

Brasília, DF | Agosto de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

**Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento
de Atrofia Muscular Espinal (AME) 5q em
pacientes menores de dois anos de idade com
mutações bialélicas no gene de sobrevivência do
neurônio motor 1 (*SMN1*) e diagnóstico clínico de
AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e
até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio
motor 2 (*SMN2*)**

2025 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 da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saud.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)

Hérica Núbia Cardoso Cirilo

Mônica Vinhas de Souza

Sharbel Weidner Maluf

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

Alícia Dorneles Dornelles

Cecilia de Oliveira Carvalho Faria

Arthur Minas Alberti

Fernando Silvestre Azambuja

Sofia Guerra

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Avaliação da proposta de Acordo de Compartilhamento de Risco

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Mariá Gonçalves Pereira da Silva

Amanda Oliveira Lyrio

Ana Carolina de Freitas Lopes

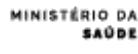
Patentes

Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

Perspectiva do Paciente

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC/DGITS/SECTICS/MS



Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Adriana Prates - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Relatório preliminar



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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 Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma 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, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) 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 população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Pontuações na escala CHOP INTEND conforme faixa etária na infusão de onasemnogeno abeparvoveque, ao longo do tempo de seguimento (em meses).....	37
Figura 2. Probabilidade de atingir os marcos motores de sentar-se (A), ficar em pé (B) e caminhar (C) independentemente, após terapia gênica, nas faixas etárias ≤6 semanas (turquesa), 6 semanas a 8 meses (laranja), 8 a 24 meses (roxo), 24 a 36 meses (rosa) e 36 meses (rosa) e 36 a 90 meses (verde). As linhas verticais representam observações censuradas quando o marco não foi atingido na última consulta registrada. As linhas tracejadas verticais marcam o 99º percentil para o desenvolvimento normal, de acordo com o Estudo de Referência Multicêntrico de Crescimento da Organização Mundial da Saúde ⁴⁹	38
Figura 3. Número de eventos adversos hepáticos e não-hepáticos conforme faixa etária de tratamento com onasemnogeno abeparvoveque.....	38
Figura 4. Modelo de Markov da avaliação econômica considerando estados de saúde, para aqueles com mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (<i>SMN1</i>) e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (<i>SMN1</i>) e até 2 cópias o gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (<i>SMN2</i>).....	46
Figura 5. Análise de custo efetividade (utilidade) realizada, para o grupo de pacientes que receberam o tratamento entre 0 a 6 meses de vida.....	51
Figura 6. Análise de custo efetividade (utilidade) realizada, para o grupo de pacientes que receberam o tratamento entre os 6 meses e 2 anos de vida.....	51
Figura 7. Proposta de ampliação do Acordo de Compartilhamento de Risco vigente apresentado pela empresa fabricante da tecnologia.	64

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q.	16
Quadro 2. Tratamentos medicamentosos disponíveis no SUS, conforme idade do paciente e tipo da AME 5q.	18
Quadro 3. Comparativo entre o relatório de recomendação da Conitec nº 793/2022 e o relatório atual.	19
Quadro 4. Ficha com a descrição técnica do onasemnogeno abeparvoveque.....	21
Quadro 5. Custo unitário do medicamento onasemnogeno abeparvoveque	24
Quadro 6. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	25
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência.	30
Quadro 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	42
Quadro 9. Probabilidades de transição utilizadas no modelo.....	46
Quadro 10. Valores de utilidade empregados.	47
Quadro 11. Características da AIO construída.	52
Quadro 12. Recomendações das agências de ATS e do instituto ICER.	66
Quadro 13. Compilado dos principais achados conforme idade na administração de onasemnogeno abeparvoveque....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos principais utilizados no modelo de avaliação econômica.....	44
Tabela 2. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando onasemnogeno, nusinersena e risdiplam (tecnologia de menor custo=basal) - Considerando pacientes tratados entre 0-6 meses e de 6m a 2 anos.	49
Tabela 3. Dados do SABEIS sobre pacientes com AME dos tipos I e II, em uso de nusinersena e risdiplam.	53
Tabela 4. Estimativa de casos novos da população elegível para Onasemnogeno abeparvoveque.	53

Tabela 5. Estimativa da população de casos já em uso de outra tecnologia (risdiplam ou nusinersena) com < 2 anos (nascidos antes de 2026) e daqueles que nasceram a partir do ano da expansão da incorporação.	55
Tabela 6. Cenários referência e alternativos do <i>market share</i> utilizados na AIO.	57
Tabela 7. Resultado do Impacto Orçamentário para os cenários alternativos propostos.....	61

Relatório preliminar

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	10
2	CONFLITOS DE INTERESSE	10
3	RESUMO EXECUTIVO	11
4	INTRODUÇÃO.....	15
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	15
4.2	Tratamento recomendado	17
4.3	Recomendação anterior da Conitec	18
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	21
5.1	Características gerais.....	21
5.2	Preços e custo da tecnologia	24
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
6.1	Caracterização dos estudos e participantes incluídos.....	25
6.2	Efeitos desejáveis	26
6.3	Efeitos indesejáveis	28
6.4	Avaliação da qualidade da evidência.....	30
6.5	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	30
6.6	Evidências adicionais	32
6.7	Informações adicionais	40
6.8	Estudo brasileiro não incluído	41
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	42
7.1	Métodos 43	
7.2	Resultados.....	49
8	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	51
8.1	Métodos	52
8.2	Resultados	59
9	ACEITABILIDADE	62
10	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	62
11	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	62
12	ANÁLISE CRÍTICA DA PROPOSTA DE ACORDO DE COMPARTILHAMENTO DE RISCO	63
13	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	65
14	CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
15	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	69

16	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL	70
17	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	71
18	REFERÊNCIAS	72
	APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas	77
	APÊNDICE 2 – <i>Processo de seleção dos registros</i>	88
	APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos	89
	APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos	90
	APÊNDICE 5 – Resultados detalhados dos estudos incluídos	97
	APÊNDICE 6 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	112
	APÊNDICE 7 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário	115
	APÊNDICE 8 - Análises de Sensibilidade da Avaliação Econômica e do Impacto Orçamentário	117
	APÊNDICE 9 – Dados do SABEIS	120
	APÊNDICE 10 - Patentes.....	123

1

APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de Atrofia Muscular Espinal (AME) 5q em pacientes menores de dois anos de idade com mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (*SMN1*) e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (*SMN2*), demandada pelo Supremo Tribunal Federal (STF) à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA). Os objetivos específicos do presente relatório são avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do onasemnogeno abeparvoveque no tratamento da referida população.

2

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Onasemnogeno abeparvoveque.

Indicação: Tratamento de pacientes menores de 2 anos de idade com AME 5q que apresentem: mutações bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*.

Demandante: Supremo Tribunal Federal.

Introdução: As AME 5q são causadas por variantes patogênicas bialélicas no gene *SMN1*, que produz a proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN). O gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (*SMN2*) age como fator modulador da gravidade das AME 5q: quanto maior o número de cópias de *SMN2*, a gravidade do quadro clínico é menor. A Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo I é a forma mais grave da AME 5q, caracterizada pela perda progressiva da força muscular causada pela degeneração dos neurônios no corno anterior da medula e é geralmente diagnosticada nos primeiros seis meses de vida; os pacientes com AME tipo I possuem duas ou três cópias de *SMN2*. Pacientes com AME tipo II (início dos sintomas entre os 7 e 18 meses) ou tipo III (início dos sintomas após os 18 meses) também podem apresentar três cópias de *SMN2*. Tratamentos que podem melhorar significativamente a função motora e a qualidade de vida incluem terapias modificadoras da doença, como nusinersena e risdiplam, e terapia gênica com onasemnogeno abeparvoveque. Uma abordagem multidisciplinar, incluindo fisioterapia, terapia ocupacional e reabilitação, também é importante para o controle dos sintomas e a prevenção de complicações. Em 2022, a Conitec recomendou a incorporação do onasemnogeno abeparvoveque para pacientes pediátricos com até seis meses de idade com AME do tipo I, que estivessem fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia. Apesar da proposta de incorporação e a bula da terapia gênica indicarem o uso do onasemnogeno abeparvoveque em pacientes de até dois anos de idade, as evidências clínicas disponíveis à época sobre eficácia e segurança levaram à restrição do uso no SUS para pacientes até 6 meses. A partir de novas evidências científicas, com pacientes de até dois anos de idade com mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias do gene de *SMN2*, uma nova avaliação das indicações de uso de onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME foi realizada.

Pergunta de pesquisa: Para pacientes menores de dois anos de idade com mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*, o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque demonstra ser mais eficaz, efetivo e seguro em comparação à nusinersena, risdiplam, tratamento de suporte ou placebo?

Síntese das evidências clínicas: Foram incluídos sete estudos (quatro ensaios clínicos não randomizados de fase 3, dois estudos de comparação indireta e um estudo observacional brasileiro), que atendem integralmente à pergunta de pesquisa deste relatório técnico. Dada a limitação das evidências sobre o tema e a complexidade da AME, foram incluídas 22 evidências adicionais (estudo de seguimento de ensaio clínico, análises *post hoc*, revisões sistemáticas com metanálise e estudos observacionais), que não preenchem todos os critérios de inclusão desta síntese, mas são fundamentais para o entendimento sobre o tema. Em crianças tratadas a partir dos 6 meses até 24 meses de idade, as evidências indicam sobrevida global de até 100% com uso de onasemnogeno abeparvoveque. Sustento cefálico e sentar-se sem apoio foi alcançado por até 100% e 92% dos indivíduos, respectivamente. Andar com e sem apoio foi alcançado por 44% e 37%. Observou-se ganhos motores mais expressivos do que com nusinersena isoladamente. A função respiratória apresentou evolução desfavorável, favorável ou estabilização em relação ao *baseline*. A frequência de eventos adversos hepáticos foi elevada, superior nos que receberam terapia gênica em comparação à nusinersena, e em crianças com mais de 8 meses de idade em relação às mais jovens. Trombocitopenia ocorreu em até 100% dos pacientes, e elevação de troponina em cerca de 29% dos casos. Esses resultados foram obtidos em crianças que fizeram uso, em sua maioria, de nusinersena ou risdiplam previamente à terapia gênica, e, também, com uso posterior em alguns casos. Quando administrado até os 6 meses de idade, onasemnogeno abeparvoveque demonstrou sobrevida global acima de 95% e sobrevida livre de eventos de até 100%, superior à nusinersena e à história natural da AME (26%). A maioria atingiu escores na escala CHOP-INTEND >40 pontos, comparativamente a até 4% na coorte de história natural. Marcos motores como sustento cefálico, sentar-se, ficar de pé e caminhar sem apoio foram alcançados por pacientes sintomáticos e, de maneira mais expressiva, por

pacientes pré-sintomáticos. O uso de ventilação assistida foi heterogêneo entre os estudos, *versus* 100% na coorte de história natural. Hepatotoxicidade, trombocitopenia, microangiopatia trombótica, além de alterações cardíacas e neurológicas foram comuns. O uso de outras terapias modificadoras da doença também foi observado previamente e posteriormente ao onasemnogeno abeparvoveque, em menor proporção.

Avaliação econômica: Foi elaborado um modelo de Markov com o objetivo de avaliar a custo efetividade da tecnologia onasemnogeno abeparvoveque para pacientes menores de 2 anos de idade com AME com: mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas no gene *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), em comparação com as tecnologias de tratamento primário, já em uso no SUS, nusinersena e risdiplam. As análises seguiram as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do MS. Os custos dos medicamentos nusinersena e risdiplam foram extraídos do BPS e o do onasemnogeno abeparvoveque teve como base o preço ofertado pelo fabricante ao MS. Para a aplicação das medicações de uso hospitalar (onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena), e, para os exames recomendados, foram considerados os valores previstos no SIGTAP. As análises foram feitas para dois grupos, aqueles que receberam a terapia gênica entre 0 e 6 meses de idade, e aqueles que fizeram uso desta entre 6 meses e 2 anos de idade. No grupo de pacientes tratados entre 0-6 meses, a estratégia de menor custo foi o risdiplam; comparado a esta, o onasemnogeno abeparvoveque obteve custo incremental de R\$ 11.488.049,11 e um incremento de 10,38 QALY, uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.106.748,47 /QALY. No grupo de pacientes tratados entre os 6 meses e os 2 anos de idade, o tratamento de menor custo foi o nusinersena. Comparado com o onasemnogeno abeparvoveque, houve um custo incremental de R\$ 11.467.481,04 e um incremento de 6,49 QALY, resultando numa razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.775.461,46 /QALY.

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma AIO, seguindo o preconizado nas diretrizes metodológicas específicas, para avaliar o impacto financeiro da possível inclusão da tecnologia para pacientes menores de 2 anos de idade com AME com: mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas no gene *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*. A AIO realizada considerou os casos de crianças entre >6meses a ≤2anos, no momento da possível introdução da nova tecnologia para esta faixa de idade, que estivessem em uso das opções de tratamento primário nusinersena ou risdiplam. A população de casos prevalentes passível de tratamento teve como base dados do SABEIS, já os casos novos foram estimados por dados epidemiológicos. Com base nesses aspectos, e dentro dos casos elegíveis os cenários elaborados incluíram, no primeiro ano, 9 casos (cenário conservador) e 18 casos (cenário pragmático). Foram propostos dois cenários alternativos, um ‘conservador’ se iniciou com o acesso de 10% dos pacientes, com incrementos anuais de 10%, e ainda, um cenário ‘pragmático’ se iniciou com 20% dos pacientes fazendo uso da nova tecnologia, com expansão do alcance desta em 10% a cada ano subsequente. Num cenário conservador o impacto orçamentário seria de R\$ 771.037.973,11 em 5 anos e no cenário pragmático ficaria em R\$ 883.793.196,72 ao longo do mesmo período.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram detectadas tecnologias potenciais para pacientes menores de 2 anos de idade com AME 5q que apresentem: mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*.

Avaliação da proposta de Acordo de Compartilhamento de Risco: O Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR) proposto pela Novartis foi analisado na 12ª reunião da Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado (SubAG). Atualmente, já existe um ACR vigente para essa tecnologia, e a proposta apresentada visava ampliar a cobertura para a população não contemplada, na faixa etária de 7 a 24 meses. Durante a reunião, constatou-se que a proposta não aborda de forma adequada as incertezas existentes para essa população-alvo, sobretudo porque os desfechos e o período de acompanhamento são inadequados para os tipos II e III de AME, que seriam os principais pacientes nessa faixa etária. Além disso, a estimativa populacional e o consequente impacto orçamentário permanecem incertos com o ACR proposto. Por esses motivos, não se recomendou a ampliação do acordo no âmbito da SubAG.

Recomendações de agências internacionais de ATS: Agência francesa (HAS - *Haute Autorité de Santé*) recomendou seu uso para pacientes com idade inferior a dois anos, enquanto a agência canadense (CDA-AMC - *Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada*) não estabeleceu limites de idade. O NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), por sua vez, fez sua recomendação favorável principalmente para bebês menores de 6 meses, mas também

recomendou que esteja disponível para pacientes entre 7 e 12 meses de idade, caso tenham boas chances de sentar-se sozinhos, com acesso restrito para crianças maiores. O instituto americano (ICER - *Institute for Clinical and Economic Review*) recomendou seu uso para pacientes com idade inferior a dois anos. As agências frequentemente recomendam acordos de acesso gerenciado, negociações de preços ou aprovações condicionais para equilibrar o acesso do paciente com considerações econômicas.

Considerações finais: Em crianças tratadas com onasemnogeno abeparvoveque a partir de 6 meses de idade até 24 meses, que fizeram uso de nusinersena ou risdiplam previamente à terapia gênica, em sua maioria, e com uso posterior em alguns casos, a sobrevida global manteve-se elevada (até 97%). Marcos motores como sustento cefálico, sentar-se sem apoio e marcha independente foram alcançados em até 100%, 92% e 37% dos casos, respectivamente. O perfil respiratório apresentou evolução heterogênea e eventos adversos, especialmente hepatotóxicos, foram mais frequentes em pacientes tratados após os 8 meses de idade. A certeza da evidência para esse grupo foi, em geral, muito baixa, e os estudos apresentaram risco de viés baixo, moderado e alto. Nos pacientes tratados antes dos 6 meses de idade, o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque demonstrou-se significativamente superior à história natural da doença em desfechos de sobrevida, função motora e respiratória, e frente à nusinersena para sobrevida livre de eventos. Observou-se sobrevida global elevada, aquisição de marcos motores relevantes e menor necessidade de suporte ventilatório. Eventos adversos foram frequentes, com destaque para hepatotoxicidade e trombocitopenia. A certeza da evidência foi muito baixa para a maioria dos desfechos. Cabe acrescentar que, quando a terapia é iniciada em fase pré-sintomática, entre os 6 e 24 meses, em indivíduos com três cópias de *SMN2*, o diagnóstico pode ser tanto de AME tipo II ou AME tipo III, e os desfechos de eficácia em termos de aquisição de marcos motores e de sobrevida passam a ser diferentes, uma vez que, independentemente das terapias, o indivíduo com AME tipo II é capaz de se sentar sem apoio e tem sobrevida maior que 2 anos, e aquele com tipo III é capaz de deambular sem apoio e tem sobrevida normal. Além disso, quando a terapia é iniciada, em fase sintomática, entre os 6 e 24 meses, em indivíduos com três cópias de *SMN2*, o diagnóstico pode ser tanto de AME tipo I quanto de AME tipo II. Os estudos, contudo, não tornam clara essa diferenciação, e muito provavelmente são incluídos pacientes com AME tipo I, tipo II e tipo III nas análises, o que enviesa os resultados. No grupo tratado entre 0-6 meses de idade, a análise de custo-efetividade demonstrou que, comparado à estratégia de menor custo (risdiplam), o onasemnogeno abeparvoveque apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.106.748,47 /QALY. Para o grupo tratado entre 6 meses e 2 anos, comparando-se a terapia gênica com a alternativa de menor custo (aqui foi a nusinersena), a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 1.775.461,46/QALY. A análise de impacto orçamentário demonstrou que a ampliação do uso de onasemnogeno abeparvoveque no SUS para a população entre >6meses a ≤2anos geraria um incremento de, aproximadamente, R\$ 625 milhões a 1 bilhão de reais em cinco anos da análise, conforme cenário de difusão adotado, caso os casos prevalentes fossem estimados a partir do relatório de monitoramento da tecnologia nusinersena de 2023. Já se o impacto orçamentário fosse avaliado com base na demanda aferida no SABEIS para definir os casos prevalentes, o impacto orçamentário num cenário conservador seria de cerca de 771 milhões de reais e no cenário pragmático ficaria em torno de 883 milhões de reais, ambos ao longo de 5 anos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 65/2025 foi aberta durante o período de 14/7/2025 a 23/7/2025 e houve cinco inscritos. A participante descreveu a experiência de sua filha com o uso do onasemnogeno abeparvoveque para tratamento AME tipo 2 com dois com três cópias no gene *SMN2*. Ela relatou dificuldade de acesso ao diagnóstico da condição de saúde, não obstante a realização de acompanhamento pediátrico regular e a presença de sinais relacionados a limitações da função motora e de outros sintomas. A respeito da tecnologia avaliada, fez referência aos efeitos positivos do medicamento na evolução de marcadores da função motora, do tônus e da força muscular da criança. Em contraponto, destacou a dificuldade de acesso e os efeitos adversos da tecnologia avaliada, que foram considerados administráveis. Ademais, enfatizou a importância das estratégias não medicamentosas e da assistência multiprofissional especializada na abordagem terapêutica de pessoas com AME.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Na 143ª Reunião Ordinária da Conitec, discutiu-se a ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME 5q em pacientes menores de dois anos de idade com mutações bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*. O Comitê apontou a ausência de estudos clínicos em pacientes de 6 a 24 meses na administração da terapia gênica e destacou a heterogeneidade dos estudos disponíveis quanto a características genéticas, clínicas e uso concomitante de

outras terapias. Foi enfatizado que o medicamento está incorporado para AME tipo I diagnosticada até 6 meses de idade, condicionado a um ACR, o qual permitirá a geração de novas evidências. Manifestou preocupação com o horizonte temporal da análise econômica e com o *market-share* inicial de 20%, ressaltando incertezas decorrentes da heterogeneidade dos pacientes. Solicitou incluir no relatório informações mais detalhadas sobre os estudos citados no documento do STF.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 143ª Reunião Ordinária do Conitec, realizada no dia 08 de agosto de 2025, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública (CP) com recomendação preliminar desfavorável à ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME 5q em pacientes menores de dois anos de idade com mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*. Para a recomendação, foram considerados a heterogeneidade dos estudos, o alto custo-efetividade e impacto orçamentário da ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque, destacando a necessidade de alocação adequada de recursos, o cuidado integral e o diagnóstico precoce. Ressaltou-se que a população já possui terapias disponíveis no SUS.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A atrofia muscular espinhal (AME) 5q é causada por variantes patogênicas bialélicas no gene *SMN1*, que produz a proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN) e está localizado no cromossomo 5q. A gravidade da doença é variável e depende do número de genes *SMN2* que um indivíduo possui¹.

A AME tipo I, também conhecida como doença de Werdnig-Hoffmann, é a forma mais grave de AME 5q, geralmente diagnosticada nos primeiros seis meses de vida. Bebês com AME tipo I apresentam fraqueza muscular, movimentos limitados, dificuldade para respirar, engolir e tossir, controle deficiente da cabeça com movimentos limitados, membros flácidos, reflexos reduzidos ou ausentes e frequentemente não sobrevivem além dos dois anos sem suporte respiratório; como o sistema nervoso central é preservado, então o atraso de desenvolvimento é essencialmente motor. Para as AME, estima-se uma prevalência de aproximadamente 1 a 2 por 100.000 pessoas e uma incidência de cerca de 1 em 10.000 nascidos vivos, sendo a AME tipo I responsável por cerca de 60% de todos os casos. O início dos sintomas ocorre dentro dos primeiros seis meses de vida e a condição é progressiva, o que significa que os sintomas pioram com o tempo. Sem tratamento, a maioria das crianças com AME tipo I não sobrevive além dos dois anos². Aproximadamente 45% dos pacientes com AME tipo I também não apresentam ambos os homólogos da proteína inibidora da apoptose neuronal (NAIP, 600355), que pode desempenhar um papel na modificação da gravidade da doença. O exon 7 do gene *SMN1* está ausente em 95% dos pacientes com AME tipo I³. Aproximadamente 1 em cada 40 a 60 pessoas é heterozigota para mutações do gene *SMN1*². Como a condição é autossômica recessiva, o risco de recorrência para casais que já têm um filho(a) afetado (a) é de 25%.

Já a AME tipo II é caracterizada pela manifestação dos sintomas entre 6 e 18 meses de idade e estima-se que represente 27% dos casos de AME. A capacidade de sentar-se é geralmente alcançada por volta dos nove meses, embora esse marco possa ser atrasado. Os pacientes, em geral, não ficam de pé ou andam independentemente, mas alguns conseguem ficar de pé com a ajuda de órteses ou de uma estrutura ortostática. O exame físico demonstra fraqueza proximal predominante, que é mais grave nos membros inferiores, e os reflexos geralmente estão ausentes. Além disso, a deglutição prejudicada e a insuficiência ventilatória são frequentes na AME 5q tipo II, principalmente em pacientes na extremidade grave do espectro do tipo II. A escoliose ocorre universalmente neste grupo e é um fator contribuinte significativo para distúrbios de ventilação restritivos. Embora a expectativa de vida seja reduzida em pacientes com AME 5q tipo II, em grande parte devido às complicações respiratórias, a maioria desses indivíduos chega à idade adulta, devido à melhora da história natural relacionada a cuidados de suporte⁴.

Os tipos III e IV da AME 5q afetam cerca de 13% e menos de 5% dos pacientes, respectivamente. De forma geral, os pacientes apresentam mais de três cópias de *SMN2*, com início dos sintomas após os 18 meses de vida. Nesses subtipos,

a maioria dos pacientes alcança a vida adulta, com expectativa de vida variável entre os tipos. O alcance de marcos motores é bem distinto entre as classificações, sendo que o tipo III apresenta pior função motora e o tipo IV o melhor desenvolvimento motor. Outros sistemas orgânicos são, geralmente, preservados⁵. As características dos subtipos da AME 5q estão sintetizadas no Quadro 1.

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

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

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2, Ministério da Saúde, 2025⁶.

Alguns estudos brasileiros analisaram os pacientes com AME 5q. Bueno et al. (2011)⁷ analisaram 150 brasileiros não consanguíneos, quanto ao número de cópias de *SMN1*: destes, 4 (2,7%) apresentaram uma cópia, 143 (95,3%) apresentaram 2 cópias, 3 (2%) apresentaram 3 cópias e nenhum apresentou 4 cópias, estimando uma frequência de portadores em 2,7% na população brasileira não consanguínea, o que é muito semelhante a outras áreas do mundo onde o casamento consanguíneo não é comum⁷.

Oliveira Netto et al. (2023)⁸ utilizando PCR em tempo real com a técnica SALSA MC002 (técnica de alta sensibilidade e especificidade utilizada para a triagem neonatal da AME, para identificar a presença do gene *SMN1*) analisaram um total de 40.000 amostras, permitindo a identificação de quatro casos positivos de AME, confirmados por MLPA (*Multiple Ligation Probe Amplification*, que confirma os resultados, avaliando também outras alterações no gene *SMN1*), sendo um indivíduo com AME tipo I (com 2 cópias de *SMN2*), dois indivíduos com AME tipo II (ambos com 3 cópias de *SMN2*) e um indivíduo com AME tipo III que apresentou 4 cópias de *SMN2*. Considerando a amostragem desse estudo [35.000 amostras coletadas no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Rio Grande do Sul (SRTN/RS) e 5.000 coletadas no SRTN/Unicamp, no estado de São Paulo], o Brasil parece apresentar uma incidência de 1 a cada 10.000 nascimentos, o que é comparável à descrita em outras regiões do mundo⁸, sendo 75% com número de até 3 cópias de *SMN2*.

Mendonça et al. (2024)⁹ caracterizaram 706 pacientes com diagnóstico genético confirmado de AME 5q, quanto às características demográficas, clínicas e genéticas, bem como dados de história natural. A maioria dos pacientes tinha AME 5q tipo I (42%), com 33% tendo tipo II e 23% tipo III. Havia 667 pacientes (94,4%) homozigotos para a deleção do

éxon 7 do *SMN1*. Do total, 131 (18,6%) pacientes tinham história familiar prévia da doença, e a taxa de recorrência familiar foi maior no tipo III (25,6%). Pacientes do tipo I apresentaram média de idade de 3 meses no início dos sintomas e um atraso de mais de 3 meses até o diagnóstico genético. A mediana de sobrevida de pacientes com tipo I sem ventilação invasiva foi de 27 meses. Cerca de 50% dos pacientes com tipo III perderam a capacidade de caminhar aos 37 anos de idade⁹.

Dos 74 pacientes avaliados por Albuquerque et al. (2025)¹⁰, 5,4% foram classificados como pré-sintomáticos, 18 (24,3%) com AME tipo I, 21 (28,4%) com tipo II, 27 (36,5%) com tipo III e quatro (5,4%) com tipo IV. Dos 31 pacientes (42% do total) que receberam terapia modificadora da doença, 30 (96,8%) receberam nusinersena, sendo que seis (19,4%) fizeram a transição para a terapia gênica usando onasemnogeno abeparvoveque e dois (6,4%) iniciaram risdiplam. A maioria dos pacientes com AME tipo I estava em tratamento modificador da doença, enquanto apenas pouco mais de um terço dos pacientes (8) com tipo II e três (10%) do tipo III estavam recebendo tais tratamentos. Entre os 31 pacientes tratados, 80% demonstraram melhora no desempenho motor durante o acompanhamento, com uma menor resposta terapêutica associada ao início tardio do tratamento e a baixos escores de função motora no início do estudo¹⁰.

4.2 Tratamento recomendado

A AME tipo I é geralmente diagnosticada logo após o nascimento, e o tratamento precoce com terapia genética ou terapias modificadoras da doença é crucial para os melhores resultados. Não há cura para a AME tipo I, mas diversos tratamentos podem melhorar significativamente a função motora e a qualidade de vida. Estes incluem terapias modificadoras da doença e terapia gênica, que são estratégias terapêuticas moleculares avançadas que visam a reposição da proteína SMN. As opções disponíveis incluem as seguintes tecnologias:

- nusinersena, um oligonucleotídeo *antisense* (ASO) administrado intratecalmente que altera o *splicing* do pré-mRNA *SMN2* e aumenta os níveis de SMN^{11,12};
- risdiplam, um medicamento oral, que modifica o *splicing* do RNA pré-mensageiro *SMN2*, aumentando a produção da proteína SMN e está disponível para pacientes com AME com 2 meses ou mais¹³;
- onasemnogeno abeparvoveque, que fornece um transgene de cDNA *SMN* humano funcional por meio de um pseudosorotipo de vírus adeno-associado recombinante não replicante, com o capsídeo tipo 9 apresentando a capacidade de cruzar a barreira hematoencefálica após a administração sistêmica^{14,15}.

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos I e II determina o uso de nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque no Sistema Único de Saúde (SUS), conforme a idade do paciente e o tipo de AME 5q (Quadro 2). A utilização simultânea desses medicamentos não está preconizada,

assim como o uso de nusinersena ou risdiplam por pacientes que iniciaram o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque⁶.

Quadro 2. Tratamentos medicamentosos disponíveis no SUS, conforme idade do paciente e tipo da AME 5q.

Medicamento	Idade e tipo de AME 5q
Onasemnogeno abeparvoveque	Indivíduos com até seis meses de idade (na data de solicitação do medicamento) e idade máxima de sete meses na data de infusão do medicamento, diagnóstico genético confirmado de AME 5q tipo I, com até três cópias de <i>SMN2</i> , desde que não estejam em ventilação mecânica invasiva por mais de 16 horas por dia. O uso poderá ser realizado em indivíduos pré-sintomáticos (diagnóstico genético confirmado de AME 5q e presença de até três cópias de <i>SMN2</i>) ou sintomáticos (diagnóstico genético confirmado de AME 5q, presença de até três cópias de <i>SMN2</i> e início dos sintomas até o sexto mês de vida).
Nusinersena ou risdiplam ^a	Indivíduos com diagnóstico genético confirmado de AME 5q tipo I ou II, com até três cópias de <i>SMN2</i> , além de cumprir os critérios a seguir, de acordo com a sua situação clínica: - Pacientes com AME 5q do tipo 1 pré-sintomáticos (diagnóstico genético confirmado de AME 5q e presença de até três cópias de <i>SMN2</i>) e sintomáticos (diagnóstico genético confirmado de AME 5q, presença de até três cópias de <i>SMN2</i> e início dos sintomas até o sexto mês de vida). - Pacientes com AME 5q do tipo 2 pré-sintomáticos (diagnóstico genético confirmado de AME 5q e presença de até três cópias de <i>SMN2</i>) e sintomáticos (início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de <i>SMN2</i> e até 12 anos de idade no início do tratamento; ou mais de 12 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de se sentar sem apoio e a função dos membros superiores).

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinal 5q tipos 1 e 2, Ministério da Saúde, 2025⁶. **Nota:**^aO uso de risdiplam só pode ser indicado para pacientes a partir de 16 dias de vida.

O tratamento da AME envolve uma abordagem multidisciplinar. Uma equipe de especialistas, incluindo neurologistas, geneticistas e profissionais de reabilitação, é necessária para gerenciar os vários aspectos da AME. Fisioterapia, terapia ocupacional e reabilitação ajudam a manter a força muscular, a mobilidade e a prevenir complicações. Fonoaudiologia, suporte alimentar e ventilação não invasiva também podem ser necessários. A tomada de decisão informada e centrada na família é fortemente enfatizada. As famílias devem receber aconselhamento transparente sobre os resultados com e sem tratamento¹⁶.

4.3 Recomendação anterior da Conitec

Em dezembro de 2022, a partir de uma submissão da Novartis Biociências S.A., a Conitec deliberou, por maioria simples, recomendar a incorporação ao SUS do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes

pediátricos com até 6 meses de idade com AME tipo I que estejam fora de ventilação mecânica invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR)¹⁷.

A partir de uma demanda do STF, o relatório atual visa avaliar a ampliação do uso de onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes menores de 2 anos de idade com AME 5q que apresentem: mutações bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*. O Quadro 3 apresenta um comparativo entre o relatório anterior e o atual.

Quadro 3. Comparativo entre o relatório de recomendação da Conitec nº 793/2022 e o relatório atual.

Relatório	Nº 793 – Dezembro/2022	Relatório atual
População	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 (<i>SMN2</i>).	Pacientes menores de 2 anos de idade com AME 5q que apresentem: mutações bialélicas em <i>SMN1</i> e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em <i>SMN1</i> e até 3 cópias de <i>SMN2</i> .
Comparador utilizado na pergunta PICO	Sem limitação de comparador. Comparadores de especial interesse disponíveis no SUS: nusinersena e risdiplam	Nusinersena, risdiplam, tratamento de suporte ou placebo
Nº total de publicações incluídas	14 publicações.	29 publicações, das quais sete atenderam integralmente a PICO e 22 foram incluídas como evidências adicionais.
Tipos de estudos incluídos	Estudos clínicos não-randomizados, estudos de comparação indireta e estudos observacionais (prospectivos, retrospectivos e série de casos).	Ensaios clínicos fase II e III, estudos de seguimento, revisões sistemáticas com meta-análises, estudos de comparação indireta, estudos observacionais (prospectivos, retrospectivos e séries de casos acima de 5 pacientes).
Estudos incluídos	Mendell, 2017 (START); Mendell, 2021 (START LTFU); Day, 2021 (STR1VE US); Mercuri, 2021 (STR1VE EU); Strauss, 2022 (SPR1NT com 2 e 3 cópias de <i>SMN2</i>); Dabbous, 2019; Bischof, 2021; Ribero, 2022; Waldrop, 2020; Chand, 2021a; Chand, 2021b; Weiβ, 2021; D'Silva, 2022	Evidências que se repetem do relatório anterior: Mendell, 2021 (START LTFU); Day, 2021 (STR1VE US); Mercuri, 2021 (STR1VE EU); Strauss, 2022 (SPR1NT com 2 e 3 cópias de <i>SMN2</i>); Bischof, 2021; Ribero, 2022; Waldrop, 2020; D'Silva, 2022. Novas evidências: Ali, 2024; AlNaimi, 2024; Alves, 2024; Barrois, 2024; Desguerre, 2024; Fernandes, 2024; Goedeker, 2024; Gowda, 2024; Lavie, 2024; Matesanz, 2021; McGrattan, 2023; Mendonça, 2024; Pascual-Morena, 2023; Servais, 2024; Shell, 2023; Stettner, 2023; Tokatly Latzer, 2023; Waldrop, 2024; WeiB, 2024; Yang, 2023.
Incluiu estudos de pacientes que fizeram troca de terapia (switching)	Estudo START-LTFU: 4 dos 10 pacientes fizeram uso de nusinersena após onasemnogeno abeparvoveque;	Ali (2021): 78% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena. AlNaimi (2023): 81,8% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena.

	<p>Waldrop (2020): dos 21 pacientes analisados, 11 haviam sido tratados com nusinersena previamente;</p> <p>Weiβ (2021): a maioria (76%) dos 76 participantes havia sido tratada previamente com nusinersena;</p> <p>D'Silva (2022): 90,5% receberam onasemnogeno abeparvoveque após tratamento com nusinersena.</p>	<p>Alves (2024): 100% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena.</p> <p>D'Silva (2022): 90,4% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena; 23,8% receberam nusinersena após onasemnogeno abeparvoveque.</p> <p>Goedeker (2024): 20% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena; 14,3% e 7,1% receberam nusinersena e risdiplam, respectivamente, após onasemnogeno abeparvoveque.</p> <p>Tokatly Latzer (2023): 33,3% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena e 4,2% após risdiplam.</p> <p>Lavie (2024): 32% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena e 4% após risdiplam.</p> <p>Matesanz (2021): 71,4% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena.</p> <p>Mendonça (2024): 90,9% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena; 27,3% receberam nusinersena após onasemnogeno abeparvoveque.</p> <p>Stettner (2023): 22,2% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena.</p> <p>Waldrop (2020): 52,6% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena.</p> <p>Waldrop (2024): 22,7% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena e 4,5% após risdiplam; 2,3% e 43,2% receberam nusinersena e risdiplam, respectivamente, após onasemnogeno abeparvoveque.</p> <p>Weiβ (2024): alguns pacientes receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena e risdiplam, não sendo possível estimar a proporção.</p> <p>Mendell (2021) - START LTFU: 40% em uso de nusinersena após onasemnogeno abeparvoveque.</p>
Desfechos avaliados no GRADE	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, resposta motora, eventos adversos graves	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, deglutição, eventos adversos graves, eventos adversos graves relacionados ao tratamento, eventos adversos de interesse especial
Tipo da avaliação econômica escolhida	Avaliação de custo-utilidade	Avaliação de custo-utilidade
Comparador utilizado na avaliação econômica	Onasemnogeno abeparvoveque vs. nusinersena e onasemnogeno abeparvoveque vs. risdiplam	Onasemnogeno abeparvoveque vs. Nusinersena ou Risdiplam

Estimativa da população tratada no primeiro ano de uso da tecnologia	66	9 a 18 incluídos no 1º ano de tratamento*, conforme cenário adotado, na faixa etária de >6 meses a ≤2anos
--	----	---

Fonte: Relatório de Recomendação nº 793. Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME), 2022¹⁸. *Não há dados epidemiológicos precisos sobre as frequências da doença por idade no país, portanto os valores são estimativas.

A partir de novas evidências científicas, relatadas a seguir neste relatório, com pacientes de até dois anos de idade com mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*, se faz necessário uma nova avaliação do uso de onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME nesse perfil de pacientes.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O medicamento onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica recombinante baseada em vetor viral adeno-associado do sorotipo 9 (AAV9), desenvolvida para fornecer uma cópia totalmente funcional do gene que codifica a proteína SMN humana. O tratamento com esse medicamento aborda a causa genética da AME 5q por meio da administração intravenosa, em dose única, do gene humano *SMN* utilizando AAV9, que é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e apresenta um início rápido de efeito¹⁹. O onasemnogeno abeparvoveque também foi desenvolvido para proporcionar uma expressão alta e contínua da proteína SMN¹⁹. No Quadro 4 é apresentada a ficha técnica dessa tecnologia.

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica do onasemnogeno abeparvoveque.

