Brasília, DF | Dezembro, 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1063

Nusinersena

para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo 3, em pacientes com capacidade de deambulação

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 em Saúde – SCTIE
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@saude.gov.br

Elaboração do Relatório
CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAS – CCATES/UFMG
Adson José Moreira
Álex Brunno do Nascimento Martins
Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos
Isabela Miranda Nunes Rossi
Kênya Patrícia Pereira do Amaral Vilaça
Lívia Silva Nassif
Mariana Dias Lula
Marina Nascimento Silva
Augusto Afonso Guerra Júnior
Juliana Alvares-Teodoro
Francisco de Assis Acurcio (*in memorian*)

Monitoramento do horizonte tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Thaís Conceição Borges
Ana Carolina de Freitas Lopes

Patente
Munique Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Perspectiva do paciente
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses
Andrea Brígida de Souza
Luiza Nogueira Losco
Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública
Nayra Thamires Alves Ramos - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão
Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Annemeri Livinalli – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação
Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Cecília Menezes Farinasso – CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão
Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SCTIE/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SCTIE/MS

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 n° 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/SCTIE/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 em Saúde (SCTIE) – 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 da Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação em 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 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação 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 DGITS 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. Questão elaborada pelo demandante e estruturada no formato PICO 23
Figura 2. Fluxograma PRISMA 28
Figura 3. Ganho do marco motor na coorte brasileira 34
Figura 4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais – análise do demandante 42
Figura 5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais – análise do demandante 42
Figura 6. Estrutura do modelo particionado desenvolvido pelo demandante 48
Figura 7. Curva utilizada no modelo apresentado pelo demandante como perda de deambulação 48
Figura 8. Curvas consideradas no modelo apresentado 49
Figura 9. Valores de utilidade adotadas no modelo do demandante 50
Figura 10. Custos considerados no modelo econômico para os pacientes que utilizariam o nusinersena 50
Figura 11. Resultado da análise de sensibilidade determinística para o cenário base 52
Figura 12. Resultado da análise de sensibilidade probabilística para o cenário base 53
Figura 13. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para o cenário base 53
Figura 14. Curva de sobrevida sem progressão dos pacientes em uso de nusinersena 54
Figura 15. Cálculo da prevalência de AME tipo 1 e tipo 2 no Brasil em 2023 56
Figura 16. Estimativa do número de pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambular no Brasil em 2023 56
Figura 17. Número de frascos estimados no cenário base por tipo de AME 58
Figura 18. Número de frascos estimados no cenário alternativo, especificamente para os pacientes com AME tipo 2 59
Figura 19. Detalhes do impacto orçamentário do nusinersena considerando o cenário conservador – preço com desconto 62
Figura 20. Detalhes do impacto orçamentário do nusinersena considerando o cenário moderado – com desconto 63
Figura 21. Detalhes dos valores de impacto orçamentário com e sem o desconto oferecido pelo demandante 64
Figura 22. Parâmetros considerados pelo demandante para o seu novo cálculo de ACE 87
Figura 23. Resultado da nova RCEI apresentada pelo demandante 87
Figura 24. Interpolação para estimar o número de pacientes em dezembro de 2025 em uso de nusineserna 90
Figura 25. Interpolação para estimar o número de pacientes em dezembro de 2025 em uso de risdiplam 90
Figura 26. Usuários em tratamento com nusinersena e risdiplam (AME tipo 1) 91
Figura 27. Usuários em tratamento com nusinersena e risdiplam (AME tipo 2) 91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custo anual do tratamento por paciente dos medicamentos identificados no MHT com registro na Anvisa e preço CMED 67
Tabela 2. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 63/2025 - Nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo 3 em pacientes com capacidade de deambulação. 73
Tabela 3. Estimativa de pacientes em tratamento para AME tipo 1 94
Tabela 4. Estimativa de pacientes em tratamento para AME tipo 2 94
Tabela 5. Estimativa de pacientes em tratamento para AME tipo 3 94
Tabela 6. Custos do cenário de referência para tratamento da AME tipos 1 e 2 (sem desconto de 24%) 95
Tabela 7. Custos cenário proposto para tratamento da AME tipos 1 e 2 (com desconto de 24%) 96
Tabela 8. Custos cenário proposto para tratamento AME tipo 3 (*market share* de 40% a 80%) 96
Tabela 9. Custos cenário proposto para tratamento para tratamento AME tipo 3 (*market share* de 100%) 97
Tabela 10. Impacto orçamentário incremental (market share de 40% a 80% em 2026-2030) 98
Tabela 11. Impacto orçamentário incremental (market share de 100% em 2026-2030) 100

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Atrofia muscular espinhal: frequência e incidência de portadores....15
Quadro 2. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q....16
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia....19
Quadro 4. Preço proposto para incorporação....22
Quadro 5. Custo estimado do tratamento com nusinersena....22
Quadro 6. Avaliação do Parecerista sobre os estudos apresentados pelo demandante....23
Quadro 7. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfecho]) elaborada pelo parecerista....26
Quadro 8. Estudos incluídos por meio da atualização da busca....28
Quadro 9. Características dos estudos incluídos neste parecer....31
Quadro 10. Ganho na escala HFMSE....35
Quadro 11. Eventos adversos relatados nos estudos....37
Quadro 12. Perda de pacientes e melhora clínica por estudo incluído....40
Quadro 13. Análise da qualidade da evidência para nusinersena no tratamento da AME tipo 3....44
Quadro 14. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante....46
Quadro 15. Cenários propostos na ACU....49
Quadro 16. Resultados da ACU realizada pelo demandante....51
Quadro 17. Parâmetros para cálculo da população com AME tipo 3 elegível para nusinersena....60
Quadro 18. Parâmetros para cálculo da população com AME tipo 3 elegível para nusinersena na AIO do parecerista....61
Quadro 19. Detalhes dos custos adotados na AIO do parecerista....61
Quadro 20. Detalhes do impacto orçamentário do nusinersena considerando o cenário conservador – preço com desconto....62
Quadro 21. Detalhes do impacto orçamentário do nusinersena considerando o cenário conservador – com desconto....63
Quadro 22. Detalhes dos valores de impacto orçamentário com e sem o desconto oferecido pelo demandante....64
Quadro 23. Medicamentos potenciais para o tratamento da AME tipo 3....66
Quadro 24. Opiniões favoráveis à incorporação do nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo 3 em pacientes com capacidade de deambulação nas contribuições recebidas na CP nº 63/2025....75
Quadro 25. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 63/2025 sobre efeitos positivos/facilidades relativos à tecnologia avaliada....76
Quadro 26. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 63/2025 sobre efeitos negativos/dificuldades relativos à tecnologia avaliada....77
Quadro 27. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 46/2024 sobre efeitos positivos/facilidades relacionados a outras tecnologias....78
Quadro 28. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 46/2024 sobre efeitos positivos/facilidades relacionados a outras tecnologias....79
Quadro 29. Descontos necessários conforme as variações de *market share*....83
Quadro 30. Resultado da AIO do parecerista para nusinersena no cenário conservador, considerando o desconto de 24% e incorporação para todos os pacientes AME tipo 3....84
Quadro 31. Resultado da AIO do parecerista para nusinersena no cenário moderado, considerando o desconto de 24% e incorporação para todos os pacientes AME tipo 3....84
Quadro 32. Cenários desenvolvidos pelo parecertista em sua análise crítica do cálculo de RCEI feito pelo demandante....88
Quadro 33. Cálculo de RCEI adaptado pelo parecerista....88
Quadro 34. Descrição dos cenários utilizados na AIO....92
Quadro 35. Custos considerados no modelo de AIO....92

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 8
2. CONFLITO DE INTERESSES 8
3. RESUMO EXECUTIVO 9
4. INTRODUÇÃO 15
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença 15
4.2 Tratamento recomendado 17
4.3 Recomendações anteriores da Conitec 17
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 18
5.1 Preço proposto para incorporação 21
5.2 Custo do tratamento 22
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 22
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante 22
6.2 Nova busca de evidências 26
6.3 Evidências clínicas 28
6.3.1 Descrição dos estudos incluídos 29
6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia 34
6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia 36
6.3.4 Considerações importantes 38
6.4 Análise de risco de viés 41
6.5 Certeza geral das evidências (GRADE) 43
6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 45
7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 46
7.1 Avaliação econômica 46
7.1.1 Descrição do modelo 47
7.1.2 Premissas consideradas no modelo 49
7.1.3 Custos 50
7.1.4 Resultado 51
7.1.5 Considerações sobre o modelo do demandante 53
7.2 Análise de Impacto Orçamentário 55
7.2.1 Descrição do modelo do demandante 55
7.2.2 Considerações sobre a AIO do demandante e proposta de AIO do parecerista 60
8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 65
9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 66
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS 67
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE 69
12 DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC 71

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 71
14 CONSULTA PÚBLICA 72
14.1 Análise qualitativa das contribuições 72
14.2 Contribuições técnico-científicas 81
15 DISCUSSÃO FINAL DA CONITEC 85
16 INFORMAÇÕES ADICIONAIS 87
17 DISCUSSÃO DA CONITEC APÓS INFORMAÇÕES ADICIONAIS 101
18 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC 101
REFERÊNCIAS 102
APÊNDICE 1 – Patentes vigentes 107
APÊNDICE 2 – Busca estratégica do demandante 109
APÊNDICE 3 – Busca estratégica atualizada pelo parecerista 112
APÊNDICE 4 – Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa 116

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa Biogen sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do nusinersena para o tratamento de pacientes com capacidade de deambulação com atrofia muscular espinhal (AME) tipo 3 visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

A análise crítica foi realizada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Nusinersena 12 mg/5 mL solução injetável

Indicação: Pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) tipo 3 com capacidade de deambulação.

Demandante: Biogen.

Introdução: A atrofia muscular espinhal (AME 5q) é caracterizada pela degeneração dos neurônios motores inferiores que progride para a paralisia com atrofia muscular. A AME é classificada em quatro tipos, conforme a idade de início dos sintomas e função motora alcançada. Na AME tipo 3, os pacientes alcançam todos os marcos motores do desenvolvimento, mas podem desenvolver fraqueza muscular proximal a partir de 18 meses de idade, principalmente em membros inferiores. A perda da capacidade de deambular pode ocorrer até a fase adulta. Escoliose, obesidade e osteoporose são complicações frequentemente observadas após a perda da capacidade de deambular. Atualmente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AME contempla apenas pacientes com AME tipos 1 e 2, sem tratamento medicamentoso incorporado no SUS para pacientes com AME tipo 3.

Recomendações anteriores da Conitec: Em 2019, a Conitec analisou a solicitação de incorporação do nusinersena para o tratamento da AME 5q, sem especificação do subtipo, conforme proposta do demandante. Após avaliação das evidências disponíveis, a Comissão emitiu recomendação favorável para a incorporação do medicamento especificamente para pacientes com AME 5q tipo 1, desde que com diagnóstico genético confirmado e que não estivessem em ventilação mecânica invasiva permanente contínua (24 horas por dia), conforme Relatório de Recomendação nº 449. Em 2021, após nova submissão para os tipos 2 e 3, a Conitec recomendou a incorporação do nusinersena apenas para AME 5q tipo 2, restrita a pacientes diagnosticados até os 18 meses de idade, conforme critérios do PCDT, e manteve a não incorporação para o tipo 3, devido à insuficiência de evidências clínicas robustas e ao impacto orçamentário, conforme Relatório de Recomendação nº 595.

Pergunta: O uso de nusinersena tem eficácia, efetividade e segurança no tratamento dos pacientes com AME 5q tipo 3?

Evidências clínicas: O demandante teve como objetivo primário responder à pergunta PICOs "*O uso de nusinersena tem eficácia, efetividade e segurança no tratamento dos pacientes com AME 5q tipo 3?*". Todavia, na seção Objetivos, o demandante se limitou a avaliar as evidências disponíveis acerca da eficácia, efetividade e segurança do nusinersena no tratamento da AME tipo 3 em pacientes com capacidade de deambulação – pacientes no estágio inicial da doença e que ainda possuem capacidade de andar. Foram incluídos na avaliação do demandante 48 estudos, os quais foram apresentados em i) estudos que detalham a capacidade de deambulação e ii) estudos que não detalham a capacidade de deambulação. A partir da avaliação dos estudos incluídos pelo demandante, foi mantida a pergunta de pesquisa original, considerando como população elegível todos os pacientes com AME tipo 3 sintomáticos, sem distinção pela capacidade de deambulação. Em concordância com o PCDT vigente para AME, foi considerado paciente sintomático aquele que apresenta teste genético indicativo da AME e perda da função motora pela escala HFMSE. Os desfechos de efetividade foram ajustados para avaliar a função motora por meio da escala HFMSE. Dos estudos incluídos pelo demandante, 12 foram avaliados como adequados, conforme a pergunta PICOS original proposta pelo demandante. Além disso, outros 4 estudos adicionais foram incluídos na análise do parecerista. O tempo de acompanhamento nos estudos variou de 14 a 42 meses, sendo que a idade dos pacientes variou entre 19 meses e 72 anos. Em geral, os estudos também avaliaram pacientes com AME tipos 1, 2 e 4. Nos estudos que incluíram múltiplos subtipos, os desfechos de segurança, assim como os dados referentes à perda de participantes, foram reportados de forma agregada, sem estratificação por subgrupo da AME. Quatorze estudos apresentaram dados de ganho na função motora avaliada pela escala HFMSE, que variou entre

1,18 e 5,3 pontos. É relevante destacar que um dos estudos foi realizado no Brasil e reportou perda na função motora ao avaliar 33 pacientes com AME tipo 3, sendo que 16 desses foram tratados com nusinersena e 17 não receberam tratamento medicamentoso (grupo controle). No grupo que recebeu o tratamento, foi observada uma perda média de -1,0 ± 0,58 pontos após 24 meses de tratamento e, no grupo controle, foi reportada uma perda de -4,65 ± 0,19 pontos na escala HFMSE ($p < 0,001$ em relação ao grupo nusinersena). No conjunto dos estudos avaliados os eventos adversos mais frequentes observados foram cefaleia, lombalgia pós punção lombar e eventos gastrointestinais. A frequência desses eventos variou de 10% a 91% entre os pacientes, sendo que seis dos 16 estudos incluídos apresentaram uma taxa de ocorrência de eventos adversos superior a 30%. Também foi observada descontinuação/perda de seguimento entre 17% e 89% dos pacientes ao longo do período avaliado.

