto de 2020, foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) o registro da terapia com onasemnogeno abeparvoveque. Esse medicamento fornece ao corpo, por meio de um vírus modificado, as informações necessárias para a produção correta da SMN.

No que diz respeito aos seus resultados clínicos, estudos verificaram que, após 12 e 18 meses da infusão de uma dose única de onasemnogeno abeparvoveque, 95,3% dos pacientes mantiveram-se vivos e sem a necessidade de ventilação permanente. Levando em conta esse mesmo critério, o risdiplam e o nusinersena obtiveram as taxas de 90,5%, e 61,3%, respectivamente. Em pacientes tratados com injeções de efeito placebo (com substâncias inativas) e pacientes sem tratamento medicamentoso específico, os percentuais foram 31,7% e 26%, respectivamente. Em relação aos aspectos motores, foram observados benefícios em 82,2% dos pacientes que usaram o medicamento em avaliação. Entre os principais efeitos adversos graves percebidos, destacaram-se danos causados ao fígado, diminuição no nível de plaquetas na corrente sanguínea (o que pode levar a hemorragias) e a microangiopatia trombótica (quadro que gera coágulos nos menores vasos do corpo).

Contudo, a certeza que se pode atribuir aos resultados sobre a efetividade do medicamento foi considerada baixa, e moderada para os efeitos adversos graves, devido a questões ligadas ao planejamento e desenvolvimento dos estudos analisados.

A avaliação dos aspectos econômicos foi feita a partir de comparações do onasemnogeno

abeparvoveque com o nusinersena e o risdiplam. Em relação ao nusinersena, o onasemnogeno abeparvoveque representaria um aumento de custos na casa de R\$ 883.586,00 por ano de vida ajustado pela qualidade. Já quando comparado ao risdiplam, esse valor diminuiu para R\$ 766.549,00. Análises que consideraram variações no preço do medicamento em avaliação, taxas de desconto, entre outros fatores, demonstraram esses custos podem ser até quatro vezes maiores.

Quanto ao impacto dessa incorporação para o orçamento público, estimou-se que haveria, ao longo de cinco anos, um aumento de gastos de R\$ 2.851.704.927,00 – ou seja, próximo da casa de 3 bilhões de reais – para atender uma média de 410 pacientes durante esse período. Considerando-se cada ano isoladamente, vê-se que esse impacto variou de R\$347 milhões no primeiro ano a R\$ 493 milhões no quinto ano. No entanto, esses resultados também podem estar subestimados, logo, os gastos podem ser mais altos no caso de haver de fato a incorporação.

## 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 (de nome comercial Zolgensma®) 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 vinte e quatro horas 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 quarenta e oito horas 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 onasemnogeno 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 onasemnogeno abeparvoveque. A representante responde que isso não chegou a acontecer. Nesse sentido, traz que chegaram a solicitar o nursinesena, 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).

O Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável para consulta pública.

O vídeo da 10ª Reunião Extraordinária pode ser acessado em: [10ª Reunião Extraordinária da Conitec 17/08/2022 - Manhã](#)

## Recomendação inicial

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento da atrofia muscular espinhal. Esse tema foi discutido durante a 10ª Reunião Extraordinária da Comissão, realizada no dia 17 de agosto de 2022. Na ocasião, o Plenário considerou que há uma incerteza na eficácia da tecnologia em pacientes maiores de seis meses e na efetividade de longo prazo em comparação com outras alternativas terapêuticas. Também foram apontadas preocupações quanto à segurança do medicamento e incertezas relacionadas aos aspectos econômicos. Sendo assim, a proposta de compartilhamento de risco apresentada pela empresa foi considerada insuficiente.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 58, durante 20 dias, no período de 13/09/2022 a 03/10/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

## Resultado da consulta pública

Foram recebidas na consulta pública 1.288 contribuições: 53 de caráter técnico-científico e 1.235 sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Das contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 34 tiveram seu conteúdo analisado, já que as demais estavam em branco ou não apresentavam argumentação técnica sobre o tema em avaliação. Um ponto que merece destaque entre as contribuições foi a inclusão dos resultados recentemente publicados do estudo SPR1NT, que não havia sido incluído na versão preliminar do relatório. O demandante manteve a proposta do Acordo de Compartilhamento de Risco do dossiê inicial, adicionando outros componentes: novo desfecho de eficácia da função motora e volume máximo de tratamentos a serem pagos pelo Ministério da Saúde, no limite de dois anos após a incorporação, garantindo o teto de orçamento.

Com relação às contribuições de experiência e opinião, 99% discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Foi mencionada a necessidade de garantir o acesso ao medicamento, especialmente por conta do alto preço que torna inviável sua aquisição pela maioria das famílias. Em termos de resultados positivos e facilidades da tecnologia em avaliação, foram destacados os bons resultados terapêuticos, especialmente em termos de ganhos musculares e motores. Quanto aos resultados negativos e dificuldades, foi destacada a falta de acesso pelo SUS. Em relação a outras tecnologias, foram mencionados, basicamente, dois medicamentos: nusinersena e risdiplam. Como efeitos positivos do nusinersena foram destacadas as melhoras na parte muscular e motora. Como efeitos negativos, a eficácia limitada e as dificuldades referentes à aplicação. Sobre o risdiplam, em termos de efeitos positivos foi mencionada a estabilização da doença e como efeitos negativos a dificuldade de gerir o uso.

## Recomendação final

Diante do exposto, os membros do Plenário, presentes na 115ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 1º de dezembro de 2022, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação ao SUS do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos até seis meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e Acordo de Compartilhamento de Risco. Os membros do Plenário consideraram para esta recomendação que, apesar de a proposta de incorporação e a bula da tecnologia indicarem o uso em pacientes de até dois anos de idade, a evidência clínica disponível sobre eficácia e segurança sugere sucesso do tratamento apenas para uma população de até seis meses de idade, não submetidas ao uso de ventilação mecânica invasiva permanente. Majoritariamente,

os membros concordaram que os questionamentos feitos à empresa demandante foram esclarecidos satisfatoriamente. Consideraram adequada a análise econômica apresentada pela empresa demandante, que demonstrou que a incorporação do onasemnogeno abeparvoveque resultaria em menor custo por ano de vida ganho ajustado pela qualidade em relação aos seus comparadores: terapia de suporte, nusinersena e risdiplam. Com isso, em oito anos, o uso do onasemnogeno abeparvoveque resultaria em economia para o SUS.

## **Decisão final**

Com base na recomendação da Conitec, a Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu incorporar no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e Acordo de Compartilhamento de Risco.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221207\\_relatorio\\_zolgensma\\_ame\\_tipo\\_i\\_793\\_2022.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221207_relatorio_zolgensma_ame_tipo_i_793_2022.pdf)