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 x 10 ¹³ gv/mL (genomas virais/mL)
Detentores do registro	Registro – 100681174 - NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A.
Fabricantes	Novartis Gene Therapies
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 (<i>SMN1</i>) e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou; • mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (<i>SMN1</i>) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (<i>SMN2</i>).

Indicação proposta	Tratamento de pacientes menores de 2 anos de idade com AME que apresentem: mutações bialélicas em <i>SMN1</i> e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em <i>SMN1</i> e até 3 cópias de <i>SMN2</i> .
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é $1,1 \times 10^{14}$ genomas virais por kg, administrado em dose única via intravenosa
Patente	Não foram identificadas patentes atualmente vigentes que envolvam este princípio ativo. *

Fonte: Bula de onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®), registrada na Anvisa²⁰. **Nota:** *Para mais informações, consultar o Apêndice 10.

Contraindicações: título de anticorpos anti-AAV9 >1:50. A segurança e a eficácia de onasemnogeno abeparvoveque não foi estabelecida em pacientes com título de anticorpo AAV9 basal acima de 1:50²⁰.

Advertências e precauções²⁰:

Hepatotoxicidade

- Casos fatais já relatados.
- Risco aumentado em pacientes com lesão hepática pré-existente ou infecção hepática aguda.
- Antes da infusão, avaliar função hepática: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina, albumina, tempo de protrombina, Tempo de Tromboplastina Parcial (PTT), Razão Normalizada Internacional (RNI).
- Administrar corticosteroides sistêmicos antes e após a infusão. Ajustes no regime de corticosteroide podem ser necessários em caso de elevações graves das enzimas hepáticas.
- Monitorar AST, ALT e bilirrubina total semanalmente no primeiro mês e durante a redução do corticosteroide. Se o paciente estiver estável e com exames normais ao final da redução, seguir monitoramento a cada 2 semanas por mais um mês. Só reduzir os corticosteroides quando AST/ALT estiverem < 2 vezes o limite superior da normalidade (LSN).

Trombocitopenia

- Reduções transitórias nas plaquetas observadas, principalmente nas primeiras 2 semanas.
- Monitorar contagem de plaquetas antes e regularmente após a infusão, até retorno ao valor basal.

Microangiopatia trombótica (MAT)

- Relatada geralmente nas primeiras 2 semanas.
- Caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e lesão renal aguda.
- É aconselhável a atenção imediata aos sinais e sintomas, pois a MAT pode resultar em desfechos fatais.
- Monitorar contagem de plaquetas, hipertensão, hematomas, convulsões, diminuição da diurese.

Elevação de troponina I (lesão cardíaca)

- Aumento de troponina I observado após infusão.
- Monitorar antes e por pelo menos 3 meses após a infusão ou até retorno aos valores de referência.

Resposta imunológica sistêmica

- Paciente deve estar clinicamente estável (sem infecção ativa) antes da infusão.
- Infecções podem aumentar risco de resposta imune grave.
- Recomendada profilaxia sazonal para vírus sincicial respiratório (VSR).

Imunogenicidade (anticorpos AAV9)

- Testar anticorpos anti-AAV9 antes da infusão.

Pacientes com AME avançada

- Quanto mais precoce o tratamento, maior o benefício.
- Pacientes com fraqueza muscular grave, dependência de ventilação e sem capacidade de deglutição têm benefício reduzido.

Risco teórico de tumorigenicidade

- Devido à possível integração do vetor viral no DNA humano; relevância clínica desconhecida.

Reações relacionadas à infusão

- Podem incluir hipersensibilidade, anafilaxia, erupções cutâneas, sintomas respiratórios e/ou alterações na frequência cardíaca e pressão arterial.
- Monitorar durante e após a infusão; tratar conforme necessário.

Fertilidade, gravidez e lactação

- Sem dados disponíveis; não foram feitos estudos reprodutivos em animais.

Uso pediátrico

- Não recomendado para recém-nascidos prematuros antes de atingir a idade gestacional a termo porque o tratamento concomitante com corticosteroides pode comprometer o desenvolvimento neurológico. Adiar a infusão de onasemnogeno até que a idade gestacional a termo seja atingida.
- Dados de eficácia/segurança limitados em crianças ≥ 2 anos ou $>13,5$ kg.

5.2 Preços e custo da tecnologia

O custo unitário do onasemnogeno abeparvoveque foi consultado na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), em 24 de maio de 2025, para obtenção do Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), e contratos do Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, conforme Quadro 5. Em resposta ao ofício enviado pela CGATS, o fabricante enviou uma proposta de preço ao Ministério da Saúde, em julho/2025, que corresponde ao PMVG 0% com desconto adicional de 5,26%, resultando em um valor unitário de R\$ 6.203.205,89 (seis milhões duzentos e três mil duzentos e cinco reais e oitenta e nove centavos).

Quadro 5. Custo unitário do medicamento onasemnogeno abeparvoveque

Medicamento	Custo unitário (PMVG 18%) ^a	Custo unitário (PMVG 0%) ^a	Proposta de preço do fabricante ^b	Custo unitário praticado em compras públicas ^d
Onasemnogeno abeparvoveque, suspensão para infusão intravenosa na concentração de 2,0 x 1013 gv/mL, embalagem com frasco contendo 5,5 mL ou 8,3 mL	R\$ 7.984.889,2	R\$ 6.547.610,19	R\$ 6.203.205,89 ^c	R\$ 5.963.883,19

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** PMVG 18%: Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS de 18%; PMVG 0%: Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS de 0%. **Notas:** ^aExtraído da lista da CMED atualizada em 9 de maio de 2025. ^bProposta encaminhada ao Ministério da Saúde pelo fabricante, em julho/2025. ^cCorresponde ao PMVG 0% com desconto adicional de 5,26%. ^dExtraído de contrato de aquisição do Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde, nº 64/2024, de fevereiro de 2024, e corresponde ao PMVG 0% à época.

O medicamento está incorporado ao SUS para o tratamento de pacientes pediátricos com até 6 meses de idade com AME tipo I que estejam fora de ventilação mecânica invasiva acima de 16 horas por dia, condicionado a um ACR. Esse acordo está vinculado ao desempenho da terapia no paciente e prevê o pagamento da seguinte forma: 40% do preço total, no ato da infusão; 20% após 24 meses da infusão, se o paciente atingir sustento cefálico; 20% após 36 meses da infusão, se o paciente alcançar controle de tronco (sentar-se por, no mínimo, 10 segundos sem apoio); 20% após 48 meses da infusão, se houver manutenção dos ganhos motores alcançados. Haverá cancelamento das parcelas se houver óbito ou progressão da doença para ventilação mecânica permanente²¹.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder à pergunta “Para pacientes menores de dois anos de idade com mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*, o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque demonstra ser mais eficaz, efetivo e seguro em comparação à nusinersena, risdiplam, tratamento de suporte ou placebo?”, elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no Quadro 6. Os métodos do PTC são apresentados no **Apêndice 1**.

Quadro 6. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Pacientes menores de 2 anos de idade com AME 5q que apresentem: mutações bialélicas em <i>SMN1</i> e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em <i>SMN1</i> e até 3 cópias de <i>SMN2</i> .
Intervenção	Onasemnogeno abeparvoveque
Comparador	Nusinersena, risdiplam, tratamento de suporte ou placebo
Desfechos (Outcomes)	<p><u>Primários:</u></p> <p>Sobrevida global</p> <p>Sobrevida livre de eventos</p> <p>Função motora</p> <p>Função respiratória</p> <p>Deglutição</p> <p>Eventos adversos graves relacionados ao tratamento</p> <p>Eventos adversos de interesse especial</p> <p><u>Secundários:</u></p> <p>Qualidade de vida</p> <p>Eventos adversos graves</p> <p>Reutilização de outras terapias modificadoras da doença</p>
Tipo de estudo (Study type)	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos fase II e III, estudos de seguimento, estudos observacionais, incluindo séries de casos acima de 5 pacientes.

Fonte: Elaboração própria.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Após o processo de triagem dos artigos recuperados na busca (**Apêndice 2 e 3**), sete estudos foram incluídos na síntese de evidências (**Apêndice 4**), sendo quatro publicações referentes a três ensaios clínicos (EC) não randomizados de fase 3, dois estudos de comparação indireta, e um estudo observacional. As principais características dos estudos incluídos são apresentadas no Quadro A4, no **Apêndice 4**. Ainda, os resultados detalhados destes estudos e o risco de viés são apresentados no **Apêndice 5 e 6**, respectivamente. Os demais estudos foram considerados evidências adicionais, e estão descritos no tópico 9.

O estudo STR1VE US²² é um EC de fase 3, aberto, de braço único, multicêntrico, conduzido em 12 centros nos Estados Unidos. Vinte e duas crianças com AME tipo I sintomáticas, com duas cópias do gene *SMN2* e idade inferior a 6 meses participaram do estudo, e receberam onasemnogeno abeparvoveque a uma média de idade de 3,7 meses. O desfecho primário foi sentar-se independentemente por 30 segundos aos 18 meses de idade e sobrevida livre de ventilação permanente aos 14 meses, em comparação ao observado em uma coorte de história natural da doença²².

O estudo STR1VE EU, conduzido por Mercuri et al. (2021)²³, é um EC multicêntrico europeu, aberto, de braço único e fase 3. Foi conduzido em pacientes com diagnóstico confirmado de AME tipo I, duas cópias de *SMN2*, sintomáticos, com idade inferior a 6 meses no momento da infusão de onasemnogeno abeparvoveque, e com doença mais avançada em relação ao estudo STR1VE US, incluindo crianças com suporte ventilatório não invasivo por < 12h ao dia ou suporte nutricional. O desfecho primário foi a capacidade de sentar-se de forma independente por pelo menos 10 segundos até os 18 meses de idade, e foi comparado a uma coorte de história natural da doença²³.

O estudo SPR1NT é um EC de fase 3, aberto, de braço único, conduzido na Austrália, Bélgica, Canadá, Japão, Reino Unido e EUA. Avaliou onasemnogeno abeparvoveque em crianças com AME pré-sintomáticas, com deleção bialélica do gene *SMN1*. Os resultados desse estudo foram publicados em dois artigos distintos, um para portadores de duas cópias de *SMN2*²⁴ e outro para portadores de três cópias do gene *SMN2*²⁵. Em relação aos pacientes com 2 cópias de *SMN2*, 14 indivíduos diagnosticados por triagem neonatal ou teste pré-natal receberam a terapia gênica com uma idade média de 20,6 dias, e foram avaliados quanto ao desfecho primário de sentar-se de forma independente por ≥30 segundos até os 18 meses de idade²⁴. Com relação aos pacientes com três cópias de *SMN2*, o estudo SPR1NT incluiu 15 recém-nascidos, tratados com onasemnogeno abeparvoveque a uma média de idade de 28,7 dias, e o desfecho primário foi o marco motor de ficar em pé de forma independente por ≥3 segundos até os 24 meses de idade²⁵.

Bischof et al. (2021)²⁶ compararam indiretamente onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena no tratamento da AME tipo I. O desenho foi uma análise de comparação indireta ajustada por pareamento (*matching-adjusted indirect comparison*, MAIC), utilizando dados individuais dos estudos START e STR1VE-US (onasemnogeno abeparvoveque, n=34) e dados agregados dos estudos ENDEAR e SHINE (nusinersena, n=81). O ajuste foi realizado para alinhar as populações dos estudos em relação a características prognósticas críticas, principalmente necessidade de suporte nutricional e escore basal na escala CHOP INTEND, que avalia força e função motora ampla e está detalhada no **Apêndice 1**²⁶.

O estudo conduzido por Ribero et al. (2022)²⁷ comparou indiretamente a eficácia e segurança do onasemnogeno abeparvoveque (avaliado no estudo STR1VE-US, n= 22) e do risdiplam (avaliado no estudo FIREFISH, n=58), utilizando metodologias de comparação indireta ajustada por população. Os participantes analisados foram crianças com AME tipo I, e as comparações foram feitas utilizando variáveis prognósticas e preditivas conhecidas, como idade na primeira dose, duração da doença e escore basal CHOP-INTEND, para ajustar os grupos e minimizar vieses²⁷.

O estudo de Alves et al. (2024)²⁸ é um estudo observacional retrospectivo conduzido no Rio de Janeiro, no qual foram incluídos dez pacientes com AME tipo I, sendo oito com duas cópias de *SMN2*, um com três cópias, e um sem informação do número de cópias de *SMN2*. Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo 1 (n=5), que utilizou apenas nusinersena, com início médio do tratamento aos 53,6 meses de idade; e grupo 2 (n=5), que iniciou com nusinersena aos sete meses e posteriormente recebeu onasemnogeno abeparvoveque a uma média de idade de 15,2 meses. As crianças foram acompanhadas por até 18 meses no grupo 1 e 29 meses no grupo 2. Todos os pacientes receberam onasemnogeno abeparvoveque entre sete e 24 meses de idade²⁸.

6.2 Efeitos desejáveis

6.2.1. Sobrevida global e sobrevida livre de eventos

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

Os estudos STR1VE US e STR1VE EU demonstraram taxas de sobrevida global aos 18 meses de idade de 95% e 97%, respectivamente^{22,23}. Comparação indireta entre onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena revelou um *hazard ratio* (HR) de 0,35 (IC95% 0,09–1,32; IC99% 0,06–2,01) para esse desfecho²⁶.

Quanto à sobrevida livre de eventos, os estudos STR1VE US e STR1VE EU relataram taxas de 91% (IC95% 79–100) e 97% (IC95% 91–100) aos 14 meses de idade^{22,23}. Já no estudo SPR1NT, foi de 100% aos 14 meses de idade e ao final do estudo (18 meses para duas cópias de *SMN2* e 24 meses para três cópias)^{24,25}. Na coorte de história natural da doença, essa taxa corresponde a 26% aos 14 meses de idade ($p<0,0001$)^{22,23}. Comparações indiretas mostraram HR de 0,19 (IC95% 0,07–0,54; IC99% 0,05–0,74) em favor de onasemnogeno abeparvoveque sobre nusinersena, indicando superioridade estatística²⁶. Em contrapartida, a comparação entre risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque apresentou HR de 0,94 (IC95% 0,03–4,06)²⁷.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque a partir dos 6 meses até 24 meses de idade

No contexto brasileiro, Alves et al. (2024) reportou sobrevida global de 100% nos grupos onasemnogeno abeparvoveque (com nusinersena prévia) e nusinersena²⁸.

6.2.2. Função motora

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

No EC STR1VE US, 95% dos pacientes alcançaram escore ≥ 40 pontos na escala CHOP INTEND, enquanto 73% atingiram esse escore no STR1VE EU, que foi conduzido em crianças com doença mais avançada em relação ao STR1VE US. Na coorte comparadora, essa marca foi atingida por 4% dos indivíduos^{22,23}. No SPR1NT com duas cópias de *SMN2*, 100% dos pacientes atingiram CHOP-INTEND > 40 , *versus* 0 na coorte de história natural comparadora aos 18 meses de idade ($p<0,0001$)²⁴. Na comparação indireta do risdiplam versus onasemnogeno abeparvoveque, foi obtido uma razão de chances (OR) de 2,3 (IC95% 0,233–54,091) para CHOP INTEND ≥ 40 pontos²⁷.

Com relação à aquisição de marcos motores, o estudo STR1VE US demonstrou que 59% dos pacientes atingiram o marco de sentar-se sem apoio por mais de 30 segundos, e que 5% ficaram de pé ou caminharam sem apoio, aos 18 meses de idade. No STR1VE EU, o marco de sentar-se sem apoio por mais de 10 segundos foi alcançado por 44% dos pacientes, e 3% ficaram em pé ou caminharam sem apoio aos 18 meses de idade. Na coorte de história natural comparadora, nenhum paciente alcançou esses marcos motores^{22,23}.

No estudo SPR1NT que avaliou pacientes pré-sintomáticos com duas cópias de *SMN2*, os marcos motores de sentar-se sem apoio por ≥ 30 segundos, ficar de pé independentemente e caminhar sem apoio foram atingidos por 100%,

79% e 64%, respectivamente, aos 18 meses de idade, enquanto nenhum paciente da coorte de história natural atingiu esses marcos nesse tempo de acompanhamento²⁴. No grupo com três cópias de *SMN2*, 100% ficaram de pé sem apoio e 93% caminharam independentemente aos 24 meses de idade, contrastando com 24% e 21%, respectivamente, observados na coorte de história natural²⁵.

Comparações indiretas de risdiplam *versus* onasemnogeno abeparvoveque demonstraram um OR de 0,65 (IC95% 0,067–5,375) para o marco de sustento do controle cefálico, OR de 0,75 (IC95% (0,149–5,264) para sentar-se sem apoio \geq 30 segundos e um OR de 5,2 (IC95% 0,352–1,677.000) para ficar de pé com apoio na comparação entre risdiplam *versus* onasemnogeno abeparvoveque²⁷. Na comparação do onasemnogeno abeparvoveque com nusinersena, obteve-se uma razão de risco (RR) de 2,79 (IC95% 1,13–6,89) para o marco motor de sentar-se independentemente e uma RR de 2,08 (IC95% 0,06–76,33) para andar sem apoio aos 24 meses de idade²⁶.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque a partir dos 6 meses até 24 meses de idade

Nos pacientes brasileiros avaliados por Alves et al. (2024)²⁸, dentre aqueles que receberam onasemnogeno abeparvoveque (e nusinersena previamente), 100% alcançaram CHOP INTEND \geq 40 pontos (intervalo de 48-64 pontos), 60% sentaram-se sem suporte e 40% caminharam com apoio. No grupo que recebeu apenas nusinersena, a pontuação no CHOP INTEND variou entre 6 - 53 pontos, 20% sentaram-se sem apoio, enquanto 60% não atingiram nenhum marco motor²⁸.

6.2.3. Qualidade de vida

Não foram encontrados estudos que abordassem o desfecho de qualidade de vida.

6.3 Efeitos indesejáveis

6.3.1. Função respiratória – necessidade de suporte ventilatório

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

Nos estudos STR1VE US e STR1VE EU, 18% e 61%, respectivamente, estavam em suporte ventilatório aos 18 meses de idade, em comparação com 100% da coorte de história natural da doença^{22,23}. Destacamos que o STR1VE EU, ao contrário do STR1VE US, incluiu crianças em suporte ventilatório não invasivo no baseline. Os estudos SPR1NT relataram ausência completa de suporte ao final do seguimento^{24,25}.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque a partir dos 6 meses até 24 meses de idade

O estudo de Alves et al. (2024)²⁸ demonstrou piora dos pacientes durante o seguimento. Pacientes que receberam nusinersena + onasemnogeno abeparvoveque evoluíram de 20% para 100% em ventilação não invasiva (VNI), enquanto no grupo que recebeu apenas nusinersena, um paciente sem suporte ventilatório evoluiu para VNI, e os demais se mantiveram em uso de ventilação mecânica invasiva²⁸.

6.3.2. Eventos adversos – eventos adversos de interesse especial

Os eventos adversos de interesse especial (EAIE) incluem categorias específicas de toxicidades previamente identificadas como relevantes devido a mecanismos farmacológicos conhecidos ou observações clínicas e estão relacionados a quatro amplas categorias: hepatotoxicidade, eventos hematológicos (trombocitopenia), cardíacos e neurológicos (anormalidades sensoriais sugestivas de ganglionopatia).

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

Nos estudos STR1VE US²² e STR1VE EU²³, os EAIE foram relatados por 59% e 58% dos pacientes, respectivamente. Hepatotoxicidade, caracterizada principalmente por elevação de aminotransferases, foi um dos eventos mais prevalentes, observada em 32% dos participantes no STR1VE US e em 55% no STR1VE EU^{22,23}. Alterações hematológicas, especialmente trombocitopenia, foram identificadas em 36% e 9,1% dos pacientes, respectivamente, enquanto eventos cardíacos ocorreram em proporções de 18% e 15,1%^{22,23}. Anormalidades neurológicas, como ganglionopatias, foram relatadas apenas no STR1VE US (23%)²².

Nos estudos SPR1NT com duas e três cópias de *SMN2*, os EAIE mais comuns incluíram, respectivamente, hepatotoxicidade (21% e 27%) e trombocitopenia (21% e 13%). Além disso, anormalidades sensoriais sugestivas de ganglionopatia dorsal foram identificadas em 21% e 7% dos pacientes, respectivamente, e microangiopatia trombótica foi observada em 14% no grupo com duas cópias do *SMN2*^{24,25}.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque a partir dos 6 meses até 24 meses de idade

No estudo brasileiro conduzido por Alves et al. (2024), 20% dos pacientes do grupo onasemnogeno abeparvoveque (com nusinersena prévia) apresentaram elevação de enzimas hepáticas, enquanto nenhum EA relacionado ao tratamento foi observado no grupo nusinersena²⁸.

6.4 Avaliação da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho e por delineamentos agrupados de estudos clínicos, observacionais e comparações indiretas, conforme apresentado no Quadro 7 abaixo. Os quadros completos conforme a metodologia GRADE encontram-se no **Apêndice 1**, Quadro A2.

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência.

Certeza da evidência a partir dos ensaios clínicos entre onasemnogeno abeparvoveque versus coorte de história natural da doença, em pacientes com até 6 meses de idade na administração da terapia gênica.	
Desfecho	Classificação
Sobrevida livre de eventos	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Função motora (CHOP INTEND \geq 40)	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Função motora (Bayley-III)	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Função motora (WHO-MGRS)	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Função respiratória	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos de interesse especial	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Certeza da evidência a partir de uma comparação indireta entre onasemnogeno abeparvoveque versus nusinersena, em pacientes com até 6 meses de idade na administração da terapia gênica.	
Sobrevida global	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Sobrevida livre de eventos	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Função motora (andar sem suporte, 18 meses, Bayley-III)	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Função motora (andar sem suporte, 24 meses, Bayley-III)	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Certeza da evidência a partir de uma comparação indireta entre onasemnogeno abeparvoveque versus risdiplam, em pacientes com até 6 meses de idade na administração da terapia gênica.	
Sobrevida livre de eventos	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Função motora (CHOP INTEND \geq 40)	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Certeza da evidência a partir de estudo observacional entre onasemnogeno abeparvoveque versus nusinersena, em pacientes com idade a partir de 6 meses até 24 meses na administração da terapia gênica.	
Sobrevida global	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Função motora (CHOP INTEND \geq 40)	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Necessidade de suporte ventilatório	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Deglutição	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os dados avaliados em pacientes com idade \leq 2 anos, diagnosticados com AME 5q e contendo duas ou três cópias de *SMN2* demonstram benefícios de onasemnogeno abeparvoveque em comparação à nusinersena e à história natural da doença. Na faixa etária de 0-6 meses, a terapia gênica mostrou impacto significativo na sobrevida global (95%-97% aos 18 meses) e na sobrevida livre de eventos (91%-100% aos 14 meses), com resultados estatisticamente superiores à história natural (26%) e, em comparações indiretas, ao nusinersena (HR 0,19; IC95% 0,07-0,54)²²⁻²⁶. Em termos de função motora, grande parte dos pacientes superou o escore de 40 pontos na escala CHOP INTEND (95% no STR1VE US; 100% no SPR1NT com duas cópias de *SMN2*), enquanto no máximo 4% atingiram esse escore na coorte de história natural da

doença^{22,24}. O alcance de marcos motores aos 18 meses de idade, dentre eles sentar-se sem apoio (alcançado por 44% no STR1VE EU até 100% no SPR1NT com duas cópias de *SMN2*), ficar de pé sem suporte (3% no STR1VE EU até 79% no SPR1NT com duas cópias de *SMN2*) e andar sem apoio (3% no STR1VE EU até 64% no SPR1NT com duas cópias de *SMN2*), contrastam com os pacientes da história natural da doença, em que tais marcos não foram atingidos por nenhum paciente nesse tempo de acompanhamento^{22–24}. Entre os pacientes com três cópias de *SMN2* do estudo SPR1NT, 100% ficaram de pé sem apoio e 93% caminharam independentemente aos 24 meses de idade, contrastando com 24% e 21%, respectivamente, observados na coorte de história natural²⁵. Comparações indiretas apontam superioridade sobre nusinersena para o desfecho de sentar-se sem apoio (RR 2,79; IC95% 1,13–6,89)²⁶. Apesar dos benefícios, hepatotoxicidade foi descrita em 21% a 55% dos pacientes em uso de terapia gênica, trombocitopenia em 9% a 36% e eventos cardíacos de 15% a 18%^{22–25}. Além disso, alterações neurológicas, como ganglionopatias, ocorreram em até 23%^{22,24,25}. A necessidade de suporte ventilatório aos 18 meses de idade se mostrou inferior nos pacientes em uso de onasemnogeno abeparvoveque (0% nos estudos SPR1NT, 18% no STR1VE US e 61% no STR1VE EU) em relação à observada na coorte de história natural da doença (100%)^{22–25}.

Nos pacientes que receberam a terapia gênica a partir de 6 meses de idade até os 24 meses, embora os dados sejam mais limitados e baseados em um único estudo observacional brasileiro, sobrevida global de 100% foi relatada tanto no grupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque (com nusinersena prévia) quanto naqueles que receberam apenas nusinersena. Todos os pacientes que receberam a terapia gênica atingiram CHOP INTEND ≥ 40 (intervalo de 48–64 pontos), 60% sentaram-se sem suporte e 40% caminharam com apoio. No grupo nusinersena, a pontuação no CHOP INTEND foi inferior (intervalo de 6–53 pontos), 20% sentaram-se sem apoio, e 60% não atingiram nenhum marco motor. Quanto aos eventos adversos, 20% dos indivíduos no grupo onasemnogeno abeparvoveque apresentaram elevação de enzimas hepáticas, sem relatos de eventos adversos relacionados ao tratamento no grupo nusinersena. O impacto sobre a função respiratória foi negativo em ambos os grupos. Pacientes em uso de terapia gênica evoluíram de 20% em VNI no *baseline* para 100% ao final do seguimento, enquanto no grupo nusinersena um paciente sem suporte ventilatório no *baseline* evoluiu para VNI, e os demais se mantiveram em uso de ventilação mecânica invasiva²⁸.

Cabe acrescentar que, quando a terapia é iniciada em fase pré-sintomática, entre os 6 e 24 meses em indivíduos com três cópias de *SMN2*, o diagnóstico pode ser tanto de AME tipo II ou AME tipo III, e os desfechos de eficácia em termos de aquisição de marcos motores e de sobrevida passam a ser diferentes, uma vez que, independentemente das terapias, o indivíduo com AME tipo II é capaz de se sentar sem apoio e tem sobrevida maior que 2 anos, e aquele com tipo III é capaz de deambular sem apoio e tem sobrevida normal. Além disso, quando a terapia é iniciada, em fase sintomática, entre os 6 e 24 meses, em indivíduos com três cópias de *SMN2*, o diagnóstico pode ser tanto de AME tipo I quanto de AME tipo II. Os estudos, contudo, não tornam clara essa diferenciação, e muito provavelmente são incluídos pacientes com AME tipo I, tipo II e tipo III nas análises, o que enviesa os resultados.

6.6 Evidências adicionais

Além dos estudos descritos anteriormente, a busca na literatura recuperou outros 22 estudos que abordam o uso de onasemnogeno abeparvoveque na população de interesse, porém sem grupo comparador. Esses estudos foram incluídos como evidências adicionais, uma vez que agregam informações relevantes, principalmente dos indivíduos que receberam a terapia gênica com idade entre 6 e 24 meses, população essa representada em apenas um estudo na síntese de evidências, e com tempos de seguimento mais longos. Trata-se de três revisões sistemáticas com metanálise (RS-MA), dois estudos *post-hoc*, um estudo de seguimento de EC e 16 estudos observacionais, sendo um brasileiro, cujas principais características estão descritas no Quadro A4, no **Apêndice 4**. Os resultados detalhados e o risco de viés são apresentados nos **Apêndices 5 e 6**, respectivamente.

As RS-MA de proporção trazem dados agregados dos estudos START (coorte com dose terapêutica), START LTFU, STR1VE US e STR1VE EU¹⁴; START (coorte com dose terapêutica), STR1VE US, STR1VE EU e SPR1NT com 2 cópias de *SMN2*²⁹ e START, STR1VE US, STR1VE EU³⁰. Os estudos *post hoc* avaliaram os componentes de deglutição e nutrição oral nos EC START, STR1VE US e STR1VE EU³¹ e nas coortes com duas e três cópias de *SMN2* do estudo SPR1NT³². O estudo de seguimento START LTFU acompanhou, por um tempo médio de até 6,2 anos, pacientes que receberam a dose terapêutica de onasemnogeno abeparvoveque no EC START³³. Todos esses estudos analisaram pacientes que receberam terapia gênica até os seis meses de idade.

Estudo conduzido por WeiB et al. (2024), por sua vez, apresenta dados estratificados de indivíduos entre 0-6 semanas, 6 semanas-8 meses, 8-24 meses de idade no momento da infusão de onasemnogeno abeparvoveque. Trata-se de um estudo observacional de base populacional em bancos de dados de 29 centros na região da Alemanha, Áustria e Suíça. Foram incluídos indivíduos com duas ou três cópias de *SMN2*, sintomáticos ou pré-sintomáticos, de todas as idades, que receberam apenas a terapia gênica ou fizeram tratamento prévio com nusinersena e/ou risdiplam³⁴. Para o presente relatório, apresentamos as análises realizadas na população de interesse da PICO.

Na faixa etária de 6 a 24 meses, Mendonça et al. (2024)³⁵ realizou um estudo retrospectivo multicêntrico conduzido em cinco centros no Brasil. Foram incluídos 41 pacientes, dos quais 33 tiveram seus dados extraídos para o presente relatório, pois contemplam os requisitos da PICO. Esses participantes apresentavam média de idade de 16,5 meses no momento da terapia gênica. A maioria (91%) havia recebido tratamento prévio com nusinersena, e 27% continuaram o uso após administração de onasemnogeno abeparvoveque³⁵. O estudo de Matesanz et al. (2021)³⁶, por sua vez, foi conduzido em um único centro nos EUA, avaliou sete pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque em idades que variaram de 7,5 a 19,2 meses. Cinco dos sete pacientes (71%) já haviam recebido tratamento prévio com nusinersena³⁶.

Alguns estudos observacionais avaliaram pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque em idades diversas, mas que permitiram avaliação dos desfechos em dois subgrupos distintos: até seis meses de idade, e entre seis e 24 meses de idade. O estudo de D'Silva et al. (2022)¹¹ consistiu em uma coorte retrospectiva monocêntrica realizada na Austrália. Participaram 21 indivíduos que receberam onasemnogeno abeparvoveque a uma idade mediana de 11 meses. Dezenove crianças (90%) haviam recebido tratamento prévio com nusinersena, e aproximadamente 24% mantiveram terapia combinada ao longo do acompanhamento médio de 15 meses após a terapia gênica. Os pacientes incluíam desde crianças pré-sintomáticas até crianças com fenótipos graves, como não-sentadores, com suporte respiratório e disfagia¹¹.

O estudo de Desguerre et al. (2024)³⁷ foi um estudo prospectivo multicêntrico realizado na França, com o objetivo de avaliar onasemnogeno abeparvoveque como primeira e única linha de tratamento. Foram incluídos 29 pacientes, sem suporte ventilatório ou nutricional invasivo prévio, que receberam terapia gênica a uma média de idade de 7,5 meses (2,1 a 12,5 meses), e que foram acompanhadas por no mínimo 12 meses³⁷.

O estudo de Goedeker et al. (2024)³⁸ foi um estudo multicêntrico, retrospectivo, realizado nos Estados Unidos e na Austrália. Foram incluídos 66 pacientes no estudo, dos quais 15 tiveram os dados extraídos para o presente relatório por estarem de acordo com a PICO de interesse. A maioria (80%) recebeu onasemnogeno abeparvoveque como tratamento inicial, enquanto 20% iniciaram com nusinersena. A administração da terapia gênica se deu em idades que variaram de 10 dias a sete meses³⁸.

O estudo de Gowda et al. (2024)³⁹ foi um estudo observacional multicêntrico, realizado no Reino Unido, que avaliou a terapia com onasemnogeno abeparvoveque em 99 pacientes, dos quais 78 possuíam idade inferior a dois anos no momento da infusão da terapia gênica, e tiveram os dados extraídos para o presente relatório. O estudo relata uso prévio de nusinersena e risdiplam, mas não deixa claro quantos estão no subgrupo com idade \leq 2 anos³⁹.

O estudo conduzido por Tokatly Latzer et al. (2023)⁴⁰ foi um estudo observacional prospectivo multicêntrico realizado em Israel. Participaram do estudo 25 indivíduos, sendo 24 deles com duas ou três cópias de *SMN2*, e tiveram os dados extraídos para o relatório. As crianças receberam onasemnogeno abeparvoveque entre 0,3 e 24 meses de idade, com 33,3% em uso prévio de nusinersena e 4,2% de risdiplam, acompanhados por até 24 meses⁴⁰.

Waldrop et al. (2020)⁴¹ conduziu um estudo retrospectivo multicêntrico em Ohio, Estados Unidos. Foram incluídos 21 pacientes, dos quais 19 tiveram os dados extraídos por contemplarem os critérios da PICO. Os pacientes receberam onasemnogeno abeparvoveque entre 1 e 23 meses de idade, dos quais 53% haviam recebido nusinersena previamente⁴¹. Já o estudo de Waldrop et al. (2024)⁴² foi um estudo retrospectivo multicêntrico também conduzido em Ohio, de acompanhamento da coorte do estudo de 2020 e inclusão de novos participantes. Um total de 44 indivíduos tiveram os dados extraídos por contemplarem os critérios da PICO, sendo 22,7% com uso prévio de nusinersena e 4,5% de risdiplam. O tratamento com onasemnogeno abeparvoveque se deu entre 7 e 729 dias de idade⁴².

Nos demais estudos observacionais, não foi possível avaliar os desfechos conforme subgrupo de idade de administração da terapia gênica. O estudo de Servais et al. (2024)⁴³ consistiu em um estudo observacional prospectivo, multicêntrico e multinacional, desenvolvido no âmbito do registro RESTORE, que avaliou pacientes dos Estados Unidos, Japão e alguns países da Europa e Ásia. Foram incluídos 70 pacientes, com média de idade na infusão de onasemnogeno abeparvoveque de 10,7 meses⁴³.

O estudo conduzido por Ali et al. (2021)⁴⁴ consistiu em uma série de casos retrospectiva, realizada em um único centro no Catar, com nove pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque em idades que variaram de 4 meses a 1 ano e 11 meses. Desses, 78% fizeram uso de nusinersena previamente à terapia gênica⁴⁴. Ainda no Catar, AlNaimi et al. (2023)⁴⁵ realizaram um estudo retrospectivo, de revisão de prontuários, que envolveu 11 crianças sintomáticas e que receberam onasemnogeno abeparvoveque antes dos dois anos de idade, entre quatro e 23 meses de idade. Nove crianças (82%) fizeram uso de nusinersena previamente à terapia gênica, recebendo uma mediana de cinco doses⁴⁵.

O estudo conduzido por Barrois et al. (2024)⁴⁶ foi um estudo prospectivo, realizado em único centro em Paris, com crianças tratadas exclusivamente com onasemnogeno abeparvoveque como monoterapia. Foram incluídos 15 pacientes com idade mediana de 8,6 meses no início, acompanhados por 24 meses⁴⁶.

O estudo de Lavie et al. (2024)⁴⁷ foi um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico realizado em Israel. Foram incluídos 25 pacientes sintomáticos, tratados com administração de onasemnogeno abeparvoveque entre 0,36 e 23 meses de idade (mediana de 6,1 meses), e acompanhados por um ano em média. Dos participantes, 64% eram *naive* para tratamentos prévios, enquanto os demais haviam recebido nusinersena (32%) ou risdiplam (4%) antes da terapia gênica⁴⁷.

O estudo de Stettner et al. (2023)⁴⁸ foi um estudo prospectivo observacional tipo série de casos, conduzido em múltiplos centros na Suíça. Participaram nove indivíduos, dos quais 22% receberam nusinersena previamente. A idade no momento do tratamento variou entre 19 e 527 dias, e os pacientes foram acompanhados por uma média de 383 dias⁴⁸.

Apresentamos, a seguir, os resultados desses estudos categorizados conforme a idade em que os indivíduos receberam a terapia gênica: 0 a \leq 6 meses; 6 semanas a 8 meses; >6 meses a 24 meses; 8 meses a 24 meses; e de 0 a 24 meses (sem estratificação).

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

No seguimento de cinco anos do EC START observou-se sobrevida global e sobrevida livre de eventos de 100%³³. Uma metanálise incluindo os estudos START, STR1VE US e STR1VE EU estimou uma taxa combinada de 97,56% (IC95% 92,55–99,86; $I^2 = 0\%$; $n = 67$) para sobrevida global, e de 96,5% (IC95% 90,76–99,54; $I^2 = 32\%$; $n = 66$) para sobrevida livre de eventos, com 12 meses de seguimento¹⁴.

Pacientes tratados até a sexta semana de vida apresentaram escore médio na escala CHOP INTEND igual a 61,0 (intervalo de 58-64) no tempo de 24 meses após o uso da terapia gênica³⁴. A Figura 1 mostra os escores obtidos e a Figura 2 mostra as probabilidades de aquisição dos marcos motores conforme a faixa etária de administração da terapia gênica³⁴. Metanálises demonstraram que 87% dos pacientes atingiram acima de 40 pontos na escala CHOP INTEND, e em estudo observacional essa pontuação foi obtida por 82% dos pacientes^{14,29,30,40}. Quanto à aquisição de marcos motores, 20% dos pacientes conseguiram ficar de pé com apoio até cinco anos após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque no estudo START LTFU. Trata-se de pacientes que não receberam tratamento adicional com nusinersena após a terapia gênica³³. As metanálises demonstram que cerca de 85% dos pacientes adquiriram controle cefálico e 60% conseguiram se sentar sem apoio \geq 30 segundos. Por outro lado, marcos mais avançados, como caminhar sem apoio, foram alcançados por apenas 20% dos indivíduos²⁹. Nos estudos observacionais, entre 91% e 100% dos indivíduos atingiram controle cefálico^{37, 40}. Sentar-se sem apoio \geq 30 segundos foi observado em 80% dos pacientes em 24 meses³⁷. Andar com e sem apoio foi alcançado, respectivamente, por 40% e 20% dos indivíduos, os quais fizeram uso prévio de nusinersena¹¹.