Avaliação econômica: O demandante apresentou um modelo particionado de custo-utilidade (ACU) para avaliar os custos e os benefícios do uso do nusinersena em comparação com o cuidado padrão no tratamento de pacientes com AME tipo 3, mensurados em QALY (anos de vida ajustados pela qualidade). A análise do demandante foi limitada aos pacientes com capacidade de deambulação. Foram propostos três cenários: cenário base, cenário alternativo 1 e cenário alternativo 2. O custo do cuidado padrão foi estimado em R$ 474.873,68 e custo do nusinersena foi estimado em R$ 7.973.121,13 em horizonte temporal *lifetime (90 anos)*. O cenário base considerou o QALY do paciente e com desconto de 5% nos custos e benefícios ao longo dos anos, apresentou uma RCEI (razão custo-efetividade incremental) de R$ 2.799.222,19 e QALY incremental de 2,68. O cenário alternativo 1, considerou o QALY do paciente adicionado ao QALY de um cuidador e com desconto de 5% nos custos e benefícios ao longo dos anos. Neste cenário, apresentou uma RCEI de R$ 2.063.138,93 e QALY incremental de 3,63. O cenário alternativo 2 foi considerado inadequado pelo parecerista, pois não considerou os descontos previstos nas diretrizes metodológicas adotadas no Brasil. Dentre os pontos destacados pelo parecerista acerca da avaliação econômica estão alguns, como: 1) a adoção da premissa de que todos os pacientes em uso de nusinersena não perderiam a capacidade de deambular, pressuposto que foi refutado por estudo observacional incluído neste Relatório; 2) adoção da premissa de 100% de adesão ao tratamento até o fim da vida; 3) valoração do braço cuidado padrão com custo não específico para pacientes com AME tipo 3, o que pode subestimar a RCEI da ACU e 4) soma do QALY do paciente mais QALY do cuidador nos cenários alternativos, estratégia não adequada em relação às diretrizes metodológicas.

Análise de impacto orçamentário: O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de calcular um desconto sobre o preço atual do nusinersena (já incorporado para o tratamento de AME tipos 1 e 2). Esse desconto seria necessário para tratar adicionalmente ***apenas os pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambular***, sem oferecer impacto orçamentário adicional ao SUS. Caso o demandante realizasse o impacto orçamentário de acordo com o proposto na pergunta PICOs, sem a exclusão dos pacientes sem capacidade de deambulação, estima-se que o número de pacientes elegíveis aumentaria de 142 para 284 (estimativa para dez/2026). Foram propostos dois cenários, um cenário base e um cenário alternativo. O resultado do cálculo do desconto foi 15,7% para o primeiro cenário e 13,3% para o segundo. Uma análise de sensibilidade concluiu que um desconto de 17% seria suficiente para não gerar para o SUS impacto orçamentário incremental após a incorporação do nusinersena para pacientes com AME tipo 3. Aplicando o desconto, o preço final do frasco do nusinersena foi calculado em R$ 132.800,00. Todavia, não ficou claro se o desconto de 17%, resultado da AIO do demandante, seria mantido caso o número de pacientes elegíveis para o uso do medicamento ao longo dos anos divergisse da quantidade prevista no modelo. Dessa forma, o parecerista desenvolveu outra AIO, com o objetivo de estimar o impacto da incorporação do nusinersena para todos os pacientes com AME tipo 3 sintomáticos, em concordância com a pergunta PICOS original, ou seja, independente da capacidade de deambular. O parecerista construiu quatro cenários adicionais, dois com o desconto de 17% proposto pelo demandante (conservador e moderado) e outros dois (conservador e moderado) com o preço praticado atualmente. Nos cenários conservadores, 40%

dos pacientes elegíveis ao nusinersena utilizariam o medicamento no primeiro ano e, nos moderados, 50%. Em ambos os casos, haveria crescimento de 10% por ano da participação do nusinersena no mercado ao longo do horizonte temporal. Em resumo, a população elegível para o ano de 2026 foi estimada pelo demandante em 142 pacientes, limitados apenas aos deambulantes (284 com AME tipo 3), enquanto o parecerista estimou em 307 pacientes, ao considerar o Registro Brasileiro Autorrelatado de AME. Na análise do impacto orçamentário o demandante estimou qual seria o valor de desconto necessário sobre o preço atual do medicamento (R$ 160.000,00 por frasco) para que ao incorporá-lo para os pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambular, não houvesse impacto orçamentário incremental. O valor do desconto foi estimado em 15,7% para atingir esse propósito de impacto zero. Já nos cenários projetados pelo parecerista, o impacto para um período de cinco anos variou entre R$ 515 milhões (cenário conservador) e R$ 603 milhões (cenário moderado). Considerando cenários sem o desconto proposto pelo demandante e mantendo o preço atual de R$ 160.000,00 por frasco de nusinersena, o impacto orçamentário estimado para cinco anos varia entre R$ 620 milhões e R$ 726 milhões.

Experiências internacionais: A agência canadense CADTH, em 2022, emitiu recomendação contrária ao reembolso do nusinersena para pacientes com AME tipo 2 e 3 com mais de 18 anos, independentemente do estado de deambulação, justificando a decisão pela ausência de ensaios clínicos randomizados em adultos sem tratamento prévio e pelas limitações metodológicas dos estudos observacionais disponíveis. A agência inglesa, NICE, recomendou, em 2021, a ampliação do uso do nusinersena para pacientes com AME tipo 3 não deambulantes, excluindo aqueles que haviam adquirido a capacidade de deambulação sem apoio, devido à ausência de dados clínicos sobre perda funcional subsequente. O NICE justificou a decisão com base nas evidências clínicas disponíveis e na contribuição de especialistas, restringindo o acesso a grupos com benefício clínico demonstrado. O SMC aprovou, em 2019, o uso do medicamento para pacientes com AME tipo 2 e 3 por meio da via de medicamentos para doenças órfãs. Não foram identificadas atualizações subsequentes sobre a decisão pela agência. O PBAC, agência australiana, recomendou o nusinersena para o tratamento de pacientes com AME tipos 1, 2 e 3, com idade igual ou inferior a 18 anos, desde que o início dos sintomas tenha ocorrido até o terceiro ano de vida. A decisão foi fundamentada no perfil clínico da doença e na evidência de benefício do tratamento em populações pediátricas com início precoce dos sintomas.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas quatro tecnologias para o tratamento da AME tipo 3, todas ainda em fase de pesquisa clínica (onasemnogeno abeparvovec, apitegromab, GC-101 e NMD-670).

Considerações finais: A AME tipo 3 caracteriza-se por fraqueza muscular progressiva, resultando em limitações na capacidade de andar, com manifestações clínicas e heterogêneas ao longo da vida. As evidências atuais sobre efetividade e segurança do nusinersena apresentam limitações importantes, devido à ausência de ensaios clínicos randomizados específicos para essa população, sendo as evidências provenientes principalmente de estudos observacionais sem braço comparador. A certeza na evidência pelo GRADE foi muito baixa para os desfechos avaliados, com preocupações relacionadas ao risco de viés, inconsistência e imprecisão. A análise econômica do demandante comparando nusinersena ao cuidado padrão para AME tipo 3 com capacidade de deambulação mostrou uma RCEI de R$ 2.799.222,19. Se adicionado uma estimativa de perda de qualidade de vida do cuidador a RCEI foi estimada em R$ 2.063.138,93. Já na análise de impacto orçamentário do demandante, que se limitou aos pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambular, um desconto de 17% viabilizaria a incorporação sem impacto orçamentário adicional ao SUS. Todavia, o parecerista verificou que a população elegível pode estar subestimada. Assim, o impacto orçamentário foi estimado considerando o desconto oferecido pelo demandante e toda a população elegível de pacientes com AME tipo 3. Nos cenários construídos pelo parecerista o valor foi estimando em R$ 515 milhões a R$ 603 milhões (conservador e moderado, respectivamente). Considerando cenários sem o desconto proposto pelo demandante e mantendo o preço

atual de R$ 160.000,00 por frasco de nusinersena, o impacto orçamentário estimado para cinco anos varia entre R$ 620 milhões e R$ 726 milhões. Diante desse contexto, caso o demandante se comprometa a ofertar um desconto suficiente para assegurar que não haverá impacto orçamentário adicional ao SUS, a análise de custo-efetividade — ainda que a RCEI apresentada seja elevada — perde relevância no processo de tomada de decisão. Isso ocorre porque, na ausência de impacto orçamentário incremental, a decisão sobre a incorporação do medicamento passa a depender prioritariamente da magnitude e qualidade do benefício clínico apontado pelas evidências científicas disponíveis para essa população.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 37/2025 esteve aberta de 23/04/2025 a 02/05/2025 e dez pessoas se inscreveram. O participante escolhido por sorteio relatou conviver com problemas acarretados pela AME tipo 3 desde a infância, apontando perda de movimento temporário e fraqueza muscular como principais sintomas. Após obter o diagnóstico, aos 21 anos, o paciente deu início a um processo judicial para conseguir acesso ao nusinersena. O paciente relatou melhoras significativas após o início do uso do medicamento, em 2021, tanto em sua mobilidade quanto em sua qualidade de vida, sem apresentar eventos adversos. O paciente relatou ainda que realiza diariamente terapias, como fisioterapia e hidroterapia, que custeia com recursos próprios, pois é difícil encontrar no SUS profissionais especializados no cuidado de pacientes com AME.

Discussão preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos discutiram os aspectos relacionados à eficácia do tratamento com nusinersena na população com e sem capacidade de deambular, à falta de ensaios clínicos com a população específica, à heterogeneidade dos estudos observacionais, assim como aos resultados dos estudos econômicos. Foram ponderadas as incertezas sobre o impacto orçamentário, considerando a população elegível e o desconto oferecido pelo demandante, frente às demais tecnologias disponíveis para o tratamento de AME tipos 1 e 2. Além disso, foi colocada a necessidade da terapia multiprofissional de reabilitação por parte dos pacientes.

Recomendação preliminar da Conitec: No dia 06/06/2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 141ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do nusinersena para AME 5q tipo 3, em pacientes com capacidade de deambulação. Considerou-se as incertezas relacionadas com a população elegível, as evidências clínicas, a avaliação econômica, o impacto orçamentário e a proposta comercial apresentada.

Consulta pública: Durante a Consulta Pública nº 63/2025 referente à proposta de incorporação do nusinersena para o tratamento da AME tipo 3, foram registradas 2.660 contribuições. Destas, 108 foram consideradas técnico-científicas, por apresentarem fundamentação em evidências e adequação à estratégia metodológica definida (PICOs). Entretanto, as contribuições recebidas não aportaram novas evidências científicas capazes de alterar o cenário analisado inicialmente. Globalmente, 98,9% dos respondentes apoiaram a incorporação do nusinersena, contrariando a recomendação preliminar da Conitec. De forma geral, as manifestações foram favoráveis à incorporação ampla do medicamento, sem restrição quanto à capacidade de deambulação. Os principais benefícios citados foram controle da progressão da doença, ganhos motores e respiratórios, manutenção da deambulação, autonomia, melhora da qualidade de vida, segurança e equidade de acesso ao medicamento. Como aspectos negativos, destacaram-se o alto custo, a ausência de PCDT para AME tipo 3, a indisponibilidade no SUS e a necessidade de judicialização, além de dificuldades de aplicação e eventos adversos. Quanto a outras tecnologias, mencionaram-se efeitos positivos como estabilização da doença, ganhos motores e respiratórios, mas também limitações como alto custo, difícil acesso, judicialização e eventos adversos. Foi apresentada nova proposta comercial pelo demandante, com desconto de 24% sobre o preço vigente (de R$ 160.000,00 para R$ 121.600,00 por frasco), aplicável aos tipos 1, 2 e 3 de AME, independentemente do volume de aquisição. Com base na nova proposta e nas projeções de participação de mercado, o parecerista elaborou cenários de impacto orçamentário com resultados acumulados em cinco anos variando entre R$ 471 milhões (cenário conservador) e R$ 552 milhões (cenário

moderado). Por fim, ressaltou-se que a exclusão de pacientes do tipo 3 que já não deambulam não seria coerente, uma vez que a perda de deambulação representa um estágio evolutivo da mesma condição. Assim, o princípio da equidade e da integralidade do cuidado sustentaria a inclusão de todos os pacientes com AME tipo 3, independentemente da capacidade de marcha, desde que atendidos critérios clínicos de elegibilidade e acompanhamento terapêutico.

Discussão final da Conitec: Os membros do Comitê apontaram incertezas sobre a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) considerando o novo preço após o desconto de 24%. Na etapa de consulta pública, a empresa não apresentou nova análise de custo-efetividade, limitando-se a informar as premissas e parâmetros acerca do impacto orçamentário. Diante das limitações das evidências econômicas e da ausência de uma modelagem suficientemente atualizada e que contemplasse o cenário de desconto proposto para cada tipo de AME, o Comitê entendeu que não havia elementos suficientes para deliberar sobre a incorporação do nusinersena para AME tipo 3. Dessa forma, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 144ª Reunião da Conitec decidiram postergar a deliberação, aguardando novo posicionamento da empresa, incluindo análise econômica revisada, considerando o preço com desconto.

Informações adicionais: No âmbito da avaliação econômica, o demandante apresentou uma nova modelagem que integrou os pacientes com AME tipos 1, 2 e 3, condicionada a um desconto linear de 24% no preço do nusinersena. Neste cenário proposto pelo fabricante, a RCEI foi estimada em R$ 411.281,92 por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Contudo, a análise crítica realizada pelo parecerista identificou a necessidade de inclusão dos QALY para pacientes tipo 3 sem tratamento. Após os ajustes metodológicos necessários para refletir a realidade do SUS, a RCEI recalculada pelo parecerista elevou-se para R$ 1.928.306,16 por QALY. A pedido do DGITS, o parecerista elaborou uma nova AIO que considerou o desconto de 24% para todos os tipos da doença. O objetivo foi estimar o impacto incremental da ampliação de uso para a AME tipo 3, integrando simultaneamente o cenário de tratamento dos tipos 1 e 2 com as tecnologias já disponíveis. Foram disponibilizados relatórios contendo dados de mundo real provenientes da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Base Sabeis) e do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE/MS). Nos cenários de difusão adotados pelo parecerista, a redução de preço geraria uma economia de R$ 335.347.200,00 nos tratamentos já estabelecidos para AME tipos 1 e 2. Considerando o tratamento da AME em seus tipos 1, 2 e 3, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos no tratamento da AME se mostrou próximo ao impacto estimado após a CP, variando entre R$ 135.673.348,03 a R$ 468.718.548,48, cenários de difusão gradual e máxima, respectivamente. Isso demonstra que o desconto de 24% sobre o preço do frasco do nusinersena, condicionado à incorporação do medicamento para AME tipo 3, ofereceria uma redução do custo com o tratamento da AME tipo 1 e tipo 2, mas com um impacto orçamentário incremental relevante para incluir um grupo de pacientes que até o momento não contam com tratamento específico no SUS. Para não haver tal impacto orçamentário, estimou-se que o desconto deveria ser da ordem de 30%.