Nenhum paciente necessitou de suporte ventilatório ao final do seguimento no START LTFU³³. Proporção global de 96% de pacientes que não necessitaram de ventilação permanente foi estimada em metanálise de EC por Pascual-Morena et al. (2023)²⁹. Alguns estudos observacionais relataram aumento do uso de VNI, de 0% no baseline para 22% e 20% após 12 e 24 meses, respectivamente,³⁷ e de 27% para 45% ao final do acompanhamento⁴⁰. Waldrop et al. (2020)⁴¹ documentaram estabilidade no uso de VNI (29% no *baseline* e no final do acompanhamento), enquanto Waldrop et al. (2024)⁴² observaram redução no uso de VNI (de 4% para 0%), porém com 7% em ventilação mecânica permanente (tracheostomia) ao final do estudo.

Eventos adversos de interesse especial não foram relatados no estudo START LTFU³³. Em contraste, análises combinadas, como as de Yang et al. (2023)³⁰ e Pascual-Morena et al. (2023)²⁹, apontaram uma taxa de até 28,5% para elevação de aminotransferases, de 5% para trombocitopenia e de 4% para anormalidades na coagulação.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque de 6 semanas a 8 meses de idade

Essa população foi avaliada no estudo de WeiB et al. (2024)³⁴, e alcançou um escore médio na escala CHOP INTEND de 50,6 (intervalo 40-58) aos 24 meses de acompanhamento. A Figura 1 mostra a pontuação obtida conforme a faixa etária de administração da terapia gênica, em diferentes tempos de seguimento. Aquisição dos marcos motores de sentar-se, ficar de pé e caminhar independentemente são mostrados na Figura 2, em comparação à outras faixas etárias. Observou-se ocorrência significativamente inferior de eventos adversos hepáticos nas crianças com idade inferior a 8 meses de idade em relação a idades mais avançadas. Já os demais eventos adversos ocorreram de maneira independente da idade, conforme Figura 3³⁴.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque a partir de 6 meses até 24 meses de idade

No contexto brasileiro, foi observada uma sobrevida global de 96,9% em coorte na qual a maioria havia recebido nusinersena antes da administração da terapia gênica³⁵. Estudo conduzido na França, por sua vez, encontrou uma sobrevida global de 94,7% entre pacientes sintomáticos e sem tratamento prévio com outras terapias modificadoras da doença³⁷.

Aquisição do marco motor de sustento cefálico foi alcançado por 12% dos indivíduos, sentar-se sem apoio \geq 10 segundos por 42%, e a marcha com apoio por apenas 3% no contexto brasileiro³⁵. Nos estudos observacionais internacionais, sustento cefálico foi observado em 77% a 100% dos indivíduos^{37,40}. Sentar-se sem apoio \geq 10 segundos foi alcançado por 87,5%¹¹, enquanto sentar-se sem apoio por \geq 30 segundos foi observado em 92% dos pacientes em 24 meses³⁷. Andar com e sem apoio foi alcançado por 44% e 37%, respectivamente, sendo todos usuários prévios de nusinersena, e alguns continuaram seu uso após a terapia gênica¹¹.

Estudo observacional brasileiro destacou redução da necessidade de suporte ventilatório (de 87,8% para 36,4%) após seis meses de uso da terapia gênica³⁵. Nos estudos internacionais, observou-se aumento do uso de VNI, com 5,5% no *baseline* versus 22% e 17% após 12 e 24 meses, respectivamente³⁷, e de 15% no *baseline* para 46% ao final do acompanhamento⁴⁰. Waldrop et al. (2020)⁴¹ documentaram estabilidade no uso de VNI (58% no *baseline* e no final do acompanhamento), e Waldrop et al. (2024)⁴² observaram redução no uso de VNI, de 50% para 25%, porém com 12% em ventilação mecânica permanente (traqueostomia) ao final do estudo.

Estudo brasileiro descreveu um caso de microangiopatia trombótica (3%), manifestada clinicamente por trombocitopenia grave, anemia hemolítica e disfunção renal³⁵. Estudo conduzido por Matesanz et al. (2021) nos EUA observou trombocitopenia em 100% dos indivíduos; elevação de gama glutamil transferase (GGT) em 86% e de troponina I em 28,6%, além de elevação em AST e ALT (em 57% e 43%, respectivamente) uma semana após a administração da terapia gênica, com elevação subsequente de AST e/ou ALT em 86% dos pacientes no período de três a 12 semanas³⁶.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque entre 8 meses e 24 meses de idade

Essa população foi avaliada no estudo de WeiB et al. (2024), e alcançou um escore médio na escala CHOP INTEND de 49,0 (intervalo 33-60). A Figura 1 mostra a pontuação obtida conforme a faixa etária de administração da terapia gênica, em diferentes tempos de seguimento. De modo geral, o escore na escala CHOP INTEND apresentou incremento ao longo do tempo de seguimento em relação ao baseline para todas as faixas etárias entre 0-24 meses, atingindo valores superiores no subgrupo entre 0-6 semanas. Para os subgrupos de 6 semanas-8 meses e de 8-24 meses, observou-se similaridade entre os escores obtidos ao longo do tempo³⁴.

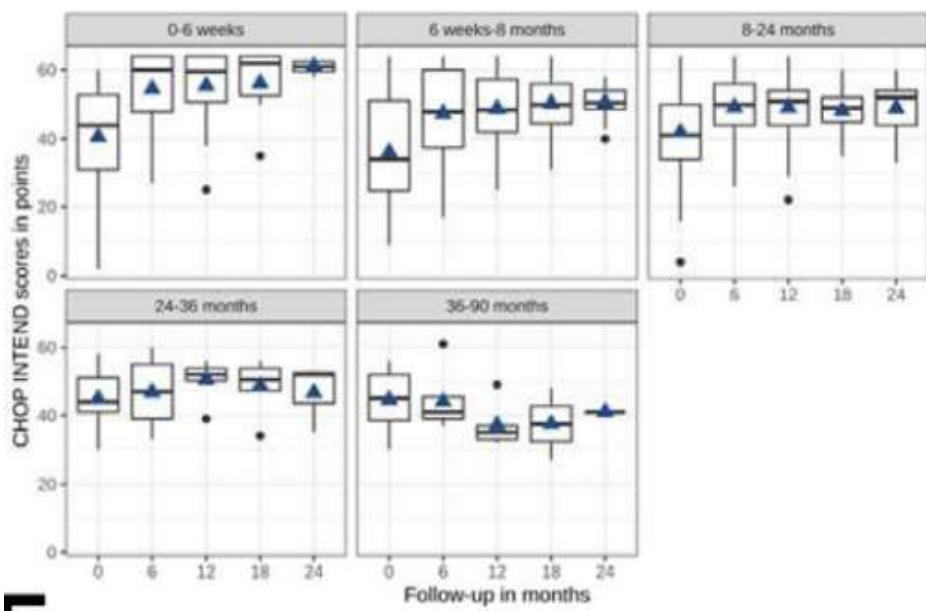


Figura 1. Pontuações na escala CHOP INTEND conforme faixa etária na infusão de onasemnogeno abeparvoveque, ao longo do tempo de seguimento (em meses).

Fonte: WeiB et al., 2024³⁴.

Aquisição dos marcos motores de senta-se, ficar de pé e caminhar independentemente são mostrados na Figura 2, comparativamente entre as faixas etárias de administração da terapia gênica, conforme idade do paciente no seguimento (em meses). Em geral, a probabilidade de aquisição do marco motor de sentar-se independente foi semelhante entre aqueles que receberam a terapia gênica de 0-6 semanas e de 8-24 meses, com a diferença de que o primeiro subgrupo atingiu esse marco mais precocemente. Observou-se semelhança entre os subgrupos de 6 semanas – 8 meses e de 8-24 meses quanto à possibilidade de aquisição do marco motor de ficar de pé sem apoio, ainda que o primeiro subgrupo tenha atingido esse marco mais precocemente. Para o marco motor de caminhar independentemente, o subgrupo de 8-24 meses apresentou uma probabilidade inferior aos subgrupos com idades menores na aplicação da terapia gênica. O subgrupo entre 0-6 semanas alcançou uma probabilidade superior aos demais subgrupos para ficar de pé e caminhar sem apoio, dentro de esperado para o desenvolvimento normal conforme a OMS³⁴.

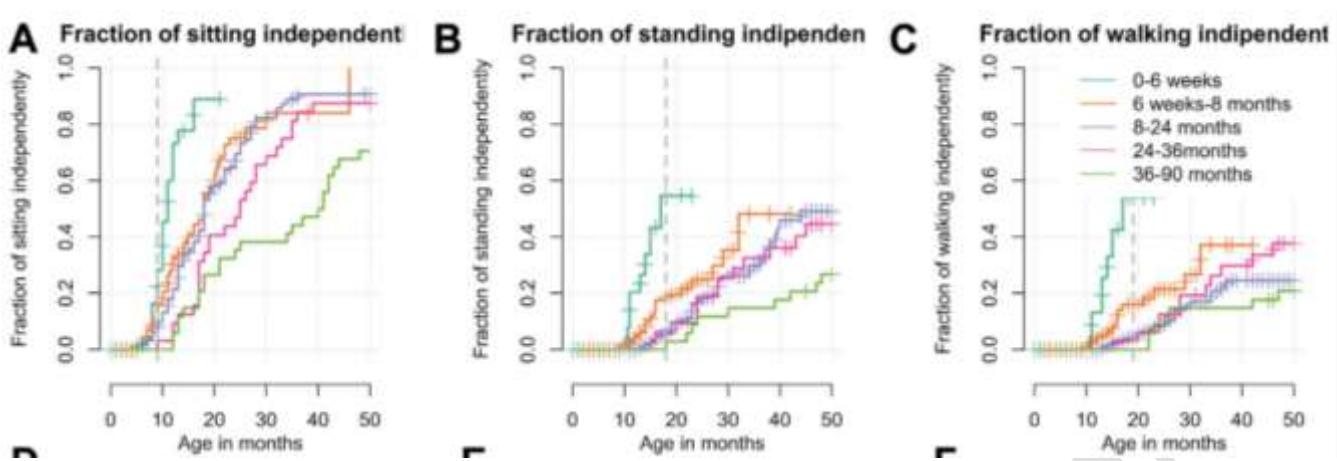


Figura 2. Probabilidade de atingir os marcos motores de sentar-se (A), ficar em pé (B) e caminhar (C) independentemente, após terapia gênica, nas faixas etárias ≤6 semanas (turquesa), 6 semanas a 8 meses (laranja), 8 a 24 meses (roxo), 24 a 36 meses (rosa) e 36 meses (rosa) e 36 a 90 meses (verde). As linhas verticais representam observações censuradas quando o marco não foi atingido na última consulta registrada. As linhas tracejadas verticais marcam o 99º percentil para o desenvolvimento normal, de acordo com o Estudo de Referência Multicêntrico de Crescimento da Organização Mundial da Saúde⁴⁹.

Fonte: WeiB et al., 2024³⁴.

Quanto aos eventos adversos, observou-se aumento do risco de hepatopatia com a idade em relação a todos os outros eventos adversos não hepáticos. A frequência de eventos adversos hepáticos foi superior em crianças com mais de 8 meses, apesar da frequência de eventos adversos não hepáticos permanecer estável em todas as faixas etárias, conforme ilustrado na Figura 3³⁴.

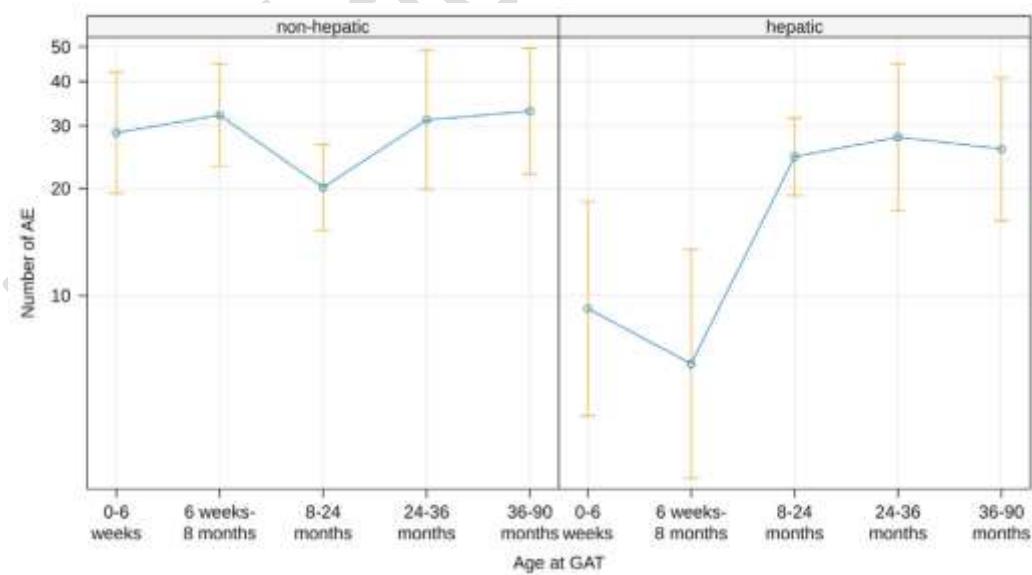


Figura 3. Número de eventos adversos hepáticos e não-hepáticos conforme faixa etária de tratamento com onasemnogeno abeparvoveque.

Fonte: WeiB et al., 2024³⁴.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque entre 0-24 meses de idade (sem estratificação por faixa etária)

Nos estudos observacionais, a sobrevida global foi de 100% em indivíduos sintomáticos, tanto em grupos que receberam exclusivamente onasemnogeno abeparvoveque quanto naqueles em que houve uso prévio de nusinersena^{45,48}. Sobrevida global de 92% ao final de um ano de acompanhamento foi observada por Lavie et al. (2024)⁴⁷ em indivíduos que receberam nusinersena ou risdiplam previamente à terapia gênica. Quanto à sobrevida livre de eventos, 100% alcançaram esse desfecho no estudo observacional conduzido por Stettner et al. (2023)⁴⁸, incluindo aqueles previamente tratados com nusinersena. Marco motor de sustento cefálico foi observado em 83% dos indivíduos⁴⁸, e de sentar-se sem apoio por \geq 30 segundos em 87% dos pacientes⁴⁶.

Quanto à função respiratória, AlNaimi et al. (2023)⁴⁵ observaram 36,4% de pacientes em VNI e 9,1% em ventilação invasiva (traqueostomia) no início do estudo, sendo que os pacientes em VNI deixaram de usá-la após uso da terapia gênica. D'Silva et al. (2022)¹¹ mostraram estabilidade, com leve redução de pacientes em VNI (de 33% para 28,6%), sendo a maioria já dependente desde o *baseline*. No entanto, piora do quadro foi observada, com aumento no uso de VNI ao longo do tempo de 24% para 43% e de 18,8% para 43% no subgrupo que fez uso exclusivo de onasemnogeno abeparvoveque⁴⁷. Stettner et al. (2023)⁴⁸ observaram que nenhum paciente estava em ventilação no início, mas 11,1% necessitaram de VNI ao longo do seguimento.

Os estudos de Ali et al. (2021)⁴⁴, D'Silva et al. (2022)¹¹, e Stettner et al. (2023)⁴⁸ reforçaram os achados de hepatotoxicidade (elevações de AST, ALT e GGT), elevações de troponina I e alterações hematológicas, incluindo trombocitopenia, com taxas variando entre 28,6% e 100%, dependendo do marcador analisado e do tempo pós-administração. D'Silva et al. (2022)¹¹ observaram ainda microangiopatia trombótica em 2 pacientes (9,5%), ambos tratados com nusinersena previamente à terapia gênica. Waldrop et al. (2020; 2024)^{41,42} também documentaram elevações significativas de transaminases e contagens reduzidas de plaquetas. Desguerre et al. (2024)³⁷ relataram elevação universal de AST, ALT e troponina I, além de microangiopatia trombótica em 3,4% dos pacientes, com dois óbitos, sendo um por microangiopatia trombótica e outro por insuficiência respiratória grave. Tokatly Latzer et al. (2023)⁴⁰ corroboraram esses achados, com elevação de enzimas hepáticas em até 50% dos casos e de troponina I em 91,6%, além de trombocitopenia em 37,5%. Por fim, Servais et al. (2024)⁴³ documentaram hepatotoxicidade em 42,9%, trombocitopenia em 25,7%, eventos cardíacos em 20% e microangiopatia trombótica em 1,4% dos participantes.

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis desses estudos adicionais apontam que, em lactentes tratados até os 6 meses, os dados indicam sobrevida global e livre de eventos superior a 96% em 12 meses de seguimento¹⁴, com ganho motor expressivo: até 100% atingiram controle cefálico^{37,40}, 80% sentaram-se sem apoio³⁷, e 20% alcançaram marcha independente¹¹. O risco de suporte ventilatório foi heterogêneo entre os estudos^{33,29,37,40,41,42}. Análises

combinadas apontam eventos adversos como elevação de transaminases, trombocitopenia e distúrbios de coagulação^{29,30}. Já o subgrupo entre 6 e 24 meses apresentou sobrevida global superior a 95%^{35,37}, alcance dos marcos motores de sustento cefálico (até 100%), sentar-se sem apoio (até 92%) e marcha sem apoio (até 37%)^{11,37,40}. Naqueles tratados entre 8 e 24 meses, o perfil de aquisição de marcos motores é comparável aos pacientes com idades inferiores na administração da terapia gênica, embora com menor precocidade e menor chance de marcha independente³⁴. A necessidade de ventilação não invasiva (VNI) oscilou entre estabilidade, redução ou aumento, conforme o estudo^{35,37,40,41,42}. Eventos adversos foram mais frequentes, com destaque para casos de microangiopatia trombótica, trombocitopenia, elevação de troponina I e de transaminases hepáticas^{35,36}. Observou-se aumento na frequência de eventos adversos hepáticos no subgrupo de 8-24 meses em relação aos que receberam a medicação em idades inferiores³⁴.

As evidências adicionais corroboram os achados da síntese de evidências quanto à sobrevida e ocorrência de eventos adversos, porém indicam uma menor probabilidade de aquisição de marcos motores e maior necessidade de suporte ventilatório no subgrupo de 0-6 meses. Já para o subgrupo de 6-24 meses, as evidências adicionais contribuem com maior número de achados em relação à síntese de evidências, na qual um único estudo foi incluído, com 5 pacientes em uso de terapia gênica. Nesse sentido, as evidências adicionais indicam uma maior probabilidade de aquisição de marcos motores, além de melhor prognóstico para a função respiratória, no entanto, com perfil de segurança menos favorável.

6.7 Informações adicionais

No contexto da demanda encaminhada à SECTICS/MS pelo STF, consta um documento elaborado por especialistas se manifestando em relação aos argumentos da Conitec para a não incorporação do onasemnogeno abeparvoveque para todas as situações aprovadas pela Anvisa. Os autores apontam que a aprovação pela Conitec em 2022, para o tratamento exclusivo de AME tipo I, se baseou nas evidências disponíveis à época, que demonstravam benefício em crianças que receberam o medicamento até seis meses de idade e que tinham diagnóstico de AME tipo I. É mencionado também que há novas evidências que sugerem benefícios para pacientes com AME tipo II, e são apresentados os resultados dos seguintes estudos: os ensaios clínicos STR1VE US²², STR1VE EU²³, SPR1NT com duas e três cópias de *SMN2*^{24,25}; a revisão sistemática de Fernandes et al. (2024)¹⁴; a revisão narrativa de Blair et al. (2022)⁵⁰; o estudo observacional de base populacional de WeiB et al. (2024)³⁴; e o ensaio clínico SMART, conduzido por McMillan et al. (2025)⁵¹.

Destacamos que, dentre as evidências citadas no documento do STF, apenas duas não estão contempladas no presente relatório. O estudo de McMillan et al. (2025)⁵¹ é um ensaio clínico aberto, multicêntrico, de fase 3b, em participantes sintomáticos com AME de qualquer tipo e com qualquer número de cópias de *SMN2*, com peso entre 8,5 kg

e 21 kg, com média de idade de 4,7 anos na administração da terapia gênica (DP 1,82; intervalo 1,5–9,1 anos). O estudo não apresenta, de maneira isolada, os resultados dos pacientes com idade inferior a dois anos, e não traz os dados individuais dos participantes, de tal forma a permitir que fizéssemos a extração dos dados da população com a idade de interesse no presente relatório. Quanto ao perfil de segurança, todos os participantes apresentaram pelo menos um evento adverso relacionado ao tratamento, os mais frequentes foram vômito (63%), febre (33%), náusea (33%), hipertransaminasemia (29%) e redução da contagem de plaquetas (25%). Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram observados em 29% dos participantes, sendo os mais frequentes trombocitopenia (13%) e vômitos (8%). Ao todo, 96% dos participantes apresentaram ao menos um evento adverso de interesse especial: 83% apresentaram hepatotoxicidade, principalmente relacionada à elevação das transaminases; 71% relataram trombocitopenia assintomática, com resolução espontânea e sem eventos hemorrágicos; 13% com eventos adversos cardíacos, todos não relacionados ao tratamento. Não foram relatados eventos adversos relacionados à microangiopatia trombótica ou ganglionopatia da raiz dorsal.

A revisão narrativa de Blair et al. (2022)⁵⁰ apresenta dados de eficácia e segurança dos ensaios clínicos e estudos observacionais contemplados no presente relatório, além de informações sobre farmacocinética, farmacodinâmica, dosagem e administração do onasemnogênio abeparvoveque, e não foi incluída no presente relatório por não atender ao tipo de estudo definido nos critérios de elegibilidade.

Como já mencionado, o presente relatório foi elaborado para subsidiar a análise da ampliação do uso do onasemnogênio abeparvoveque para toda a população aprovada pela Anvisa, que compreende pacientes menores de 2 anos de idade com AME com mutações bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*. Não se trata, portanto, de uma ampliação apenas para os pacientes com AME tipo II. Por esse motivo, toda a busca, triagem e seleção das evidências empregadas no presente relatório se deu a partir de critérios de elegibilidade baseados no número de cópias de *SMN2* (até 3 cópias) e na idade dos pacientes na administração da tecnologia (até dois anos), independentemente do tipo de AME.

6.8 Estudo brasileiro não incluído

Além dos estudos brasileiros recuperados na busca sistematizada nas bases de dados, foi conduzida busca manual por estudos brasileiros, a fim de avaliar o desempenho da terapia gênica no contexto da população brasileira. Dentre os estudos encontrados, destacamos o estudo observacional de Alves et al. (2024)²⁸, cujos dados compõem a síntese de evidências do presente relatório, e o estudo de Mendonça et al. (2024)³⁵, inserido e analisado como evidência adicional.

O estudo de Albuquerque et al. (2025)¹⁰, por sua vez, encontrado em busca manual, não foi inserido no relatório, uma vez que não contemplou os critérios de elegibilidade definidos. Trata-se de uma coorte histórica que incluiu todos

os pacientes diagnosticados com AME em um serviço de referência para doenças raras no estado do Rio Grande do Sul. Um total de 74 pacientes foram acompanhados, dos quais 31 receberam tratamento farmacológico para AME, sendo 7 com terapia gênica. Os resultados são apresentados conforme tipo de AME (pré-sintomático, tipos I, II, III e IV) e não fazem distinção do medicamento utilizado pelo paciente. Não é possível extrair dados apenas dos pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque, antes dos dois anos de idade, e com até três cópias de *SMN2*.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Com o objetivo de avaliar a custo efetividade da incorporação da tecnologia Onasemnogeno abeparvoveque no SUS, para pacientes menores de 2 anos de idade com AME com: mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas no gene *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*.

Para esta análise, foi elaborado um modelo econômico, do tipo análise de custo-efetividade [ACE] no software TreeAge Pro 2025 (TreeAge Software, LLC), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS)⁵² e segue ainda o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022*⁵³.

Os principais aspectos da avaliação realizada se encontram sumarizados no quadro 8, a seguir.

Quadro 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Parâmetro	Especificação
População-alvo	Pacientes menores de 2 anos de idade com AME com: mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (<i>SMN1</i>) e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (<i>SMN1</i>) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (<i>SMN2</i>).
Perspectiva das análises	SUS
Intervenção	Onasemnogeno abeparvoveque
Comparadores	Nusinersena ou Risdiplam
Horizonte temporal	20 anos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos diretos medicamentos Custos de cuidados com pacientes em cada estado
Moeda	R\$
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos
Modelo escolhido	Modelo de Markov (o mesmo modelo foi aplicado a 2 grupos diversos, aqueles que receberam o tratamento entre 0 e 6 meses de idade, e, aqueles tratados com >6 meses e ≤2 anos de idade.
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

Fonte: elaboração própria.

7.1 Métodos

População de estudo

A população considerada para a AE foram pacientes menores de 2 anos de idade com AME com: mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas no gene *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*.

Perspectiva

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

Comparadores

As opções de tratamento primário para estes pacientes, segundo o PCDT específico, de 2025, são Nusinersena ou Risdiplam⁶. Sendo assim não foi utilizado como comparador ‘o melhor cuidado de suporte’.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Para esta análise econômica, foi considerado um horizonte temporal *lifetime* médio dentre as apresentações da doença incluídas na população de interesse (acompanhamento dos pacientes por até 20 anos) para capturar todos os custos e potenciais benefícios. Este horizonte de tempo foi estabelecido de acordo com a gravidade e resposta terapêutica esperadas e conforme a faixa etária comumente acometida e da estimativa de vida da população brasileira.

Além disso, o modelo assumiu ciclos anuais e uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos clínicos e humanísticos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de AE do MS⁵².

Desfechos em saúde

Os desfechos em saúde para as análises econômicas finais do modelo de Markov foram anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).

Mensuração e valoração de custos



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Os custos dos medicamentos nusinersena e risdiplam em análise foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS), já o custo do Onasemnogeno abeparvoveque veio da proposta de preço enviada pelo fabricante ao Ministério da Saúde, em julho/2025, que corresponde ao PMVG 0% com desconto adicional de 5,26%. Além dos custos associados aos medicamentos em si, foram ser computados os exames recomendados pelo ‘PCDT de AME 5q tipos I e II’⁶, a serem feitos no pré e pós infusão da tecnologia onasemnogeno abeparvoveque e ainda, um código específico para a aplicação em ambiente hospitalar das tecnologias modificadoras do curso da doença nusinersena e onasemnogeno abeparvoveque (respectivamente por via intratecal e intravenosa)— todos estes foram extraídos do SIGTAP.

Por fim cada um dos estados de saúde propostos no modelos exigem cuidados específicos, estes foram extraídos do estudo de Etges et al, 2021⁵⁴. A tabela 1, a seguir, traz os custos principais utilizados na análise, adicionalmente todos os custos estão dispostos de forma detalhada no **Apêndice 7**.

Tabela 1. Custos principais utilizados no modelo de avaliação econômica.

Custos- Componentes	Valor (R\$)	Fonte
Onasemnogeno abeparvoveque (Frascos contendo 5,5 mL)	R\$ 6.203.205,89	Proposta de preço do fabricante ao MS, em julho/2025
Nusinersena (Solução Injetável 12 mg de nusinersena/5 mL. 2,4 mg/mL)	R\$ 160.000,00	BPS ⁵⁵
Nusinersena custo médio 1º ano	R\$ 961.858,38	cálculo próprio
Nusinersena custo médio após primeiro ano	R\$ 480.929,19	cálculo próprio
Aplicação de medicamento (03.03.04.020-3 - Tratamento de doenças neuro-degenerativas)*	R\$ 309,73	SIGTAP ⁵⁶
Risdiplam (Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL), total 60mg (reconstituído mantém-se estável por 64 dias)	R\$ 36.155,01	BPS ⁵⁵
Risdiplam 0-6 meses	R\$ 144.620,04	cálculo próprio
Risdiplam 6-12m meses	R\$ 180.775,05	cálculo próprio
Risdiplam 12- 18 meses	R\$ 216.930,06	cálculo próprio
Risdiplam 18- 24 meses	R\$ 216.930,06	cálculo próprio
Risdiplam 24- 30 meses	R\$ 289.240,08	cálculo próprio
Risdiplam 30- 36 meses	R\$ 289.240,08	cálculo próprio
Risdiplam 3- 4 anos	R\$ 650.790,18 (anual)	cálculo próprio
Risdiplam 4-5 anos	R\$ 686.945,19 (anual)	cálculo próprio
Risdiplam ≥ 2 anos, com ≥20kg	R\$ 1.084.650,30 (anual)	cálculo próprio
Exames para aplicação de Onasemnogeno abeparvoveque**	R\$163,07	PCDT AME ⁶ ,SIGTAP ⁵⁶
Cuidados ventilação	R\$ 49.213,93	Etges et al 2021 ⁵⁴
Cuidados manutenção -não se senta	R\$ 10.570,00	Etges et al 2021 ⁵⁴
Cuidados manutenção -senta-se	R\$ 6.092,00	Etges et al 2021 ⁵⁴
Cuidados manutenção -caminha	R\$ 1.486,00	Etges et al 2021 ⁵⁴

* Código a ser utilizado nas aplicações de Onasemnogeno abeparvoveque e Nusinersena. **Detalhes do cálculo no Apêndice 7.

Fonte: elaboração própria

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$). Não houve conversões de moeda.

Racional e descrição do modelo

Ainda que se saiba que há certa heterogeneidade nas manifestações da doença em indivíduos com diferentes números de cópias do gene *SMN2*, optou-se por agrupar os indivíduos numa só população devido às dificuldades na obtenção de dados que permitissem popular adequadamente modelos diversos para cada um dos subgrupos de acordo a existência de mutações bialélicas em *SMN1* e a presença de 1, 2 ou 3 cópias do gene *SMN2*.

Por outro lado, a literatura indica diferenças entre a evolução (probabilidade de transição de estados) daqueles que recebem o tratamento avaliado entre 0 e 6 meses, e aqueles que o recebem entre 6 e 24 meses. Sendo assim o mesmo modelo, em relação aos estados possíveis, utilidades e custos associados, foi aplicado imaginando-se um cenário no qual todos recebiam o tratamento entre 0-6 meses de idade (chamado de **grupo de tratamento precoce**), e outro no qual o tratamento se iniciava apenas entre os 6-24 meses de idade (chamado de **grupo de tratamento posterior**). Mesmo sabendo que as probabilidades de alcançar os estados avaliados para cada um dos grupos é similar, por exemplo, no grupo de tratamento precoce as probabilidades descritas são iguais para quem recebeu dentro do 1º mês de vida, do 2º mês e assim sucessivamente até completar o 6º mês, optou-se por coortes hipotéticas fechadas que se iniciassem num só momento. Assim no ‘grupo de tratamento precoce’ todos iniciariam o tratamento no 1º mês de vida e no ‘grupo de tratamento posterior’, o tratamento iniciou-se com 6 meses e 1 dia.

Os estados considerados no modelo foram: ‘morte’, ‘auxílio na ventilação’, ‘não-senta’, ‘senta’, ‘caminha’ e ‘ampla faixa de desenvolvimento’. Considerou-se que o único estado que permitiria transição para todos os demais (indicando melhora ou piora) seria o “não-senta”, todos os demais estados foram avaliados com possibilidades de transição unidirecionais (apenas para melhora ou apenas para piora); e, ainda podendo todos os estados progredir ao óbito. Essa opção se deu por falta de dados na literatura para as demais transições. A representação do Modelo de Markov utilizado se encontra na figura 4 a seguir.

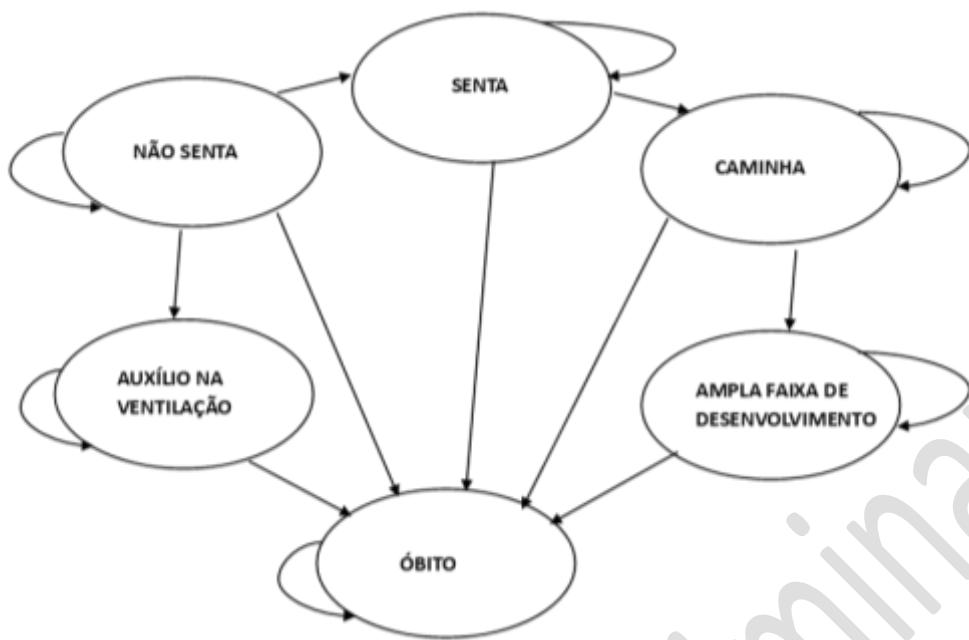


Figura 4. Modelo de Markov da avaliação econômica considerando estados de saúde, para aqueles com mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (*SMN1*) e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (*SMN1*) e até 2 cópias o gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (*SMN2*).

Nota: considerou-se que o único estado que permite transição para todos os demais (indicando melhora ou piora) é o “não-senta”. Todos os demais estados foram avaliados com possibilidades de transição unidirecionais (apenas para melhora ou apenas para piora, e todos os estados podiam progredir ao óbito). Essa opção se deu por falta de dados na literatura para as demais transições. **Fonte:** elaboração própria

Parâmetros e utilidade

As probabilidades para cada estado, assim como as utilidades empregadas na avaliação se encontram nos quadros 9 e 10 a seguir.

Quadro 9. Probabilidades de transição utilizadas no modelo.

Parâmetro	Valor	Referência
Início do tratamento: 0-6 meses		
Caminhar sem apoio onasemnogeno abeparvoveque	0,71*	Strauss et al., 2020 ²⁵
Caminhar sem apoio nusinersena	0**	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Caminhar sem apoio risdiplam	0**	Masson et al., 2020 ⁵⁸
Sentar-se sem apoio por ao menos 10 seg com onasemnogeno abeparvoveque	0,771*(0,061*)	Strauss et al., 2020 ^{24,25}
Sentar-se sem apoio por até 10 seg com nusinersena	0,149	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Sentar-se sem apoio por até 10 seg com risdiplam	0,316	Masson et al., 2020 ⁵⁸

Ventilação com onasemnogeno abeparvoveque	0**	Strauss et al., 2020 ²⁴
Ventilação com nusinersena	0,316	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Ventilação com risdiplam	0,115	Masson et al., 2020 ⁵⁸
Óbito com onasemnogeno abeparvoveque	0,0244	Strauss et al., 2020 ²⁴
Óbito com nusinersena	0,15	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Óbito com risdiplam	0,07	Masson et al., 2020 ⁵⁸
Início tratamento: >6 meses e ≤2 anos		
Caminhar sem apoio onasemnogeno abeparvoveque	0,077	Tokatly Latzer et al., 2023 ⁴⁰
Caminhar sem apoio nusinersena	0	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Caminhar sem apoio risdiplam	0	Masson et al., 2020 ⁵⁸
Sentar-se sem apoio por ao menos 10 seg com onasemnogeno abeparvoveque	0,666	Estimado com base em Desguerre et al., 2025 ³⁷
Sentar-se sem apoio por até 10 seg com nusinersena	0,246	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Sentar-se sem apoio por até 10 seg com risdiplam	0,44	Masson et al., 2020 ⁵⁸
Ventilação com onasemnogeno abeparvoveque	0,167	Desguerre et al., 2025 ³⁷
Ventilação com nusinersena	0,2760	Estimado
Ventilação com risdiplam	0,2760	Estimado
Óbito com onasemnogeno abeparvoveque	0,0530	Desguerre et al., 2025 ³⁷
Óbito com nusinersena	0,25	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Óbito com risdiplam	0,026	Masson et al., 2020 ⁵⁸

Fonte: elaboração própria. **Notas:** * Como a soma dos itens fica acima de 100%, assumiu-se que o estado sentar-se está contido no caminhar, portanto a frequência daqueles que apenas caminham é a diferença entre ambos. ** Para fins de cálculos no TreeAge as probabilidades de zero, foram assumidas como 0,0001 no ciclo inicial.

Quadro 10. Valores de utilidade empregados.

Utilidade	Valor	Referência
Utilidade população geral até 20 a	0,873	Santos et al., 2021 ⁵⁹
Utilidade para “deambula”	0,611	Calculado (*base pressuposto)
Utilidade “ventilação”	-0,330	Lloyd et al., 2019 ⁶⁰
Utilidade “não senta”	-0,120	Lloyd et al., 2019 ⁶⁰
Utilidade “senta” (AME tipo 2)	-0,40	Lloyd et al., 2019 ⁶⁰

Fonte: elaboração própria.

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado). Para a PSA, foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado. As análises se encontram em detalhe no **Apêndice 8**.

Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

Assumiu-se que os pacientes mantiveram um curso estável ao longo de cada ciclo anual;

Considerou-se que as probabilidades de transição se mantinham estáveis ao longo do tempo de seguimento/avaliação;

As apresentações clínicas da AME 5q na população incluída guardam certa heterogeneidade conforme aspectos como, por exemplo, o número de cópias do gene *SMN2*. Na tentativa de representar adequadamente estes aspectos, o modelo adotado considerou o *life-time* médio (20 anos) entre estas apresentações e englobou os estados de saúde possíveis mais representativos deste conjunto;

As utilidades empregadas nos estados ‘senta’, ‘não senta’ e ‘ventilação’ foram obtidas do artigo de Fernandes et al. (2024)⁶¹;

Assumiu-se que a utilidade de pacientes no estado ‘caminha’ seria 30% menor do que os indivíduos da população geral de faixa etária semelhante (até 20 anos);

Considerou-se que a utilidade de pacientes no estado ‘ampla faixa de desenvolvimento’ seria igual aos dos indivíduos no estado ‘caminha’;

As probabilidades dos estados transicionais para os medicamentos onasemnogeno abeparvoveque, nusinersena e risdeplam foram baseadas respectivamente em Strauss et al. (2022)^{24,25}, Finkel et al. (2017)⁵⁷ e Masson et al. (2022)⁵⁸;

Os custos dos cuidados com os pacientes em diferentes estados de saúde foram baseados no artigo de Etges et al. (2021)⁵⁴;

Como já mencionado, dentre os estados considerados no modelo (‘morte’, ‘auxílio na ventilação’, ‘não-senta’, ‘senta’, ‘caminha’ e ‘ampla faixa de desenvolvimento’), considerou-se que o único estado que permitiria transição para

todos os demais (indicando melhora ou piora) seria o “não-senta”, para todos os demais estados foram avaliados com possibilidades de transição unidirecionais (apenas para melhora ou apenas para piora; podendo todos os estados progredir ao óbito). Essa opção se deu por falta de dados na literatura para as demais transições.

Devido às dificuldades de mensurar os custos dos eventos adversos da tecnologia de interesse hepatotoxicidade, trombocitopenia e cardiototoxicidade (inexistência de codificação específica, informações insuficientes sobre exames, procedimentos e desfechos associados), estes não foram contabilizados no modelo construído.

7.2 Resultados

Os resultados obtidos sem encontram na tabela 2 a seguir. E as razões de custo efetividade encontradas para o grupo de 0 a 6 meses e de 6 meses a 2 anos, se encontram representadas, nas figuras 6 e 7, a seguir.

No grupo de pacientes tratados entre os 0-6 meses, houve uma estratégia dominada: nusinersena. Já a estratégia de menor custo foi o risdiplam, comparado a esta, o onasemnogeno abeparvoveque obteve custo incremental de R\$ 11.488.049,11 e um incremento de 10,38 QALY, uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.106.748,47/QALY.

No grupo de pacientes tratados entre os 6 meses e os 2 anos de idade não houve estratégias dominadas ou dominantes. Através de uma simulação de Monte Carlo encontrou-se que a estratégia ‘ótima’ em 67% das vezes seria o risdiplam, em 33,3% das vezes o nusinersena e em 0% das vezes o onasemnogeno abeparvoveque. O tratamento de menor custo foi o nusinersena. Comparado a esta, o onasemnogeno abeparvoveque obteve um custo incremental de R\$ 11.467.481,04 e, um incremento de 6,49 QALY, resultando numa razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.775.461,46/QALY. Comparando o onasemnogeno abeparvoveque com o risdiplam, obtém-se um custo adicional de R\$ 11.397.143,13 e um incremento de 1,75 QALY, resultando numa razão de custo-efetividade incremental entre os dois de R\$ 6.512.653,22 /QALY.

Avaliando os resultados, a efetividade incremental em relação ao comparador de menor custo (que não foi o mesmo para os dois grupos avaliados quanto ao momento de uso da terapia gênica) parece ser maior naqueles que usam o tratamento entre 0-6 meses. Em oposição o custo incremental mais elevado se encontra no grupo tratado entre 6 meses e 2 anos— o que por sua vez resulta num RCEI maior para o onasemnogeno abeparvoveque neste grupo.

Tabela 2. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando onasemnogeno, nusinersena e risdiplam (tecnologia de menor custo=basal) - Considerando pacientes tratados entre 0-6 meses e de 6m a 2 anos.

Estratégia	Dominância	Custo(R\$)	Custo incremental(R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Tratados entre 0-6 meses						
Risdiplam	Não dominado	R\$ 950.664,31	--	3,97	--	--

Nusinersena	Absolutamente dominado	R\$ 1.166.387,19	R\$ 215.722,88	1,21	-2,72	R\$ -78.054,90
Onasemnogeno abeparvoveque	Não dominado	R\$ 12.438.713,42	R\$ 11.488.049,11	14,35	10,38	R\$ 1.106.748,47
Tratados entre >6m e até ≤2 anos						
Nusinersena	Não dominado	R\$ 1.073.067,86	--	0,70	--	--
Risdiplam	Não dominado	R\$ 1.145.405,77	R\$ 72.337,91	5,41	4,71	R\$ 15.362,49
Onasemnogeno abeparvoveque	Não dominado	R\$ 12.542.548,90	R\$ 11.467.481,04	7,16	6,49	R\$ 1.775.461,46

Fonte: elaboração própria. Legenda: AV: anos de vida; E: efetividade; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Em relação às análises de sensibilidade realizadas, a determinística univariada indicou que o parâmetro mais relevante e com possibilidade de alterar os resultados obtidos no modelo foi em primeiro lugar o custo da tecnologia onasemnogeno abeparvoveque. Já na análise probabilística multivariada a tecnologia analisada em todas as simulações feitas foi mais efetiva e mais cara que os dois comparadores nusinersena e risdiplam (ver **Apêndice 8**). Também em todas as simulações o RCEI encontrado para onasemnogeno abeparvoveque foi superior ao valor sugerido como limiar de casos especiais, de acordo com a Conitec⁶².

As principais limitações do modelo se associam à adoção de um curso comum a todos tratados dentro de uma mesma faixa etária, quando se sabe que na realidade fatores como número de cópias do gene *SMN2* resultam num curso clínico diverso; outro aspecto diz respeito ao tempo relativamente curto de seguimento destes pacientes, o que torna uma projeção de um horizonte 20 anos sujeita a incertezas. Outro ponto de relevância foi a indisponibilidade de dados sobre transições para estados com piora na funcionalidade para quase a totalidade dos estados propostos no modelo, o que pode introduzir uma perspectiva excessivamente ‘otimista’ na projeção da evolução destes casos.

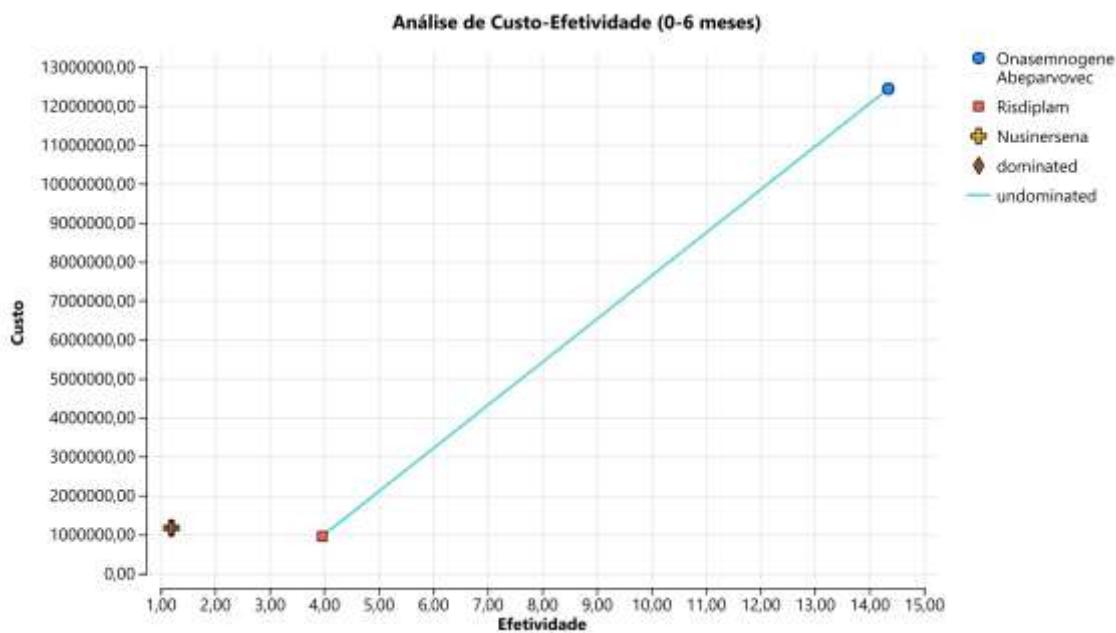


Figura 5. Análise de custo efetividade (utilidade) realizada, para o grupo de pacientes que receberam o tratamento entre 0 a 6 meses de vida.

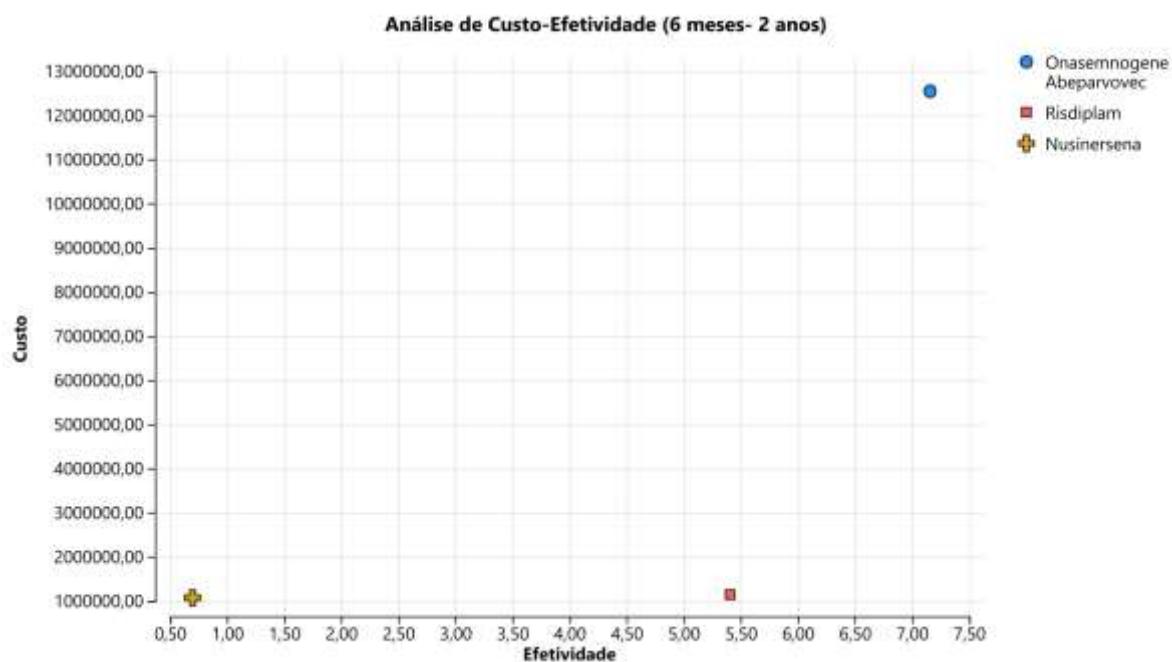


Figura 6. Análise de custo efetividade (utilidade) realizada, para o grupo de pacientes que receberam o tratamento entre os 6 meses e 2 anos de vida.

Para avaliar o impacto financeiro da possível inclusão da tecnologia para pacientes menores de 2 anos de idade com AME com: mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas no gene *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*, foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), seguindo o preconizado nas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do MS diretrizes metodológicas específicas.

Para tanto foi utilizado o software Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). As principais características da análise de impacto orçamentário (AIO) construída se encontram resumidas no quadro 11, a seguir.

Quadro 11. Características da AIO construída.

Parâmetro	Especificação
População-alvo	Pacientes menores de 2 anos de idade com AME com: mutações bialélicas no gene <i>SMN1</i> e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em <i>SMN1</i> e até 3 cópias do gene <i>SMN2</i>
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Onasemnogeno abeparvoveque
Opções de tratamento	Nusinersena ou Risdiplam (tratamento ativo existente no SUS)
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos de aquisição e aplicação dos medicamentos e monitoramento laboratorial associado ao uso das tecnologias
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Estático (O modelo não prevê mobilidade entre os tratamentos exceto no caso de pacientes que já faziam uso de nusinersena ou risdiplam no momento da introdução da tecnologia onasemnogeno abeparvoveque com < 2 anos- considerados os casos prevalentes no momento da introdução da tecnologia)
Análise de sensibilidade	Análise de cenários Análise determinística

8.1 Métodos

População

A população considerada para a AIO envolveu casos novos de AME e casos já em uso de tratamentos outros primários para AME, com idade inferior a 2 anos. Para estimar os casos novos (casos incidentes) utilizaram-se dados do estudo de Verhaart et al., 2017², assumindo-se uma incidência de AME de 10:100.000 nascidos vivos. Para definir o número de casos em uso das demais tecnologias primárias (considerados aqui como os casos prevalentes) e a faixa etária destes foram utilizadas as estimativas vindas do SABEIS (**Apêndice 9**) sobre os pacientes classificados como AME do tipo

I e do tipo II em uso dos medicamentos nusinersena e risdiplam, apresentados na tabela 3 abaixo, e dão uma ideia da demanda aferida de casos prevalentes, incluindo as faixas etárias atendidas.

Tabela 3. Dados do SABEIS sobre pacientes com AME dos tipos I e II, em uso de nusinersena e risdiplam.

Dados AME tipo I	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Nusinersena	15	149	195	236	265	223
Risdiplam	0	0	0	0	37	147
Dados AME tipo II	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Nusinersena	0	0	0	125	205	216
Risdiplam	0	0	0	0	82	258

Chama-se atenção para o fato de que aqueles que teriam recebido a terapia gênica entre 0 e 6 meses não foram incluídos como gastos novos nesta AIO.

É relevante ressaltar que na aprovação anterior de 2022 o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque se deu para pacientes pediátricos com até 6 meses de idade com AME tipo I que estivessem fora de ventilação mecânica invasiva acima de 16 horas por dia. Os critérios de uso avaliados aqui neste relatório são presença de: mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*. Ainda que aqueles com formas de AME que não a do tipo I não costumem apresentar sintomas antes dos 6 meses, existe uma possibilidade, ainda que baixa, da sintomatologia surgir antes em raros casos que não sejam do tipo I, e de casos assintomáticos diagnosticados por triagem neonatal ou testagem devido à existência de caso familiar prévio. Porém como se espera que este número seja pequeno, não se considerou para cálculo desta AIO ninguém com AME na faixa de 0 a 6 meses de idade.

As tabelas 4 e 5 trazem, respectivamente, as estimativas de casos novos (incidentes) passíveis de receber a terapia gênica (TG) e da população já em tratamento com alguma das opções de tratamento supracitadas no ano da possível ampliação da faixa etária de uso da TG e que estariam entre >6m e 2 anos de idade ou dos nascidos a partir do ano da ampliação da faixa etária de uso da TG, que não a receberam entre os 0-6m, mas teriam idade entre >6m e 2 anos (para este cálculo estimou-se que 40% entre 0-6m fariam uso da TG anualmente).

Tabela 4. Estimativa de casos novos da população elegível para Onasemnogeno abeparvoveque.

Dados	2026	2027	2028	2029	2030	Referência
Nascidos Vivos	2.386.874	2.346.516	2.310.023	2.277.579	2.248.982	IBGE ⁶³
Nascimentos com AME	238	235	232	228	225	Verhaart et al., 2017 ²
Nascimentos com AME com anticorpos para o vetor*	12	12	12	11	11	Strauss et al, 2022 ²⁵

Nascidos com AME passíveis de receber a Terapia gênica	226	223	220	217	214	-----
---	-----	-----	-----	-----	-----	-------

Fonte: elaboração própria. **Nota:** *título de anticorpos anti-AAV9 >1:50. **Obs:** O número de casos nascidos (incidentes) no ano foi usado para estimar nos anos subsequentes aqueles na faixa entre 6m e 2 anos que viriam a se tornar casos prevalentes no ano posterior ao seu nascimento, uma vez que os casos novos que recebessem tratamento entre 0 e 6 meses de idade não foram computados como gastos novos para fins da avaliação do impacto orçamentário e sim como gastos já previstos anteriormente, devido à incorporação no ano de 2022 da tecnologia onasemnogeno abeparvoveque para pacientes na faixa dos 0 a 6 meses de idade.

Relatório preliminar

Tabela 5. Estimativa da população de casos já em uso de outra tecnologia (risdiplam ou nusinersena) com < 2 anos (nascidos antes de 2026) e daqueles que nasceram a partir do ano da expansão da incorporação.

Dados		2026	2027	2028	2029	2030	Referência
Atual							
Casos projetados em uso de outra tecnologia mas na faixa etária para receber TG entre >6m e 2anos (conforme SABEIS)	Nusinersena*	43	43	43	43	43	Dados do SABEIS (Apêndice 9)
	Risdiplam*	47	47	47	47	47	
Casos novos (advindos dos nascidos no ano anterior, não contemplados com TG)	Nusinersena**	0	67	67+66	67+66+65	67+66+65+64	IBGE ⁶³ ; Verhaart et al., 2017 ²
	Risdiplam**	0	67	67+66	67+66+65	67+66+65+64	
Alternativo 1 - Conservador							
Market Share da terapia gênica[#]		10%	20%	30%	40%	50%	-----
Onasemnogêno abeparvoveque (número de casos advindos dos que usavam no ano anterior nusinersena ou risdiplam)		9	0	0	0	0	-----
Número de casos advindos dos nascidos no ano anterior e não receberam	Onasemnogêno abeparvoveque	-	27	40	52	64	IBGE ⁶³ ; Verhaart et al., 2017 ² ; Dados do SABEIS (Apêndice 9)
	Nusinersena	39	39+55	39+55+46	39+55+46+39	39+55+46+39+32	

TG entre 0-6meses Passam ser elegíveis para TG na faixa de 6m a 2 anos ou a outras terapias	Risdiplam	42	42+54	42+54+46	276+54+46+39	276+54+46+39+32	
Alternativo 2 - Pragmático							
Market Share da terapia gênica		20%	30%	40%	50%	60%	-----
Onasemnogeno abeparvoveque Casos prevalentes vindos dos que usavam no ano anterior nusinersena ou risdiplam		18	0	0	0	0	-----
Número de casos advindos dos nascidos no ano anterior e não receberam TG entre 0-6meses Passam ser elegíveis para TG na faixa de 6m a 2 anos ou a outras terapias	Onasemnogeno abeparvoveque	-	40	54	65	77	IBGE ⁶³ ; Verhaart et al., 2017 ² ; Dados do SABEIS (Apêndice 9)
	Nusinersena	34	34+47	34+47+40	34+47+40+32	34+47+40+32+25	
	Risdiplam	38	38+47	38+47+40	38+47+40+33	38+47+40+33+26	

* Os dados do SABEIS foram usados para calcular aqueles que em 2026 que já estariam em uso de nusinersena ou risdiplam, mas que estariam na faixa etária de >6m a 2 anos.

** Casos incidentes nascidos no ano anterior que não receberam a terapia gênica têm a chance de receber a tecnologia por mais um ano (por exemplo: pacientes nascidos em 2026, podem receber TG em 2027, mas considerou-se que terão todos completado > 2 anos em 2028, portanto não são mais contabilizados) Mas estes pacientes não ficam sem tratamento, passam a receber uma das opções incorporadas anteriormente: nusinersena ou risdiplam em proporções iguais

**

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, TG-terapia gênica.

Market share

O cenário de referência considerou o pressuposto de que 100% dos pacientes elegíveis entre >6 meses e ≤2 anos de idade (24 meses) estariam recebendo nusinersena ou risdiplam, em proporções iguais, posto que a terapia gênica não estaria incluída nesta faixa etária. Ao lado deste, propõe-se dois cenários alternativos: o primeiro denominado ‘conservador’, que se iniciaria com 10% dos casos elegíveis recebendo onasemnogeno abeparvoveque, com um incremento anual de 10% na parcela de tratados com a tecnologia. E um segundo cenário, chamado de pragmático, que se iniciaria com 20% recebendo onasemnogeno abeparvoveque, havendo um acréscimo a cada ano de 10% na faixa daqueles que acessam a tecnologia demandada (tabela 6).

Tabela 6. Cenários referência e alternativos do *market share* utilizados na AIO.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Onasemnogeno abeparvoveque	0%	0%	0%	0%	0%
Nusinersena*	50%	50%	50%	50%	50%
Risdiplam*	50%	50%	50%	50%	50%
Cenário Alternativo 1 (conservador)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Onasemnogeno abeparvoveque	10%	20%	30%	40%	50%
Nusinersena	45%	40%	35%	30%	25%
Risdiplam	45%	40%	35%	30%	25%
Número de Casos					
Onasemnogeno abeparvoveque (n)	9	27	40	52	64
Nusinersena (n)	39	94	140	179	211
Risdiplam (n)	42	96	142	181	213
Cenário Alternativo 2 (pragmático)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Onasemnogeno abeparvoveque	20%	30%	40%	50%	60%
Nusinersena	40%	35%	30%	25%	20%
Risdiplam	40%	35%	30%	25%	20%
Número de Casos					
Onasemnogeno abeparvoveque (n)	18	40	54	65	77
Nusinersena (n)	34	81	121	153	178
Risdiplam (n)	38	85	125	158	184

*Pressuposto adotado

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS.

Custos

Os custos incluídos consistiram nos custos diretos de aquisição dos medicamentos (no caso do onasemnogeno abeparvoveque, utilizou-se o custo da proposta de preço do fabricante ao MS, em julho/2025. Os outros dois medicamentos, nusinersena e risdiplam, tiveram seus valores vindos do BPS⁵⁵. Adicionalmente para a aplicação em ambiente hospitalar do onasemnogeno abeparvoveque e do nusinersena, utilizou-se o procedimento específico cadastrado no SIGTAP '03.03.04.020-3 - TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURO-DEGENERATIVAS'⁵⁶. Por fim para os exames necessários para a pré e pós-infusão da terapia gênica onasemnogeno abeparvoveque seguiu-se a lista do PCDT da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos I e II, de março de 2025⁶, sendo os valores monetários de cada um deles obtido no SIGTAP⁵⁶. Os custos utilizados são apresentados de forma detalhada no **Apêndice 7**.

Pressupostos utilizados no modelo

Para estimar a população elegível, foram considerados dados epidemiológicos² e o número de nascidos vivos segundo as projeções do IBGE⁶³. Contudo, sabe-se que há limitações nesta abordagem, que pode tanto super ou subestimar o tamanho da população de interesse devido, especialmente, a limitações intrínsecas dos estudos epidemiológicos.

Definiu-se que no ano inicial da introdução da tecnologia, os casos passíveis de tratamento seriam apenas aqueles já em uso de outros tratamentos que ainda estivessem na faixa etária de 6 meses a 2 anos (casos prevalentes). Em relação ao número de casos já em uso de tratamento com nusinersena ou risdiplam (considerados como casos prevalentes do primeiro ano da introdução da tecnologia), a base foram os dados do SABEIS enviados pelo MS, com detalhamento de faixa etária.

O modelo não prevê mobilidade entre os tratamentos, exceto no caso de pacientes que já faziam uso de nusinersena ou risdiplam no momento da introdução da tecnologia onasemnogeno abeparvoveque, e que têm < 2 anos (casos prevalentes) no momento da introdução da tecnologia. No caso destes pacientes, considerou-se, enquanto estes

estivessem na faixa etária de interesse, que seria possível a migração para a terapia com onasemnogeno abeparvoveque (mas apenas esta migração, e na janela etária mencionada, foi aceita para fins da AIO).

Assumi-se ainda, que no período da AIO (cinco anos) todos os pacientes tratados permaneceriam vivos, estáveis e sem abandonar os tratamentos. As doses e os custos a elas associados, para aquelas tecnologias que variam em decorrência de peso, foram calculadas com base no peso médio para a faixa etária⁶⁴.

Por fim, os pacientes que poderiam utilizar o onasemnogeno abeparvoveque teriam de necessariamente estar na faixa etária de <2 anos, enquanto para receber as duas demais opções de tratamento primário, isso não seria obrigatório, ou seja, a criança em uso de nusinersena e do risdiplam contribui continuamente com custos enquanto estiver em uso destes medicamentos, desde que dentro da janela temporal do período de cálculo da AIO, ainda que tenham completado mais de 2 anos de idade.

8.2 Resultados

Os resultados obtidos se encontram na tabela 7, a seguir. Em relação ao cenário atual foram considerados os dois cenários possíveis: conservador e pragmático.

Considerou-se que o uso do onasemnogeno abeparvoveque não foi incorporado para aqueles com >6meses a ≤2anos. Fez-se então o cálculo do dispêndio com os medicamentos nusinersena e risdiplam para tratamento primário da AME com até 3 cópias do gene *SMN2*, considerando tanto os casos novos/incidentes, quanto os prevalentes.

Ao se considerar um cenário alternativo conservador (tabela 7), com o número de casos advindos da demanda aferida via SABEIS o impacto orçamentário em 5 anos ficaria em cerca de 770 milhões de reais (R\$ 771.037.973,11).

No cenário alternativo pragmático (tabela 7), com o número de casos prevalentes advindos do SABEIS, o impacto orçamentário em 5 anos seria de R\$ 883.793.196,72.

Ao fazer uma análise de sensibilidade na qual se altere o número de pacientes tratados para o menor possível (retirando aqueles entre 6m-2 anos que já estavam em uso de outra opção de tratamento primário e contabilizando apenas os casos que viriam a partir dos não contemplados no ano do nascimento até que completassem os 6 meses, a partir do ano de introdução nesta faixa que seria 2026), o número mínimo de pacientes a serem atendidos (sem casos novos advindos de 2025 e num cenário conservador, perfazendo um n de 183) em 5 anos seria o valor mínimo gasto com a terapia gênica em 5 anos seria de R\$ 1.135.186.677,87. Por outro lado, se considerarmos o preço máximo de venda ao governo segundo a CMED (PMVG18%) para o maior número de casos passíveis de usar a terapia gênica na população elegível mencionada, o gasto em 5 anos seria de R\$ 2.211.814.308,40.

Não é possível saber ao certo o número de indivíduos que estariam na faixa de 0 a 6 meses e aqueles entre >6 meses a 2 anos de idade; porém, os casos incidentes, ou ‘novos’, poderiam ser considerados, numa aproximação como aqueles na faixa de 0 a 6 meses (ao menos em sua maioria), enquanto os casos prevalentes seriam aqueles entre 6 meses e 2 anos de idade. Nos cenários projetados pela AIO realizada, considerou-se que a população elegível entre 0 e 6 meses no 1º ano da introdução da tecnologia estaria entre 9 e 18 crianças.

O modelo tem como limitação principal a incerteza do número de indivíduos que teria indicação do potencial uso da terapia gênica. Adicionalmente nestes cálculos não foram incluídos os cuidados com os pacientes, que podem variar de acordo com a evolução e o tratamento recebido por cada um ao longo do período de interesse de 5 anos.

Relatório preliminar

Tabela 7. Resultado do Impacto Orçamentário para os cenários alternativos propostos

Cenário Atual considerando apenas uso de nusinersena e risdiplam na faixa de >6m e ≤2 anos						
	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário atual (com casos prevalentes)						
Nusinersena*	R\$ 30.298.538,97	R\$ 93.781.192,05	R\$ 124.560.660,21	R\$ 154.859.199,18	R\$ 184.676.808,96	R\$ 588.176.399,37
Risdiplam*	R\$ 87.985.539,20	R\$ 96.780.095,96	R\$ 109.785.054,58	R\$ 140.126.436,62	R\$ 173.649.588,78	R\$ 608.326.715,14
Total	R\$ 118.284.078,17	R\$ 190.561.288,01	R\$ 234.345.714,79	R\$ 294.985.635,80	R\$ 358.326.397,74	R\$ 1.196.503.114,51
Cenário alternativo - conservador (inicia com 10%)						
Onasemnogeno abeparvoveque	R\$ 55.833.029,37	R\$ 167.499.088,11	R\$ 248.146.797,20	R\$ 322.590.836,36	R\$ 397.034.875,52	R\$ 1.191.104.626,56
Nusinersena*	R\$ 18.756.238,41	R\$ 83.200.749,87	R\$ 117.346.722,36	R\$ 148.126.190,52	R\$ 178.424.729,49	R\$ 545.854.630,65
Risdiplam*	R\$ 11.920.621,44	R\$ 20.848.429,06	R\$ 34.052.451,46	R\$ 64.858.586,48	R\$ 98.901.741,97	R\$ 230.581.830,41
Total	R\$ 86.509.889,22	R\$ 271.548.267,04	R\$ 399.545.971,02	R\$ 535.575.613,36	R\$ 674.361.346,98	R\$ 1.967.541.087,62
Impacto orçamentário neste contexto						
IO	-R\$ 31.774.188,95	R\$ 80.986.979,03	R\$ 165.200.256,23	R\$ 240.589.977,56	R\$ 316.034.949,24	R\$ 771.037.973,11
Cenário alternativo- pragmático (inicia com 20%)						
Onasemnogeno abeparvoveque	R\$ 111.666.058,74	R\$ 248.146.797,20	R\$ 334.998.176,22	R\$ 403.238.545,45	R\$ 477.682.584,61	R\$ 1.575.732.162,22
Nusinersena*	R\$ 16.351.592,46	R\$ 61.558.936,32	R\$ 77.429.599,59	R\$ 88.971.900,15	R\$ 98.109.554,76	R\$ 342.421.583,28
Risdiplam*	R\$ 10.785.324,16	R\$ 17.048.114,58	R\$ 25.471.356,22	R\$ 44.988.543,80	R\$ 63.849.226,97	R\$ 162.142.565,73
Total	R\$ 138.802.975,36	R\$ 326.753.848,10	R\$ 437.899.132,03	R\$ 537.198.989,40	R\$ 639.641.366,34	R\$ 2.080.296.311,23
Impacto orçamentário neste contexto						
IO	R\$ 20.518.897,19	R\$ 136.192.560,09	R\$ 203.553.417,24	R\$ 242.213.353,60	R\$ 281.314.968,60	R\$ 883.793.196,72

Fonte: elaboração própria. *Para os cálculos referentes a nusinersena e risdiplam utilizou-se por simplificação da média do custo pelos anos de uso, convém notar que os pacientes tratados com estes dois medicamentos mantêm o uso enquanto não tiverem eventos adversos graves ou sinais de falha. Para fins de cálculo considerou-se que os pacientes em uso destes não foram a óbito e nem tiveram intercorrências no período avaliado.

ACEITABILIDADE

Acredita-se que a aceitabilidade entre profissionais de saúde, pacientes e cuidadores seja alta, pois:

- 1) A demanda surgiu a partir de uma solicitação do Superior Tribunal Federal.
- 2) A tecnologia já está incorporada ao SUS para uma população mais restrita.
- 3) Alta expectativa de eficácia pelos familiares e cuidadores.
- 4) Facilidade de adesão, considerando que a dosagem é única com potencial de mudar o curso da doença.

10 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Onasemnogeno abeparvoveque apresenta registro válido na Anvisa até agosto de 2025. O medicamento já está disponível no SUS para o tratamento de pacientes pediátricos de até 6 meses de idade com AME tipo I que estejam fora de ventilação mecânica invasiva acima de 16 horas por dia, mediante ACR vinculado ao desempenho da terapia no paciente, a ser monitorado por uma equipe especializada. Atualmente o SUS conta com 28 serviços de referência para a realização da terapia gênica, localizados em 18 estados: Alagoas, Bahia, Ceará, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Mato Grosso, Pará, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo. O tratamento consiste em uma dose única, administrada por infusão intravenosa lenta, durante 60 minutos²¹. Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam elevado incremento dos recursos necessários para a ampliação de uso do onasemnogeno abeparvoveque no SUS.

11 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™, a fim de se localizar vacinas potenciais para pacientes menores de 2 anos de idade com AME 5q que apresentem: mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*. A busca foi realizada em junho de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 G12, fases de estudo 2,3,4⁶⁵
- (2) ClinicalTrials: *Spinal Muscular Atrophy* | *Phase: 2, 3, 4* | *Interventional studies* | *Study completion on or after 01/01/2020*⁶⁶
- (3) 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*)⁶⁷

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines

Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.^{68,69,70}

Não foram consideradas as tecnologias nusinersen e risdiplam, pois já estão incorporadas para a população em análise. Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias potenciais para pacientes menores de 2 anos de idade com AME 5q que apresentem: mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*.

12 ANÁLISE CRÍTICA DA PROPOSTA DE ACORDO DE COMPARTILHAMENTO DE RISCO

A fabricante da tecnologia em avaliação, Novartis, apresentou nova proposta de ACR como parte da sua proposta de preço caso a tecnologia seja incorporada. A proposta prevê a ampliação do ACR vigente, com a inclusão de pacientes de 7 a 24 meses de idade — faixa etária ainda não contemplada no acordo atual. Em 26 de março de 2025, foi formalizado o ACR entre a União, por meio do Ministério da Saúde, e a empresa Novartis Biociências S.A., estabelecendo as condições para o fornecimento do onasemnogeno abeparvoveque no SUS e definindo as responsabilidades relacionadas ao compartilhamento de riscos. O acordo contempla pacientes com AME tipo I, com até seis meses de idade, que não estejam submetidos à ventilação mecânica invasiva por mais de 16 horas diárias.

A proposta atual apresenta critérios de exclusão alinhados à bula do medicamento e ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O valor proposto tem como base o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%), definido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), acrescido de um desconto adicional de 5,26%, resultando no montante de R\$ 6.203.205,89 por paciente. O modelo de pagamento mantém o formato do ACR vigente: 40% do valor no ato da infusão e 20% nos 24, 36 e 48 meses subsequentes.

A proposta define como desfechos principais a ocorrência de morte ou ventilação mecânica permanente aos 12 meses de tratamento e a manutenção do melhor marco motor alcançado nos 24, 36 e 48 meses seguintes. Contudo, não foi apresentada justificativa técnica para a escolha desses desfechos, tampouco ficou claro quais marcos motores seriam avaliados. Também foi indicado que a governança da plataforma de monitoramento permaneceria nos moldes atuais, com eventuais adaptações custeadas pela empresa; entretanto, não foram detalhadas quais alterações seriam implementadas. Além disso, a proposta prevê a ampliação do Programa de Suporte ao Paciente, incluindo testes genéticos, teste AAV9, exames pré e pós-infusão, apoio psicológico e suporte logístico (transporte aéreo e hospedagem).

Na Figura 7, é possível visualizar, tanto o ACR atualmente vigente quanto a proposta de sua ampliação, o cronograma de avaliação de cada desfecho, a especificação dos desfechos contemplados e o valor das parcelas a serem pagas em cada período estabelecido, conforme documento enviado pela empresa.

<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) 				
TEMPO DE INFUSÃO	DESFECHOS DO ACORDO ATUAL (0 - 6 MESES)	DESFECHOS PROPOSTOS (7-24 MESES)	PARCELA DE PAGAMENTO	
0 MESES	Infusão	Infusão	40%	
12 MESES	Morte ou ventilação permanente	Morte ou ventilação permanente	0%	
24 MESES	Obtenção de controle cervical (4 pontos na questão 15 da CHOP-INTEND, ou marco "eleva a cabeça" da Caderneta da Criança)		20%	
36 MESES	Obtenção da capacidade de sentar-se sem apoio por pelo menos 10 segundos	Manutenção do melhor marco motor alcançado	20%	
48 MESES	Obtenção ou manutenção da capacidade de sentar-se sem apoio por pelo menos 10 segundos		20%	Haverá cancelamento das parcelas se houver óbito ou progressão da doença para ventilação mecânica permanente.

Figura 7. Proposta de ampliação do Acordo de Compartilhamento de Risco vigente apresentado pela empresa fabricante da tecnologia.

Fonte: Proposta enviada pela Novartis Biociências S.A

A análise das evidências clínicas e econômicas, apresentada nesse relatório, demonstrou a existência de incertezas significativas para a incorporação do medicamento na faixa etária de 7 a 24 meses. Do ponto de vista clínico, não há evidências robustas que confirmem a manutenção, ampliação ou perda dos ganhos motores e respiratórios observados no curto prazo ao longo do tempo. Os estudos disponíveis não realizam estratificação adequada entre os subtipos de AME, particularmente em crianças com três cópias do gene SMN2, apesar das diferenças relevantes na evolução clínica entre os tipos I, II e III. O tempo de acompanhamento dos estudos é limitado, não permitindo avaliar adequadamente a progressão da doença, especialmente nas formas de evolução mais lenta. Observa-se, ainda, maior incidência de eventos adversos graves na faixa etária proposta, incluindo hepatotoxicidade, trombocitopenia e microangiopatia trombótica.

Do ponto de vista econômico, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) permanece muito superior aos limiares geralmente aceitos, e há elevada incerteza quanto ao número real de pacientes elegíveis, comprometendo a precisão das estimativas de impacto orçamentário. Essa incerteza tende a aumentar com a expansão da triagem neonatal no SUS, que ampliará o diagnóstico precoce da AME.

Essas considerações foram apresentadas e discutidas durante a 12ª reunião da Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado (SubAG), realizada em 30 de julho de 2025. Na ocasião, ressaltou-se que os desfechos clínicos propostos na ampliação do ACR são inadequados para avaliar a evolução da AME nos tipos II e III, que serão os principais pacientes beneficiados nessa faixa etária de 7 a 24 meses. No horizonte temporal proposto (acompanhamento até 48 meses após a infusão) existe pouca incerteza sobre a manutenção dos marcos motores, tendo em vista a história natural da doença:

no tipo II, a perda de habilidades motoras como sentar-se ocorre, em média, entre 6 e 12 anos de idade; no tipo III, a perda de marcos como a capacidade de deambular geralmente inicia entre 10 e 12 anos. Dessa forma, a proposta de avaliar exclusivamente a manutenção do melhor marco motor alcançado até 48 meses após a infusão não é suficiente para responder as incertezas previamente identificadas. Ademais, não há clareza quanto a definição objetiva dos marcos motores a serem avaliados pelo ACR.

No que se refere ao desfecho respiratório, o critério proposto limita-se à ocorrência de ventilação mecânica permanente, parâmetro que não reflete adequadamente a evolução natural da doença. Pacientes com AME tipo II, em geral, necessitam desse suporte apenas entre 6 e 10 anos de idade, enquanto os do tipo III o requerem somente na vida adulta, períodos que extrapolam o intervalo de acompanhamento estabelecido no ACR. Quanto ao óbito, também incluído como desfecho, observa-se que, no tipo II, ele tende a ocorrer no final da infância ou adolescência, embora cuidados adequados permitam que muitos pacientes alcancem a idade adulta; já no tipo III, a expectativa de vida é comparável à da população geral.

Outro aspecto destacado foi a maior probabilidade de ocorrência de eventos adversos graves na faixa etária de 7 a 24 meses, incluindo hepatotoxicidade, trombocitopenia e microangiopatia trombótica. Contudo, a proposta apresentada não incorporou medidas adicionais para mitigar as incertezas relacionadas à segurança nesse grupo.

Do ponto de vista econômico, não foram apresentadas estratégias capazes de reduzir as incertezas quanto à estimativa da população potencialmente tratada, o que compromete a precisão das projeções de impacto orçamentário. Consequentemente, esse impacto permanece indeterminado. Além disso, a RCEI mantém-se muito acima dos limiares usualmente aceitos para incorporação de tecnologias no sistema de saúde, mesmo considerando o desconto proposto pela empresa de 5,26% sob o PMVG 0%.

Diante desse conjunto de limitações e fragilidades, consolidou-se, no âmbito da SubAG, o entendimento de que a proposta não é suficiente para reduzir as incertezas clínicas e econômicas da incorporação em análise. A recomendação majoritária no âmbito da SubAG foi pela manutenção da cobertura atualmente vigente, priorizando a implementação do ACR vigente e a coleta de dados de uso em condições reais, de modo a subsidiar futuras reavaliações mais robustas e fundamentadas.