Discussão final da Conitec após informações adicionais: Na 147ª reunião, foram avaliados os cenários de adoção da tecnologia e a estimativa populacional utilizados na Análise de Impacto Orçamentário (AIO), considerando projeções de entrada de 40% e 100% no ano de 2026. Destacou-se a incerteza quanto ao benefício clínico em contexto real, dada a escassez de estudos que avaliem exclusivamente a eficácia do medicamento para a AME tipo 3. A análise econômica indicou a necessidade de um desconto de aproximadamente 30% no preço para neutralizar o incremento de gastos, contudo, a empresa fabricante informou a impossibilidade de ofertar a redução. Diante das limitações de evidência específica e do impacto orçamentário sem proposta de ajuste de preço, o Comitê deliberou, por maioria simples, pela não incorporação do nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo 3.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 147ª Reunião Ordinária, realizada no dia 8/12/2025, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo 3. Considerou-se a manutenção das incertezas nas evidências

clínicas, o valor elevado da razão de custo-utilidade incremental e o impacto orçamentário significativo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.064/2025.

Compêndio Econômico	
Preço CMED*	R$ 420.257,32
Preço final proposto para incorporação	R$ 121.600,00
Desconto sobre o preço CMED**	71,07%
Custo de tratamento por paciente	**Dose de ataque (1º ano)** R$ 729.600,00 (6 frascos) **Dose de manutenção (a partir do 2° ano)** R$ 364.800,00 (3 frascos)
RCEI final**	R$ 1.928.306,16
População estimada***	307 no 1º ano e 409 no 5º ano
Impacto orçamentário***	**Cenário com *market share* entre 40% a 80%** R$ 37.760.067,07 no 1º ano e R$ 135.673.348, em 5 anos **Cenário com *market share* inicial de 100%** R$ 172.160.167,68 no 1º ano e R$ 468.718.548,48 em 5 anos

Notas: *Nusinersena 12 mg/5 mL solução injetável (PMGV 18%); data da consulta 09/12/2025 da Câmara de Regulação de Medicamento, publicada em 08/12/2025. **Considerando o tratamento para os tipos 1, 2 e 3 de AME. ***Estimativa de pacientes em tratamento para AME tipo 3.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Atrofia muscular espinhal (AME 5q) é caracterizada pela degeneração dos neurônios motores inferiores que consequentemente leva à paralisia com atrofia muscular[1–3]. A doença é causada por alterações no *locus* do gene de sobrevivência do neurônio motor, por meio de deleção homozigótica em 5q13, região conhecida por ser codificadora do gene do neurônio motor de sobrevivência (SMN1), responsável por cerca de 95% dos casos de AME[4].

A doença é a segunda causa mais comum de mortalidade relacionada à herança autossômica recessiva, e estima-se que sua incidência seja de 1 em 6.000 a 1 em 10.000 nascidos vivos[5]. Sua prevalência ainda é desconhecida, contudo, estudos sugerem que possa estar entre 1 e 2 em 100.000 pessoas[6].

Quadro 1. Atrofia muscular espinhal: frequência e incidência de portadores

População	Frequência Portadora	Incidência estimada
Árabe	1:59	Não relatado
Asiático	1:48	1:8.009
Asiático indiano	1:71	1:9.655
Negro (descendente de africanos subsaarianos)	1:100	1:18.808
Branco	1:45	1:7.829
Hispânico	1:77	1:20.134
Judaico	1:56	1:10.000

Fonte: Adaptado de Verhaart et al., 2017.

A AME é clinicamente classificada em quatro fenótipos, os quais estão associados à idade de início dos sintomas e função motora alcançada.

A **AME tipo 1** é a forma mais grave e comum, representando cerca de 50% dos casos. Os sintomas surgem antes dos 6 meses de idade e os pacientes não conseguem sentar-se sem apoio. Sem tratamento, a sobrevida raramente ultrapassa dois anos[5]. Apresentam hipotonia grave, paralisia flácida simétrica, ausência de controle cefálico e movimentos antigravitacionais. Em casos extremos (classificados como tipo 0), os sinais já estão presentes no período pré-natal, com contraturas articulares, fraturas congênitas e costelas finas[5,7].

Na **AME tipo 2** o início dos sintomas ocorre entre 7 e 18 meses, e os pacientes sentam-se sem apoio, mas não andam de forma independente. É comum a presença de contraturas articulares, cifoescoliose e tremores finos nos

membros superiores. A deglutição geralmente é preservada, mas a mastigação pode ser prejudicada[8]. A gravidade é variável: pacientes mais fracos têm maior risco de complicações respiratórias e necessidade precoce de ventilação[5].

Na **AME tipo 3** os pacientes são clinicamente heterogêneos. Estes pacientes geralmente atingem todos os principais marcos motores, bem como a caminhada independente, mas desenvolvem durante a infância fraqueza muscular proximal, principalmente nos membros inferiores. Alguns necessitam de cadeira de rodas ainda na infância, enquanto outros mantêm deambulação até a idade adulta, embora com limitação funcional. A perda da capacidade de andar pode ocorrer antes ou depois dos 40 anos, com maior risco nos casos com início dos sintomas antes dos 3 anos (subtipo 3a). Escoliose, obesidade e osteoporose também são complicações frequentes após perda da deambulação[5].

Pacientes com **AME tipo 4** são aqueles com sintomas clínicos na idade adulta e apresentam curso leve. Estes pacientes possuem capacidade de andar na idade adulta e não apresentam problemas ventilatórios e nutricionais[5].

Algumas características de AME por subtipo encontram-se descritas no Quadro 2.

Quadro 2. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q

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

Fonte: PCDT AME (2023)

Diagnóstico

O diagnóstico da AME deve ser realizado por meio de exame clínico e teste genético. A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) ou a Amplificação por Sonda de Ligação Múltipla (MLPA) permite a detecção da deleção homozigótica do éxon 7 do gene SMN1, presente em aproximadamente 95% dos casos, com sensibilidade de 95% e especificidade próxima de 100%[4,9]. Cerca de 5% dos indivíduos com AME apresentam heterozigosidade composta, com uma deleção no éxon 7 de um alelo e uma mutação pontual no outro[4,9]. A quantificação do número de cópias do gene SMN2 é frequentemente realizada em paralelo, pois apresenta valor prognóstico: maior número de cópias de SMN2 está associado a fenótipos menos graves. Em casos em que a deleção homozigótica do éxon 7 do SMN1 não é identificada, exames complementares podem ser considerados[4]:

- **Creatina quinase:** geralmente normal ou discretamente aumentada.

- **Estudos de condução nervosa:** potenciais de ação normais nos nervos sensoriais; potenciais motores reduzidos nos nervos motores.

- **Eletromiografia (EMG):** na AME tipo 1, há sinais de desnervação sem evidência de reinervação; nas formas 2 e 3, observam-se padrões neurogênicos, com potenciais de ação prolongados, de alta amplitude e com recrutamento diminuído.

- **Biópsia muscular:** atualmente pouco utilizada, mas, quando realizada, revela padrão compatível com comprometimento neurogênico.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da AME tipos 1 e 2 está estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)[10]. Condutas para tratamento e acompanhamento da função respiratória, nutricional e ortopédicos, já se encontram estabelecidos e aplicam-se aos subtipos de AME, incluindo o tipo 3[10]. Os benefícios esperados com os tratamentos aprovados no PCDT podem ser resumidos em:

- Melhora, definida como aumento global de 3 pontos ou mais, na Escala *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA* (HFMSE) e ter mais categorias com melhora do que piora[10];

- Estabilização da função motora, definida como manutenção da pontuação na escala HFMSE, em relação à linha de base e mantida durante todo o período de tratamento[10].

O protocolo orienta que, para avaliação dos benefícios do tratamento, os resultados de efetividade e segurança devem ser medidos utilizando o Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q. Cabe ao médico definir exames complementares, para além do exame físico, para avaliar o resultado terapêutico em diferentes períodos, de acordo com a evolução clínica do paciente[10].

4.3 Recomendações anteriores da Conitec

Em 2019, a Conitec analisou a solicitação de incorporação do nusinersena para o tratamento da AME 5q, sem especificação do subtipo, conforme proposta do demandante. Após avaliação das evidências disponíveis, a Comissão emitiu recomendação favorável para a incorporação do medicamento especificamente para pacientes com AME 5q tipo 1, desde que com diagnóstico genético confirmado e que não estivessem em ventilação mecânica invasiva permanente contínua (24 horas por dia), conforme Relatório de Recomendação nº 449[11]. Essa recomendação considerou a gravidade

da doença, os benefícios clínicos demonstrados principalmente para esse subtipo, e a ausência de alternativas terapêuticas no SUS.

Em 2021, o demandante realizou uma nova submissão para ampliar a indicação do nusinersena para os tipos 2 e 3. Inicialmente, o parecer foi desfavorável à incorporação do medicamento para ambos os tipos. Com o intuito de ampliar o debate e reunir subsídios adicionais para a tomada de decisão, a Conitec realizou a Audiência Pública nº 1/2021 em 19 de março de 2021.

A audiência, conduzida em formato virtual, contou com a participação de representantes de diferentes segmentos, incluindo pacientes, profissionais de saúde, pesquisadores, gestores do SUS e representantes da indústria farmacêutica. Os depoimentos enfatizaram o impacto clínico e social da AME, especialmente nos tipos 2 e 3, e destacaram os benefícios do nusinersena relatados na prática clínica. Apesar da apresentação de nova proposta comercial durante a audiência, os membros da Comissão, após audiência pública, deliberaram por maioria simples a modificação parcial da recomendação anterior.

A decisão final após audiência pública foi pela incorporação do nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo 2, restrita a pacientes com diagnóstico até os 18 meses de idade, conforme critérios estabelecidos no PCDT do Ministério da Saúde. Para a AME 5q tipo 3, a recomendação foi pela não incorporação do nusinersena, fundamentada na insuficiência de evidências clínicas robustas que comprovassem benefício significativo para essa população e considerando o custo e impacto orçamentário, conforme Relatório de Recomendação nº 595[12].

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O nusinersena trata-se de um oligodesoxirribonucleotídeo (ODN) modificado, um tipo de molécula de DNA de fita simples, projetado para atuar no processamento do RNA mensageiro (mRNA). Especificamente, o nusinersena se liga a uma região do íntron 7 do gene SMN2, utilizando um mecanismo chamado pareamento de bases Watson-Crick, que garante uma interação precisa com a sequência-alvo[13].

Essa ligação impede a atuação de proteínas chamadas hnRNP, que normalmente inibem a inclusão do éxon 7 no mRNA do gene SMN2. Como resultado, o gene SMN2 passa a produzir mais proteína SMN funcional, essencial para a sobrevivência dos neurônios motores[13].

Os oligonucleotídeos são moléculas altamente específicas, capazes de atingir alvos que antes eram inacessíveis para os medicamentos convencionais. Essa especificidade reduz a toxicidade e a exposição sistêmica, além de permitir

uma dosagem com meia-vida prolongada, o que pode melhorar a eficácia do tratamento e reduzir a frequência de administração[13].

O estudo pivotal de fase 3, CHERISH, conduzido por Mercuri et al. (2018), avaliou o uso de nusinersena em 126 crianças com AME tipos 2 e 3 que tiveram sintomas após os seis meses de idade. O estudo comparou o uso do medicamento *versus* placebo. O desfecho primário avaliado foi alteração média na ferramenta HFMSE em 15 meses de tratamento. Os desfechos secundários incluíram a porcentagem de crianças com aumento clinicamente significativo em relação à linha de base na pontuação da HFMSE (≥3 pontos), um desfecho que indica melhora em pelo menos duas habilidades motoras. O desfecho de segurança foi avaliado durante todo estudo, por meio de notificações de eventos adversos relacionados ao uso do medicamento[14].

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Nusinersena
Nome comercial	SPINRAZA®
Apresentação	Solução Injetável 12 mg de nusinersena / 5 mL (2,4 mg/mL)
Detentor do registro	BIOGEN BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA Registro Anvisa: 1699300080010
Fabricante	VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG; PATHEON ITALIA S.P.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME)
Indicação proposta	Tratamento da AME 5q tipo 3, em pacientes com capacidade de deambulação.
Posologia e Forma de administração	Nusinersena (Spinraza®) 12 mg / 5 ml (2,4 mg de nusinersena/ml) solução injetável, administrado via intratecal por punção lombar.
Patentes vigentes	BR112018075667 (formulação; vigência prevista até 13/06/2037); BR122024003572 (produto (macromolécula); vigência prevista até 26/02/2041).*

Nota: (*)Para mais informações, consultar o Apêndice 1.
Fonte: Bula Nusinersena (2023); Consulta Registro Anvisa (2023)[15,16].

Contraindicações

O nusinersena é contraindicado aos pacientes que apresentem hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer excipiente do medicamento[15].

Hipersensibilidade

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente listado a seguir: fosfato de sódio monobásico di-hidratado; fosfato de sódio dibásico; cloreto de sódio; cloreto de potássio; cloreto de cálcio di-hidratado; cloreto de magnésio hexaidratado, hidróxido de sódio; ácido clorídrico e água para injetáveis[15].

Gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento com nusinersena sem o consentimento médico[15].

Cuidados e Precauções

Anormalidades de trombocitopenia e coagulação

Foram observadas trombocitopenia e anormalidades da via de coagulação, incluindo trombocitopenia aguda grave, após administração de oligonucleotídeos antisenso ou antisentido administrados por vias subcutânea ou intravenosa. Se clinicamente indicado, recomenda-se o teste laboratorial de contagem plaquetária e avaliação de proteínas da coagulação antes da administração de nusinersena[15].

Toxicidade renal

Toxicidade renal foi observada após administração de oligonucleotídeos antisenso ou antisentido por vias subcutânea e intravenosa. Se clinicamente for indicado, é recomendada a realização do teste de presença de proteína em urina (preferencialmente analisando amostra correspondente ao primeiro jato de urina da manhã). Em caso de persistência de proteínas urinárias presente em elevada concentração, uma avaliação clínica adicional deve ser considerada[15].

Insuficiência renal

O nusinersena não foi estudado em pacientes com insuficiência renal[15].

Lesão hepática

O nusinersena não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática. Nusinersena não é metabolizado através do sistema enzimático citocromo P450 no fígado; logo, o ajuste da dose é improvável que seja necessário em pacientes com insuficiência hepática[15].

Fertilidade

Nos estudos de toxicidade realizados em modelos animais (in vivo), não foram observados efeitos relacionados aos órgãos reprodutivos, na fertilidade masculina ou feminina ou no desenvolvimento embriofetal[15].

Trabalho de Parto e Parto

Os efeitos do tratamento com nusinersena no trabalho de parto e parto são desconhecidos[15].

Gravidez

Não há dados de estudos clínicos sobre o tratamento com nusinersena durante a gravidez (período gestacional) em seres humanos. O benefício do tratamento com nusinersena versus risco potencial deve ser discutido com mulheres em idade fértil ou grávidas[15].

Eventos adversos

Desordens do sistema nervoso, gastrointestinais e musculoesqueléticas foram relatadas e todas classificadas como "muito comum". Os principais eventos adversos para estas desordens foram dor de cabeça – associada ao procedimento de punção lombar, vômito e dor nas costas[15].

Imunogenicidade

Como acontece com todos os oligonucleotídeos, há um potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos depende altamente da sensibilidade e especificidade do teste. Além disso, a incidência observada de positividade aos anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um teste pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do teste, manuseio da amostra, tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos à nusinersena nos estudos descritos abaixo, com a incidência de anticorpos em outros estudos ou para outros medicamentos, pode ser errônea[15].

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para a incorporação do nusinersena para AME tipo 3 em pessoas com capacidade de deambulação, considerando que o medicamento já se encontra disponível para AME tipo 1 e 2, é de R$132.800,00. O demandante informa que a prática deste preço está associada à isenção total de tributos ou por meio da importação direta pelo Ministério da Saúde.

Quadro 4. Preço proposto para incorporação

Medicamento	Apresentação	PMVG 18%[a]	Menor preço BPS[b]	Preço proposto para incorporação[c]
Nusinersena	Solução Injetável 12 mg/ 5 mL (2,4 mg/mL)	R$ 411.037.41	R$ 160.000,00	R$ 132.800,00

a. Consulta CMED 16/02/2025.
b. Aquisição de 1.694 unidades pelo Departamento de Logística em Saúde em 14/09/2022.
c. Preço válido somente sob a condição de compra por importação direta ou isenção total de tributos.
Fonte: Elaboração própria.

5.2 Custo do tratamento

O custo anual do tratamento no primeiro ano foi R$ 796.800,00. No primeiro ano, o custo do tratamento foi estimado considerando o consumo de aproximadamente seis frascos de nusinersena, quatro doses de carga, onde as três primeiras doses devem ser administradas em intervalos de 14 dias (D0, D14 e D28). A quarta dose de carga deve ser administrada 30 dias após a terceira dose, D63. Em seguida, uma dose de manutenção deve ser administrada uma vez a cada quatro meses. Totalizando seis doses no primeiro ano.

O custo do segundo ano de tratamento é de R$ 398.505,30. Nessa etapa, foi considerado o consumo de três frascos por ano, considerando a manutenção de um frasco a cada quatro meses.

Quadro 5. Custo estimado do tratamento com nusinersena

Medicamento	Dose ataque	Custo dose de ataque[a]	Dose manutenção	Custo por dose de manutenção	Custo 1º ano tratamento[b]	Custo 2º ano tratamento
Nusinersena	12mg (5mL) em 4 doses	R$531.200,00	R$398.400,00	12mg(5mL) em 4 doses	R$796.800,00	R$398.505,30

a. Dose de ataque no primeiro ano de tratamento (D0, D14, D28 e D63)
b. Doses de ataque e doses adicionais (duas) ao primeiro ano de tratamento
NOTA: não foram considerados os custos indiretos, como administração do medicamento e diária hospitalar.
Fonte: Elaboração própria.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste Relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, efetividade e segurança do nusinersena para pacientes com AME tipo 3.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante teve como objetivo primário responder à pergunta PICOs "*O uso de nusinersena tem eficácia, efetividade e segurança no tratamento dos pacientes com AME 5q tipo 3?*". Entretanto, na seção Objetivos, o demandante se limitou a "*avaliar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do nusinersena no tratamento da AME 5q tipo 3 em pacientes com capacidade de deambulação, que são aqueles pacientes que ainda mantém a habilidade de andar (ou seja, que estão em um estágio inicial da doença e ainda não sofreram impacto clínico expressivo)".* A pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante para busca e seleção dessas evidências, foi estruturada conforme a Figura 1.

P – População	**Pacientes com AME 5q tipo 3**
I – Intervenção	Nusinersena
C – Comparador	Controle não ativo ou tratamento convencional
O – Desfechos (outcomes)	Quaisquer desfechos clínicos de segurança e eficácia
Desenho dos estudos (study)	- Revisões sistemáticas da literatura - Metanálises - Estudos clínicos randomizados - Estudos clínicos não randomizados - Estudos observacionais (Coortes prospectivas ou retrospectivas)

Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 1. Questão elaborada pelo demandante e estruturada no formato PICO

Pergunta: *O uso de nusinersena tem eficácia, efetividade e segurança no tratamento dos pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo 3?*

O demandante conduziu uma busca sistematizada com base na pergunta PICOs estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases The Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, EMBASE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Além disso, foram realizadas buscas manuais em referências bibliográficas das publicações selecionadas. A estratégia de busca encontra-se no Anexo 1.

Os critérios de inclusão consideraram Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) ou não randomizados, estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas), revisões sistemáticas (RS) com ou sem metanálise que satisfizessem a pergunta PICOs. A revisão da literatura realizada pelo demandante identificou 48 publicações que atenderam aos critérios de inclusão propostos (Quadro 6).

Quadro 6. Avaliação do Parecerista sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
Autor, ano	**Incluídos**	**Excluídos – motivos**
Abbas et al., 2022		Revisão sistemática. Estudos pivotais foram incluídos

Acsadi et al., 2018		Revisão sistemática. Estudos pivotais foram incluídos
Albrechtsen et al., 2020		Revisão sistemática. Estudos pivotais foram incluídos
Arslan et al., 2023	X	
Belančić et al., 2023	X	
Bjelica et al., 2023		Amostra inferior a 10 pacientes, caracterizando um estudo de série de casos
Chacko et al., 2022		Amostra inferior a 10 pacientes, caracterizando um estudo de série de casos
Coratti et al., 2021		Revisão sistemática. Estudos pivotais foram incluídos
Darras et al., 2019a		Ensaio clínico de fase 1/2
Darras et al., 2019b		Ensaio clínico de fase 1/2
De Wel et al., 2021		Não possui análise de subgrupo para AME tipo 3
Young et al., 2023		Não possui análise de subgrupo para AME tipo 3
Duong et al., 2021	X	
Elsheikh et al., 2021		Não possui análise de subgrupo para AME tipo 3
Fainmesser et al., 2022		Não foi utilizada a escala HFMSE
Gavriilaki et al., 2022		Revisão sistemática. Estudos pivotais foram incluídos
Gonski et al., 2023		Amostra inferior a 10 pacientes, caracterizando um estudo de série de casos
Günther et al., 2024	X	
Hagenacker et al., 2020	X	
Hepkaya et al., 2022		Ensaio clínico não randomizado
Jochmann et al., 2020		Amostra inferior a 10 pacientes, caracterizando um estudo de série de casos
Kizina et al., 2020		Tempo de acompanhamento inferior a 12 meses
Konersman et al., 2021		Não possui análise de subgrupo para AME tipo 3
Kotulska et al., 2022		Não possui análise de subgrupo para AME tipo 3
Krupa et al., 2023		Não possui análise de subgrupo para AME tipo 3
Landfeldt et al., 2023		Não foi utilizada a escala HFMSE
Lefeuvre et al., 2022		Tempo de acompanhamento inferior a 12 meses
Łusakowska et al., 2023		Não possui análise de subgrupo para AME tipo 3
Maggi et al., 2020	X	

Mendonça et al., 2021	X	
Mercuri et al., 2018		Não possui análise de subgrupo para AME tipo 3
Osmanovic et al., 2020		Tempo de acompanhamento inferior a 12 meses
Osredkar et al., 2021		Não foi utilizada a escala HFMSE
Pane et al., 2022	X	
Pechmann et al., 2022		Não possui análise de subgrupo para AME tipo 3
Pechmann et al., 2023	X	
Pera et al., 2021	X	
Shin et al., 2023		Amostra inferior a 10 pacientes, caracterizando um estudo de série de casos
Szabó et al., 2020	X	
Thimm et al., 2022		Não possui análise de subgrupo para AME tipo 3
Tscherter et al., 2022	X	
Vázquez-Costa et al., 2022		Não possui análise de subgrupo para AME tipo 3
Veerapandiyan et al., 2020		Amostra inferior a 10 pacientes, caracterizando um estudo de série de casos
Walter et al., 2019		Tempo de acompanhamento inferior a 12 meses
Wataya et al., 2023		Não foi utilizada a escala HFMSE
Yang et al., 2023		Amostra inferior a 10 pacientes, caracterizando um estudo de série de casos
Yeo et al., 2020		Amostra inferior a 10 pacientes, caracterizando um estudo de série de casos
Zhong et al., 2023		Não foi utilizada a escala HFMSE

Fonte: Dossiê do demandante.

Verificou-se que, embora o demandante tenha estabelecido como objetivo avaliar a tecnologia em pacientes com capacidade de deambulação, a pergunta de pesquisa elaborada abrange todos os pacientes com AME tipo 3, sem distinção por deambulação.

O demandante apresentou os resultados da busca classificando os estudos em dois grupos — (i) "*estudos que detalham o resultado em pacientes com AME 5q tipo 3 com capacidade de deambulação*" (n = 17) e (ii) "*estudos que não detalham o resultado em pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambulação*" (n = 20). Todavia, observa-se que os estudos do primeiro grupo não realizam a estratificação específica para o subtipo tipo 3, com exceção do estudo de Arslan et al., (2023). Em vez disso, esses trabalhos agrupam dados de pacientes que mantêm a deambulação com

diferentes subtipos de AME (incluindo tipo 2, tipo 3 e outros), sem discriminação individualizada por subtipo e capacidade de deambulação.

Da seleção feita pelo demandante, foram excluídos pelo parecerista os estudos que avaliaram outros tipos de AME e não apresentaram resultados estratificados para AME tipo 3, inclusive o ECR pivotal do medicamento, que avaliou pacientes com AME tipo 2 e 3, de início tardio e sem análise de subgrupo. Também foram excluídos estudos que não apresentaram resultados de ganho na função motora medidos por meio da escala HFMSE. Além disso, foram excluídos estudos com tempo de acompanhamento inferior a 12 meses e amostra inferior a 10 pacientes, conforme a PICOs proposta pelo parecerista, detalhada no item 3.2 deste Relatório.

6.2Nova busca de evidências

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a atualização da busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema que possam ter surgido.

A PICOs proposta considerou como população todos os pacientes com AME tipo 3 sintomáticos (ou seja, que apresentam teste genético indicativo da AME e perda da função motora pela escala HFMSE, conforme PCDT), sem distinção por status de deambulação. Os objetivos do acrônimo PICOs foram modificados para refletir os parâmetros de benefícios expressos no PCDT da AME, já aprovados pela Conitec em protocolos previamente publicados. Portanto, foi considerado como desfecho de eficácia medidas que utilizaram a escala HFMSE. Foram incluídos ECR de fase 3, revisões sistemáticas e estudos observacionais do tipo coorte.

Revisões sistemáticas foram incluídas caso apresentassem na íntegra os objetivos estabelecidos na PICOs, contudo, foi priorizada a inclusão dos estudos pivotais e observacionais com relato dos desfechos de eficácia e efetividade na população do estudo. Estudos sem braço comparador foram incluídos, na ausência de estudos comparadores. Estudos com comparação entre a linha de base e após o tratamento foram incluídos, desde que apresentassem pelo menos dez pacientes na população de interesse. Considerando o tempo de avaliação dos desfechos de benefício, foram incluídos os estudos que acompanharam e avaliaram pacientes com AME tipo 3 por pelo menos 12 meses (tempo médio de acompanhamento), considerando os critérios de tempo de tratamento estabelecidos pelo PCDT para AME tipos 1 e 2 e o estudo pivotal CHERISH[10].

Quadro 7. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfecho]) elaborada pelo parecerista.

População	**Pacientes adultos e pediátricos com AME tipo 3**
Intervenção (tecnologia)	Nusinersena
Comparador	Placebo, ausência de tratamento, cuidado padrão ou outras tecnologias (risdiplam e zolgensma)

Desfechos (*Outcomes*)	**Eficácia**: ganho motor avaliado pelas ferramentas HFMSE; necessidade de ventilação mecânica e capacidade de deglutição. **Segurança:** eventos adversos e mortalidade
Tipo de estudo	Ensaios clínicos de fase III, revisão sistemática com ou sem metanálise e estudos observacionais do tipo coorte.

Fonte: Elaboração própria.