13 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) em vários países do mundo avaliaram o onasemnogene abeparvoveque para o tratamento da AME em pacientes com cópias variadas do gene *SMN2*. O número de cópias do gene *SMN2* é um fator crucial que influencia a gravidade da doença e os resultados do tratamento⁷¹. Foi realizada busca em maio de 2025 nas seguintes agências internacionais de ATS: CDA-AMC (*Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada*) (Canadá), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (Reino Unido) e HAS (*Haute*

Autorité de Santé (França). Além disso, pesquisou-se também no ICER (*Institute for Clinical and Economic Review*) (EUA). Os resultados encontrados são apresentados a seguir (Quadro 12).

Quadro 12. Recomendações das agências de ATS e do instituto ICER.

Instituição	País	Recomendação
CDA-AMC	Canadá	Aprovado para pacientes pediátricos com AME 5q com mutações bialélicas no gene <i>SMN1</i> e três ou menos cópias do gene <i>SMN2</i> e sem limite de idade ou peso especificado. ⁷² Custo-Efetividade: O CADTH estimou uma relação custo-efetividade incremental (RCEI) de US\$ 334.090 por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) em comparação com os melhores cuidados de suporte. Eles observaram que uma redução de preço de mais de 90% seria necessária para que o onasemnogeno abeparvoveque fosse considerado custo-efetivo, com um limite de disposição a pagar de US\$ 50.000 por AVAQ ⁷¹ .
NICE	Reino Unido	O NICE recomenda o onasemnogeno abeparvoveque, reconhecendo seu potencial para melhorar a função motora e a sobrevida, principalmente para o tratamento da AME em menores de 6 meses de idade. Também recomenda que esteja disponível para bebês entre 7 e 12 meses, caso tenham boas chances de sentar-se sozinhos. O acesso para crianças maiores é restrito e requer encaminhamento para uma equipe multidisciplinar nacional. Considerações: A recomendação inclui um acordo de acesso gerenciado para abordar incertezas sobre os benefícios a longo prazo e a relação custo-efetividade ⁷³ .
HAS	França	Onasemnogeno abeparvoveque é recomendado como tratamento de primeira linha para pacientes sintomáticos com AME tipo I e pacientes pré-sintomáticos com até 3 cópias do gene <i>SMN2</i> , com idade inferior a dois anos e peso abaixo de 12kg. Valor clínico agregado: A HAS atribuiu um valor clínico agregado moderado (CAV III) ao onasemnogeno abeparvoveque nessas populações de pacientes ⁷⁴ .
ICER	EUA	Conclui que o onasemnogeno abeparvoveque é custo-efetivo para o tratamento da AME, e aprovou seu uso para pacientes até 2 anos de idade, apesar do seu alto preço. Sugere modelos de pagamento alternativos para ampliar o acesso ⁷⁵ .

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** CDA-AMC: Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; HAS: Haute Autorité de Santé; ICER: Institute for Clinical and Economic Review

14 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque até os dois anos de idade, com AME 5q, com mutações bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*, foram avaliados e os resultados categorizados em dois subgrupos conforme idade no momento do tratamento: partir de 6 meses até 24 meses e até 6 meses. O Quadro 13 apresenta um compilado dos principais resultados obtidos na síntese de evidências e nos estudos adicionais, de acordo com essas faixas etárias.

Quadro 13. Compilado dos principais achados conforme idade na administração de onasemnogeno abeparvoveque.

	Idade na administração de onasemnogeno abeparvoveque	
	0 a <6 meses	>6 meses a 24 meses
Pacientes que receberam terapia gênica (n)	204	175
Pré-sintomático na aplicação da terapia gênica (n)	65	1
Sintomático na aplicação da terapia gênica (n)	124	119
Sintomatologia desconhecida na aplicação da terapia gênica (n)	15	55
Alcance do marco motor “sustento cefálico” ^a	Entre 78% e 100%	Entre 12% e 100%
Alcance do marco motor “sentar sem apoio” ^a	Entre 33% e 100%	Entre 42% e 92%
Alcance do marco motor “caminhar sem apoio” ^a	Entre 3% e 93%	Entre 8% e 37%

Sobrevida global (%)	Entre 90% (em até 24 meses de seguimento) e 100% (em 5 anos de seguimento)	Entre 94,7% (em até 24 meses de seguimento) e 100% (em até 29 meses de seguimento)
Microangiopatia trombótica (%)	Em até 14% dos indivíduos	Em até 3% dos indivíduos
Elevação de aminotransferases (%)	Em até 55% dos indivíduos	Em até 86% dos indivíduos. A frequência de eventos adversos hepáticos aumentou em crianças com idade entre 8-24 meses, em relação aos pacientes mais jovens
Utilização de outras terapias modificadoras da doença após terapia gênica (%)	Entre 14,3% e 40% em uso de nusinersena; 7,1% em uso de risdiplam	27,3% em uso de nusinersena

Legenda: ^a independente do teste empregado e do tempo de seguimento da avaliação.

No conjunto geral das evidências, no subgrupo com idade mais avançada (>6 a 24 meses), observou-se sobrevida global e o alcance de marcos motores como “sustento cefálico” e “sentar-se sem apoio” semelhantes em relação aos pacientes que fizeram uso da terapia gênica em idades inferiores, enquanto “caminhar sem apoio”, foi atingido por uma menor proporção de indivíduos. São pacientes em sua maioria sintomáticos, que apresentaram uma maior frequência de eventos adversos hepáticos.

O único estudo incluído na síntese de evidências contemplando pacientes entre 6-24 meses mostrou alcance de marcos motores em maior proporção em comparação à nusinersena. Sobrevida de 100% foi observada em ambos os grupos, tal como piora respiratória, com perfil de segurança mais favorável para o grupo nusinersena. Esses achados são provenientes de estudo observacional, com certeza da evidência muito baixa para todos os desfechos. Evidências adicionais sem grupo comparador foram analisadas, em função da limitação de estudos, principalmente no subgrupo maior que 6 meses até 24 meses. Estes estudos demonstraram sobrevida global elevada nessa faixa etária. Os marcos motores de sustento cefálico e sentar-se sem apoio foram alcançados por até 92% dos indivíduos, e andar sem apoio por 37%. A função respiratória apresentou evoluções desfavoráveis, favoráveis e estabilização em relação ao *baseline*. A frequência de eventos adversos hepáticos foi elevada, e aumentou significativamente em crianças com mais de 8 meses de idade em relação às mais jovens. Trombocitopenia ocorreu em até 100% dos pacientes, e elevação de troponina em cerca de 29% dos casos. Esses estudos foram conduzidos em pacientes com características diversas, muitos deles em uso de outras terapias modificadoras da doença, tanto previamente quanto posteriormente ao onasemnogeno abeparvoveque, e apresentaram risco de viés baixo, moderado e alto.

Em crianças com idade inferior a 6 meses, o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque se mostrou estatisticamente superior à coorte de história natural da doença para os desfechos de sobrevida, função motora e função respiratória, com certeza da evidência baixa e muito baixa, e superior à nusinersena para a sobrevida livre de eventos, com certeza moderada. Para os demais desfechos, bem como na comparação indireta com risdiplam, não foram observadas diferenças significativas, com certeza da evidência muito baixa. Evidências adicionais, sem grupo comparador, corroboraram os achados relativos à sobrevida e perfil de segurança nessa faixa etária, e demonstraram uma menor probabilidade de aquisição de marcos motores, além de heterogeneidade no uso de ventilação assistida.

Cabe acrescentar que, quando a terapia é iniciada em fase pré-sintomática, entre os 6 e 24 meses, em indivíduos com três cópias de *SMN2*, o diagnóstico pode ser tanto de AME tipo II ou AME tipo III, e os desfechos de eficácia em termos de aquisição de marcos motores e de sobrevida passam a ser diferentes, uma vez que, independentemente das terapias, o indivíduo com AME tipo II é capaz de se sentar sem apoio e tem sobrevida maior que 2 anos, e aquele com tipo III é capaz de deambular sem apoio e tem sobrevida normal. Além disso, quando a terapia é iniciada, em fase sintomática, entre os 6 e 24 meses, em indivíduos com três cópias de *SMN2*, o diagnóstico pode ser tanto de AME tipo I quanto de AME tipo II. Os estudos, contudo, não tornam clara essa diferenciação, e muito provavelmente são incluídos pacientes com AME tipo I, tipo II e tipo III nas análises, o que enviesa os resultados.

A avaliação econômica no formato de um modelo de Markov com o objetivo de avaliar a custo efetividade, da possível inclusão da tecnologia onasemnogeno abeparvoveque para pacientes menores de 2 anos de idade, realizou análises que seguiram as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do MS, com um horizonte temporal de 20 anos. As análises foram feitas para dois grupos etários de acordo com o momento de uso da terapia gênica: entre 0 e 6 meses de idade e entre 6 meses e 2 anos de idade.

No grupo de pacientes tratados entre os 0-6 meses a estratégia de menor custo foi o risdiplam, comparado a esta, o onasemnogeno abeparvoveque obteve custo incremental de R\$ 11.009.421,22 e um incremento de 10,38 QALY, uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.060.524,06/QALY. No grupo de pacientes tratados entre os 6 meses e os 2 anos de idade, o tratamento de menor custo foi o nusinersena. Comparado com o onasemnogeno abeparvoveque houve um custo incremental de R\$ 10.918.515,24, e um incremento de 7,16 QALY, resultando numa razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.701.484,27/QALY. O grupo tratado entre 0-6 meses tem uma maior efetividade incremental, enquanto o grupo que recebeu a terapia gênica entre 6 meses e 2 anos, tem custos associados mais elevados, resultando num ICER também mais alto. As AIOs avaliadas, conforme as diretrizes metodológicas específicas, avaliaram o impacto financeiro da possível inclusão da tecnologia para pacientes maiores de 6 meses e até 2 anos de idade com AME com: mutações bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*. A AIO realizada considerou crianças com mais de 6 meses até 2 anos, no momento da possível introdução da nova tecnologia, que estivessem em uso das opções de tratamento primário nusinersena ou risdiplam. Ao se considerar um cenário alternativo conservador observa-se um gasto em 5 anos apenas com a terapia gênica de cerca de 1,19 bilhões de reais já o impacto orçamentário em 5 anos, neste cenário, seria cerca de 771 milhões de reais, com média anual de aproximadamente 154 milhões de reais. Por sua vez, no cenário alternativo pragmático, o gasto em 5 anos com a terapia gênica seria cerca de 1,57 bilhões de reais e o impacto orçamentário em 5 anos se situaria em 883 milhões de reais (176,6 em média por ano).

Ao fazer uma análise de sensibilidade na qual se altere o número de pacientes tratados (retirando aqueles entre 6m-2 anos que já estejam em uso de outra opção de tratamento primário e contabilizando os casos incidentes a partir do ano seguinte à introdução), o valor mínimo gasto com a terapia gênica seria de R\$ 1.135.186.677,87.

15 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 65/2025 foi aberta durante o período de 14/7/2025 a 23/7/2025 e houve cinco inscritos. Os representantes titular e suplentes foram definidos por sorteio. A participante informou que reside em Águas Claras (DF) e relatou a sua experiência como mãe de uma criança, diagnosticada aos nove meses de idade, com AME tipo dois com três cópias no gene SMN2. Ela informou ter percebido, já nos primeiros dias de vida, alguns sintomas tais como falta de força e dificuldade de sustentação do peito pela bebê durante a amamentação – o que gerou ferimentos nos seios maternos –, estalos nos ombros durante o banho, suor excessivo e tremores – aspectos que, segundo a participante, chamaram a atenção dos pais porque não foram observados nas suas outras três filhas no mesmo período de desenvolvimento. Posteriormente, ela destacou também ter identificado na criança, entre os seis e onze meses de vida, dificuldade de sentar-se sem apoio, desconforto em se manter na posição de bruços, fraqueza nas pernas, dificuldade de levantar-se do chão e de sustentar a cabeça na lateral.

De acordo com a representante, o acompanhamento pediátrico mensal foi realizado regularmente do nascimento até primeiro ano de vida da criança. Contudo, não obstante os relatos sobre as limitações motoras e outros sinais reportados à pediatra nas consultas de rotina, a condição de saúde só foi diagnosticada aos nove meses de vida da bebê, em 2020, por meio de testagem genética, realizada após o encaminhamento para assistência na Rede Sarah. Após o diagnóstico, foi iniciada a terapia com o nusinersena, sendo administradas quatro doses de ataque quando a menina tinha onze meses de idade, antes do tratamento com a tecnologia avaliada. Na sua percepção, o nusinersena apresentou resultados mais lentos quando comparados ao onasemnogeno abeparvoveque.

O acesso ao tratamento com o onasemnogeno abeparvoveque ocorreu em 2020 por meio de campanha em redes sociais – protagonizada pela família para arrecadar fundos – e de complementação de valores pelo Ministério da Saúde para a compra do medicamento, por força de decisão judicial. Segundo a representante, a administração do onasemnogeno abeparvoveque foi realizado em Curitiba (PR), onde ela permaneceu com a criança por 40 dias para acompanhamento e monitoramento médico pós-infusão.

Ela ressaltou que, após uma semana da infusão do onasemnogeno abeparvoveque, foram registrados significativos avanços na função motora, no tônus e na força muscular da criança, identificando-se a facilidade de rolar, de sustentar o tronco, de elevar a cabeça e de levantar os membros inferiores na posição deitada. Ademais, ela também mencionou outros benefícios clínicos relativos à evolução de marcos motores, observados meses depois do tratamento, tais como permanecer confortavelmente de bruços, sentar-se com o tronco firme, ficar de pé, engatinhar, dar passadas laterais com apoio, andar, desenvolver movimentos finos, escalar o próprio corpo e rotacionar o tronco, além do ganho de força cervical. A representante ainda sublinhou a melhora da qualidade de vida da criança com a eliminação das infusões intratecais exigidas na terapia com o nusinersena.

Ademais, a participante afirmou que, 48 horas após a administração do medicamento avaliado, foram registrados eventos adversos tais como náuseas, vômitos, febre, desidratação, alteração de enzimas hepáticas e das plaquetas, que demandaram uma internação hospitalar de curta duração e foram controlados sem intercorrências.

No seu relato, a representante enfatizou a importância, desde o diagnóstico, do acompanhamento contínuo de pacientes com AME, por equipes multiprofissionais capacitadas, constituídas por terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, fisioterapeutas e psicólogos. Segundo ela, as estratégias não medicamentosas têm um papel fundamental na abordagem desses pacientes, inclusive no ganho e na manutenção dos marcadores funcionais alcançados com o uso do onasemnogeno abeparvoveque. Nesse sentido, ela informou que sua filha teve acesso ao cuidado multidisciplinar e multiprofissional desde o diagnóstico da condição de saúde e esse acompanhamento ainda é mantido regularmente após o tratamento com a tecnologia em avaliação.

Ao ser perguntada se tinha conhecimento sobre a experiência de famílias de crianças com AME que não tiveram acesso ao medicamento analisado, ela respondeu ter uma sobrinha com a condição de saúde e atualmente com 19 anos de idade, com limitações motoras que a impedem de segurar um talher. Além disso, informou conhecer crianças que não conseguem andar e têm complicações por comorbidades, sobretudo, respiratórias. Ao ser questionada sobre a relevância da divulgação de informações acerca dos critérios de uso da tecnologia, disse considerar importante a qualificação da comunicação sobre as indicações do medicamento. Quando indagada sobre o acesso à assistência multidisciplinar para o tratamento da sua filha, ela afirmou que o cuidado multiprofissional é disponibilizado pelo plano de saúde, tanto em domicílio quanto em unidades de saúde. Entretanto, enfrentou muita dificuldade junto à operadora para conseguir profissionais capacitados e tratamento adequado às necessidades de saúde da criança. Por fim, quando sondada acerca das dificuldades relativas ao diagnóstico da condição de saúde de sua filha, ela destacou o desconhecimento de profissionais médicos sobre a AME e a ausência de escuta clínica qualificada – o que, na sua perspectiva, pode retardar o diagnóstico e comprometer a saúde do paciente. Nesse contexto, a representante mencionou avanços no processo de identificação da condição de saúde e no acesso oportuno ao tratamento adequado a partir da inclusão do teste diagnóstico na triagem neonatal no SUS.

O vídeo da 143^a Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#)

16 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

Na 143^a Reunião Ordinária da Conitec, discutiu-se a ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME 5q em pacientes menores de dois anos de idade com mutações bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*. Em discussão, o Comitê discorreu sobre a ausência de estudos clínicos contemplando a população com faixa etária entre 6 e 24 meses na administração da terapia gênica, demonstrando preocupação quanto aos estudos que embasarão a decisão. Foi abordada a heterogeneidade da

população avaliada nos estudos inseridos no relatório quanto a aspectos genéticos (número de cópias de *SMN2*), clínicos (tipo de AME) e uso de outras terapias modificadoras da doença. O Comitê ainda enfatizou que o medicamento se encontra atualmente incorporado para pacientes com AME tipo I diagnosticados até os seis meses de idade, e que essa incorporação está condicionada a um ACR, que gerará novas evidências para se reavaliar a tecnologia. Foram abordados alguns estudos citados no documento do STF, e destacada a importância de haver menção a esses estudos no relatório. Sobre a avaliação econômica, foi demonstrada preocupação quanto ao horizonte temporal empregado na análise econômica, frente ao tempo de acompanhamento dos estudos, o que agrupa incerteza aos resultados. Foram levantados questionamentos quanto ao *market-share* adotado, com o cenário mais agressivo iniciando em 20%. Foram abordadas ainda fragilidades e incertezas da avaliação econômica em virtude da heterogeneidade dos pacientes nos estudos, incluindo uso de outras terapias. Por fim, o comitê solicitou que conste no relatório informações mais detalhadas sobre os estudos mencionados no documento do STF.

17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 143ª Reunião Ordinária do Conitec, realizada no dia 08 de agosto de 2025, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública (CP) com recomendação preliminar desfavorável à ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME 5q em pacientes menores de dois anos de idade com mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*.

Para fundamentar a recomendação, foram consideradas questões relacionadas aos elevados valores de custo-efetividade e impacto orçamentário resultantes da ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque. Foram demonstradas preocupações quanto à alocação apropriada dos recursos, frente à necessidade de cuidado integral a esses pacientes e à importância de oportunizar o diagnóstico precoce. Foi mencionado ainda que não se trata de uma população desassistida, uma vez que há opções terapêuticas incorporadas ao SUS para os referidos pacientes.

18 REFERÊNCIAS

1. Lapp HS, Freigang M, Hagenacker T, Weiler M, Wurster CD, Günther R. Biomarkers in 5q-associated spinal muscular atrophy—a narrative review. *J Neurol.* setembro de 2023;270(9):4157–78.
2. 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 J Rare Dis.* dezembro de 2017;12(1):124.
3. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* maio de 2012;11(5):443–52.
4. Wadman RI, Van Der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, Van Den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. Cochrane Neuromuscular Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 6 de janeiro de 2020 [citado 12 de junho de 2025]; Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006282.pub5>
5. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve.* fevereiro de 2015;51(2):157–67.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinal 5q tipos 1 e 2 [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/20230522_portariaconjuntano6atrofiamuscularespinhal5qtipos1e2.pdf
7. Bueno KC, Gouvea SP, Genari AB, Funayama CA, Zanette DL, Silva, Jr. WA, et al. Detection of Spinal Muscular Atrophy Carriers in a Sample of the Brazilian Population. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):105–8.
8. Oliveira Netto AB, Brusius-Facchin AC, Lemos JF, Pasetto FB, Brasil CS, Trapp FB, et al. Neonatal screening for spinal muscular atrophy: A pilot study in Brazil. *Genet Mol Biol.* 2023;46(3 suppl 1):e20230126.
9. Mendonça RH, Godoi JSAD, Zanoteli E. A self-reported Brazilian registry of 5q-spinal muscular atrophy: data on natural history, genetic characteristics, and multidisciplinary care. *Arq Neuropsiquiatr.* dezembro de 2024;82(12):001–9.
10. De Albuquerque ALA, Chadanowicz JK, Bevilacqua IP, Staub ALP, Winckler PB, Da Silva PZ, et al. Clinicogenetic characterization and response to disease-modifying therapies in spinal muscular atrophy: real-world experience from a reference center in Southern Brazil. *J Pediatr (Rio J).* janeiro de 2025;101(1):38–45.
11. 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. *Ann Clin Transl Neurol.* março de 2022;9(3):339–50.
12. Singh NN, Howell MD, Androphy EJ, Singh RN. How the discovery of ISS-N1 led to the first medical therapy for spinal muscular atrophy. *Gene Ther.* setembro de 2017;24(9):520–6.
13. European Medicine Agency. Evrysdi [Internet]. 2023 [citado 8 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi#authorisation-details>
14. Fernandes BD, Krug BC, Rodrigues FD, Cirilo HNC, Borges SS, Schwartz IVD, et al. Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with spinal muscular atrophy type 1: A systematic review with meta-analysis. Brogna C, organizador. *PLOS ONE.* 7 de maio de 2024;19(5):e0302860.
15. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2 de novembro de 2017;377(18):1713–22.
16. Schroth M, Deans J, Arya K, Castro D, De Vivo DC, Gibbons MA, et al. Spinal Muscular Atrophy Update in Best Practices: Recommendations for Diagnosis Considerations. *Neurol Clin Pract.* agosto de 2024;14(4):e200310.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 172, DE 6 DE DEZEMBRO DE 2022. Torna pública a decisão de 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 Espinal (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. 2022.

18. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 793. Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME). 2022.

19. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis.* 3 de setembro de 2019;6(3):307–17.

20. Zolgensma®(onasemnogeno abeparvoveque). Novartis Biociências S.A. 2025.

21. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Acordo vai viabilizar oferta do Zolgensma para pacientes com AME no SUS [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2025/marco/acordo-vai-viabilizar-oferta-do-zolgensma-para-pacientes-com-ame-no-sus>

22. 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. *Lancet Neurol.* abril de 2021;20(4):284–93.

23. 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. *Lancet Neurol.* outubro de 2021;20(10):832–41.

24. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* julho de 2022;28(7):1381–9.

25. 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. *Nat Med.* julho de 2022;28(7):1390–7.

26. 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. *Curr Med Res Opin.* 3 de outubro de 2021;37(10):1719–30.

27. Ribeiro 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. *J Comp Eff Res.* abril de 2022;11(5):347–70.

28. Alves BKAMDF, Araujo APDC, Santos FND, Ribeiro MG. Type-1 spinal muscular atrophy cohort before and after disease-modifying therapies. *Arq Neuropsiquiatr.* novembro de 2024;82(11):001–8.

29. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Lucerón-Lucas-Torres M, Martínez-García I, Rodríguez-Gutiérrez E, Martínez-Vizcaíno V. Onasemnogene Abeparvovec in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum Gene Ther.* 1º de fevereiro de 2023;34(3–4):129–38.

30. Yang D, Ruan Y, Chen Y. Safety and efficacy of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in the treatment of spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health.* março de 2023;59(3):431–8.

31. McGrattan KE, Shell RD, Hurst-Davis R, Young SD, O'Brien E, Lavrov A, et al. Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Achieve and Maintain Bulbar Function Following Onasemnogene Abeparvovec Treatment. *J Neuromuscul Dis.* 4 de julho de 2023;10(4):531–40.

32. Shell RD, McGrattan KE, Hurst-Davis R, Young SD, Baranello G, Lavrov A, et al. Onasemnogene abeparvovec preserves bulbar function in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy: a post-hoc analysis of the SPR1NT trial. *Neuromuscul Disord.* agosto de 2023;33(8):670–6.

33. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McCollly 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 Neurol.* 1º de julho de 2021;78(7):834.

34. Weiβ C, Becker LL, Friese J, Blaschek A, Hahn A, Illsinger S, et al. Efficacy and safety of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy in the D-A-CH-region: a population-based observational study. *Lancet Reg Health - Eur.* dezembro de 2024;47:101092.

35. Mendonça RH, Ortega AB, Matsui Jr C, Van Der Linden V, Kerstenetzky M, Grossklauss LF, et al. Gene replacement therapy for spinal muscular atrophy: safety and preliminary efficacy in a Brazilian cohort. *Gene Ther.* julho de 2024;31(7–8):391–9.

36. Matesanz SE, Battista V, Flickinger J, Jones JN, Kichula EA. Clinical Experience With Gene Therapy in Older Patients With Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr Neurol.* maio de 2021;118:1–5.

37. Desguerre I, Barrois R, Audic F, Barnerias C, Chabrol B, Davion JB, et al. Real-world multidisciplinary outcomes of onasemnogene abeparvovec monotherapy in patients with spinal muscular atrophy type 1: experience of the French cohort in the first three years of treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 13 de setembro de 2024;19(1):344.

38. Goedeker NL, Rogers A, Fisher M, Arya K, Brandsema JF, Farah H, et al. Outcomes of early-treated infants with spinal muscular atrophy: A multicenter, retrospective cohort study. *Muscle Nerve.* dezembro de 2024;70(6):1247–56.

39. Gowda V, Atherton M, Murugan A, Servais L, Sheehan J, Standing E, et al. Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy type 1: real-world evidence from 6 infusion centres in the United Kingdom. *Lancet Reg Health - Eur.* fevereiro de 2024;37:100817.

40. Tokatly Latzer I, Sagi L, Lavi R, Aharoni S, Bistritzer J, Noyman I, et al. Real-Life Outcome After Gene Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy: A Multicenter Experience. *Pediatr Neurol.* julho de 2023;144:60–8.

41. 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.* 1º de setembro de 2020;146(3):e20200729.

42. Waldrop MA, Chagat S, Storey M, Meyer A, Iammarino M, Reash N, et al. Continued safety and long-term effectiveness of onasemnogene abeparvovec in Ohio. *Neuromuscul Disord.* janeiro de 2024;34:41–8.

43. Servais L, Day JW, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, et al. Real-World Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Treated with Onasemnogene Abeparvovec Monotherapy: Findings from the RESTORE Registry. *J Neuromuscul Dis.* 5 de março de 2024;11(2):425–42.

44. Ali HG, Ibrahim K, Elsaied MF, Mohamed RB, Abeidah MIA, Al Rawwas AO, et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy: the Qatari experience. *Gene Ther.* novembro de 2021;28(10–11):676–80.

45. AlNaimi A, Hamad SG, Mohamed RBA, Ben-Omran T, Ibrahim K, Osman MFE, et al. A breakthrough effect of gene replacement therapy on respiratory outcomes in children with spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol.* abril de 2023;58(4):1004–11.

46. Barrois R, Griffon L, Barnerias C, Gitiaux C, Desguerre I, Fauroux B, et al. Polysomnography findings and respiratory muscle function in infants with early onset spinal muscular atrophy after gene replacement as monotherapy: A prospective study. *Sleep Med.* julho de 2024;119:335–41.

47. Lavie M, Rochman M, Armoni Domany K, Golan Tripto I, Be'er M, Besor O, et al. Respiratory outcomes of onasemnogene abeparvovec treatment for spinal muscular atrophy: national real-world cohort study. *Eur J Pediatr.* 3 de dezembro de 2024;184(1):58.

48. Stettner GM, Hasselmann O, Tscherter A, Galiart E, Jacquier D, Klein A. Treatment of spinal muscular atrophy with Onasemnogene Abeparvovec in Switzerland: a prospective observational case series study. *BMC Neurol.* 28 de fevereiro de 2023;23(1):88.

49. WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP, De Onis M. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr.* abril de 2006;95(S450):86–95.

50. Blair HA. Onasemnogene Abeparvovec: A Review in Spinal Muscular Atrophy. *CNS Drugs.* setembro de 2022;36(9):995–1005.

51. McMillan HJ, Baranello G, Farrar MA, Zaidman CM, Moreno T, De Waele L, et al. Safety and Efficacy of IV Onasemnogene Abeparvovec for Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy: The Phase 3b SMART Study. *Neurology*. 28 de janeiro de 2025;104(2):e210268.

52. Brasil. Ministério da Saúde S de A à S. *Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica*. 2a edição. Brasília; 2014.

53. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, De Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMC Med*. dezembro de 2022;20(1):23.

54. Etges AP, Zanotto B, Saccilotto I, Ferrari R, Staub AL, Saute J, et al. Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 20 de agosto de 2021;13(2):145–59.

55. Banco de Preços em Saúde-BPS [Internet]. Disponível em: <https://bps.saude.gov.br>

56. Ministério da Saúde. SIGTAP-Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME no SUS. [Internet]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

57. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2 de novembro de 2017;377(18):1723–32.

58. Masson R, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Rose K, Servais L, Xiong H, Zanoteli E, et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol*. dezembro de 2022;21(12):1110–9.

59. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. dezembro de 2021;19(1):162.

60. Lloyd AJ, Thompson R, Gallop K, Teynor M. Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy. *Clin Outcomes Res*. outubro de 2019;Volume 11:615–22.

61. Fernandes BD, D'Athayde Rodrigues F, Cardoso Cirilo HN, Borges SS, Krug BC, Probst LF, et al. Cost-Effectiveness of Onasemnogene Abeparvovec Compared With Nusinersen and Risdiplam in Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 in Brazil. *Value Health Reg Issues*. março de 2024;40:108–17.

62. Ministério da Saúde S de C Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/centrais-de-conteudo/biblioteca-virtual/limiares>

63. IBGE. Projeções da População [Internet]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>

64. De Amicis R, Baranello G, Foppiani A, Leone A, Battezzati A, Bedogni G, et al. Growth patterns in children with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. dezembro de 2021;16(1):375.

65. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [citado 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>

66. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>

67. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. [citado 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>

68. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [citado 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

69. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. [citado 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

70. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

71. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Drug Reimbursement Review. Pharmacoeconomic Report ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC (ZOLGENSMA) (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). Indication: For the treatment of pediatric patients with 5q spinal muscular atrophy (SMA) with bi-allelic mutations in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene and: 3 or fewer copies of SMN2 gene; or infantile-onset SMA. [Internet]. Ottawa; 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584026/?utm_source=chatgpt.com

72. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. DRUG REIMBURSEMENT RECOMMENDATION onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) — CDEC Meeting — November 18, 2020; CDEC Reconsideration Meeting — March 17, 2021; Notice of Final CDEC Recommendation — March 24, 2021. 2021.

73. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Final evaluation document Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/documents/final-evaluation-determination-document>

74. Haute Autorité de Santé. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). Opinions on drugs [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224937/en/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec

75. Institute for Clinical and Economic Review. Draft Evidence Report – Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value [Internet]. 2018. Disponível em: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SMA_Draft_Evidence_Report_122018-1.pdf

76. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 11 de março de 2021;384(10):915–23.

77. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med.* 29 de julho de 2021;385(5):427–35.

78. Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam—Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve.* janeiro de 2018;57(1):142–6.

79. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* março de 2010;20(3):155–61.

80. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(4):322–6.

81. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith Functional Motor Scale for Children with Spinal Muscular Atrophy: a Scale to Test Ability and Monitor Progress in Children with Limited Ambulation. *Eur J Paediatr Neurol.* julho de 2003;7(4):155–9.

82. O’Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord.* outubro de 2007;17(9–10):693–7.

83. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. Third Edition. PsycTESTS Dataset;

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

Critérios de inclusão

População

Pacientes menores de dois anos de idade, com AME 5q, com mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (*SMN1*) e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (*SMN1*) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (*SMN2*).

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o onasemnogeno abeparvoveque, comercializado na forma de frascos contendo 5,5 mL ou 8,3 mL de suspensão para infusão intravenosa na concentração de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL (corresponde a quantidade de genomas virais por mL).

Comparadores

Comparação direta ou indireta com nusinersena, risdiplam, tratamento de suporte ou placebo.

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas, foram priorizados os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, deglutição, qualidade de vida, eventos adversos graves, eventos adversos graves relacionados ao tratamento, eventos adversos de interesse especial e reutilização de outras terapias modificadoras da doença. A definição de cada um deles é apresentada a seguir.

Desfechos primários:

Sobrevida global (SG): número de indivíduos vivos ao final do tempo de seguimento do estudo, considerando-se a morte por qualquer causa, seja a própria doença e suas complicações ou outra causa qualquer.

Sobrevida livre de eventos (SLE): número de indivíduos vivos e livres de ventilação permanente — caracterizada por traqueostomia ou uso de ventilação não invasiva por ≥ 16 horas diárias, durante ≥ 14 dias consecutivos, na ausência de doença aguda reversível ou necessidade de ventilação no período perioperatório — ao final do tempo de seguimento do estudo.

Função motora: corresponde a avaliação da (1) força e função motora ampla, por meio da pontuação nas escalas *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND), *Hammersmith Infant Neurological Examination* – Seção 2 (HINE-2) e *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSE), as duas primeiras para crianças com idade inferior a 2 anos; (2) aquisição de marcos motores, conforme os critérios do *WHO*

Multicentre Growth Reference Study Group (WHO MGRS), Bayley III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3rd Edition) e HINE-2.

Função respiratória: número de indivíduos com necessidade de suporte ventilatório, excluindo-se o suporte ventilatório devido a doenças agudas reversíveis e à ventilação perioperatória.

Deglutição: número de indivíduos com capacidade de engolir líquidos finos e de se alimentar via oral sem necessidade de suporte nutricional.

Eventos adversos graves relacionados ao tratamento: número de indivíduos com ocorrência de ao menos um evento categorizado como grave e relacionado ao tratamento.

Eventos adversos de interesse especial: número de indivíduos com ocorrência de eventos relacionados a quatro amplas categorias: hepatotoxicidade, eventos hematológicos (trombocitopenia), cardíacos e neurológicos (anormalidades sensoriais sugestivas de ganglionopatia).

Desfechos secundários:

Qualidade de vida: medida que reflete a percepção (da própria criança, quando possível, ou de seus cuidadores) sobre o impacto do tratamento em aspectos físicos, emocionais, sociais.

Eventos adversos graves: número de indivíduos com ocorrência de ao menos um evento categorizado como grave e não relacionado ao tratamento.

Reutilização de outras terapias modificadoras da doença: número de indivíduos que usaram outras terapias modificadoras da doença após administração de onasemnogeno abeparvoveque.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos fase 2 e 3, estudos de seguimento, estudos observacionais, incluindo séries de casos acima de 5 pacientes.

Critérios de exclusão

- Pacientes em dependência de ventilação invasiva permanente (necessidade de ventilação mecânica invasiva acima de 16 horas por dia);
- Publicações que não atendam aos critérios de inclusão, registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, publicações de apresentações em congressos e eventos científicos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais estudos, foi realizada uma busca no mês de abril de 2025 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, Embase, LILACS via BVS e Cochrane Library. Não houve restrição quanto à data de publicação e ao idioma dos registros.

Os descritores foram combinados com os operadores booleanos *AND* ou *OR*, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. No quadro a seguir, são detalhadas as estratégias de busca.