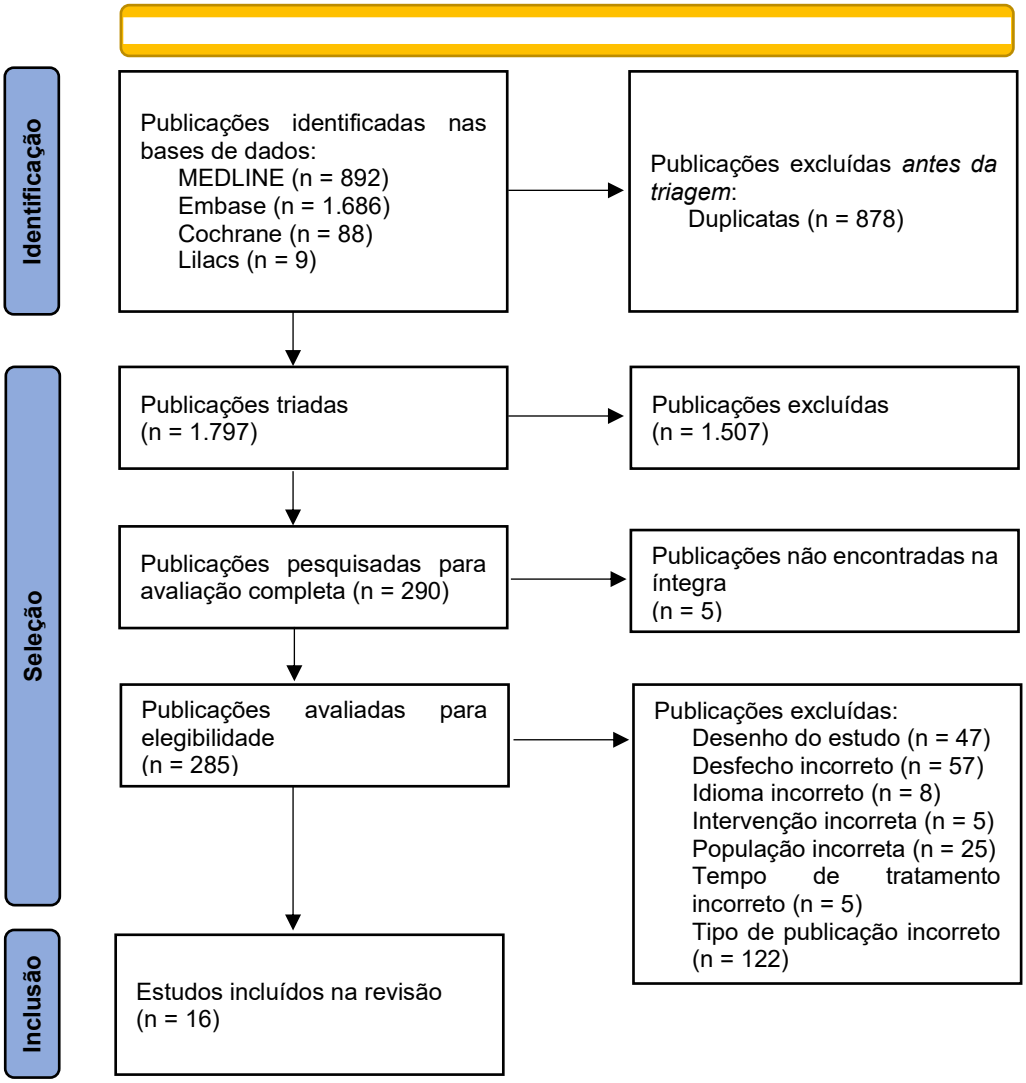
Pergunta: *O uso de nusinersena tem eficácia, efetividade e segurança no tratamento dos pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo 3?*

A partir da pergunta PICOs foi realizada uma busca sistematizada, em 20 de fevereiro de 2025, nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Embase, The Cochrane Library e LILACS. Considerou-se a estratégia de busca elaborada pelo demandante adequada, portanto, foi utilizada e atualizada (Apêndice 2 e 3). Foram encontradas 2.675 publicações. Não foram estabelecidos limites temporais e de idiomas. Após a exclusão de duplicatas e a triagem inicial (leitura de títulos e resumos), segundo os critérios de seleção, dois revisores independentes selecionaram 285 artigos para leitura completa. Os motivos detalhados da exclusão dos artigos estão disponíveis no Apêndice 4.

Os estudos foram selecionados com base nos critérios pré-definidos do modelo PICOs (População, Intervenção, Comparador, Desfecho e Tipo de Estudo). Durante o processo de triagem, os estudos que não atenderam a pelo menos um dos critérios estabelecidos foram excluídos já na primeira inconsistência identificada.

Foram excluídos estudos que avaliaram outros tipos de AME e não apresentaram resultados estratificados para AME tipo 3. Também foram excluídos estudos que não apresentaram resultados de ganho na função motora medidos por meio da escala HFMSE.

Além disso, foram excluídos resumos de congressos, comentários, cartas ao editor, revisões narrativas e estudos sem texto completo disponível. Quando identificados múltiplos artigos derivados do mesmo estudo, foi considerada apenas a publicação com dados mais completos e recentes (Figura 2).



Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ *et al.*, 2021[17]

Figura 2. Fluxograma PRISMA

6.3Evidências clínicas

Dos 48 artigos apresentados pelo demandante, 12 foram incluídos nesta análise crítica. Além destes, foram incluídos outros 4 artigos, totalizando 16 estudos.

Quadro 8. Estudos incluídos por meio da atualização da busca

Autor, ano	Tipo de estudo
Hagenacker et al., 2020[18]	Estudo observacional
Maggi et al., 2020[19]	Estudo observacional
Szabó et al., 2020[20]	Estudo observacional

Autor, ano	Tipo de estudo
Duong et al., 2021[21]	Estudo observacional
Mendonça et al., 2021[22]	Estudo observacional
Pera et al., 2021[23]	Estudo observacional
Pane et al., 2022[24]	Estudo observacional
Scheijman et al., 2022[25]	Estudo observacional
Tscherter et al., 2022[26]	Estudo observacional
Arslan et al., 2022[27]	Estudo observacional
Belančić et al., 2023[28]	Estudo observacional
Pechmann et al., 2023[29]	Estudo observacional
Günther et al., 2024[30]	Estudo observacional
Li et al., 2024[31]	Estudo observacional
van der Woude et al., 2024[32]	Estudo observacional
Yao et al., 2024[33]	Estudo observacional

Fonte: Elaboração própria.

6.3.1 Descrição dos estudos incluídos

Considerando os critérios estabelecidos na nova pergunta PICOS, nesta análise, após a leitura completa, foram incluídos somente estudos observacionais, coortes prospectivas e retrospectivas. O ensaio clínico pivotal, CHERISH, não foi incluído, pois não houve separação dos participantes por subtipos da doença, não sendo possível identificar os ganhos motores da população AME tipo 3.

No total, foram incluídos 16 estudos observacionais que avaliaram o uso de nusinersena no tratamento da AME tipo 3. Os critérios de inclusão variaram entre estudos que consideraram exclusivamente critérios genéticos (n = 3) e aqueles que adotaram tanto critérios genéticos quanto clínicos (n = 12). Um dos estudos não forneceu essa informação.

A população analisada foi composta por pacientes com AME 5q. Na maioria dos estudos analisados, foram incluídos pacientes com AME tipos 1, 2 e 3. De forma geral, nos estudos que incluíram múltiplos subtipos, os resultados foram apresentados de forma mista: enquanto o desfecho de ganho na função motora foi discriminado por subtipo, os desfechos de segurança, assim como os dados referentes à perda de participantes, foram reportados de forma agregada, sem estratificação específica.

O tamanho da população total com AME tipo 3 avaliada nos estudos variou entre 12 e 231 pacientes. Quanto ao início dos sintomas, 12 estudos demostraram que os pacientes apresentaram sintomas após os 18 meses de idade. A idade dos pacientes nos estudos variou entre 19 meses e 72 anos. As informações sobre a idade dos pacientes foram extraídas conforme reportadas nos estudos incluídos. Quando disponível nos estudos, foi registrada a idade média acompanhada do desvio padrão (DP). Caso a média não estivesse reportada, foram extraídas a mediana e o intervalo interquartil. O tempo de acompanhamento também apresentou variação, oscilando entre 14 e 42 meses. Dentre os estudos analisados, apenas o estudo de Mendonça et al. (2021) incluiu um grupo comparador, neste caso, cuidado padrão[22].

Os principais desfechos avaliados foram relacionados à função motora, sendo que a maioria dos estudos considerou qualquer ganho funcional como critério de eficácia. Nenhum dos estudos analisados avaliou desfechos de sobrevida global ou sobrevida livre de progressão.

A função motora foi mensurada por diferentes escalas e ferramentas, todavia, conforme descrito no PCDT, foram extraídos somente os ganhos avaliados pela ferramenta HFMSE. Embora a maioria dos estudos tenham considerado qualquer melhora nessas escalas como indicativo de benefício terapêutico, os estudos de Maggi et al. (2020) e Günther et al. (2024) adotaram um critério mais rigoroso, estabelecendo um aumento de pelo menos 3 pontos na escala HFMSE[19,30].

Os estudos de Hagenacker et al. (2020) e Günther et al. (2024) avaliaram os desfechos em tempos específicos ao longo do acompanhamento, porém, o número de pacientes analisados variou em cada momento. No estudo de Hagenacker et al. (2020), as avaliações foram realizadas nos meses 6, 12 e 14, com aproximadamente 77 pacientes com AME tipo 3 incluídos nesse período. Já no estudo de Günther et al. (2024), as análises ocorreram nos meses 14, 26 e 38, com uma amostra de aproximadamente 156 pacientes com AME tipo 3[18,30].

Quadro 9. Características dos estudos incluídos neste parecer

Autor, ano	País de origem	Critério de inclusão	População (tipos de AME)	Tamanho da amostra total	Tamanho da amostra tipo 3	Tamanho da amostra tipo 3 deambulante	Idade no início do tratamento	Tempo de acompa-nhamento	Comparador	Desfecho avaliados
Maggi et al., 2020[19]	Itália	Genético e Clínico	2, 3	116	103	52	34 anos (18–72)[d] Tipo 3 não deambulante: 40 (18-72) Tipo 3 deambulante: 8 (0-17)	14 meses	Não	Ganho de pelo menos 3 pontos HFMSE
Hagenacker et al., 2020[18]	Alemanha	Genético	1, 2, 3 e 4	139	77	~46	Geral: ~ 36 anos (12; 16–65)[a]	14 meses	Não	Mudança na pontuação total da HFMSE
Duong et al., 2021[21]	Estados Unidos da América	Genético e Clínico sintomático	2, 3	42	Tipo 3a: 12 Tipo 3b: 12	11	Tipo 3: 33,7 anos (12,6)[a]	24 meses	Não	Qualquer ganho na função motora na HFMSE
Pera et al., 2021[23]	Estados Unidos da América, Itália, e Reino Unido	Genético e Clínico sintomático	3	144	Tipo 3a: 74 Tipo 3b: 70	Tipo 3a: 31 Tipo 3b: 48	Geral: 30 meses-68,27 anos Tipo 3a: 12,6 (5,5–26,3)[e] Tipo 3b: 23,2 (13,1–43,9) [e]	Por pelo menos 21 meses	Não	Qualquer ganho na função motora na HFMSE
Scheijmans et al., 2022[25]	Holanda	Genético e Clínico	1, 2, 3	69	16	12	Tipo 3: 19 meses (12–36)[d]	36 meses	Não	Qualquer ganho na função motora na HFMSE
Pane et al., 2022[24]	Itália	Genético e Clínico	2, 3	111	65	41	Gera: 12,51 anos (6,1-25,8) Tipo 3: 17, 9 anos (11.2–39,9)[e]	31 meses	Não	Qualquer ganho na função motora na HFMSE
Pechmann et al., 2023[29]	Alemanha, Áustria e Suíça	Genético e Clínico	3	231	231	Deambulantes pediátricos: 114 Deambulantes adultos: 117	Deambulantes pediátricos: 103,3 (89-117,6) meses[d] Deambulantes adultos: 443,5 (405,1-481,9)[d]	38 meses	Não	Qualquer ganho na função motora na HFMSE

Autor, ano	País de origem	Critério de inclusão	População (tipos de AME)	Tamanho da amostra total	Tamanho da amostra tipo 3	Tamanho da amostra tipo 3 deambulante	Idade no início do tratamento	Tempo de acompa-nhamento	Comparador	Desfecho avaliados
Günther et al., 2024[30]	Alemanha, Áustria e Suíça	Genético	1, 2, 3, 4	389	~156	~100	Geral: ~36 (13)[a]	38 meses	Não	Ganho de pelo menos 3 pontos na escala HFMSE
Li et al., 2024[31]	China	Genético e Clínico sintomático	1, 2, 3	84	18	16	Tipo 3: 7,10 (2,17)[c]	14 meses	Não	Qualquer ganho na função motora na HFMSE
van der Woude et al., 2024[32]	Holanda	Genético e Clínico sintomático	2a, 2b, 3a	46	14	12	Tipo 3: 22,1 (6.6)[d]	Por pelo menos 12 meses	Não	Mudanças nos escores dos itens HFMSE
Belančić et al., 2023[28]	Croácia	Genético e Clínico	1, 2, 3	52	28	Não informado	24,5 (12,3)[c]	42 meses	Não	Qualquer ganho na função motora na HFMSE
Arslan et al., 2023[27]	Turquia	Genético e Clínico	2, 3	32	16	10	Tipo 3 não deambulantes: 4,5 (0,6–19)[d] Tipo 3 deambulantes: 11,5 (3-19)[d]	21 meses	Não	Qualquer ganho na função motora na HFMSE
Tscherter et al., 2022[26]	Suíça	Não informado	1, 2, 3	44	12	6	Tipo 3 não deambulante: 18,5 (2,5–44,6)[d] Tipo 3 deambulante: 15,4 (4-29,3)[d]	42 meses	Não	Qualquer ganho na função motora na HFMSE
Szabó et al., 2020[20]	Hungria	Genético e Clínico	1, 2, 3	54	23	Não informado	10,9 (5,2)[a]	18 meses	Não	Mudanças nos escores dos itens HFMSE e 6MWT
Mendonça et al., 2021[22]	Brasil	Genético	2, 3	67	16	7	10,6 (10,3)[c]	24 meses	Cuidado padrão	Qualquer ganho na função

Autor, ano	País de origem	Critério de inclusão	População (tipos de AME)	Tamanho da amostra total	Tamanho da amostra tipo 3	Tamanho da amostra tipo 3 deambulante	Idade no início do tratamento	Tempo de acompa-nhamento	Comparador	Desfecho avaliados
										motora na HFMSE
Yao et al., 2024[33]	China	Genético e Clínico	1, 2, 3	385	127	Não informado	112 (61–154)[e]	14 meses	Não	Qualquer ganho na função motora na HFMSE

Legenda: [a]Média (DP)
[b]Média (intervalo)
[c]Mediana (DP)
[d]Mediana (intervalo)
[e]Mediana (1º-3º quartil)
HFMSE – *Escala Motora Grossa Expandida de Hammersmith* (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded); **6MWT** – *Teste de Caminhada de 6 Minutos* (6-Minute Walk Test); **TFT** – *Testes de Função Temporal* (Timed Function Tests).
Fonte: Elaboração própria.

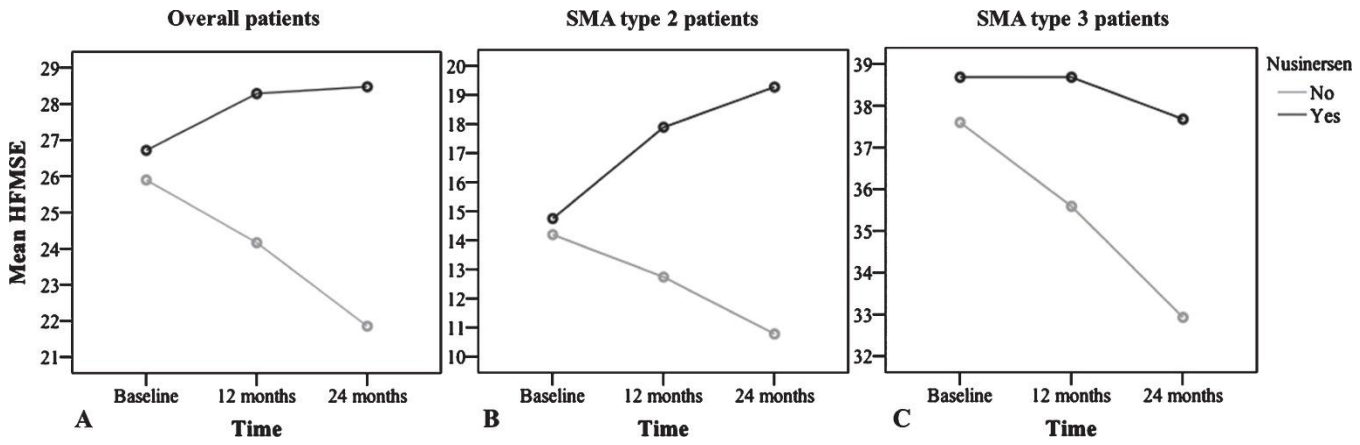
6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Ganhos na função motora na escala HFMSE

Ao todo, foram incluídos 16 estudos, dos quais 15 não apresentavam grupo comparador. A maioria dos estudos apresentaram resultados de ganho (valor médio ou mediano) na função motora em relação à linha de base, avaliado por meio das escalas HFMSE, conforme o Quadro 10.

Em relação aos estudos sem braço comparador, três estudos relataram melhora clinicamente significativa – aumento de três ou mais pontos na escala HFMSE em relação à linha de base, segundo PCDT da AME tipos 1 e 2 – Hagenacker et al. (2020), Szabó et al. (2020), Scheijmans et al. (2022) ($p < 0,05$)[18,20,25].

Dois estudos reportaram perda na função motora em relação à linha de base[22,29]. As evidências de mundo real produzidas pela coorte retrospectiva de Mendonça et al. (2021) com braço comparador apresentam dados de 33 pacientes com AME tipo 3 no Brasil, sendo que 16 desses foram tratados com nusinersena e 17 não receberam tratamento medicamentoso (grupo controle). Nos pacientes com AME tipo 3 que receberam nusinersena, não houve alteração média na função motora medida pela escala o HFMSE após 12 meses de tratamento, e foi observada uma perda média de -1,0 ± 0,58 após 24 meses de tratamento ($p = 0,282$ em relação à linha de base). Os pacientes do grupo controle apresentaram uma perda de -2,00 ± 0,12 e -4,65 ± 0,19 após 12 e 24 meses de acompanhamento ($p < 0,001$ em relação ao grupo nusinersena)[22].



Fonte: Mendonça et al. (2021)

Figura 3. Ganho do marco motor na coorte brasileira

Além do estudo conduzido por Mendonça et al. (2021), Pechmann et al. (2023) relataram uma perda média de -1,4 pontos na escala HFMSE (p-valor não reportado) na população adulta. Nenhum estudo relatou perda maior que dois pontos na escala HFMSE, considerada como regressão na escala de mobilidade e critério de interrupção do tratamento medicamentoso pelo PCDT da AME tipos 1 e 2 (Quadro 10)[22,29].

Pane et al., (2022) realizaram uma análise de subgrupo para capacidade de deambulação, idade no início dos sintomas e faixa etária dos pacientes. O ganho na função motora foi significativo nos deambulantes (p = 0,004), mas não nos não deambulantes (p = 0,948). Quando subdividido em subtipos 3A e 3B, o aumento dos escores não foi significativo nos pacientes 3B (p = 0,265) e apresentou apenas tendência de significância nos pacientes 3A (p = 0,05). Quando subdivididos em subgrupos etários, a diferença foi significativa em pacientes com menos de 5 anos de idade (p = 0,043), mas não significativa nos subgrupos mais velhos[24].

Quadro 10. Ganho na escala HFMSE

Autor, ano	Antes do tratamento (linha de base)		Após o tratamento		Alteração		P-valor
	Valor médio	Valor mediano	Valor médio	Valor mediano	Valor médio	Valor mediano	
Hagenacker et al., 2020[18]	NR	NR	NR	NR	4,2 ± 4,5	3 (1 – 6)[a]	< 0,0001
Maggi et al., 2020[19]	29,66 ± 20,92	27 (0 – 64)[b]	35,02 ± 19,44	36,5 (0 – 62)[b]	2,85 ± 2,93 (2,4 – 5,7)[d]	3 (-3 – 11)[b]	< 0,0001
Szabó et al., 2020[20]	NR	48,6 (27 – 64)[b]	NR	NR	5,3 ± 4,4 (-1 – 13)[d]	NR	< 0,001
Duong et al., 2021[21]	NR	NR	NR	NR	0,99 (-0,77 – 2,74)[c]	NR	NR
Mendonça et al., 2021[22]	NR	NR	NR	NR	-1 ± 0,58	NR	0,282
Pera et al., 2021[23]	37,56 (36,98 – 38,13)[c]	41 (23 – 54)[a]	8,74 (38,17 – 39,31)[c]	NR	1,18 (0,37 – 1,99)[c]	NR	0,004
Pane et al., 2022[24]	39,5 ± 17,0	43 (26 – 52)[a]		NR	1,5 ± 4,8	NR	0,017
Scheijmans et al., 2022[25]	NR	47,5 (34 – 62)[b]	NR	55,5 (31 – 64)[b]	4,6 (1,7 – 7,5)	6 (-3 – 15)[b]	< 0,001
Tscherter et al., 2022[26]	NR	41 (6 – 62)[b]	NR	53 (6 – 64)[b]	NR	NR	NR
Arslan et al., 2023[27]	NR	ND: 29 (10 – 47)[b] D: 50,5 (38 – 65)[b]	NR	ND: 36,5 (18 – 50)[b] D: 53,5 (44 – 66)[b]	NR	ND: 4 (1 – 11)[b] D: 6 (1 – 11)[b]	ND: < 0,001 D: 0,005
Belančić et al., 2023[28]	49,6 ± 7,9	NR	54,7 ± 9,0	NR	5,1	NR	0,049
Pechmann et al., 2023[29]	P: 51,1 (48,6 – 53,7)[c] A: 46,2 (43,2 – 49,5)[c]	NR	NR	NR	P: 5,3 A: -1,4	NR	NR
Li et al., 2024[31]	NR	42,28 (5 – 64)[c]	NR	NR	NR	NR	NR
van der Woude et al., 2024[32]	NR	48 (35 – 62)[b]	NR	55 (34 – 65)[b]	NR	4,5 (-2 – 10)[b]	NR
Yao et al., 2024[33]	36,1 ± 15,7	NR	NR	NR	4,2 ± 4,7	NR	NR
Günther et al., 2024[30]	11,1536 ± 1,5810 (8,0473 – 14,2599)[c]	NR	NR	NR	2,3 ± 4,6 (1,2 – 3,3)	NR	< 0,0001

NOTA: As colunas referentes aos valores médios foram apresentadas como média ± desvio padrão. **Legenda**: [a]Mediana (Q1 – Q3); [b]Mediana (mínimo – máximo); [c]IC 95%; [d]Mínimo – máximo; NR (não reportado ou não detalhado para subgrupo); P (pediátrico); A (adulto); ND (não deambula); D (deambula).
Fonte: Elaboração própria.

6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Os estudos que incluíram participantes com outros tipos de AME não detalharam os eventos adversos por subgrupo. Os eventos adversos mais frequentes relatados pelos estudos foram: cefaleia, lombalgia pós punção lombar e eventos gastrointestinais, como náusea e vômito, causados pela administração intratecal do medicamento. Além disso, foram observados, com menor frequência, casos de trombocitose, proteinúria e infecções do trato respiratório. Nos estudos de Hagenacker et al. (2020), Maggi et al. (2020), Tscherter et al. (2022), Arslan et al. (2023) e Yao et al. (2024), entre 30% e 65% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso[18,19,26,27,33]. Günther et al. (2024) relatou a ocorrência de eventos adversos em 353 pacientes (91% do total de pacientes)[30]. O Quadro 11 detalha a ocorrência e distribuição dos eventos adversos nos estudos.

Na coorte brasileira descrita por Mendonça et al. (2021), a análise de um subgrupo de 12 pacientes não deambuladores tratados com nusinersena (oito AME tipo 2 e quatro AME tipo 3) que tiveram 18 ou 24 meses de acompanhamento e cujo ângulo de Cobb[1] foi medido no início e na última avaliação, mostrou piora progressiva da escoliose. Nesses pacientes, o ângulo de Cobb no início do estudo foi de 18,4° (variação: 0° a 40°) e 37,1° (variação: 10° a 80°) na última avaliação. Este grupo de pacientes tinha uma idade média no início do estudo de sete anos (intervalo: 3 a 10 anos) e uma duração média da doença de 5,8 anos (intervalo: 2 a 9 anos). Desses pacientes, três foram submetidos à artrodese espinhal por escoliose extensa (ângulo de Cobb >45°) durante o período de acompanhamento. Além disso, 32,2% dos pacientes (n = 10) apresentaram proteinúria leve (entre 150 a 500 mg/g de creatinina) pelo menos uma vez. Nesses casos, não foi necessária a interrupção do tratamento.

Em relação ao total de procedimentos realizados (n = 306), a taxa de complicações foi de 4,2%, sendo as mais frequentes a cefaleia pós-punção e a lombalgia. Entretanto, no grupo que recebeu sedação, foram observadas outras complicações: dois casos de depressão respiratória e dois episódios de taquicardia extrema (frequência cardíaca acima de 180 bpm)[22].

Belančić et al. (2023) relataram um perfil similar aos demais estudos quanto à ocorrência de eventos adversos, com frequências menores que 10%. O estudo destaca que, durante o período de acompanhamento, 57,5% (n = 30) dos pacientes com AME mudaram para risdiplam em algum momento, entretanto, não foi detalhado se o motivador da troca terapêutica foi a ocorrência dos eventos adversos[28].

[1] Método utilizado para medir a deformidade da coluna vertebral. O ângulo de Cobb é o ângulo formado entre duas linhas tangenciais a partir da placa terminal superior da vértebra superior e da placa terminal inferior da vértebra inferior. Para o diagnóstico da escoliose é necessário um ângulo de pelo menos 10 graus[63].

No estudo de Arslan et al. (2023), um paciente com AME tipo 2 precisou de hospitalização e hidratação intravenosa devido a um quadro de cefaleia grave após a segunda dose do medicamento[27].

Günther et al., 2024 documentaram 732 reações adversas a medicamentos ou complicações relacionadas ao procedimento em 353 dos 389 pacientes que receberam pelo menos uma injeção intratecal do medicamento, sendo que a maior parte das reações foi síndrome pós-punção lombar, cefaleia, lombalgia e infecções. Cento e três (26%) pacientes não apresentaram nenhum evento adverso, enquanto 250 (64%) doentes tiveram pelo menos uma reação adversa[30].

Três casos de meningite asséptica foram relatados em associação ao tratamento. O primeiro caso, descrito por Hagenacker et al. (2020), não apresentou detalhes específicos sobre sua evolução[18]. O segundo caso, documentado por Scheijmans et al. (2022), desenvolveu-se um dia após a primeira injeção, mas o paciente teve uma recuperação total e pôde continuar o tratamento sem interrupções ou complicações adicionais[25]. O terceiro caso, reportado por Yao et al. (2024), ocorreu dois meses após a dose inicial, persistiu por quatro meses e resultou em hospitalização. No entanto, o paciente não necessitou de medicação adicional e recuperou-se completamente, sem sequelas. Todos os casos evoluíram de forma favorável, sem efeitos prolongados[33].

Quadro 11. Eventos adversos relatados nos estudos

Autor, ano	Eventos mais comuns (% de pacientes, n)	Frequência (geral)	EA grave (necessidade de hospitalização)
Hagenacker et al., 2020[18]	- Cefaleia (35%, n = 61) - Dor nas costas (22%, n = 38)	82/173 pacientes (47%)	Não relatado
Maggi et al., 2020[19]	- Cefaleia pós-procedimento (37,1%, n = 43) - Dor lombar (8,6%, n = 10)	48/116 pacientes (41,4%)	1 paciente (cólica renal) - hospitalização
Szabó et al., 2020[20]	- Cefaleia (8%) - Dor nas costas (6%) - Vômito (6%)	Não relatado	Não relatado
Duong et al., 2021[21]	- Cefaleia transitória 16/234 injeções (6,8%); 6 pacientes (14,3%) - Dor no local da injeção (NR) - Náuseas / vômitos (NR) - Tontura (NR) - Ansiedade (NR)	> 10%	Não relatado
Mendonça et al., 2021[22]	- Cefaleia pós-punção - Lombalgia	4,2% procedimentos	Depressão respiratória (2 casos) Taquicardia extrema (2 casos)*
Pera et al., 2021[23]	- Cefaleia - Náusea - Dor nas costas	Não relatado	Não relatado
Pane et al., 2022[24]	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Scheijmans et al., 2022[25]	- Cefaleia (n = 20); 24 eventos - Dor nas costas (n = 9); 10 eventos - Pirexia (n = 10); 13 eventos - Desconforto (n = 6); 13 eventos	45/71 pacientes (63%) 934 injeções (9%)	Não relatado
Tscherter et al., 2022[26]	- Trombocitose (16%, n = 7) - Proteinuria (14%, n = 6) - Punção lombar (cefaleia e dor lombar): (14%, n = 6)	15/44 pacientes (34%)	Não relatado
Arslan et al., 2023[27]	- Dor no local da injeção (53,1%, n = 17) - Cefaleia pós-punção lombar (43,75%)	> 40%	1 paciente (cefaleia intensa) - hospitalização

Autor, ano	Eventos mais comuns (% de pacientes, n)	Frequência (geral)	EA grave (necessidade de hospitalização)
Belančić et al., 2023[28]	- Cefaleia (NR) - Dor nas costas (NR) - Vômitos (NR)	> 10%	Não relatado
Pechmann et al., 2023[29]	- Síndrome pós-punção lombar (26,0%) - Fraturas e acidentes (36,0%) - Doenças infecciosas (16,0%) - Sintomas cardíacos (6%) - Dor (2%) - Outros (14,0%)	40 pacientes relataram 50 eventos*	32/50 eventos (64%) adversos necessitaram de hospitalização
Li et al., 2024[31]	- Dor nas costas - Vômito - Alopecia - Infecção das vias aéreas superiores - Pneumonia	84 eventos reportados	Não relatado
van der Woude et al., 2024[32]	Não relatado	Não relatado	Não relatado
Yao et al., 2024[33]	- Infecções (37,1%, n = 49): infecção trato respiratório superior (15,2%, n = 20), pneumonia (15,2%, n = 20) e COVID-19 (6,1%, n = 8) - Lesões, envenenamentos e complicações do procedimento 21,2% (n = 28): dor do procedimento (13,6%, n = 18) - Distúrbios metabólicos e nutricionais 9,1% (n = 12): deficiência de vitamina (6,1%, n = 8) - Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais 6,8% (n = 9) - Síndrome pós-punção lombar 21,2% (n = 28)	83/132 pacientes (62,9%)	Não relatado
Günther et al., 2024[30]	- Síndrome pós-punção lombar (21,9%, n = 85) - Dor de cabeça 61 (15,7%) - Dor nas costas 14 (3,6%) - Infecções (NR)	353/389 pacientes (91%)	Não relatado

Legenda: *Mendonça et al. (2021) relataram eventos de taquicardia extrema e depressão respiratória no grupo que utilizou nusinersena com sedação.