Quadro A1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas no mês de abril/2025.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Registros
MEDLINE/PubMed	((("Spinal Muscular Atrophies of Childhood"[Mesh]) OR (Spinal Muscular Atrophies of Childhood[Text Word])) OR (Juvenile Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) OR (Kugelberg-Welander Disease[Text Word])) OR (Kugelberg Welander Disease[Text Word])) OR (Kugelberg-Welander Syndrome[Text Word])) OR (Kugelberg Welander Syndrome[Text Word])) OR (Muscular Atrophy, Juvenile[Text Word])) OR (Juvenile Muscular Atrophy[Text Word])) OR (Muscular Atrophy, Spinal, Type III[Text Word])) OR (Spinal Muscular Atrophy Type III[Text Word])) OR (Spinal Muscular Atrophy, Juvenile[Text Word])) OR (Spinal Muscular Atrophy, Type 3[Text Word])) OR (Spinal Muscular Atrophy, Type III[Text Word])) OR (Type III Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) OR (Muscular Atrophy, Spinal, Type II[Text Word])) OR (Spinal Muscular Atrophy Type 2[Text Word])) OR (Spinal Muscular Atrophy Type II[Text Word])) OR (Spinal Muscular Atrophy, Type II[Text Word])) OR (Type II Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) OR (Muscular Atrophy, Spinal, Infantile Chronic Form[Text Word])) OR (Muscular Atrophy, Spinal, Infantile Intermediate Type[Text Word])) OR (Spinal Muscular Atrophy Type I[Text Word])) OR (Infantile Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) OR (Muscular Atrophy, Infantile[Text Word])) OR (Infantile Muscular Atrophy[Text Word])) OR (Muscular Atrophy, Spinal, Infantile[Text Word])) OR (Muscular Atrophy, Spinal, Type I[Text Word])) OR (SMA, Infantile Acute Form[Text Word])) OR (Spinal Muscular Atrophy 1[Text Word])) OR (Spinal Muscular Atrophy, Infantile[Text Word])) OR (Spinal Muscular Atrophy, Type I[Text Word])) OR (Type I Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) OR (Werdnig Hoffman Disease[Text Word])) OR (Werdnig-Hoffmann Disease[Text Word])) OR (Werdnig Hoffman Disease[Text Word])) OR (Spinal Muscular Atrophy, Mild Childhood[Text Word] AND Adolescent Form[Text Word])) AND (((("Zolgensma" [Supplementary Concept]) OR (Zolgensma[Text Word])) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi[Text Word])) OR (onasemnogene abeparvovec[Text Word])))	104
Embase	('hereditary spinal muscular atrophy'/exp OR 'atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica' OR 'congenital spinal muscular atrophy' OR 'familial spinal muscular atrophy' OR 'hereditary proximal spinal muscular atrophy' OR 'hereditary spinal muscle atrophy' OR 'hereditary spinal muscular atrophy' OR 'myelopathic muscular atrophy' OR 'neurogenic scapuloperoneal syndrome' OR 'pseudomyopathic spine muscle atrophy' OR 'scapuloperoneal muscular atrophy' OR 'scapuloperoneal syndrome' OR 'spinal muscular atrophies of childhood' OR 'spinal muscular atrophy, hereditary') AND ('onasemnogene abeparvovec'/exp OR 'avxs 101' OR 'avxs101' OR 'charisma (drug)' OR 'oav 101' OR 'oav101' OR 'onasemnogene abeparvovec' OR 'onasemnogene abeparvovec xioi' OR 'onasemnogene abeparvovec-xioi' OR 'scaav9.cb.smn' OR 'zolgensma') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))	256
LILACS/BVS	((mh:(Atrofias Musculares Espinais da Infância)) OR (mh:(Atrofias Musculares Espinais de la Infancia)) OR (mh:(Spinal Muscular Atrophies of Childhood)) OR (Atrofias Musculares Espinhais da Infância) OR (Atrofia Muscular Espinal Tipo II) OR (Atrofia Muscular Espinal Juvenil) OR (Atrofia Espinal Muscular Juvenil) OR (Doença de Kugelberg-Welander) OR (Atrofia Espinal Muscular Juvenil) OR (Atrofia Muscular Espinal Juvenil) OR (Atrofia Muscular Espinal Intermediária) OR (Atrofia Muscular Espinal Crônica Infantil) OR (Forma Crônica da Atrofia Muscular Espinal Infantil) OR (Atrofia Muscular Espinal da Infância do Tipo I) OR (Atrofia Muscular Espinal Tipo I) OR (Atrofia Muscular Infantil) OR (Doença de Werdnig-Hoffmann) OR	4

	(Atrofia Muscular Espinal Infantil) OR (Atrofia Muscular Espinal Infantil) OR (Atrofia Muscular Juvenil Espinal) OR (Atrofia Muscular Espinal Juvenil) OR (Enfermedad de Kugelberg-Welander) OR (Atrofia Muscular Espinal Crónica Infantil) OR (Atrofia Muscular Espinal Intermedia) OR (Atrofia Muscular Espinal Infantil) OR (Enfermedad de Werdnig-Hoffmann) OR (Atrofia Muscular Espinal Tipo I) OR (Muscular Atrophy, Spinal, Type II) OR (Spinal Muscular Atrophy Type 2) OR (Type II Spinal Muscular Atrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy Type II) OR (Spinal Muscular Atrophy, Type II) OR (Juvenile Spinal Muscular Atrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy Type III) OR (Spinal Muscular Atrophy, Type III) OR (Type III Spinal Muscular Atrophy) OR (Muscular Atrophy, Juvenile) OR (Juvenile Muscular Atrophy) OR (Kugelberg-Welander Disease) OR (Kugelberg Welander Disease) OR (Spinal Muscular Atrophy, Type 3) OR (Kugelberg-Welander Syndrome) OR (Kugelberg Welander Syndrome) OR (Spinal Muscular Atrophy, Mild Childhood and Adolescent Form) OR (Spinal Muscular Atrophy, Juvenile) OR (Muscular Atrophy, Spinal, Type III) OR (Muscular Atrophy, Spinal, Infantile Chronic Form) OR (Muscular Atrophy, Spinal, Intermediate Type) OR (Spinal Muscular Atrophy Type I) OR (Infantile Spinal Muscular Atrophy) OR (Muscular Atrophy, Infantile) OR (Infantile Muscular Atrophy) OR (Muscular Atrophy, Spinal, Infantile) OR (Muscular Atrophy, Spinal, Type I) OR (SMA, Infantile Acute Form) OR (Spinal Muscular Atrophy 1) OR (Spinal Muscular Atrophy, Infantile) OR (Spinal Muscular Atrophy, Type I) OR (Type I Spinal Muscular Atrophy) OR (Werdnig Hoffmann Disease) OR (Werdnig-Hoffmann Disease) OR (Werdnig Hoffmann Disease)) AND ((Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi) OR (onasemnogene abeparvovec))	
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Spinal Muscular Atrophies of Childhood] explode all trees – 46 #2 Zolgensma – 7 #3 onasemnogene abeparvovec-xioi – 1 #4 onasemnogene abeparvovec – 12 #5 #2 OR #3 OR #4 – 12 #6 #1 AND #5 - 0	0
TOTAL		364

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por dois avaliadores independentes, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo, seguida pela etapa de leitura do texto completo. Empregou-se o aplicativo *web Rayyan* para realizar a exclusão das referências duplicadas e todo o processo de triagem dos estudos em avaliação. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

Um total de 29 estudos foram selecionados. Desses, sete estudos foram incluídos na síntese de evidências, sendo quatro publicações referentes a três ensaios clínicos (EC) não randomizados de fase 3, dois estudos de comparação indireta, e um estudo observacional. Os demais foram incluídos como evidência adicional, sendo três revisões sistemáticas com metanálise (RS-MA), dois estudos *post-hoc*, um estudo de seguimento de EC e 16 estudos observacionais, prospectivos e retrospectivos.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por um único avaliador em planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Foram extraídas as seguintes informações:

i) Características dos estudos e intervenção: acrônimo de identificação; desenho de estudo; alternativas comparadas e suas respectivas posologias; tempo de acompanhamento dos participantes.

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, número de cópias do gene *SMN2*, estágio da doença no momento da administração do medicamento (sintomático ou pré-sintomático), idade no momento da administração de onasemnogeno abeparvoveque, uso de outras terapias modificadoras da doença previamente ao onasemnogeno abeparvoveque.

iii) Desfechos e resultados: Para desfechos contínuos, foram extraídos a média, desvios-padrão (DP), diferenças de média e número de participantes avaliados. Para desfechos dicotômicos, foram coletadas as frequências absolutas e relativas dos eventos e as medidas reportadas de *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), *odds ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC), conforme descritos nos estudos originais. Para alguns desfechos foram coletados os dados de baseline e ao final do seguimento, expressando a diferença média entre as duas medidas.

Análise do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos e dos estudos observacionais com comparador foi conduzida empregando-se a *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions* (ROBINS-I), e os resultados foram graduados como baixo, moderado, sério e crítico. Para as revisões sistemáticas empregou-se a ferramenta *Risk Of Bias In Systematic Reviews* (ROBIS), que categoriza os estudos com risco de viés alto, baixo e incerto. Os demais estudos observacionais sem grupo-comparador foram avaliados pelo checklist do Joanna Briggs Institute (JBI) para Série de Casos (*JBI for Case Series*).

As análises de risco de viés estão detalhadas no **Apêndice 6**, com os julgamentos e os respectivos motivos explicitados.

Síntese e análise de dados

Foram elaboradas tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos. Os resultados de interesse foram apresentados em tabelas e por meio de descrição narrativa dos principais achados, empregando estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e DP ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]), pontuações em ferramentas específicas, diferenças entre medidas no *baseline* e ao final do seguimento. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos. Para alguns desfechos foram apresentadas comparações entre a intervenção e o comparador, conforme dados disponíveis nos estudos incluídos.

Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Em conjunto, há quatro quadros que demonstram a certeza de evidência para os diferentes estudos incluídos e desfechos avaliados.

No Quadro A2, seis desfechos foram avaliados nos quatro ensaios de braço único (STR1VE-US, STR1VE-EU e duas coortes SPR1NT)²²⁻²⁵. Cinco deles apresentaram certeza muito baixa (sobrevida livre de eventos, função motora, eventos adversos graves, eventos adversos graves relacionados ao tratamento e eventos adversos de interesse especial) e apenas um desfecho (função respiratória) alcançou certeza baixa. A principal razão para a redução da qualidade da evidência foi o risco de viés crítico, principalmente nos domínios de confusão residual e classificação da intervenção, uma vez que não dispõem de um comparador nem de estratégias robustas de ajuste para diferenças prognósticas entre os participantes tratados e a coorte histórica. Outro motivo de redução da qualidade da evidência foi a inconsistência, devido heterogeneidade entre estudos incluídos para este desfecho.

O Quadro A3 resume um estudo observacional único (Alves et al. 2024)²⁸ que comparou onasemnogeno a nusinersena em dez crianças (cinco por grupo). Foram cinco desfechos: sobrevida global, função motora, necessidade de suporte ventilatório, deglutição e eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Todos os desfechos apresentaram certeza muito baixa. O corpo de evidência foi duplamente rebaixado por risco de viés crítico (ROBINS-I) que exigiu rebaixamento duplo, somado ao ponto de partida observacional do corpo de evidências.

O Quadro A4 sintetiza uma revisão sistemática de Bischof et al. (2021)²⁶, que reuniu três ensaios clínicos não randomizados comparando onasemnogeno a nusinersena. Para sobrevida global, sobrevida livre de eventos e melhora motora aos 18 e 24 meses, apenas a sobrevida livre de eventos alcançou certeza moderada; os demais resultados permaneceram em muito baixa. O principal motivo de rebaixamento foi o alto risco de viés nos estudos incluídos (*downgrade* de um a dois níveis), acrescido de imprecisão, pois os intervalos de confiança eram largos e frequentemente cruzavam o efeito nulo.

Já o Quadro A5, proveniente da revisão sistemática de Ribeiro et al. (2022)²⁷, examinou dois ensaios que compararam onasemnogeno ao risdiplam. Tanto para sobrevida livre de eventos e melhora motora quanto para eventos adversos graves, a certeza foi julgada muito baixa. As mesmas razões explicam o rebaixamento: risco de viés elevado nos ensaios e imprecisão marcada pelos amplos intervalos de confiança que inviabilizam conclusões com precisão.

Embora os dados sugiram benefícios clínicos de onasemnogeno abeparvoveque, a robustez da evidência permanece limitada, sobretudo pela ausência de comparadores adequados nos ensaios originais, pelos tamanhos amostrais reduzidos e pela variabilidade metodológica. Consequentemente, a maioria dos desfechos críticos se apoia em evidência de muito baixa certeza, exigindo cautela na interpretação.

Quadro A2. Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança dos ensaios clínicos (STR1VE US, STR1VE EU, SPR1NT (2 cópias de *SMN2*) e SPR1NT (3 cópias de *SMN2*)) com onasemnogeno abeparvoveque versus coorte de história natural da doença, em pacientes com até 6 meses de idade na administração da terapia genética.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da qualidade da evidência				Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância	
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão					
Sobrevida livre de eventos (seguimento: até 14 meses; avaliado com: proporção de morte ou ventilação permanente)										
4	estudos clínicos	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	80/84	AME tipo I (STR1VE US): 91% (IC95%: 79 a 100; n = 20) e AME tipo I (STR1VE EU): 97% (IC95%: 91 a 100; n = 31) aos 14 meses de idade; Pré-sintomático com duas cópias de <i>SMN2</i> : 100% (IC95%: 80,7 a 100, n = 14) e com três cópias de <i>SMN2</i> : 100% (IC95%: 81,9 a 100, n = 15), aos 14 meses de idade. Coorte de história natural: 26% (8-44, p<0,0001)	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	CRÍTICO
Função motora (seguimento: até 18 meses de idade; avaliado com: Escala CHOP INTEND ≥ 40)										
3	estudos clínicos	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	59/69	AME tipo I (STR1VE US): 21/22 (95%) e AME tipo I (STR1VE EU): 24/33 (73%) aos 18 meses de idade; Pré-sintomático com duas cópias de <i>SMN2</i> : 14/14 (100%) aos 18 meses de idade. Coorte de história natural: 1/23 (4%)	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	IMPORTANTE
Função motora (seguimento: até 18 meses de idade; avaliado com: Bayley-III)										
2	estudos clínicos	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	59/69	<u>Sentar sem apoio por ≥30 segundos:</u> AME tipo I (STR1VE US): 13/22 (59%, IC97.5% 36–100) Pré-sintomático com duas cópias de <i>SMN2</i> : 14/14 (100%, IC97.5% 77–100) Coorte de história natural: 0/23 <u>Ficar em pé sozinho por ≥3 segundos:</u> AME tipo I (STR1VE US): 1/22 (5%) Pré-sintomático com duas cópias de <i>SMN2</i> : 11/14 (79%) Coorte de história natural: 0/23 <u>Dar ≥5 passos de forma independente:</u> AME tipo I (STR1VE US): 1/22 (5%) Pré-sintomático com duas cópias de <i>SMN2</i> : 9/14 (64%) Coorte de história natural: 0/23	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	IMPORTANTE

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da qualidade da evidência					Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações				
onasemnogeno abeparvoveque										
2	estudos clínicos	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	59/69	<u>Ficar em pé sózinho por ≥3 segundos:</u> AME tipo I (STR1VE EU): 1/33 (3%) Pré-sintomático com duas cópias de SMN2: 10/14 (71%) Coorte de história natural: 0/23 <u>Dar ≥5 passos de forma independente:</u> AME tipo I (STR1VE EU): 1/33 (3%) Pré-sintomático com duas cópias de SMN2: 10/14 (71%) Coorte de história natural: 0/23	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	IMPORTANTE
Função respiratória (seguimento: até 18 meses de idade; avaliado com: WHO-MGRS)										
2	estudos clínicos	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	31/55	AME tipo I (STR1VE US): 18/22 (82%, IC97,5%: 59,7 a 100) e AME tipo I (STR1VE EU): 13/33 (39%) não estavam em suporte ventilatório aos 18 meses de idade. Coorte de história natural: 0/23 ($p<0,0001$)	⊕⊕○○ Baixa ^a	CRÍTICO
Eventos adversos graves (seguimento: até 24 meses)										
4	estudos clínicos	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	37/84	Eventos adversos mais frequentes: dificuldade respiratória (18%), bronquiolite (9%), pneumonia (15%), febre (12%), infecção do trato respiratório superior (9%), gastroenterite (9%) e infecção do trato respiratório (9%)	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	CRÍTICO
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento (seguimento: até 24 meses)										

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da qualidade da evidência					Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações				
4	estudos clínicos	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	9/84	Eventos adversos mais frequentes: Elevação de aminotransferases (9%), febre (6%), elevação de alanina aminotransferase (3%), elevação de aspartato aminotransferase (3%), gastroenterite (3%), infecção por rinovírus (3%), infecção viral (3%), distúrbio alimentar (3%), hipernatremia (3%), trombocitopenia (3%), teste de coagulação anormal (3%)	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	CRÍTICO

Eventos adversos de interesse especial (seguimento: até 24 meses)

4	estudos clínicos	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	35/84	Eventos adversos mais frequentes: relacionados à hepatotoxicidade (55%); hematológicos (microangiopatia trombótica, trombocitopenia – 36%); cardiovascular (20%) e neurológicos (23%)	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	CRÍTICO
---	------------------	--------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	-------	---	-----------------------------------	---------

Legenda: IC – Intervalo de confiança; RR – Risco relativo; DM – Diferença de média; a. rebaixado dois níveis por ter risco de viés crítico classificado por Robins-; b. rebaixado um nível devido à alta heterogeneidade entre os resultados dos estudos.

Quadro A3. Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo observacional (Alves et al., 2024) com onasemnogeno abeparvoveque versus nusinersena, em pacientes com idade >6 meses até 24 meses na administração da terapia gênica.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da qualidade da evidência					Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações				
		onasemnogeno abeparvoveque	Nusinersena							

Sobrevida global (seguimento: até 29 meses; avaliado com: proporção de morte)

1	Estudo observacional	muito grave ^a	NA	não grave	não grave	nenhum	5/5	5/5	100% em ambos os grupos	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	----	-----------	-----------	--------	-----	-----	-------------------------	-----------------------------------	---------

Função motora (aquisição de marcos motores, instrumento empregado não descrito)

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da qualidade da evidência						Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	onasemnogeno abeparvoveque				
1	Estudo observacional	muito grave ^a	NA	não grave	não grave	nenhum	3/5	1/5	Onasemnogeno abeparvoveque: 3/5 (60%) conseguiram sentar-se sem apoio (média de 34 meses) e 2/5 (40%) deles caminharam com apoio (média de 23,5 meses). Nusinersena: 3/5 não atingiram nenhum marco motor, 1/5 conseguiu controlar a cabeça aos 43 meses e 1/5 (20%) conseguiu sentar-se sem apoio aos 21 meses.	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	IMPORTANTE
Necessidade de suporte ventilatório (seguimento: até 29 meses)											
1	Estudo observacional	muito grave ^a	NA	não grave	não grave	nenhum	0/5	4/5	Onasemnogeno abeparvoveque: todos com ventilação não-invasiva. Nusinersena: 1/5 com ventilação não-invasiva e 4/5 com ventilação mecânica invasiva com traqueostomia	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	CRÍTICO
Deglutição (seguimento: até 29 meses)											
1	Estudo observacional	muito grave ^a	NA	não grave	não grave	nenhum	2/5	1/5	Onasemnogeno abeparvoveque: 2/5 com alimentação oral e 3/5 com gastrostomia endoscópica percutânea Nusinersena: 1/5 alimentação oral e 4/5 com gastrostomia endoscópica percutânea	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	CRÍTICO
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento (seguimento: até 29 meses)											
1	Estudo observacional	muito grave ^a	NA	não grave	não grave	nenhum	1/5	0/5	1/5 (20%) com elevação de enzimas hepáticas, com melhora após uso de prednisolona versus 0 pacientes com EA relacionado a nusinersena	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; RR – Risco relativo; DM – Diferença de média; NA – Não se aplica (apenas um estudo incluído); a. rebaixado dois níveis por ter risco de viés crítico classificado por Robins-I; b. Base de evidência exclusivamente observacional (GRADE inicial com baixa certeza).

Quadro A4. Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia da revisão sistemática (Bischof et al., 2021) com onasemnogeno abeparvoveque *versus* nusinersena, em pacientes com até 6 meses de idade na administração da terapia gênica.

Desfechos de eficácia

Total de estudos: 3 EC	Efeito relativo (95% IC)	Certeza da evidência
Sobrevida global	HR 0.35 (0.09 para 1.32)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}
Sobrevida livre de eventos	HR 0.19 (0.07 para 0.54)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Função motora (andar sem suporte, 18 meses, Bayley-III)	RR 1.40 (0.04 para 54.50)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}
Função motora (andar sem suporte, 24 meses, Bayley-III)	RR 2.08 (0.06 para 76,33)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}

Legenda: EC – Ensaio Clínico; IC – Intervalo de Confiança; EAG - Eventos adversos graves; ECR = Ensaio Clínico Randomizado; IC = Intervalo de confiança; HR - Hazard ratio.

Explicações: a. Alto risco de viés dos EC; b. Imprecisão, pois o IC perpassa o valor nulo e/ou apresenta elevada amplitude.

Quadro A5. Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança da revisão sistemática (Ribeiro et al., 2022) com onasemnogeno abeparvoveque versus risdiplam, em pacientes com até 6 meses de idade na administração da terapia gênica.

Desfechos de eficácia		
Total de estudos: 2 EC	Efeito relativo (95% IC)	Certeza da evidência
Sobrevida livre de eventos	HR 0.94 (0.03 para 4.06)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}
Melhora motora (CHOP-INTEND)	OR 2.30 (0.23 para 54.09)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}
Desfecho de segurança		
Total de estudos: 2 EC	Efeito relativo (95% IC)	Certeza da evidência
EAG	OR 1.01 (0.22 para 5.07)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}

Legenda: EC – Ensaio Clínico; IC – Intervalo de Confiança; EAG - Eventos adversos graves; ECR = Ensaio Clínico Randomizado; IC = Intervalo de confiança; HR - Hazard ratio.

Explicações: a. Alto risco de viés dos EC; b. Imprecisão, pois o IC perpassa o valor nulo e/ou apresenta elevada amplitude.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

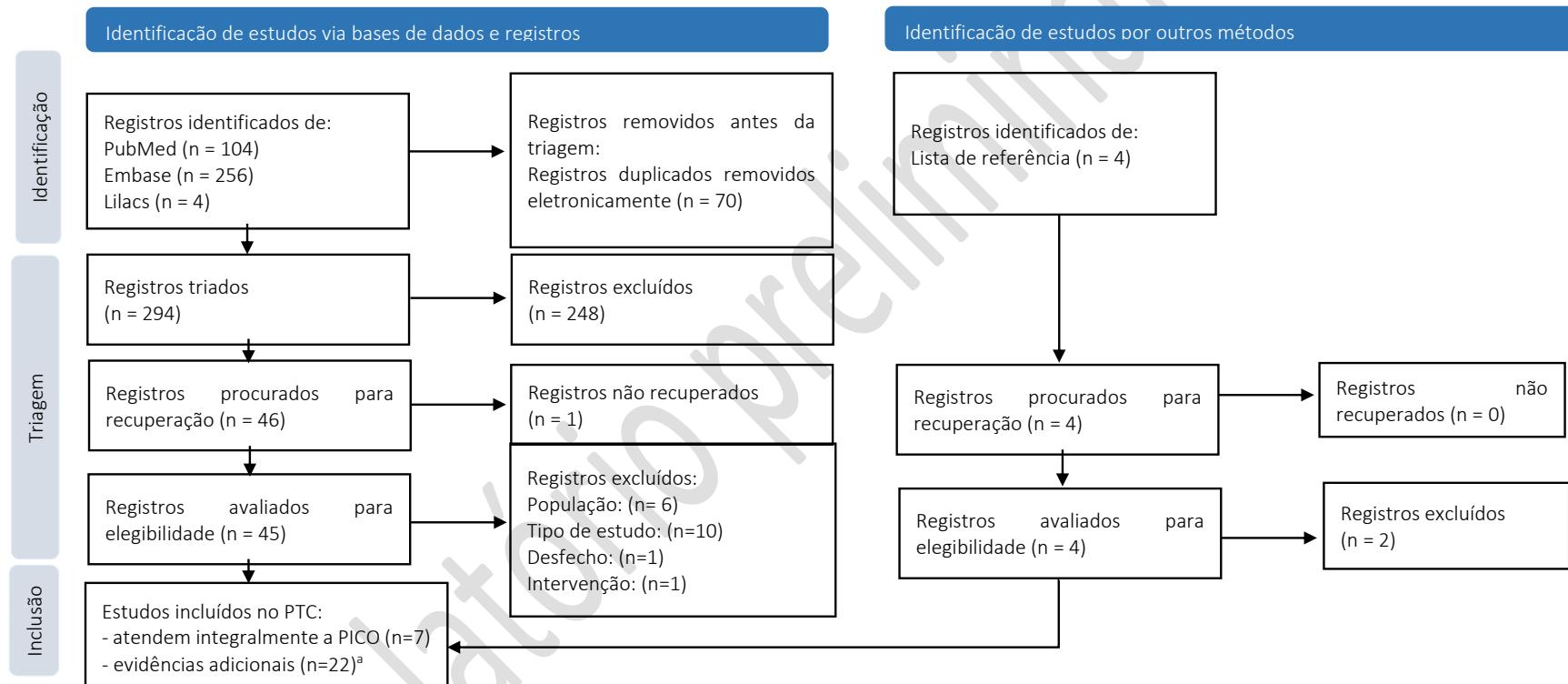


Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Nota: ^aEstudos incluídos apesar de não atenderem integralmente a PICO, por trazerem informações relevantes sobre a população de interesse, com tempos de seguimento mais longos. **Fonte:** Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

Quadro A6. Estudos excluídos na triagem por texto completo, com os respectivos motivos.

Primeiro autor e ano	Título	Motivo de exclusão
Erdos et al., 2022	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.	Revisão sistemática sem metanálise cujos estudos primários foram incluídos no relatório
Giess et al., 2024	An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies.	Revisão sistemática sem metanálise cujos estudos primários foram incluídos no relatório
Paul et al., 2022	The respiratory impact of novel therapies for spinal muscular atrophy.	Delineamento não atende a PICO
O'Brien et al., 2024	Nutrition outcomes of disease modifying therapies in spinal muscular atrophy: A systematic review.	Revisão sistemática sem metanálise cujos estudos primários foram incluídos no relatório
Toro et al., 2023	Patient and Caregiver Outcomes After Onasemnogene Abeparvovec Treatment: Findings from the Cure SMA 2021 Membership Survey.	Delineamento não atende a PICO
Bitetti et al., 2023	Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study.	População não atende a PICO
Chand et al., 2022	Safety of Onasemnogene Abeparvovec for Patients With Spinal Muscular Atrophy 8.5 kg or Heavier in a Global Managed Access Program.	População não atende a PICO
Lee et al., 2022	Short-term clinical outcomes of onasemnogene abeparvovec treatment for spinal muscular atrophy.	População não atende a PICO
Chiang et al., 2023	Sleep disordered breathing in infants identified through newborn screening with spinal muscular atrophy	Desfecho não atende a PICO
Steffens et al., 2024	Cognitive function in SMA patients with 2 or 3 SMN2 copies treated with SMN-modifying or gene addition therapy during the first year of life.	População não atende a PICO
McMillan et al., 2025	Safety and Efficacy of IV Onasemnogene Abeparvovec for Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy: The Phase 3b SMART Study.	População não atende a PICO
Al-Taie et al., 2023	Evaluation of the therapeutic efficacy and tolerability of current drug treatments on the clinical outcomes of paediatric spinal muscular atrophy type 1: A systematic review.	Revisão sistemática sem metanálise cujos estudos primários foram incluídos no relatório
Bofanova et al., 2023	Modern principles of therapy for patients with spinal muscular atrophy	Delineamento não atende a PICO
Chencheri et al., 2023	Gene transfer therapy in children with spinal muscular atrophy: A single-center experience with a cohort of 25 children.	População não atende a PICO
Al-Zaidy et al., 2019	AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort.	Delineamento não atende a PICO
Dabbous et al., 2019	Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1.	Delineamento não atende a PICO
Lowes et al., 2019	Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy	Delineamento não atende a PICO
Pera et al., 2024	Type I spinal muscular atrophy and disease modifying treatments: a nationwide study in children born since 2016	Intervenção não atende a PICO

APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos

Quadro A7. Características dos estudos incluídos.

Estudo/ Acrônimo	Delineamento		Idade na administração de OA	Alternativas/ posologia	Uso prévio de outros medicamentos modificadores da doença	Follow up	Desfechos reportados no estudo	Financiamento
	País	População						
ESTUDOS INCLUÍDOS NA SÍNTSE DE EVIDÊNCIAS								
Day et al., 2021 – STR1VE US ²²	EC de braço único, fase 3, aberto, multicêntrico	EUA	Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene <i>SMN2</i>	< 6 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=22)	-	Até 18 meses de idade	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, capacidade de deglutição, suporte nutricional, eventos adversos
Mercuri et al., 2021 – STR1VE EU ²³	EC de braço único, fase 3, aberto, multicêntrico	Itália, Reino Unido, Bélgica e França	Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene <i>SMN2</i> , incluindo pacientes que necessitavam de suporte ventilatório não invasivo por menos de 12 horas diárias ou de suporte nutricional	< 6 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=33)	-	Até 18 meses de idade ou finalização antecipada	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, capacidade de deglutição, suporte nutricional, eventos adversos
Strauss et al., 2022 – SPR1NT (2 cópias de <i>SMN2</i>) ²⁴	EC de braço único, fase 3, aberto, multicêntrico	Austrália, Bélgica, Canadá, Japão, Reino Unido, EUA	Pacientes com AME pré- sintomáticos, com duas cópias do gene <i>SMN2</i>	\leq 6 semanas	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=14)	-	Até 18 meses de idade	Sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, capacidade de deglutição, suporte nutricional, eventos adversos

					de história natural da doença (n=23)			
Strauss et al., 2022 – SPR1NT (3 cópias de SMN2) ²⁵	EC de braço único, fase 3, aberto, multicêntrico	Austrália, Bélgica, Canadá, Japão, Reino Unido, EUA	Pacientes com AME pré-sintomáticos, com três cópias do gene SMN2	≤ 6 semanas	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=15) Pacientes não tratados de coorte de história natural da doença (n=23)	-	Até 24 meses de idade	Sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos
Ribeiro et al., 2022 ²⁷	Comparação indireta pelo método de <i>Simulated Treatment Comparison</i> (STC) entre os estudos STR1VE US e FIREFISH	Países na Europa, América do Norte, América do Sul e Ásia	STR1VE US: Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene SMN2, FIREFISH: AME tipo I, sintomáticos, com duas cópias do gene SMN2, idade média 163 dias	≤ 6 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=22) Risdiplam 0,2 mg/kg/dia por via oral (n=58)	-	Até 18 meses de idade	Sobrevida livre de eventos, função motora
Bischof et al., 2021 ²⁶	Comparação indireta pelo método de <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> (MAIC) entre os estudos START, STR1VE US e SHINE	Estados Unidos, Canadá, Alemanha, Itália e Japão, entre outros	STRIVE US: Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene SMN2. SHINE: AME tipos 1, 2 e 3, com duas cópias de SMN2, com idade ≤ 210 dias	≤ 6 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=34) Nusinersena 12 mg via intratecal (n=81)	-	24 meses	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora
Alves et al., 2024 ²⁸	Observacional retrospectivo	Brasil	Pacientes com AME tipo I	Entre 7 e 24 meses	Grupo intervenção: OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, Nusinersena pré TG em	16 a 29 meses no grupo intervenção e 18	Sobrevida global, função motora, função respiratória, suporte	-

ESTUDOS INCLUÍDOS COMO EVIDÊNCIAS ADICIONAIS							
Shell et al., 2023 ³²	Análise post-hoc de EC de braço único, fase 3, aberto, multicêntrico	Austrália, Bélgica, Canadá, Japão, Reino Unido, EUA	Pacientes com AME pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene SMN2	≤ 6 semanas	OA 1,1 × 10 ¹⁴ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=29)	-	Até 18 e 24 meses de idade para pacientes com 2 e 3 cópias de SMN2, respectivamente Função respiratória, capacidade de deglutição, suporte nutricional Novartis Gene Therapies
McGrattan et al., 2023 ³¹	Análise post-hoc de dados agrupados do estudo de fase 1 START e dos estudos de fase 3 STR1VE-US e STR1VE-EU	EUA, Itália, Reino Unido, Bélgica e França	Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene SMN2	≤ 6 meses (START) ou < 6 meses (STR1VE-US e STR1VE-EU)	OA 1,1 × 10 ¹⁴ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=65)	-	Até 20 meses de idade (START) ou 18 meses de idade (STR1VE-US e STR1VE-EU) Função respiratória, capacidade de deglutição, suporte nutricional Novartis Gene Therapies
Fernandes et al., 2024 ¹⁴	Revisão sistemática e metanálise dos EC START, START LTFU, STR1VE-US e STR1VE-EU	EUA, Itália, Reino Unido, Bélgica e França	Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene SMN2	≤ 6 meses (START) ou < 6 meses (STR1VE-US e STR1VE-EU)	OA 1,1 × 10 ¹⁴ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=67)	-	12 meses Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, eventos adversos Hospital Alemão Oswaldo Cruz via PROADI SUS
Pascual-Morena et al., 2023 ²⁹	Revisão sistemática e metanálise dos EC START, STR1VE-US, STR1VE-EU e SPR1NT com 2 cópias de SMN2	EUA, Itália, Reino Unido, Bélgica, França, Austrália, Canadá, Japão	Pacientes com AME tipo I, com duas cópias do gene SMN2, pré-sintomáticos e sintomáticos	≤ 6 semanas (SPR1NT) ou ≤ 6 meses (START) ou < 6 meses (STR1VE-US, STR1VE-EU)	OA 1,1 × 10 ¹⁴ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=79)	-	3 e 6 meses Função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos Universidad de Castilla-La Mancha and the European Regional Development Fund
Yang et al., 2023 ³⁰	Revisão sistemática e metanálise dos EC START, STR1VE-US, STR1VE-EU e SPR1NT com 2 cópias de SMN2	EUA, Itália, Reino Unido,	Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas	≤ 6 meses (START) ou < 6 meses (STR1VE-US, STR1VE-EU)	OA 1,1 × 10 ¹⁴ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=67)	-	Superior a 6 meses Função motora, eventos adversos Guangxi Science and Technology Program Project and

	STR1VE US e STR1VE EU	Bélgica, França	cópias do gene <i>SMN2</i>					the Guangxi Key Subject of Medical and Health Project.
Mendell et al., 2021 – START LTFU³³	Estudo observacional de seguimento do EC de fase 1 START	EUA	Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene <i>SMN2</i> , e que receberam a dose terapêutica do medicamento no estudo de fase 1 START	< 6 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=10)	-	6,2 anos	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, eventos adversos, reutilização de outras terapias modificadoras da doença
WeiB et al., 2024³⁴	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico	Alemanha, Áustria e Suíça	Pacientes com AME 5q, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i> , pré- sintomáticos e sintomáticos	< 6 semanas, 6 semanas a 8 meses, 8 meses a 24 meses de idade ^a	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única ^b	Nusinersena e/ou risdiplam ^c	Média de 13,8 meses (intervalo de 0–43 meses)	Função motora, eventos adversos
Mendonça et al., 2024³⁵	Observacional retrospectivo multicêntrico	Brasil	Pacientes com diagnóstico de AME tipo I, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	Entre 7 e 24 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=33)	Nusinersena pré TG em 90,9% dos pacientes	Máximo 12 meses	Sobrevida global, Função motora, função respiratória, suporte nutricional, reutilização de outras terapias modificadoras da doença
Ali et al., 2021⁴⁴	Série de casos	Quatar	Pacientes com diagnóstico de AME tipo I ou II, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	\leq 6 meses (n=1); 7 a 24 meses (n=8)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=9)	Nusinersena pré TG em 78% dos pacientes	10 meses	Função motora, eventos adversos

AlNaimi et al., 2023 ⁴⁵	Observacional retrospectivo	Qatar	Pacientes com AME sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (n=2); 7 a 24 meses (n=9)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=11)	Nusinersena pré TG em 81,8% dos pacientes	Mediana de 23 meses	Função motora, função respiratória, suporte nutricional, deglutição	-
Barrois et al., 2024 ⁴⁶	Observacional prospectivo	França	Pacientes com AME tipo I e II, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	< 24 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=15)	-	24 meses	Função motora	-
D'Silva et al., 2022 ¹¹	Observacional retrospectivo	Austrália	Pacientes com AME, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (n=5); 7 a 24 meses (n=16)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=21)	Nusinersena pré TG em 90,4% dos pacientes	Mediana de 15 meses	Função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos, reutilização de outras terapias modificadoras da doença	-
Lavie et al., 2024 ⁴⁷	Observacional retrospectivo multicêntrico	Israel	Pacientes com AME, sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	<24 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=25)	Nusinersena pré TG em 32% e Risdiplam em 4% dos pacientes	1 ano	Sobrevida global, função respiratória, suporte nutricional	Tel Aviv University
Matesanz et al., 2021 ³⁶	Observacional retrospectivo	EUA	Pacientes com AME, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	Entre 7 e 24 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=7)	Nusinersena pré TG em 71,4% dos pacientes	Variado, com máximo de 12 meses	Função motora, eventos adversos	-
Stettner et al., 2023 ⁴⁸	Observacional prospectivo multicêntrico	Suíça	Pacientes com AME, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 180 dias (n=6); > 180 dias a < 24 meses (n=3)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=9)	Nusinersena pré TG em 22,2% dos pacientes	Média de 383 dias	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos	-

Waldrop et al., 2020⁴¹	Observacional retrospectivo	EUA	Pacientes com AME, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (n=7); 7 a 24 meses (n=12)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=19)	Nusinersena pré TG em 52,6% dos pacientes	Variado	Função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos	-
Waldrop et al., 2024⁴²	Observacional retrospectivo	EUA	Pacientes com AME, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (n=28); 7 a 24 meses (n=16)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=44)	Nusinersena pré TG em 22,7% e Risdiplam em 4,5% dos pacientes	Variado	Função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos, reutilização de outras terapias modificadoras da doença	PEDSnet Scholars Training Program
Desguerre et al., 2024³⁷	Observacional prospectivo	França	Pacientes com AME tipo I, sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (n=10); > 6 a < 24 meses (n=19)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=29)	-	12 a 24 meses	Sobrevida global, função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
Goedeker et al., 2024³⁸	Observacional retrospectivo	EUA e Austrália	Pacientes com AME, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (n=14); 7 a 24 meses (n=1)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=15)	Nusinersena pré TG em 20% dos pacientes	12 a 34 meses	Reutilização de outras terapias modificadoras da doença	National Center for Advancing Translational Sciences e National Institutes of Health
Gowda et al., 2024³⁹	Observacional multicêntrico	Reino Unido	Pacientes com AME tipo I, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	< 6 meses (n=33); ≥ 6 a < 24 meses (n=45)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=78)	Informação indisponível	Média de 8,9 meses	Função motora	Novartis Innovative Therapies AG
Tokatly Latzer et al., 2023⁴⁰	Observacional prospectivo multicêntrico	Israel	Pacientes com AME tipo I ou II, sintomáticos	≤ 6 meses (n=11); > 6 a < 24 meses (n=13)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=24)	Nusinersena pré TG em 33,3% e Risdiplam em	24 meses	Função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos	-

Servais et al., 2024⁴³	Observacional prospectivo multicêntrico	EUA, Japão, Grécia, Israel, Portugal e Rússia	e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i> Pacientes com AME tipo I ou II, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	<24 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=70)	- Média de 15,95 meses	Função motora, eventos adversos Novartis Gene Therapies

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** EC – ensaio clínico; OA - onasemnogene abeparvoveque; TG – terapia gênica. **Notas:**^a Não foi possível estimar o número de pacientes em cada faixa etária. ^b Não foi possível estimar o número de pacientes que tiveram os dados extraídos para o PTC. ^c Não foi possível estimar o número de pacientes que receberam tratamento prévio dentre os que tiveram os dados extraídos para o PTC.

APÊNDICE 5 – Resultados detalhados dos estudos incluídos

Sobrevida global

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

Nos EC que avaliaram pacientes com AME tipo I, portadores de duas cópias do gene *SMN2*, sintomáticos e que receberam onasemnogeno abeparvoveque antes dos 6 meses de idade (STR1VE US e STR1VE EU), a sobrevida global avaliada até os 18 meses de idade variou entre 95% (STR1VE US) e 97% (STR1VE EU)^{22,23}. No estudo de seguimento de 5 anos do EC START, em indivíduos com AME tipo I, com duas cópias do gene *SMN2*, sintomáticos, sendo que 40% passaram a usar nusinersena após a terapia gênica, a sobrevida global foi de 100%³³. No estudo observacional conduzido por Desguerre et al.(2024), a sobrevida global dentre os indivíduos que receberam onasemnogeno abeparvoveque até os 6 meses de idade foi de 90%³⁷. Comparação indireta entre onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena resultou em HR de 0,35 (IC95% 0,09–1,32; IC99% 0,06–2,01)²⁶.

Meta-análise entre os estudos START, STR1VE US e STR1VE EU estimou uma sobrevida global de 97,56% (IC 95% 92,55–99,86, $I^2 = 0\%$, $n = 67$) com 12 meses de seguimento¹⁴. Apesar de um paciente do estudo START apresentar cerca de oito meses na infusão de onasemnogeno abeparvoveque, optou-se por considerar esse resultado no subgrupo até 6 meses de idade, dado que os demais indivíduos ($n=66$) se enquadram nessa faixa etária.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque a partir dos 6 meses até 24 meses de idade

Os estudos observacionais brasileiros com pacientes com AME tipo I, portadores de duas a três cópias do gene *SMN2*, relataram taxas de sobrevida global de 100% e 96,9%^{28,35}. No estudo de Alves et al. (2024)²⁸, todos os pacientes haviam recebido nusinersena antes da administração de onasemnogeno abeparvoveque, enquanto Mendonça et al. (2024)³⁵ encontraram 90,9% dos pacientes previamente tratados com nusinersena, e 27,3% mantiveram seu uso após a administração de onasemnogeno abeparvoveque. Estudo conduzido na França, por sua vez, encontrou uma sobrevida global de 94,7% nesse subgrupo de pacientes, dos quais todos eram sintomáticos e sem tratamento prévio com outras terapias modificadoras da doença³⁷.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque considerando todas as idades até 24 meses (não foi possível separar os indivíduos por faixa etária)

Nos estudos observacionais, a sobrevida global foi de 100% em indivíduos com duas a três cópias do gene *SMN2*, em sua maioria sintomáticos, tanto nos que fizeram uso exclusivamente de onasemnogeno abeparvoveque, assim como nos grupos em que nusinersena foi administrada previamente à terapia gênica em 22% ou 82% dos indivíduos^{45,48}.