Mortalidade

Não foram relatados óbitos associados ao uso de Nusinersena.

6.3.4 Considerações importantes

Perdas de seguimento

Alguns estudos apresentaram perda de pacientes e *missing data* ao longo do tempo de acompanhamento. No estudo de Hagenacker et al. (2020), dos 173 pacientes avaliados quanto à elegibilidade e que receberam a primeira injeção (AME tipo 1, 2 e 3), 139 (80%) pacientes completaram a avaliação de 6 meses, 105 (61%) completaram a avaliação de 10 meses e 61 (35%) completaram a avaliação de 14 meses no momento da análise. Em relação ao subgrupo tipo 3, 77 pacientes completaram a avaliação de 6 meses e 37 completaram a avaliação em 14 meses[18].

No estudo de Arslan et al. (2023), dos 41 pacientes com AME que receberam nusinersena, sete pacientes que não conseguiram completar quatro doses de ataque devido a dificuldades de punção lombar e dois pacientes que receberam a dose de acordo com o estudo ENDEAR foram excluídos. Desse modo, foram incluídos na análise estatística 32 pacientes[27].

No estudo de Li et al. (2024), 88 pacientes com AME foram tratados com nusinersena durante o período do estudo. Quatro pessoas foram excluídas do estudo: duas crianças com AME tipo 2 receberam duas administrações do medicamento, mas foram transferidas para outro centro de tratamento para tratamento adicional e os dados foram perdidos; uma criança com AME tipo 1 morreu após três tratamentos devido a infecção pulmonar grave, e uma criança com AME tipo 3 foi tratada quatro vezes. Devido à ausência de resposta terapêutica a criança transferida para outro tratamento geneticamente modificado. Das 84 crianças foram incluídas no estudo, 38 (45,2%) completaram as cinco primeiras sessões, 29 (34,5%) completaram as seis primeiras sessões e 15 (17,9%) completaram sete sessões. Em relação aos dados obtidos para mensuração das mudanças na escala HFMSE, foi coletado a informação para 68 pacientes na visita inicial. Na sexta visita, foi coletado a informação de nove pacientes[31].

No estudo de Günther et al. (2024), dos 389 pacientes adultos com AME foram selecionados quanto à elegibilidade, 203 completaram a avaliação de 38 meses. Os dados de pacientes com valores ausentes (por exemplo, porque o paciente recusou o teste funcional, havia uma doença competitiva ou nenhuma pontuação foi feita no início do estudo ou em 14 meses) foram excluídos da análise. A análise do desfecho primário incluiu 237 pacientes com um período de tratamento de pelo menos 14 meses, 171 pacientes com um período de tratamento de 26 meses e 120 pacientes com um período de tratamento de 38 meses. Segundo o estudo, devido a um número relevante de valores ausentes, foi utilizado um método de especificação totalmente condicional (FCS) em uma análise exploratória[30].

Na coorte retrospectiva de Yao et al., (2024), dos 127 pacientes com AME tipo 3 incluídos, 61 possuíam dados completos ao final do sexto mês de tratamento, 42 possuíam dados completos ao final do décimo mês e 13 possuíam dados completos ao final do 14º mês. Não foi realizada imputação de dados para dados faltantes e a deleção em pares foi usada para tratar os dados ausentes nesta análise[33].

Melhora clínica

Os estudos também apresentaram os resultados de melhora clínica dos pacientes ao final do tempo de acompanhamento.

No estudo de Tscherter et al. (2022), 12 pacientes podiam sentar-se sem apoio, oito podiam ficar de pé e sete andar no início do tratamento. Durante o tratamento com nusinersena, três dos 12 pacientes adquiriram entre duas e

quatro habilidades motoras e um paciente perdeu uma capacidade motora (engatinhar sobre as mãos e os joelhos). Três pacientes ganharam a capacidade de subir escadas e dois deles a capacidade de andar 10 metros sem ajuda. Um desses três pacientes nunca havia sido capaz de andar 10 metros sem ajuda e subir em cadeiras, enquanto os outros dois haviam ganhado primeiro, mas depois perdido uma ou ambas as habilidades antes do início do tratamento[26].

Pechmann et al. (2023) reportaram melhora clinicamente significativa em 38 pacientes pediátricos (33,3%) e em 42 pacientes adultos (35,9%). Onze pacientes (9,4%) tiveram piora clinicamente significativa da função motora (≥ 3 pontos na escala HFMSE). No início do estudo, 22 pacientes pediátricos (19,3%) e 14 adultos (12,0%) que mantinham a capacidade de marcha apresentavam escore HFMSE ≥ 60 pontos. Após 38 meses de acompanhamento, esse percentual aumentou para 31,0% (17 pacientes) no grupo pediátrico, enquanto no grupo adulto houve redução para 7,3% (4 pacientes)[29].

No estudo de Scheijmans et al. (2022), 12 de 16 crianças com AME tipo 3a deambulavam no início do tratamento, uma conseguia ficar em pé sem apoio e três conseguia ficar em pé com ajuda. Uma criança recuperou a capacidade de ficar sozinha após sete injeções, mas perdeu esse marco 4 meses depois. Dez (63%) crianças apresentaram melhora de ≥ 3 pontos HFMSE. Quatro pacientes (25%) apresentaram declínio da função motora, perdendo até 3 pontos de HFMSE[25].

No estudo de van der Woude et al. (2024), 12 pacientes deambulantes apresentaram melhora em 1 ou mais itens HFMSE. Em dois (17%), o escore diminuiu em pelo menos 1 item[32].

No estudo de Yao et al. (2024), a resposta ao tratamento foi estratificada por idade e pelo tempo de seguimento, com avaliações aos 6 e 14 meses. Aos 6 meses, entre as 61 crianças avaliadas, observou-se melhora em 6 crianças com menos de 5 anos, enquanto 2 permaneceram estáveis. Na faixa etária de 5 a 13 anos, 19 apresentaram melhora, 10 mantiveram-se estáveis e 4 pioraram. Já entre as maiores de 13 anos, 12 melhoraram, 7 permaneceram estáveis e apenas 1 apresentou piora. Ao final de 14 meses, entre as 13 crianças acompanhadas, na faixa etária inferior a 5 anos, 3 apresentaram melhora. Entre aquelas com idade entre 5 e 13 anos, 2 melhoraram e 3 permaneceram estáveis. Já entre os adolescentes acima de 13 anos, 3 mostraram melhora e 2 permaneceram estáveis[33].

O Quadro 12 resume os dados disponíveis sobre perda de pacientes e melhora clínica especificamente para AME tipo 3 ao final de cada estudo, conforme reportado nos estudos incluídos.

Quadro 12. Perda de pacientes e melhora clínica por estudo incluído

Autor, ano	Número de pacientes (AME tipo 3)		Melhora clínica n (%)	Estabilidade n (%)	Piora n (%)
	Início do estudo	Final do estudo			
Hagenacker et al., 2020[18]	77*	37	15 (40,5%)[a]	NR	NR
Maggi et al., 2020[19]	103	46	24 (52,1%)[b]	NR	NR

Szabó et al., 2020[20]	23	15	NR	NR	NR
Duong et al., 2021[21]	24	20	NR	NR	NR
Mendonça et al., 2021[22]	16	NR	NR	NR	NR
Pera et al., 2021[23]	144	104	NR	NR	NR
Pane et al., 2022[24]	65	65	NR	NR	NR
Scheijmans et al., 2022[25]	16	16	10 (63%)[a] 11 (68%)[b]	4 (25%)[b]	4 (25%)[a] 1 (6%)[b]
Tscherter et al., 2022[26]	12	NR	NR	NR	NR
Arslan et al., 2023[27]	26	NR	NR	NR	NR
Belančić et al., 2023[28]	28	11	9 (81,8%)	NR	NR
Pechmann et al., 2023[29]	Pediátrico: 114 Adulto: 117	Pediátrico: 55 Adulto: 55	Pediátrico: 38 (33,3%)[a] Adulto: 42 (35,9%)[a]	Pediátrico: NR Adulto: NR	Pediátrico: NR Adulto: 11 (9,4%)[a]
Li et al., 2024[31]	18	NR	NR	NR	NR
van der Woude et al., 2024[32]	14	NR	NR	NR	NR
Yao et al., 2024[33]	127	13	5 (45,5%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)
Günther et al., 2024[30]	156**	83	NR	NR	NR

NOTA: A porcentagem foi calculada em relação ao número de pacientes ao final do estudo.
Legenda: [a]Melhora ou piora clinicamente significativa: ganho ou perda ≥ 3 pontos na escala HFMSE; [b]Resposta geral ao tratamento avaliada pela escala HFMSE. NR: não reportado ou não detalhado para subgrupo. ***N após 6 meses. ****N após 14 meses.**
Fonte: Elaboração própria.

6.4Análise de risco de viés

Estudos sem braço comparador - ou seja, *single arm* – ainda não possuem uma ferramenta específica para avaliação da qualidade metodológica e risco de viés validada recomendada pela colaboração Cochrane ou pelas Diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde. Por isso, partiu-se da premissa de que estes estudos apresentam alto risco de viés.

A análise do risco de viés para os estudos observacionais incluídos neste relatório foi avaliada pelo demandante por meio da ferramenta desenvolvida pelo Instituto Joana Briggs. O demandante declarou que alguns estudos não descreveram os critérios de inclusão dos participantes, e para alguns, não foi relatado informações demográficas e clínicas.

Tabela 44. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais. Elaboração própria.

Estudos (Sim, Não, Pouco claro ou Não aplicável)	Havia critérios claros para a inclusão na série de casos?	A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição em todos os participantes incluídos na série de casos?	A série de casos teve a inclusão consecutiva de participantes?	A série de casos teve a inclusão completa de participantes?	Houve uma clara apresentação das informações demográficas dos participantes no estudo?	Houve uma clara apresentação das informações clínicas dos participantes?	Os resultados ou os resultados do acompanhamento dos casos foram claramente relatados?	Houve uma apresentação clara das informações demográficas do(s) local(is) ou clínica(s) de apresentação?	A análise estatística foi apropriada?	Qualidade geral: incluir, excluir e procurar novas informações
Walter et al., 2019 (13)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Hagenacker *et al.*, (2020) (12)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Jochmann *et al.*, 2020 (34)	Sim	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Não	Sim	Sim	Não aplicável	Sim	Incluir
Kizina *et al.*, 2020 (14)	Pouco claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Osmanovic *et al.*, 2020 (15)	Pouco claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Osredkar *et al.*, 2020 (38)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Maggi *et al.*, 2020 (17)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Szabó *et al.* 2020 (11)	Pouco claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Veerapandiyan *et al.*, 2020 (10)	Pouco claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Pouco claro	Pouco claro	Sim	Incluir
Yeo *et al.*, 2020 (16)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
De Wel et al., 2021 (18)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Duong *et al.*, 2021 (29)	Pouco claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Pouco claro	Pouco claro	Sim	Incluir
Elsheikh *et al.*, 2021 (45)	Pouco claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Konersman *et al.*, 2021 (31)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Pouco claro	Sim	Incluir

Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais – análise do demandante

Mendonça *et al.*, 2021 (37)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Pera *et al.*, 2021 (23)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Chacko *et al.*, 2022 (43)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Fainmesser *et al.*, 2022 (30)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Kotulska *et al.*, 2022 (35)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Lefeuvre *et al.*, 2022 (46)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Pechmann *et al.*, 2022 (36)	Sim	Sim	Sim	Pouco claro	Pouco claro	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Incluir
Thimm *et al.*, 2022 (47)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Tscherter *et al.*, 2022 (28)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Incluir
Arslan *et al.*, 2023 (29)	Sim	Sim	Sim	Não	Não aplicável	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Belančić *et al.*, 2023 (26)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Bjelica *et al.*, 2023 (41)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Gonski *et al.*, 2023 (39)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Incluir
Krupa *et al.*, 2023 (48)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Incluir
Landfeldt *et al.*, 2023 (44)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Incluir
Łusakowska *et al.*, 2023 (24)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Pechmann *et al.*, 2023 (22)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Incluir
Shin *et al.*, 2023 (42)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Wataya *et al.*, 2023 (49)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Incluir
Yang *et al.*, 2023 (27)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir
Günther *et al.*, 2024 (33)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Incluir

Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais – análise do demandante

6.5Certeza geral das evidências (GRADE)

A avaliação da qualidade da evidência, realizada por meio da ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) resultou em certeza na evidência muito baixa para todos os desfechos avaliados neste Relatório.

Os principais motivos para rebaixamento da qualidade da evidência em relação ao desfecho de ganho na função motora foram graves preocupações relacionadas ao risco de viés dos estudos, imprecisão e inconsistência. Mais detalhes da avaliação da certeza da evidência para nusinersena no tratamento da AME tipo 3 pode ser vista no Quadro 13.

Quadro 13. Análise da qualidade da evidência para nusinersena no tratamento da AME tipo 3

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Ganho na função motora (seguimento: variação 12 meses para 42 meses; avaliado com: escala HFMSE/ avaliador)									
16	estudo observacional	muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	O ganho na função motora variou entre -1,4 e +5,3 pontos na escala HFMSE nos estudos avaliados.	⊕◯◯◯ Muito baixa[a,b]	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimento: variação 12 meses para 42 meses; avaliado com: ferramenta de relato)									
16	estudo observacional	muito grave[a]	grave[c]	não grave	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia, lombalgia (dor nas costas) e eventos gastrointestinais, como náusea e vômito. Foram reportados 34 eventos graves, com necessidade de hospitalização.	⊕◯◯◯ Muito baixa[a,c]	IMPORTANTE

Explicações:

a. O risco de viés foi considerado alto para os estudos observacionais. Foram observados aspectos críticos, na maioria dos estudos, como a ausência de braço comparador, dados faltantes e mensuração subjetiva dos desfechos.

b. Pequeno tamanho amostral dos estudos e os resultados de desfechos demonstravam amplitude do intervalo mínimo-máximo >10% (não foram estimados os intervalos de confiança de 95% para a maioria dos estudos).

c. Diferenças elevadas (10-90%) nas estimativas dos efeitos dos estudos individuais que não foram justificadas por análises de subgrupo.