Sobrevida global de 92% ao final de um ano de acompanhamento foi observada por Lavie et al. (2024) em indivíduos que receberam nusinersena (32%) ou risdiplam (4%) previamente à terapia gênica⁴⁷.

Sobrevida livre de eventos

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

A sobrevida livre de eventos foi definida nos estudos STR1VE US, STR1VE EU, START LTFU e SPR1NT como a ausência de óbito ou de ventilação permanente — caracterizada por traqueostomia ou uso de ventilação não invasiva por ≥16 horas diárias, durante ≥14 dias consecutivos, na ausência de doença aguda reversível ou necessidade de ventilação no período perioperatório^{22–25,33}. Nos estudos STR1VE US e STR1VE EU, respectivamente, 91% (IC95% 79–100) e 97% (IC95% 91–100) dos pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque alcançaram esse desfecho aos 14 meses de idade, em comparação com apenas 26% na coorte de história natural da doença ($p<0,0001$)^{22,23}. No estudo de seguimento START LTFU, 100% atingiram a sobrevida livre de eventos em 5 anos, sendo que 40% utilizaram nusinersena após a terapia gênica³³. Já no estudo SPR1NT, que avaliou pacientes pré-sintomáticos que receberam onasemnogeno abeparvoveque até 6 semanas de idade, 100% atingiram a sobrevida livre de eventos tanto aos 14 meses quanto ao final do estudo, que se deu aos 18 meses de idade nos portadores de duas cópias do gene *SMN2*, e aos 24 meses nos portadores de três cópias^{24,25}.

Na comparação indireta entre onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena, observou-se um HR de 0,19 (IC95% 0,07–0,54; IC99%: 0,05–0,74), indicando superioridade estatisticamente significativa de onasemnogeno abeparvoveque em relação à nusinersena²⁶. Por outro lado, a comparação entre risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque resultou em um HR de 0,94 (IC95%: 0,03–4,06), sugerindo ausência de diferença significativa entre as tecnologias avaliadas²⁷. Nos estudos clínicos que avaliaram os comparadores nusinersena (estudo SHINE) e risdiplam (estudo FIREFISH), a sobrevida livre de eventos foi definida como a ausência de óbito ou de necessidade de ventilação permanente, nesse caso caracterizada por traqueostomia ou uso de ventilação não invasiva por ≥16 horas diárias, durante > 21 dias consecutivos, na ausência de doença aguda reversível^{76,26,77}.

Metanálise entre os estudos START, STR1VE US e STR1VE EU resultou em uma estimativa de 96,5% (IC95% 90,76–99,54, $I^2= 32\%$, $n = 66$) de sobrevida livre de evento em 12 meses de seguimento¹⁴. Apesar de um paciente do estudo START apresentar cerca de oito meses na infusão de onasemnogeno abeparvoveque, optou-se por considerar esse resultado no subgrupo até 6 meses de idade, dado que os demais indivíduos ($n=66$) se enquadram nessa faixa etária.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque considerando todas as idades até 24 meses (não foi possível separar os indivíduos por faixa etária)

Empregando a mesma definição dos ensaios clínicos, o estudo observacional conduzido por Stettner et al. (2023) identificou uma sobrevida livre de eventos em 100% em pacientes analisados, portadores de duas a três cópias do gene *SMN2*, dos quais 22% fizeram uso de nusinersena previamente à terapia gênica⁴⁸.

Função motora

A função motora é avaliada por meio de escalas padronizadas, validadas e adaptadas à faixa etária e ao grau de comprometimento motor da criança. Naquelas com idade inferior a 2 anos, são empregadas a escala *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND), com escore total variando de 0 a 64 pontos, e/ou a *Hammersmith Infant Neurological Examination – Seção 2* (HINE-2), cujo escore total varia de 0 a 26 pontos^{78,79,80}. Essas escalas permitem a avaliação de movimentos motores mais simples. Em pacientes com mais de 2 anos de idade, a função motora é avaliada por meio da *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSE), que compreende 66 pontos no total e é adequada para mensurar habilidades motoras grossas^{81, 82}.

As pontuações obtidas nos estudos selecionados estão apresentadas no Quadro A8, expressas como valores médios, medianos, intervalos de escores, porcentagem de indivíduos que atingiram determinadas pontuações e diferenças médias em relação ao baseline, conforme as respectivas escalas utilizadas.

Quadro A8. Resultados da avaliação da função motora nos estudos selecionados.

Estudo	Instrumento empregado	Escore (número de indivíduos; %)	Aumento médio em relação ao baseline (desvio padrão/IC95%/intervalo)
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade			
Day et al., 2021 (STR1VE US)	CHOP-INTEND	≥60 (5/22; 23%) ≥50 (14/22; 64%) ≥40 (21/22; 95%)	14,6 pontos (7,04) 6 meses após administração de onasemnogeno abeparvoveque 11,7 pontos (6,40) aos 3 meses após administração de onasemnogeno abeparvoveque 6,9 pontos (5,35) a 1 mês após administração de onasemnogeno abeparvoveque
Mercuri et al., 2021 (STR1VE EU)	CHOP-INTEND	≥58 (3/33; 9%) ≥50 (14/33; 42%) ≥40 (24/33; 73% - versus 4% na coorte de história natural)	13,6 pontos (6,6) aos 6 meses após administração de onasemnogeno abeparvoveque 10,3 pontos (6,3) aos 3 meses após administração de onasemnogeno abeparvoveque 6,0 pontos (5,4) a 1 mês após administração de onasemnogeno abeparvoveque
Strauss et al., 2022 (SPR1NT – 2 cópias de <i>SMN2</i>)	CHOP-INTEND	≥58 (14/14; 100%) aos 18 meses de idade Mediana de 60 (intervalo de 51–64) aos 6 meses de idade	14,8 (8,1) aos 6 meses de idade 11,2 (8,8) aos 3 meses de idade 3,9 (8,3) a 1 mês após administração de onasemnogeno abeparvoveque
Yang et al., 2023	CHOP-INTEND	≥40 (86,9% - IC95% 69,4–98,2; $I^2 = 62\%$)	
Fernandes et al., 2024	CHOP-INTEND	>40 (87,28% - IC95% 69,81–97,83, $I^2 = 69\%$, n = 67)	

Pascual-Morena et al., 2023	CHOP-INTEND	>58/60 (12% - IC95% 4% a 21%) >50 (51% - IC95% 38% a 64%) >40 (87% - IC95% 74% a 101%)	14,14 (IC95% 12,42- 15,86) aos 6 meses após administração de onasemnogênio abeparvoveque
WeiB et al., 2024	CHOP-INTEND	Média de $61,0 \pm 4,2$ (intervalo de 58-64) no tempo de 24 meses	
Gowda et al., 2024	CHOP-INTEND HINE	Média de 44,1 Média de 7,4	
Tokatly Latzer et al., 2023	CHOP-INTEND	=64 (4/11; 36,4%) >50 (5/11; 45,5%) >40 (9/11; 81,8%)	
Subgrupo que recebeu onasemnogênio abeparvoveque entre 6 semanas e 8 meses de idade			
WeiB et al., 2024	CHOP-INTEND	Média de $50,6 \pm 5,4$ (intervalo de 40-58) no tempo de 24 meses	
Subgrupo que recebeu onasemnogênio abeparvoveque a partir de 6 meses até 24 meses de idade			
Alves et al., 2024	CHOP-INTEND	GRUPO INTERVENÇÃO =64 (2/5; 40%) >50 (4/5; 80%) >48 (5/5; 100%) GRUPO COMPARADOR >60 (0/5; 0%) >50 (1/5; 20%) >40 (1/5; 20%)	GRUPO INTERVENÇÃO 33 pontos GRUPO COMPARADOR 10,2 pontos
Mendonça et al., 2024	CHOP-INTEND HINE-2	Média 52,3 ($\pm 8,0$) em 12 meses	2,8 ($\pm 1,9$)
Matesanz et al., 2021	CHOP-INTEND HMFSE	Intervalo de 49 a 58 em 3 meses Intervalo de 6 a 33 em 3 meses e de 18 a 39 em 12 meses	
Gowda et al., 2024	CHOP-INTEND HINE	Média de 45,9 - subgrupo que recebeu onasemnogênio abeparvoveque entre 6 e 12 meses de idade Média de 43,4 - subgrupo que recebeu onasemnogênio abeparvoveque entre 12 e 24 meses de idade Média de 6,8 - subgrupo que recebeu onasemnogênio abeparvoveque entre 6 e 12 meses de idade Média de 7,4 - subgrupo que recebeu onasemnogênio abeparvoveque entre 12 e 24 meses de idade	
Tokatly Latzer et al., 2023	CHOP-INTEND	=64 (1/11; 9,1%) >50 (8/11; 72,7%) >40 (9/11; 81,8%)	
Subgrupo que recebeu onasemnogênio abeparvoveque entre 8 meses e 24 meses de idade			
WeiB et al., 2024	CHOP-INTEND	Média de $49,0 \pm 8,2$ (intervalo 33-60) no tempo de 24 meses	

Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque considerando todas as idades até 24 meses (não foi possível separar os indivíduos por faixa etária)			
Ali et al., 2021	CHOP-INTEND		11,8 (intervalo 7-18) em 4-9 meses de seguimento
AlNaimi et al., 2023	CHOP-INTEND	Mediana de 62 (intervalo de 47-64) ^a	
Stettner et al., 2023	CHOP-INTEND	Média de 49,2 ($\pm 7,2$; intervalo de 40-59) em AME tipo I Igual a 64 no paciente com AME tipo II e em dois pacientes pré-sintomáticos	
	HMFSE	Igual a 25 no paciente com AME tipo II	
Servais et al., 2024	CHOP-INTEND	>40 (19/21; 90,5%) Média de 52,1 (DP 8,0)	

Notas: ^aDesfecho avaliado apenas nos indivíduos com 2 cópias de *SMN2* e AME tipo I, sendo todos usuários de nusinersen previamente à terapia gênica.

A aquisição de marcos motores amplos foi avaliada conforme os critérios do *WHO Multicentre Growth Reference Study Group* (WHO MGRS), Bayley III (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3rd Edition*) e HINE-2^{83, 78, 49}.

Quadro A9. Resultados dos marcos motores obtidos nos estudos selecionados.

Estudo	Marco motor	Número de indivíduos (%)
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade		
Day et al., 2021 (STR1VE US)	Sustentar a cabeça ^a	17/20 (85%)
	Rolar de costas para ambos os lados ^b	13/22 (59%)
	Sentar-se sem apoio ≥ 10 segundos ^c	14/22 (64%)
	Sentar-se sem apoio ≥ 30 segundos aos 18 meses de idade ^d	13/22 (59%; IC97,5% 36-100) versus 0/23 coorte de história natural ($p<0,0001$)
	Sentar-se sem apoio ≥ 30 segundos independente da idade ^d	14/22 (64%)
	Engatinhar ^e	1/22 (5%)
	Ficar de pé sem apoio ^f	1/22 (5%)
	Andar sem apoio ^g	1/22 (5%)
Mercuri et al., 2021 (STR1VE EU)	Sustentar a cabeça ^a	26/33 (78%)
	Rolar de costas para ambos os lados ^b	19/33 (58%)
	Sentar-se sem apoio ≥ 10 segundos aos 18 meses de idade ^c	14/32 ^m (44%; IC97,5% 26-100) versus 0/23 coorte de história natural ($p<0,0001$) 14/20 (70%) em pacientes sem necessidade de suporte nutricional ou ventilatório no baseline (mesmo perfil de paciente do STRIVE US)
	Sentar-se sem apoio ≥ 10 segundos ^c	15/33 (46%)
	Sentar-se sem apoio ≥ 30 segundos ^d	16/33 (49%)
	Ficar de pé com apoio ^{h,i}	2/33 (6%)
	Engatinhar ^{e,j}	1/33 (3%)
	Ficar de pé sem apoio ^{f,k}	1/33 (3%)
	Andar sem apoio ^{g,l}	1/33 (3%)
	Sustentar a cabeça ^a	14/14 (100%)
Strauss et al., 2022 (SPR1NT – 2 cópias de <i>SMN2</i>)	Rolar de costas para ambos os lados ^b	14/14 (100%)

Strauss et al., 2022 (SPR1NT – 3 cópias de SMN2)	Sentar-se sem apoio \geq 30 segundos aos 18 meses de idade ^d	14/14 (100%, IC97,5% 77–100%) versus 0/23 coorte de história natural (p<0,0001)
	Sentar-se sem apoio \geq 30 segundos independente da idade ^d	14/14 (100%)
	Ficar de pé com apoio ^{h,i}	14/14 (100%)
	Ficar de pé sem apoio ^{f,k}	11/14 (79%) ^f e 10/14 (71%) ^k
	Engatinhar ^{e,j}	9/14 (64%) ^e e 10/14 (71%) ^j
	Andar com apoio ^{n,o}	11/14 (79%) ⁿ e 12/14 (86%) ^o
	Andar sem apoio ^{g,l}	9/14 (64%) ^g e 10/14 (71%) ^l
	Sustentar a cabeça ^a	15/15 (100%)
	Rolar de costas para ambos os lados ^b	15/15 (100%)
	Sentar-se sem apoio \geq 10 segundos ^c	14/15 (93%)
Mendell et al., 2021 (START LTFU)	Sentar-se sem apoio \geq 30 segundos ^d	14/15 (93%)
	Ficar de pé com apoio ^h	14/15 (93%)
	Ficar de pé sem apoio ^{f,k}	15/15 (100%) versus 19/81 (24%) coorte de história natural
	Engatinhar ^{e,j}	15/15 (100%)
	Andar com apoio ^{n,o}	14/15 (93%)
	Andar sem apoio aos 24 meses de idade ^{g,l}	14/15 (93%) versus 17/81 (21%) coorte de história natural (P<0,0001)
	Andar sem apoio ^{g,l}	14/15 (93%)
	Ficar de pé com apoio ^h	2/10 (20%) ^p – trata-se de pacientes que não receberam nusinersena após onasemnogeno abeparvoveque
	Sustentar a cabeça ^a	Proporção de 0,85 (IC 95% 0,76 a 0,93)
	Engatinhar ^{e,j}	Proporção de 0,04 (IC 95% -0,01 a 0,09)
Pascual-Morena et al., 2023	Sentar-se sem apoio \geq 10 segundos ^c	Proporção de 0,63 (IC 95% 0,42 a 0,85)
	Sentar-se sem apoio \geq 30 segundos ^d	Proporção de 0,60 (IC 95% 0,45 a 0,76),
	Ficar de pé sem apoio ^{f,k}	Proporção de 0,04 (IC 95% -0,01 a 0,09)
	Andar sem apoio	Proporção de 0,20 (IC 95% 0,02 a 0,39)
	Sentar-se sem apoio \geq 30 segundos ^d	OR 0,750 (IC 95% 0,149–5,264) para risdiplam versus onasemnogeno abeparvoveque
	Sustentar a cabeça ^a	OR 0,645 (IC95% 0,067–5,375) para risdiplam versus onasemnogeno abeparvoveque
Ribeiro et al., 2022	Rolar de costas para ambos os lados ^b	OR 2,091 (IC 95% 0,425–13,725) para risdiplam versus onasemnogeno abeparvoveque
	Ficar de pé com apoio ^h	OR 5,244 (IC95% 0,352–1677) para risdiplam versus onasemnogeno abeparvoveque
	Sentar-se sem apoio (\geq 30s no estudo STR1VE-US ^d e \geq 5s no estudo START ^q) em 24 meses	RR 2,79 (IC95% 1,13–6,89; IC99% 0,85–9,15)
	Andar sem suporte ^g	RR 1,4 (IC95% 0,04–54,50) aos 18 meses para onasemnogeno versus nusinersena RR 2,08 (IC95% 0,06–76,33) aos 24 meses para onasemnogeno versus nusinersena
Desguerre et al., 2024	Sustentar a cabeça ^r	9/9 (100%) em 12 meses e 5/5 (100%) em 24 meses
	Sentar-se sem apoio \geq 30 segundos ^r	3/9 (33,3%) em 12 meses e 4/5 (80%) em 24 meses
	Ficar de pé com apoio ^r	1/9 (11,1%) em 12 meses e 2/5 (40%) em 24 meses
Tokatly Latzer et al., 2023	Sustentar a cabeça ^r	10/11 (90,9%), sendo 1 com uso prévio de nusinersena
	Sentar-se sem apoio ^r	8/11 (72,7%), sendo 1 com uso prévio de nusinersena
	Engatinhar ^r	5/11 (45,5%), sendo 1 com uso prévio de nusinersena
	Andar com apoio ^r	3/11 (27,3%), sendo 1 com uso prévio de nusinersena

	Andar sem apoio ^r	2/11 (18,2%)
D'Silva et al., 2022	Engatinhar ⁱ	3/5 (60%), sendo um em uso de nusinersena antes e após terapia gênica
	Andar com apoio ^o	2/5 (40%), em uso prévio de nusinersena
	Andar sem apoio ^l	1/5 (20%), em uso prévio de nusinersena
Waldrop et al., 2020	Sentar ^r	4/7 (57,1%)
Waldrop et al., 2024	Sentar ^r	25/28 (89,3%), sendo 1 após o uso de risdiplam
	Andar ^r	19/28 (67,8%), sendo 2 após o uso de risdiplam
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque a partir de 6 meses até 24 meses de idade		
Alves et al., 2024 ^r		GRUPO INTERVENÇÃO: 3/5 (60%) sentaram-se sem suporte; 2/5 (40%) andaram com suporte GRUPO COMPARADOR: 3/5 (60%) não atingiram nenhum marco motor; 1/5(20%) atingiram marco de controlar a cabeça; 1/5 (20%) sentou-se sem suporte
Mendonça et al., 2024	Sustentar a cabeça ^s	4/33 (12%)
	Sentar com apoio ^s	3/33 (9%)
	Sentar-se sem apoio \geq 10 segundos ^c	14/33 (42%)
	Ficar de pé com apoio ⁱ	3/33 (9%)
	Andar com apoio ^o	1/33 (3%)
Matesanz et al., 2021	Rolar ^r	1/7 (14,3%)
	Sentar-se > 30 segundos ^r	3/7 (42,9%)
	Andar sem apoio ^r	1/7 (14,3%)
Desguerre et al., 2024	Sustentar a cabeça ^r	17/18 (94,4%) em 12 meses e 12/12 (100%) em 24 meses
	Sentar-se sem apoio \geq 30 segundos ^r	14/18 (77,8%) em 12 meses e 11/12 (91,7%) em 24 meses
	Ficar de pé com apoio ^r	2/18 (11,1%) em 12 meses e 10/12 (83,3%) em 24 meses
Tokatly Latzer et al., 2023	Sustentar a cabeça ^r	10/13 (76,9%), sendo 5 com uso prévio de nusinersena e 1 de risdiplam
	Sentar-se sem apoio ^r	10/13 (76,9%), sendo 6 com uso prévio de nusinersena e 1 de risdiplam
	Engatinhar ^r	4/13 (30,8%), sendo 3 com uso prévio de nusinersena
	Andar com apoio ^r	5/13 (38,5%), sendo 4 com uso prévio de nusinersena
	Andar sem apoio ^r	1/13 (7,7%), sendo 1 com uso prévio de nusinersena
D'Silva et al., 2022	Engatinhar ^j	9/16 (56,25%), sendo 8 em uso prévio de nusinersena e 3 continuaram após terapia gênica
	Sentar-se sem apoio \geq 10 segundos ^c	14/16 (87,5%), dos quais 12 fizeram uso prévio de nusinersena e 3 continuaram após terapia gênica
	Andar com apoio ^o	7/16 (43,75%), sendo 5 em uso prévio de nusinersena e 2 continuaram após terapia gênica
	Andar sem apoio ^l	6/16 (37,5%), sendo 5 em uso prévio de nusinersena dos quais 1 continuou usando após terapia gênica
Waldrop et al., 2020	Sentar ^r	8/12 (66,7%)
Waldrop et al., 2024	Sentar ^r	13/16 (81,3%), sendo 1 após o uso de risdiplam
	Andar ^r	2/16 (12,5%), sendo 1 após o uso de risdiplam
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque considerando todas as idades até 24 meses (não foi possível separar os indivíduos por faixa etária)		
AlNaimi et al., 2023	Andar ^o	1/2 (50%) dentre os indivíduos com 3 cópias do gene SMN2
Barrois et al., 2024	Sentar-se sem apoio \geq 30 segundos ^d	13/15 (87%)
Stettner et al., 2023	Sustentar a cabeça ^t	5/6 (83%) no grupo com AME tipo I
	Rolar ^t	5/6 (83%) no grupo com AME tipo I

	Sentar ^t	3/6 (50%) no grupo com AME tipo I
--	---------------------	-----------------------------------

Notas: ^aBayley-III, subteste de motricidade grosseira, item nº 4: mantém a cabeça ereta por ≥3 segundos sem apoio. ^bBayley-III, subteste de motricidade grosseira, item nº 20: gira de costas para ambos os lados, direito e esquerdo. ^cWHO MGRS: a criança senta-se ereta com a cabeça erguida por ≥10 segundos; não utiliza os braços ou as mãos para equilibrar o corpo ou manter a posição. ^dBayley-III, subteste de motricidade grosseira, item nº 26: senta-se sozinha, sem apoio, por ≥30 segundos. ^eBayley-III, subteste de motricidade grosseira, item nº 34: desloca-se para frente ≥1,5 metros (5 pés) engatinhando sobre mãos e joelhos. ^fBayley-III, subteste de motricidade grosseira, item nº 40: fica em pé sozinho por ≥3 segundos após soltar suas mãos. ^gBayley-III, subteste de motricidade grosseira, itens nº 42/43: dá ≥5 passos de forma independente, demonstrando coordenação e equilíbrio. ^hBayley-III, subteste de motricidade grosseira, item nº 33: sustenta o próprio peso por ≥2 segundos. ⁱWHO MGRS: a criança fica em posição ereta sobre ambos os pés, segurando um objeto estável (por exemplo, um móvel) com ambas as mãos, sem se apoiar nele com o corpo. O corpo não encosta no objeto estável, e as pernas sustentam a maior parte do peso corporal. A criança, portanto, permanece em pé com assistência por ≥10 segundos. ^jWHO MGRS: a criança se move alternadamente para frente ou para trás sobre mãos e joelhos. O abdome não toca a superfície de apoio. Os movimentos são contínuos e consecutivos, com pelo menos três sequências seguidas. ^kMGRS: a criança fica em posição ereta sobre ambos os pés (não nas pontas dos pés), com as costas retas. As pernas sustentam 100% do peso corporal. Não há contato com nenhuma pessoa ou objeto. A criança permanece em pé sozinha por pelo menos 10 segundos. ^lWHO MGRS: anda sozinha. A criança dá pelo menos cinco passos de forma independente, em posição ereta, com as costas retas. Uma perna se move para frente enquanto a outra sustenta a maior parte do peso corporal. Não há contato com nenhuma pessoa ou objeto. ^mConsiderando a exclusão de um paciente que, apesar de ter completado o estudo, recebeu o medicamento com 181 dias de idade. ⁿBayley-III, subteste de motricidade grosseira, item nº 37: anda realizando movimentos coordenados e alternados com as pernas. ^oWHO MGRS: anda com assistência. A criança está em posição ereta, com as costas retas, e dá passos para o lado ou para frente segurando-se em um objeto estável (por exemplo, um móvel) com uma ou ambas as mãos. Uma perna se move para frente enquanto a outra sustenta parte do peso corporal. A criança dá pelo menos cinco passos dessa maneira. ^pÚnico marco motor atingido durante a acompanhamento, em dois pacientes que não fizeram uso posterior de nusinersena. Os demais pacientes mantiveram os mesmos marcos motores alcançados ao final do estudo START. ^qBayley-III, subteste de motricidade grosseira, item nº 22: senta-se sozinha, sem apoio, por ≥5 segundos. ^rInstrumento não especificado não artigo. ^sHammersmith Infant Neurological Examination – Seção 2 (HINE-2). ^tConforme TREAT-NMD SMA Patient Registry Dataset (Version 2, <https://sma.treatnmd.org/items/Motor%20function>).

Função respiratória

Avaliou-se a necessidade de suporte ventilatório, excluindo-se o suporte ventilatório devido a doenças agudas reversíveis e à ventilação perioperatória. Os resultados relativos a essa avaliação estão descritos no Quadro A10.

Quadro A10. Avaliação da necessidade de suporte ventilatório.

Estudo	Número de indivíduos (%) em suporte ventilatório no baseline	Número de indivíduos (%) em suporte ventilatório ao final do seguimento
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade		
Day et al., 2021 (STR1VE US)	0 versus 12/23 (52%) na coorte de história natural	4/22 (18%) versus 23/23 (100%) na coorte de história natural aos 18 meses de idade
Mercuri et al., 2021 (STR1VE EU)	9/33 (27%) versus 12/23 (52%) na coorte de história natural	20/33 (61%) versus 23/23 (100%) na coorte de história natural aos 18 meses de idade
Strauss et al., 2022 (SPR1NT – 2 cópias de SMN2)	0	0
Strauss et al., 2022 (SPR1NT – 3 cópias de SMN2)	0	0
Mendell et al., 2021 (START LTFU)	0	0
Pascual-Morena et al., 2023		Proporção de 0,96 (IC95% 0,90 a 1,01) de não usar suporte ventilatório permanente
Desguerre et al., 2024	0	2/9 (22,2%) com VNI em 12 meses de acompanhamento 1/5 (20%) com VNI em 24 meses de acompanhamento - vários pacientes não têm dados dessa etapa de seguimento
Tokatly Latzer et al., 2023	3/11 (27,3%) com VNI	5/11 (45,5%) com VNI

Waldrop et al., 2020	2/7 (28,6%) em VNI	2/7 (28,6%) em VNI, sendo que um paciente sem VNI no baseline evoluiu para VNI
Waldrop et al., 2024	1/28 (3,6%) com VNI continuamente	2/28 (7,1%) com VMI (traqueostomia) e zero com VNI
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque a partir de 6 meses até 24 meses de idade		
Alves et al., 2024	Grupo intervenção: 1/5 (20%) com VNI e 4/5 (80%) sem qualquer tipo de suporte Grupo comparador: 4/5 (80%) com VMI e 1/5 (20%) sem suporte	Grupo intervenção: 5/5 (100%) com VNI Grupo comparador: 4/5 (80%) com VMI e 1/5 (20%) com VNI
Mendonça et al., 2024	18/33 (54,5%) em suporte ventilatório contínuo (> 16 h/dia) 11/33 (33,3%) em VNI (< 16 h/dia)	12/33 (36,4%) em suporte ventilatório contínuo após 6 meses – 6 dos que estavam em suporte ventilatório contínuo passaram VNI < 16 h/dia
Desguerre et al., 2024	1/18 (5,5%) com VNI	4/18 (22,2%) com VNI em 12 meses de acompanhamento 2/12 (16,7%) com VNI em 24 meses de acompanhamento - vários pacientes não têm dados dessa etapa de seguimento
Tokatly Latzer et al., 2023	2/13 (15,4%) com VNI	6/13 (46,1%) com VNI
Waldrop et al., 2020	7/12 (58,3%) em VNI	7/12 (58,3%) em VNI, sendo os mesmos do baseline
Waldrop et al., 2024	8/16 (50%) com VNI	2/16 (12,5%) com VMI (traqueostomia) e 4/16 (25%) com VNI
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque considerando todas as idades até 24 meses (não foi possível separar os indivíduos por faixa etária)		
AlNaimi et al., 2023	4/11 (36,4%) com VNI (≥ 16 h/dia) 1/11 (9,1%) com VMI (traqueostomia)	1/11 (9,1%) com VMI (traqueostomia)
Lavie et al., 2024	6/25 (24%) em VNI, sendo 3 permanentemente. Tempo médio de ventilação/dia: 14,3 horas No subgrupo sem terapia prévia: 3/16 (18,8%) em VNI, sendo 2 permanentemente. Tempo médio de ventilação/dia: 16 horas	10/23 (43%) em VNI, sendo 3 permanentemente Média de tempo de ventilação/dia: 11,1 horas No subgrupo sem terapia prévia: 6/14 (43%) em VNI, sendo 2 permanentemente. Tempo médio de ventilação/dia: 11,6 horas
Stettner et al., 2023	Nenhum paciente em suporte ventilatório	1/9 (11,1%) em VNI
D'Silva et al., 2022	7/21 (33%) em VNI	6/21 (28,6%) em VNI, dos quais 5 já estavam no baseline

Legenda: VMI – ventilação mecânica invasiva; VNI – ventilação não invasiva

Deglutição

Refere-se à avaliação da capacidade de engolir líquidos finos e de se alimentar via oral sem necessidade de suporte nutricional, cujos resultados estão descritos no Quadro A11.

Quadro A11. Avaliação dos aspectos relacionados à capacidade de deglutição e de alimentação via oral.

Estudo	Número de indivíduos (%) - Baseline	Número de indivíduos (%) - final do seguimento
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade		
Day et al., 2021 (STR1VE US)	22/22 (100%) com capacidade de engolir líquidos finos 0 versus 18/23 (78%) com suporte nutricional na coorte de história natural	3/22 (14%) em suporte nutricional não oral
Mercuri et al., 2021 (STR1VE EU)	9/33 (27%) com suporte nutricional versus 18/23 (78%) na coorte de história natural	8/33 (24,2%) com suporte nutricional
Strauss et al., 2022 (SPR1NT – 2 cópias de SMN2)	14/14 (100%) com capacidade de engolir líquidos finos 0 com suporte nutricional	13/14 (93%) com capacidade de engolir líquidos finos 0 com suporte nutricional
Strauss et al., 2022 (SPR1NT – 3 cópias de SMN2)	15/15 (100%) com capacidade de engolir líquidos finos 0 com suporte nutricional	0 com suporte nutricional
Shell et al., 2023	29/29 (100%) com capacidade normal de deglutição 29/29 (100%) com alimentação por via oral (sem suporte nutricional)	29/29 (100%) com capacidade normal de deglutição 29/29 (100%) com alimentação por via oral (sem suporte nutricional)
McGrattan et al., 2023	57/65 (88%) com capacidade normal de deglutição 55/65 (85%) com alimentação por via oral (sem suporte nutricional)	60/65 (92%) com capacidade normal de deglutição 49/65 (75%) com alimentação por via oral (sem suporte nutricional)
Pascual-Morena et al., 2023		proporção de 0,74 (IC95% 0,58 – 0,91) com alimentação por via oral (sem suporte nutricional)
Desguerre et al., 2024	0 com suporte nutricional (gastrostomia, sonda gástrica ou dieta modificada)	0 com gastrostomia em 12 e 24 meses de acompanhamento
Tokatly Latzer et al., 2023	9/11 (81,8%) com alimentação oral	7/11 (63,6%) com alimentação oral 1/11 (9,1%) com alimentação oral parcial
Waldrop et al., 2020	5/7 (71,4%) com alimentação oral	5/7 (71,4%) com alimentação oral, sendo 1 parcialmente
Waldrop et al., 2024	23/28 (82,1%) com alimentação oral	24/28 (85,7%) com alimentação oral
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque a partir de 6 meses até 24 meses de idade		
Alves et al., 2024	Grupo intervenção: 100% com alimentação oral Grupo comparador: 1/5 (20%) com alimentação oral e 4/5 (80%) com gastrostomia endoscópica percutânea	Grupo intervenção: 2/5 (40%) com alimentação oral e 3/5 (60%) com gastrostomia endoscópica percutânea Grupo comparador: 1/5 (20%) com alimentação oral e 4/5 (80%) com gastrostomia endoscópica percutânea
Mendonça et al., 2024	14/33 (42,4%) em alimentação oral 19/33 (57,6%) em gastrostomia	18/33 (54,5%) em alimentação oral 15/33 (45,5%) em gastrostomia

Desguerre et al., 2024	0 com suporte nutricional (gastrostomia, sonda gástrica ou dieta modificada)	2/18 (11,1%) com gastrostomia em 12 meses de acompanhamento 2/12 (16,7%) com gastrostomia em 24 meses de acompanhamento
Tokatly Latzer et al., 2023	12/13 (92,3%) com alimentação oral	11/13 (84,6%) com alimentação oral 1/13 (7,7%) com alimentação oral parcial
Waldrop et al., 2020	9/12 (75%) com alimentação oral, sendo 4 parcialmente	10/12 (83,3%) com alimentação oral, sendo 5 parcialmente
Waldrop et al., 2024	8/16 (50%) com alimentação oral	11/16 (68,75%) com alimentação oral
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque considerando todas as idades até 24 meses (não foi possível separar os indivíduos por faixa etária)		
AlNaimi et al., 2023	5/11 (45,4%) em uso de nutrição enteral	5/11 (45,4%) em uso de nutrição enteral
Lavie et al., 2024	5/25 (20%) com suporte nutricional, sendo 4/25 com gastrostomia e 1/25 com sonda nasogástrica No subgrupo sem terapia prévia: 2/14 (14,3%) com gastrostomia; 1/14 (7,1%) com sonda nasogástrica e 11/14 (78,6%) com alimentação oral	8/23 (34%) com gastrostomia 1/23 (4,3%) com sonda nasogástrica No subgrupo sem terapia prévia: 6/14 (42,9%) com gastrostomia
Stettner et al., 2023	1/9 (11,1%) com gastrostomia	3/9 (33,3%) com gastrostomia
D'Silva et al., 2022	6/ 21 (28,5%) com incapacidade de se alimentar oralmente 1/21 (4,7%) com suporte nutricional por sonda nasogástrica, nasojejunal ou gastrostomial	4/21 (19%) mantiveram mesmo estado do baseline e outros 3 melhoraram, dos quais 2 mantiveram algum tipo de suporte

Reutilização de outras terapias modificadoras da doença

O uso de outras terapias modificadoras da doença após administração de onasemnogeno abeparvoveque foi avaliado. O número e porcentagem de indivíduos, bem como a fase do tratamento e a motivação do uso combinado dessas terapias é apresentado no Quadro A12.

Quadro A12. Avaliação do uso de outras terapias modificadoras da doença após administração de onasemnogeno abeparvoveque.

Estudo	Número de indivíduos (%) em uso de outras terapias modificadoras da doença após administração de onasemnogeno abeparvoveque	Fase do tratamento em que ocorreu	Motivação
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade			
Mendell et al., 2021 (START LTFU)	4/10 (40%) em uso de nusinersena	Informação não detalhada no estudo. Dois pacientes iniciaram antes de ingressarem no estudo de seguimento.	Tentativa de maximizar os benefícios terapêuticos, e não por perda de função motora ou regressão clínica.

Goedeker et al., 2024	2/14 (14,3%) em uso de nusinersena; 1/14 (7,1%) em uso de risdiplam	Nos pacientes que receberam nusinersena: aos 4 e 11 meses de idade, após terem recebido onasemnogeno abeparvoveque com 20 e 24 dias, respectivamente. No paciente que recebeu risdiplam: aos 2 meses de idade, após ter recebido onasemnogeno abeparvoveque com 28 dias.	Devido a achados relacionados à AME ou a desfechos subótimos.
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque a partir de 6 meses até 24 meses de idade			
Mendonça et al., 2024	9/33 (27,3%) em uso de nusinersena	Não esclarece	Famílias e médicos antecipavam potenciais benefícios sinérgicos provenientes da terapia combinada.
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque considerando todas as idades até 24 meses (não foi possível separar os indivíduos por faixa etária)			
D'Silva et al., 2022	5/21 (23,8%) em uso de nusinersena	O tempo mediano entre a administração de onasemnogeno abeparvoveque e o início do tratamento contínuo com nusinersena foi de 3 meses (intervalo: 1–4 meses)	Maximizar os ganhos funcionais em pacientes com função motora, bulbar e respiratória piores no baseline.
Waldrop et al., 2024	1/44 (2,3%) em uso de nusinersena; 19/44 (43,2%) em uso de risdiplam	Entre os pacientes tratados sintomaticamente - após um tempo médio de 22 ± 20 meses Entre aqueles identificados por triagem neonatal - após 8 ± 3 meses	Devido à estabilização ou à desaceleração dos ganhos funcionais, e não por declínio funcional, em ambos os perfis de pacientes.

Eventos adversos

Os dados relativos à ocorrência de eventos adversos graves (EAG) e eventos adversos graves relacionados ao tratamento (EAGRT) são apresentados no Quadro A13. São apresentados ainda os (EAIE), definidos nos estudos como sendo os eventos relacionados a quatro amplas categorias: hepatotoxicidade, eventos hematológicos (trombocitopenia), cardíacos e neurológicos (anormalidades sensoriais sugestivas de ganglionopatia).

Quadro A13. Eventos adversos graves (EAG), eventos adversos graves relacionados ao tratamento (EAGRT) e eventos adversos de interesse especial (EAIE) relatados nos estudos selecionados.

Estudo	Tipo de EAG – número de indivíduos (%)	Tipo de EAGRT – número de indivíduos (%)	Tipo de EAIE - número de indivíduos (%)
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade			
Day et al., 2021 (STR1VE US)	EAG em geral - 10/22 (45%); Dificuldade respiratória (4/22 18%), bronquiolite, pneumonia e bronquiolite por vírus sincicial respiratório	EAGRT em geral - 3/22 (14%) Elevação das transaminases hepáticas - 2/22 (9%) Hidrocefalia - 1/22 (4,5%)	EAIE em geral – 13/22 (59%) EAIE relacionados à hepatotoxicidade (elevação de aminotransferases) – 7/22 (32%); hematológicos (trombocitopenia) –

	(2/22 (9%) cada), foram os mais frequentes		8/22 (36%); cardiovascular – 4/22 (18%); neurológicos – 5/22 (23%)
Mercuri et al., 2021 (STR1VE EU)	EAG em geral - 19/33 (58%) Pneumonia (15%), febre (12%), infecção do trato respiratório superior (9%), gastroenterite (9%) e infecção do trato respiratório (9%) foram os mais frequentes	EAGRT em geral - 6/33 (18%) Febre (6%), elevação de alanina aminotransferase (3%), elevação de aspartato aminotransferase (3%), hipertransaminase (3%), gastroenterite (3%), infecção por rinovírus (3%), infecção viral (3%), distúrbio alimentar (3%), hipernatremia (3%), trombocitopenia (3%), teste de coagulação anormal (3%)	EAIE em geral – 19/33 (58%) EAIE relacionados à hepatotoxicidade – 18/33 (55%); trombocitopenia – 3/33 (9,1%); eventos cardíacos – 5/33 (15,1%).
Strauss et al., 2022 (SPR1NT – 2 cópias de SMN2)	EAG em geral - 5/14 (36%)	0	EAIE relacionados à hepatotoxicidade (21%), trombocitopenia (21%), anormalidades sensoriais sugestivas de ganglionopatia (21%), eventos adversos cardíacos (14%), microangiopatia trombótica (14%)
Strauss et al., 2022 (SPR1NT – 3 cópias de SMN2)	EAG em geral – 3/15 (20%)	0	EAIE relacionados à hepatotoxicidade (27%), eventos adversos cardíacos (20%), trombocitopenia (13%), anormalidades sensoriais sugestivas de ganglionopatia da raiz dorsal (7%), microangiopatia trombótica (0%)
Mendell et al., 2021 (START LTFU)	EAG em geral – 7/10 (70%) Pneumonia (30%), desidratação (30%), insuficiência respiratória aguda (30%), bronquiolite (20%) foram os mais comuns	0	0
Yang et al., 2023			Taxa de incidência combinada de aminotransferases elevadas de 28,5% (IC 95%: 18,1–40,0, $I^2 = 0,000\%$) Taxa de incidência combinada de trombocitopenia de 5% (IC 95%: 0,3–13,2, $I^2 = 0,000\%$)
Fernandes et al., 2024	EAG em geral – proporção de 61,11% (IC95% 40,00 –80,24, $I^2= 62\%$, n = 67)		
Pascual-Morena et al., 2023		EAGRT geral – proporção de 0,16 (IC95% 0,06 a 0,26)	Proporção de ALT elevada e gravemente elevada de 0,16 (IC95% 0,06 a 0,26) e 0,04 (IC95% -0,01 a 0,08), respectivamente; AST elevada e AST gravemente elevada de 0,21 (IC95% 0,12 a 0,31) e 0,04 (IC95% -0,01 a 0,08), respectivamente; transaminases elevadas e transaminases gravemente elevadas de 0,16 (IC95% 0,00 a 0,31) e 0,04 (IC95% -0,01 a 0,08), respectivamente; e coagulação anormal de 0,04 (IC95% -0,01 a 0,08) ^b

Ribeiro et al., 2022	EAG em geral - OR 1,015 (IC95% 0,225–5,075) para risdiplam versus onasemnogeno abeparvoveque		
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque a partir de 6 meses até 24 meses de idade			
Alves et al., 2024		0	Elevação de enzimas hepáticas 1/5 (20%) ^b
Mendonça et al., 2024			Microangiopatia trombótica 1/3 (3%), que se manifestou com trombocitopenia com níveis de plaquetas abaixo de 50.000, anemia hemolítica com evidência de esquizócitos no sangue periférico e oligúria/disfunção renal ^b
Matesanz et al., 2021			Trombocitopenia (100%); elevação em AST (57%) e elevação em ALT (43%) uma semana após a administração de ONA; elevação subsequente de AST e/ou ALT (86%) três a 12 semanas após a administração de ONA; elevação de GGT (86%); elevação de troponina I (28,6%) ^b
Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque considerando todas as idades até 24 meses (não foi possível separar os indivíduos por faixa etária)			
Ali et al., 2021			Níveis de troponina I elevados (44,4%); AST e ALT elevados (100%); níveis de bilirrubina elevados (11%); tempo de protrombina elevado (22,2%); trombocitopenia (44%) ^b
Servais et al., 2024	EAG em geral – 22/70 (31,4%)	EAGRT em geral – 4/70 (5,7%)	Hepatotoxicidade (42,9%); trombocitopenia (25,7%); eventos cardíacos (20,0%); microangiopatia trombótica (1,4%)
Stettner et al., 2023			Trombocitopenia (33%); elevação de AST e/ou ALT (100%; 44%) nos dias 5±1, e 55±7 após administração de ONA, respectivamente ^b
D'Silva et al., 2022			Transaminite (57%); elevação da gama-glutamil transferase (14,3%); trombocitopenia (33%); microangiopatia trombótica (9,5%) ^b
Waldrop et al., 2020			Elevação de AST e/ou ALT (67%) e de GGT (50%) no subgrupo \geq 8 meses de idade na administração de ONA; contagem de plaquetas <150.000/ μ L (50%) ^b
Waldrop et al., 2024			Contagem de plaquetas <150.000 / μ L (25%); microangiopatia trombótica (0%) ^b
Desguerre et al., 2024	Insuficiência respiratória grave (3%); pneumopatias (47%) ^c		Microangiopatia trombótica (3,4%); elevação de AST e ALT (100%); elevação de troponina I (100%) ^b . Dois óbitos ocorreram, um por microangiopatia trombótica e outro por infecção respiratória.

Tokatly Latzer et al., 2023	Complicação de dificuldade respiratória (25%) ^c	Elevação de AST (37,5%); elevação de ALT (50%); elevação de GGT (4,2%); elevação de troponina I (91,6%); trombocitopenia (37,5%) ^b
-----------------------------	--	---

^a Investigou a incidência de eventos adversos, sem classificá-los em EAG, EAGRT ou EAIE. Por similaridade aos achados dos demais estudos, consideramos se tratar de EAIE. ^b Estudo não classifica esses eventos em EAG, EAGRT ou EAIE. Por similaridade aos achados dos demais estudos, consideramos se tratar de EAIE. ^c Estudo não classifica esses eventos em EAG, EAGRT ou EAIE. Por similaridade aos achados dos demais estudos, consideramos se tratar de EAG.

Relatório preliminar

APÊNDICE 6 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

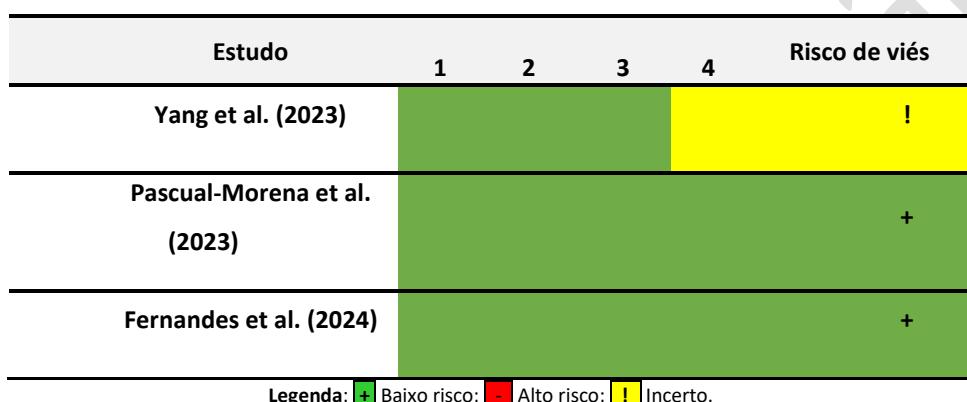
A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos e do estudo observacional com comparador é apresentada na Figura A2. Os quatro EC analisados — START LTFU, SPR1NT, STR1VE-EU e STR1VE-US — apresentam risco de viés global classificado como crítico segundo o ROBINS-I. Os estudos apresentam algumas fragilidades estruturais que, em conjunto, comprometem severamente a validade causal de suas estimativas de efeito: não há ajuste estatístico para confundimento, critérios de elegibilidade podem ter selecionado crianças de melhor prognóstico, desvios pós-intervenção não controlados, pois as doses e duração de prednisolona variaram entre indivíduos e centros, sem análise de impacto nos desfechos, ausência de cegamento dos investigadores e pais, análises exploratórias pós-hoc com inclusão de *endpoints* adicionais não especificados no protocolo original. No estudo observacional de Alves et al. (2024)²⁸, um dos grupos (nusinersena seguida de onasemnogeno) era muito mais jovem no momento do primeiro tratamento (7 meses *versus* 53 meses), incluía uma criança pré-sintomática e apresentava menores necessidades de suporte respiratório e nutricional em comparação com o braço que permaneceu apenas com nusinersena; nenhuma regressão, ponderação ou pareamento foi realizada para neutralizar disparidades prognósticas, deixando o efeito observado suscetível à confusão. Além disso, apenas 10/18 crianças elegíveis foram analisadas porque se exigiu pelo menos 18 meses de seguimento; e essa exclusão introduz viés de seleção e pode ter removido justamente os pacientes que poderiam ter evoluído pior.



Figura A2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos através da ferramenta Robins-I.

A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas é apresentada na Figura A3. O estudo de Yang et al. (2023)³⁰ apresentou risco de viés incerto devido a limitações no domínio 4, referentes à falta de testes de robustez e viés de publicação (não apresentaram *funnel plot*, teste de Egger ou análises de sensibilidade).

Estudos	Critério de elegibilidade dos estudos					Identificação e seleção dos estudos					Coleta de dados e avaliação do estudo					Síntese e Resultados			Risco de viés geral						
	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	RISCO	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	RISCO	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	RISCO	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	RISCO	
Yang et al. (2023)	S	S	S	S	S	Baixo	S	S	PS	S	S	Baixo	S	S	S	S	S	Baixo	S	PS	S	S	PN	Incerto	Incerto
Pascual-Morena et al. (2023)	S	S	S	S	S	Baixo	S	S	S	S	S	Baixo	S	S	S	S	S	Baixo	S	S	S	S	S	Baixo	Baixo
Fernandes et al. (2024)	S	S	S	S	S	Baixo	S	S	S	S	S	Baixo	S	S	S	S	S	Baixo	S	S	S	S	S	Baixo	Baixo



D1: Critério de elegibilidade dos estudos; D2: Identificação e seleção dos estudos; D3: Coleta de dados e avaliação do estudo; D4: Síntese e Resultados.

Figura A3. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas pela ferramenta Robis.

Para os estudos observacionais sem grupo-comparador foi utilizado como ferramenta de avaliação o checklist do Joanna Briggs Institute (JBI) para Série de Casos (*JBI for Case Series*), instrumento padronizado indicado para pesquisas em que todos os participantes recebem a mesma intervenção. Este checklist examina dez dimensões: (1) definição explícita dos critérios de inclusão, (2) padronização e confiabilidade do diagnóstico, (3) validade do método diagnóstico, (4) inclusão consecutiva dos participantes, (5) completude da série (ausência de perdas injustificadas), (6) descrição demográfica detalhada, (7) descrição clínica basal, (8) clareza dos desfechos e do período de seguimento, (9) identificação precisa do(s) centro(s) assistencial(is) e (10) adequação da análise estatística.

Dentre os estudos avaliados, 12/16 foram classificados como de baixo risco de viés. Entretanto, quatro estudos apresentaram limitações, sendo classificados com moderado e alto risco de viés. O estudo de Barrois et al. (2024)⁴⁶ incluiu 25 lactentes tratados, mas apenas 15 foram analisados aos 24 meses; um óbito precoce e nove perdas de seguimento reduziram a coorte efetiva, o que infringe o critério de completude, gerando possibilidade de viés. O estudo de Mendonça et al. (2024)³⁵ também infringe o princípio de inclusão consecutiva e de completude da série, sendo que o prontuário identificou 49 crianças tratadas, mas oito (17%) foram excluídas por dados incompletos, reduzindo a amostra final para

41. O estudo de Waldrop et al. (2024)⁴² excluiu três crianças que haviam recebido a terapia gênica porque possuíam menos de seis meses de acompanhamento no momento do corte dos dados. A inclusão condicionada ao tempo de follow-up pode comprometer a fidedignidade da estimativa de segurança e eficácia a curto prazo. O estudo de Desguerre et al. (2024)³⁷ analisou apenas 29 de 41 bebês inicialmente tratados; doze foram afastados por não terem atingido 12 meses de seguimento e dois óbitos muito precoces ficaram fora da análise de eficácia. A ausência de inclusão consecutiva e a perda de casos mais graves também podem introduzir vieses.

Quadro A14. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI).

Estudos	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	Risco de viés
Ali et al. (2021)	Sim	Baixo									
Al-Naimi et al. (2023)	Sim	Baixo									
Barrois et al. (2024)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Moderado
D'Silva et al. (2022)	Sim	Baixo									
Lavie et al. (2024)	Sim	Baixo									
Matesanz et al. (2021)	Sim	Baixo									
Mendonça et al. (2024)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Alto
Stettner et al. (2023)	Sim	Baixo									
Waldrop et al. (2020)	Sim	Baixo									
Waldrop et al. (2024)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Moderado
Desguerre et al. (2024)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Alto
Goedeker et al. (2024)	Sim	Baixo									
Gowda et al. (2024)	Sim	Baixo									
Tokatly Latzer et al. (2023)	Sim	Baixo									
Servais et al. (2024)	Sim	Baixo									
WeiB et al. (2024)	Sim	Baixo									

Legenda: D1 - Critérios de Inclusão; D2 - Medida adequada da condição; D3 - Método adequado de identificação da condição; D4 - Inclusão consecutiva de participantes; D5 - Inclusão completa de participantes; D6 - Clareza da caracterização sociodemográfica; D7 - Clareza da caracterização clínica; D8 - Relato de desfechos e seguimento; D9 - Clareza sobre a região geográfica / população; D10 - Adequabilidade da análise estatística.

APÊNDICE 7 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário

Tabela A1. Custos incluídos nas análises econômicas

Custos	Valor (R\$)	Fonte
Onasemnogênio abeparvoveque (Frascos contendo 5,5 mL ou 8,3 mL de suspensão para infusão intravenosa na concentração de 2,0 x 10 ¹³ gv/mL- genomas virais/mL)	R\$ 6.203.205,89	Proposta de preço do fabricante ao MS, em julho/2025
Exames necessários para uso do Onasemnogênio abeparvoveque (pré-infusão e seguimento de 3 meses)		
Exame	Número de exames em 3 meses	Custo cada exame (R\$)
Hemograma completo	1x	4,11
Creatinina	1x	1,85
Contagem de plaquetas	7x	2,73
Transaminase oxalacética (TGO ou ALT)	8x	2,01
Transaminase pirúvica (TGP ou ALT)	8x	2,01
Bilirrubinas totais e frações	8x	2,01
Troponina T	9x	9,0
Aplicação de medicamento* (03.03.04.020-3 - Tratamento de doenças neuro-degenerativas)	R\$ 309,73	SIGTAP
Nusinersena (Solução Injetável 12 mg de nusinersena / 5 mL. 2,4 mg/mL)	R\$ 160.000,00	BPS
Nusinersena custo médio 1º ano	R\$ 961.858,38	cálculo próprio
Nusinersena custo médio após 1º ano	R\$ 480.929,19	cálculo próprio
Risdiplam (Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL), 60mg/frasco reconstituído (estável sob refrigeração por 64 dias)	R\$ 36.155,01	BPS
Risdiplam 0-6 meses	R\$ 144.620,04	cálculo próprio
Risdiplam 6-12 meses	R\$ 180.775,05	cálculo próprio
Risdiplam 12-18 meses	R\$ 216.930,06	cálculo próprio
Risdiplam 18-24 meses	R\$ 216.930,06	cálculo próprio
Risdiplam 24-30 meses	R\$ 289.240,08	cálculo próprio
Risdiplam 30- 36 meses	R\$ 289.240,08	cálculo próprio
Risdiplam 3- 4 anos	R\$ 650.790,18 (anual)	cálculo próprio
Risdiplam 4-5 anos	R\$ 686.945,19 (anual)	cálculo próprio
Risdiplam ≥ 2 a, com ≥20kg	R\$ 1.084.650,30 (anual)	cálculo próprio
Cuidados ventilação	R\$ 49.213,93	Etges et al 2021
Cuidados manutenção -não se senta	R\$ 10.570,00	Etges et al 2021
Cuidados manutenção -senta-se	R\$ 6.092,00	Etges et al 2021
Cuidados manutenção -caminha	R\$ 1.486,00	Etges et al 2021

*Este código se associa tanto à aplicação do onasemnogênio abeparvoveque (IV) quanto à do nusinersena (IT).

Fonte: elaboração própria.

Tabela A2. Cálculo das doses e custos do risdiplam.

Risdiplam-período	Peso médio (kg)	Frascos (n)	Valor (R\$)	Fonte
Risdiplam 16-30 dias	3	9mg- 0,17 frasco	Considerou-se 1 frasco total pela estabilidade=R\$ 36.155,01	cálculo próprio
Risdiplam 2º mês	4	20,3- 0,33 frasco		cálculo próprio
Risdiplam 3º mês	4,5	30 mg- 0,5 frasco	Considerou-se 1 frasco total pela estabilidade=R\$ 36.155,01	cálculo próprio
Risdiplam 4º mês	5	36 mg- 0,5 frasco		cálculo próprio
Risdiplam 5º mês	6	42 mg- 0,75 frasco	Considerou-se 1 frasco =R\$ 36.155,01	cálculo próprio
Risdiplam 6º mês	7,5	45mg- 0,75 frasco	Considerou-se 1 frasco =R\$ 36.155,01	cálculo próprio
Risdiplam 0-6 meses	3 a 7,5	4	R\$ 144.620,04	cálculo próprio
Risdiplam 6-12 meses	8,5	5	R\$ 180.775,05	cálculo próprio
Risdiplam 12-18 meses	9,5	6	R\$ 216.930,06	cálculo próprio
Risdiplam 18-24 meses	10,5	6	R\$ 216.930,06	cálculo próprio
Risdiplam 24-30 meses	12,5	8	R\$ 289.240,08	cálculo próprio
Risdiplam 30-36 meses	13,5	8	R\$ 289.240,08	cálculo próprio
Risdiplam 3-4 anos	14,5	18	R\$ 650.790,18 (anual)	cálculo próprio
Risdiplam 4-5 anos	15,5	19	R\$ 686.945,19 (anual)	cálculo próprio
Risdiplam $\geq 5^{\text{a}}$ ($\geq 20\text{kg}$)	20	30	R\$ 1.084.650,30 (anual)	cálculo próprio

Notas: Obs 1: Para cálculo do peso médio para cada período considerado utilizou-se a média do peso esperado para meninos e meninas (linha correspondente a 0 desvios padrões na 'Caderneta da Criança' editada em 2024 pelo MS). Os gramas dos pesos foram sempre aproximados para fechar 1 kilo ou meio kilo, de acordo com o valor mais próximo possível. O peso inicial (ao nascer) adotado para dos participantes da coorte foi de 3kg, ao atingir 6 meses o peso adotado foi de 7,5kg.

Obs 2: Para o cálculo do número de frascos a cada período de interesse (a cada ciclo de 6 meses) considerou-se a estabilidade do medicamento reconstituído que é de 64 dias sob refrigeração.

APÊNDICE 8 - Análises de Sensibilidade da Avaliação Econômica e do Impacto Orçamentário

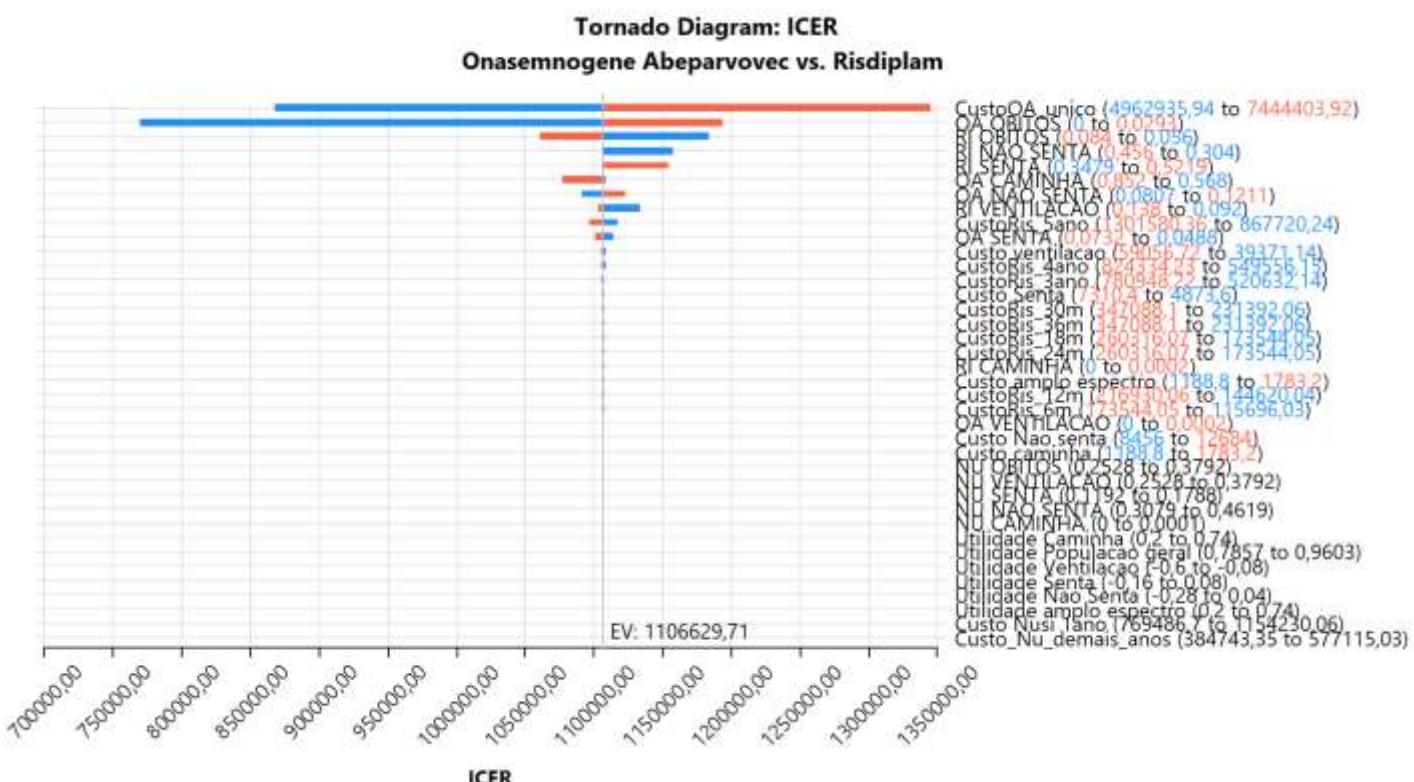


Figura A4 - Análise determinística, representada através do gráfico de tornado, comparando fatores que mais influenciam no resultado do ICER, ao se contrapor onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena (quando tratados entre 0-6meses).

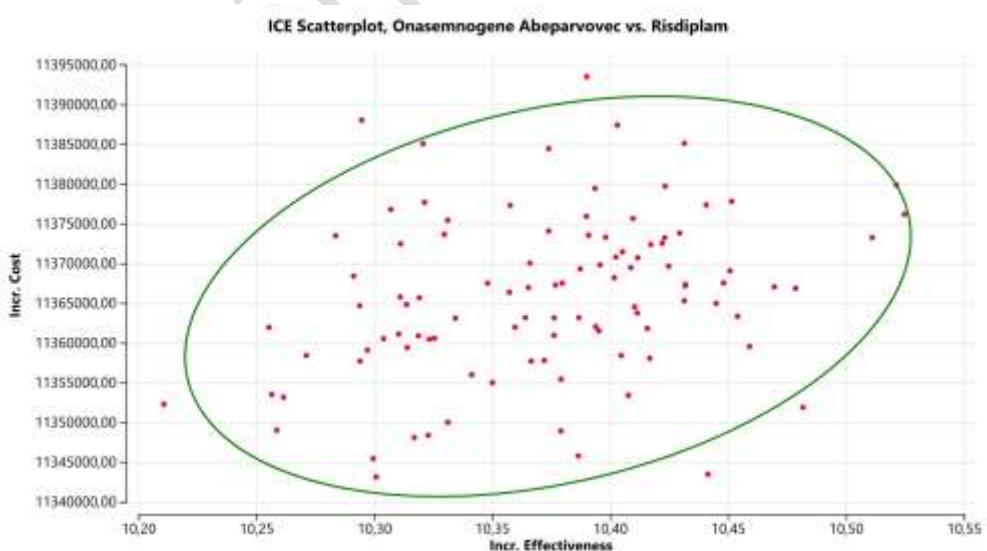


Figura A5- Análise probabilística: onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam (quando tratados entre 0-6 meses).

Tornado Diagram: Net Monetary Benefits Onasemnogene Abeparvovec

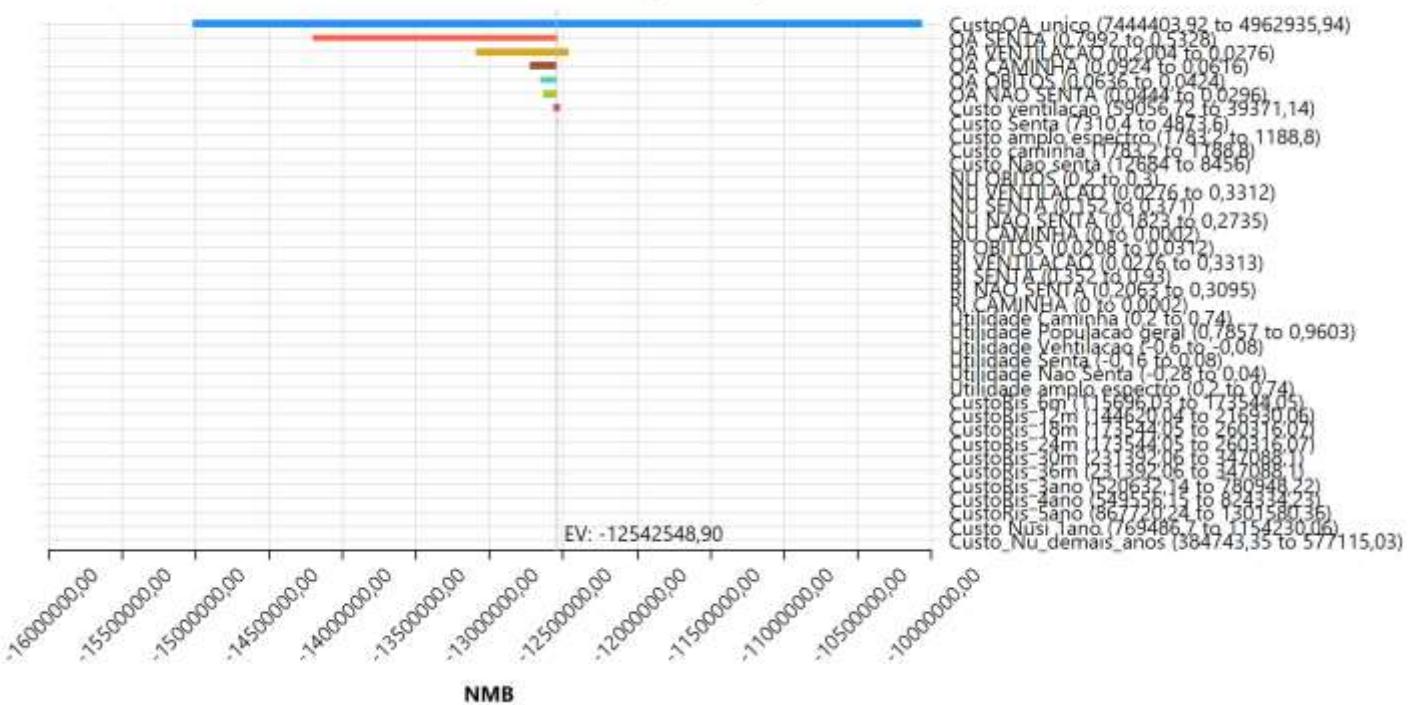


Figura A6- Análise determinística, representada através do gráfico de tornado, comparando fatores que mais influenciam no NMB do onasemnogêno abeparvoveque (tratados entre 6 meses-2 anos).

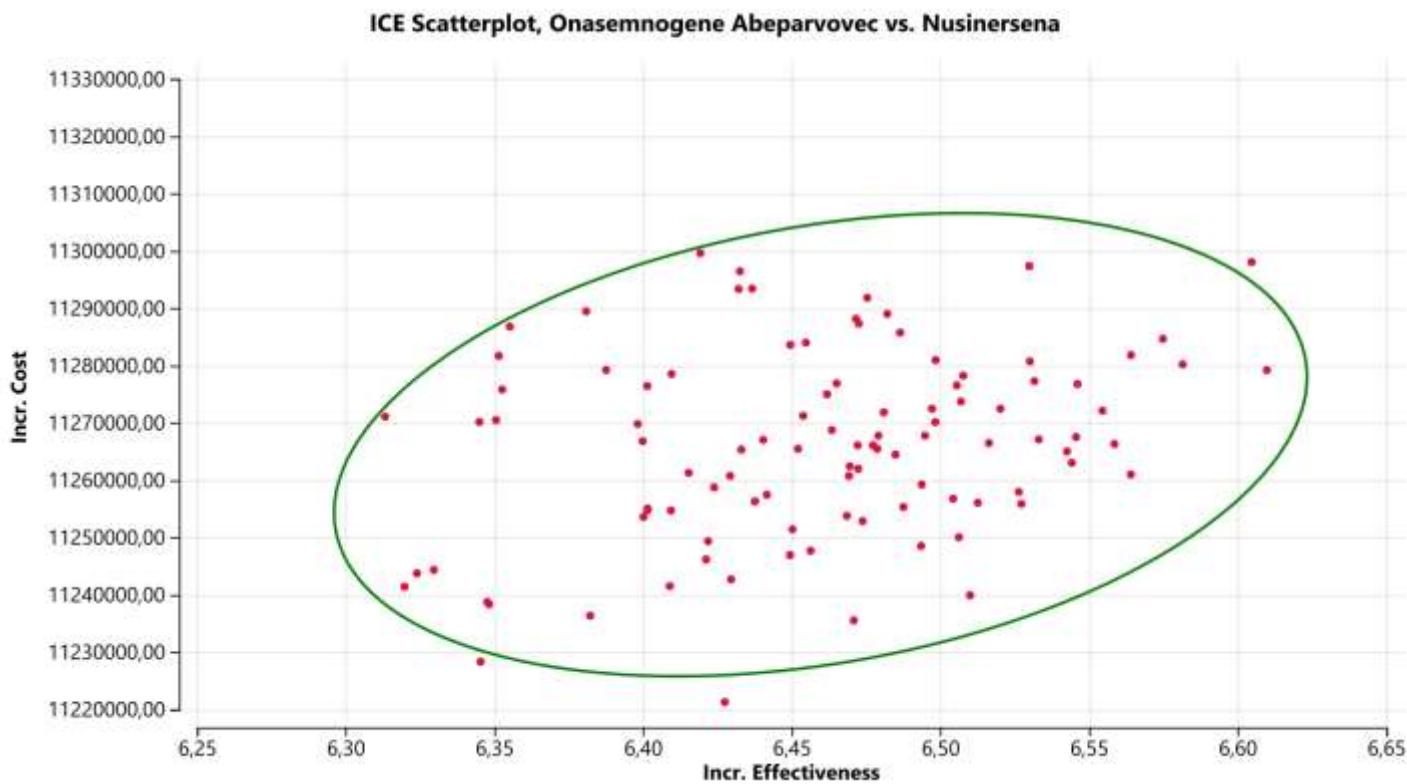


Figura A7- Análise probabilística: onasemnogêno abeparvoveque e nusinersena (tratados entre 6 meses-2 anos).

ICE Scatterplot, Onasemnogene Abeparvovec vs. Risdiplam

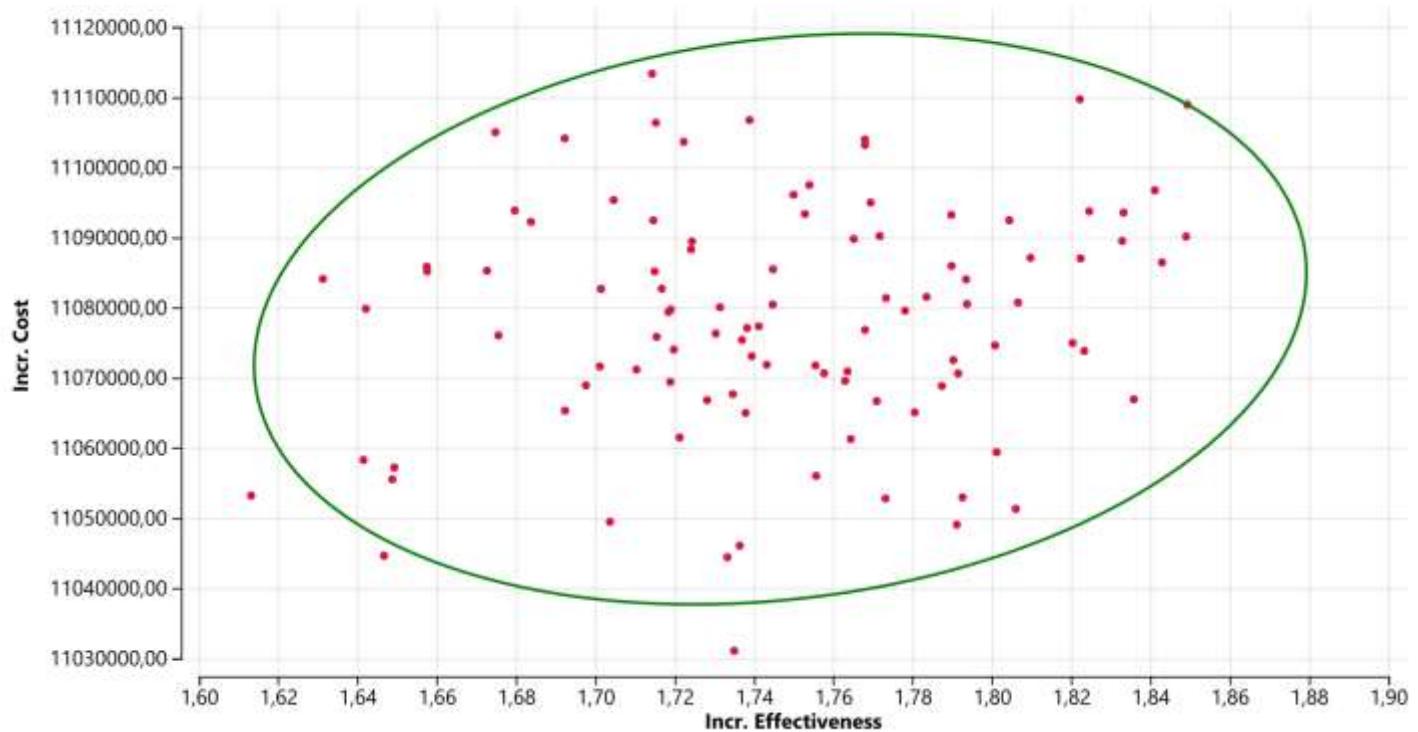


Figura A8- Análise probabilística: onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam (tratados entre 6 meses-2 anos).

APÊNDICE 9 – Dados do SABEIS

MÉTODO

Este estudo utilizou dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de 2019 a 2024. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado em maio de 2025.

A Sala Aberta de Situação em Saúde (Sabeis) é originado dos dados abertos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), unindo todos os subsistemas disponíveis, a fim de se obter dados individualizados e anonimizados dos procedimentos registrados na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (Apac).

Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que tinham o registro de retirada de medicamentos Componente Especializado em Assistência Farmacêutica (Ceaf), conforme o SIGTAP do grupo 06, e que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) era atrofia muscular espinhal (AME), conforme código G12.0 e G12.1. Foram excluídos todos os registros que não havia a identificação criptografada do usuário ou que não tinham quantidade aprovada.

RESULTADOS

Quadro 1. Data de início da dispensação de cada medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) para atrofia muscular espinhal (AME), por tipo, no Sistema Único de Saúde.

CATEGORIA	Início da dispensação
Nusinersena	
Tipo 1	Dezembro de 2019
Tipo 2	Maio de 2022
Risdiplam	
Tipo 1	Julho de 2023
Tipo 2	Agosto de 2023

Fonte: Sabeis, 2025

Tabela 1. Número de usuários em tratamento com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) para atrofia muscular espinhal (AME), por ano, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2024.

Ano	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Número de usuários	15	149	195	354	545	791
Número de usuários até 2 anos	13	106	144	155	189	216

Fonte: Sabeis, 2025

Tabela 2. Número de usuários em tratamento com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) para atrofia muscular espinhal (AME), por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2024.

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Todas as idades						
Nusinersena	15	149	195	354	453	424
Risdiplam	0	0	0	0	117	400
Até 2 anos						
Nusinersena	13	106	144	155	168	120
Risdiplam	0	0	0	0	24	102

Fonte: Sabeis, 2025

Tabela 3. Quantidade dispensada de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) para atrofia muscular espinhal (AME), por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2024.

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Todas as idades						
Nusinersena	31	518	602	979	1.266	1.156
Risdiplam	0	0	0	0	691	6.608
Até 2 anos						
Nusinersena	29	351	413	455	477	342
Risdiplam	0	0	0	0	66	570

Fonte: Sabeis, 2025

Análises adicionais

Tabela 4. Número de usuários em tratamento com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) para atrofia muscular espinhal (AME) **tipo 1**, por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2024.

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Nusinersena	15	149	195	236	265	223
Risdiplam	0	0	0	0	37	147

Fonte: Sabeis, 2025

Tabela 5. Quantidade dispensada de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) para atrofia muscular espinhal (AME) **tipo 1**, por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2024.

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Nusinersena	31	518	602	658	707	594
Risdiplam	0	0	0	0	172	1.777

Fonte: Sabeis, 2025

Tabela 6. Número de usuários em tratamento com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) para atrofia muscular espinhal (AME) **tipo 2**, por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2024.

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Nusinersena	0	0	0	125	205	216
Risdiplam	0	0	0	0	82	258

Fonte: Sabeis, 2025

Tabela 7. Quantidade dispensada de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) para atrofia muscular espinhal (AME) **tipo 2**, por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2024.

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Nusinersena	0	0	0	321	559	562
Risdiplam	0	0	0	0	519	4.831

Fonte: Sabeis, 2025

Relatório preliminar

APÊNDICE 10 - Patentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (da Food and Drug Administration – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 26 de junho de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"onasemnogene abeparvovec\"]"]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996⁶. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei⁶.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula⁷.

É sobremodo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 26 de junho de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 26 de junho de 2025.

3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 26 de junho de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 26 de junho de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 26 de junho de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 26 de junho de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 26 de junho de 2025.

Relatório preliminar



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**