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O tratamento com nusinersena em pacientes com AME tipo 3 tem como objetivo o ganho na função motora. Dos 16 estudos incluídos, quatro apresentaram ganhos maiores ou iguais a 3 pontos na escala HFMSE estatisticamente significativos. Outros cinco estudos apresentaram resultados ganhos inferiores a 3 pontos na escala HFMSE estatisticamente significativos. Contudo, a maioria dos estudos não possui grupo comparador, o que compromete a qualidade dos resultados, uma vez que utilizar a não-progressão da doença como principal evidência de benefício apresenta algumas limitações, haja vista a progressão lenta da doença[34]. O tempo mediano para perda de deambulação é de aproximadamente 13 anos para AME tipo 3a (início da doença em idade inferior a 3 anos) e 44 anos para AME tipo 3b (início da doença aos 3 anos ou mais)[34].

Além disso, foi observada alta heterogeneidade entre os participantes de um mesmo estudo e entre os estudos em relação às características na linha de base, como idade, número de cópias do SMN2, capacidade de deambulação e idade no início do tratamento, como observado em Maggi et al. (2020), Hagenacker et al. (2020), Pera et al. (2021), Arslan et al. (2023) e Tscherter et al. (2022)[18,19,23,26,27]. Além disso, a maioria dos estudos não estratificou os resultados para AME tipo 3 deambulante, o que pode limitar a avaliação dos ganhos nos estudos que continham mais participantes AME tipo 3 com capacidade de deambular.

Outro aspecto relevante diz respeito à idade dos participantes incluídos nos estudos e seu impacto nos resultados observados. As análises de subgrupo estratificadas por faixa etária revelam inconsistências em relação ao uso do medicamento na população adulta. Enquanto no estudo de Pechmann et al. (2023) foi documentada uma perda da função motora, os dados apresentados por Pane et al. (2022) não demonstraram um ganho estatisticamente significativo nessa mesma população[29 24].

Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia, lombalgia pós punção lombar e eventos gastrointestinais relacionados à administração intratecal do medicamento. Foi observada a perda de participantes ao longo do período de acompanhamento em pelo menos cinco estudos, que variou entre 17% e 55%, como em Hagenacker et al. (2020), Maggi et al. (2020), Szabó et al. (2020), Duong et al., (2021), Pera et al., (2021) e Günther et al. (2024), que não foi completamente justificada, o que poderia indicar algumas inconsistências ligadas aos eventos adversos e riscos relacionados ao uso do medicamento[18–21,23,30].

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou um modelo de sobrevida particionada para análise de custo-utilidade (ACU), com o objetivo de avaliar os custos e benefícios (medidos em QALY) do nusinersena, em comparação com o cuidado padrão, no tratamento de pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambulação. A análise foi desenvolvida sob a perspectiva do SUS, com horizonte *lifetime*, considerando a progressão da doença. Conforme recomendação do Ministério da Saúde, foram aplicadas taxas de desconto de 5% para os custos[35]. Uma taxa de desconto de 5% para o desfecho foi adotada em dois dos três cenários propostos. Foram propostos três cenários de avaliação da ACU: cenário base, cenário alternativo 1 e cenário alternativo 2. Os cenários diferiram entre sim com relação ao(s) indivíduo(s) considerados no parâmetro de utilidade e à aplicação ou não da taxa de desconto à medida de utilidade.

O Quadro **14**14 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde[35]. O Quadro também apresenta comentários sobre as características apresentadas.

Quadro 14. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

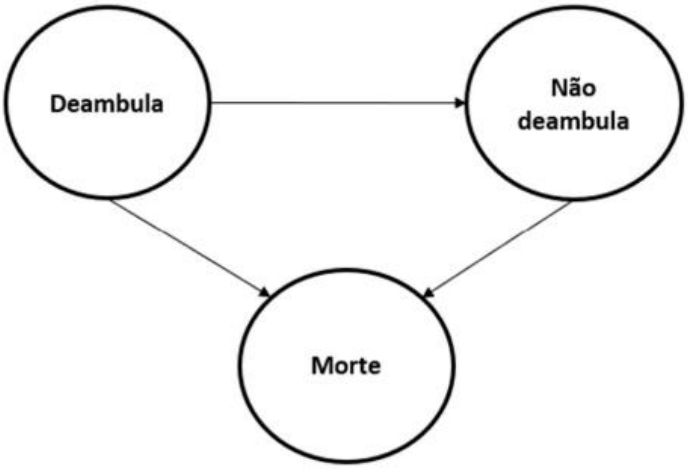
Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade.	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Nusinersena comparado ao cuidado padrão do SUS.	Adequado.
População em estudo e subgrupos	Pacientes com AME tipo 3 e com capacidade de deambulação, que iniciam sintomas da doença.	Adequado. Cabe destacar, todavia, que, para suportar as premissas da ACU, o demandante utilizou como base o estudo CHERISH, cuja população é formada por pacientes com AME 5q incluindo tipos 2 e 3, o que foi considerado inadequado para esta análise.
Desfecho(s) de saúde utilizados	O estudo considerou apenas a perda de deambulação.	Adequado. Desfecho mais relacionado diretamente ao tipo 3 da doença.
Dados de eficácia	Para o nusinersena, os dados de eficácia (permanência no estado de deambulação) foram obtidos do estudo CHERISH. Para o comparador, foram extrapolados dados de probabilidade da perda da capacidade de deambulação, segundo a história natural da doença.	Parcialmente adequado. Adequado quanto aos dados de probabilidade de perda de deambulação na história natural da doença, considerando que não foram identificados estudos comparativos que avaliassem a probabilidade de perda de deambulação com e sem nusinersena. O demandante considera que o nusinersena tem eficácia de 100% e não apresenta a referência para essa premissa.
Parâmetros de utilidade	A depender do cenário, foram consideradas as utilidades apenas do paciente, ou a soma das utilidades do paciente e de um cuidador.	Parcialmente adequado. Considerou-se apenas os resultados do cenário base em detrimento dos cenários alternativos que somaram valores de utilidade de dois indivíduos (paciente e cuidador).

Parâmetro	Especificação	Comentários
Horizonte temporal	90 anos (*lifetime*).	Adequado. A literatura estima que pacientes com AME 5q tipo 3 apresentam expectativa de vida semelhante à população geral brasileira; o modelo utiliza as curvas de mortalidade do IBGE.
Taxa de desconto	Cenário base e cenário alternativo 1: 5% ao ano para desfechos de custo e efetividade; Cenário alternativo 2: 5% ao ano para desfechos de custo e sem a taxa de desconto para a efetividade.	Parcialmente adequado. Considerou-se o cenário base, no qual foi aplicada taxa de desconto para custos e efetividade.
Perspectiva da análise	SUS	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Incidiriam sobre os pacientes com capacidade de deambulação, na perspectiva do SUS, apenas os custos com tratamento com nusinersena. O comparador foi valorado com o resultado do microcusteio do uso de serviços ambulatoriais e hospitalares pelos pacientes com AME, sem distinção por tipo.	Inadequado. Ainda que capazes de deambular, os pacientes com AME tipo 3 em tratamento com nusinersena demandariam ainda cuidados multiprofissionais, que onerariam também o SUS. Especificamente, pacientes com AME tipo 3 podem demandar menos recursos financeiros que a média do custo de pacientes com AME, dada a menor gravidade da doença.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R$), sem conversão cambial.	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de sobrevida particionada, considerando três estados de saúde: deambula, não deambula e morte.	Adequado.
Pressupostos do modelo	O modelo se baseia na premissa de que, enquanto estiver em tratamento com nusinersena, o paciente permanece com capacidade de deambulação preservada até a sua morte, ao passo que, no grupo cuidado-padrão, a sobrevida era igual à do grupo nusinersena, mas os pacientes progrediam com perda da deambulação conforme a história natural da doença.	Inadequado. O tempo de acompanhamento do estudo CHERISH, que baseou a construção do modelo, não permite que seja assumida esta premissa. Além disso, este estudo apresenta evidência indireta à pergunta de pesquisa desta análise, já que incluiu pacientes com os tipos 2 e 3 da doença. Adicionalmente, há estudos observacionais que confrontam a premissa de manutenção da capacidade de deambular durante o uso do nusinersena. Além disso, estudos reportam perdas de acompanhamento que podem chegar a mais de 50%, dado que não foi considerado no modelo
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Para cada cenário foram conduzidas análises de sensibilidade probabilística e determinística.	Adequado.

Fonte: elaboração própria.

7.1.1 Descrição do modelo

Um modelo de sobrevida particionada foi representado pelos estados de saúde deambulante, não deambulante e morte. O desfecho de eficácia considerado foi capacidade ou não de deambular e utilidade, mensurado por meio da ferramenta EQ-5D. A apresenta a estrutura do modelo particionado desenvolvido pelo demandante.



Fonte: dossiê do demandante.

Figura 6. Estrutura do modelo particionado desenvolvido pelo demandante

Os parâmetros para ajuste das curvas sobrevida foram gerados a partir do estudo de Ribeiro et al. (2023)[34] (). Enquanto a mediana de tempo para perda de deambulação em pacientes com AME tipo 3 foi reportada em sete estudos, com cerca de 1.327 participantes e tempo médio de perda de 13,4 anos.

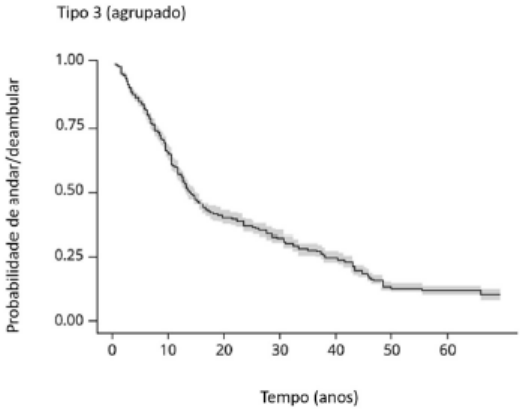


Figura 78. Curva de *Kaplan-Meier* da perda de deambulação, história natural da doença em pacientes com AME tipo 3 retirada de Ribero *et al.*, 2023 (58).

Fonte: dossiê do demandante.

Figura 7. Curva utilizada no modelo apresentado pelo demandante como perda de deambulação

Segundo o demandante, a evolução dos pacientes com AME tipo 3 foi baseada nos resultados do estudo pivotal CHERISH, que avaliou pacientes com AME tipo 2 e 3.

7.1.2 Premissas consideradas no modelo

Foi adotada a premissa de que os pacientes que utilizavam nusinersena não perderiam a capacidade de deambular, ou seja, estes pacientes permaneceriam estáveis durante todo o tratamento, sem progressão da doença. Além disso, foi adotada a premissa de que os pacientes em uso de nusinersena seriam aderentes ao tratamento durante todo o período de acompanhamento. Para o grupo em cuidado padrão, foi considerado que a sobrevida global seria igual ao grupo nusinersena, entretanto, com progressão da doença. A Figura 8 apresenta as curvas consideradas no modelo desenvolvido pelo demandante. São apresentadas curva apenas de sobrevida (já que não haveria progressão) para o paciente em uso de nusinersena e curvas de progressão e sobrevida livre de progressão para o paciente sob cuidado padrão.

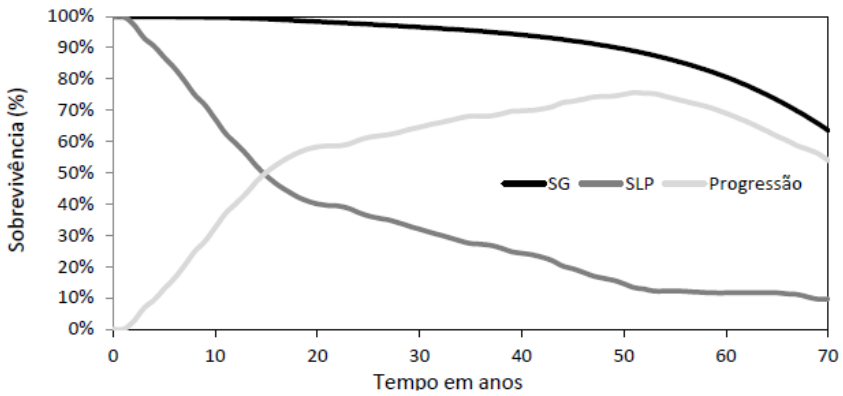


Figura 80. Curva do modelo particionado para a população AME 3, a progressão da doença corresponde a perda da deambulação.

Nota: a curva "SLP" apresenta a perda da capacidade de deambular pelos pacientes submetidos ao cuidado padrão. A curva "SG" corresponde aos pacientes em uso de nusinersena que, segundo o modelo, não perdem a capacidade de deambular.
Fonte: dossiê do demandante

Figura 8. Curvas consideradas no modelo apresentado

Os parâmetros de utilidade considerados variaram de acordo com os cenários propostos. O cenário base considerou apenas a utilidade do paciente e aplicou ao longo dos anos taxa de desconto ao valor da utilidade. O cenário alternativo 1 e o cenário alternativo 2 consideraram como utilidade (final) a soma dos valores de utilidade do paciente e de um cuidador, sendo que o primeiro aplicou taxa de desconto à medida de utilidade e o segundo não. O **Erro! Fonte de referência não encontrada.**15 resume as características cenários propostos.

Quadro 15. Cenários propostos na ACU

Cenário	QALY considerado	Desconto no QALY
Cenário base	Paciente	Sim
Cenário alternativo 1	Paciente + 01 cuidador/paciente	Sim
Cenário alternativo 2	Paciente + 01 cuidador/paciente	Não

Fonte: Elaboração própria.

Os valores de utilidade do paciente foram obtidos a partir do estudo de Lloyd et al. (2019)[36] que conduziram um painel de especialistas no Reino Unido para atribuição da utilidade. Segundo o demandante, a fonte primária dos valores de utilidade do cuidador foi o estudo de López-Bastida et al. (2017)[37]. Ainda segundo o demandante, os valores de utilidade do cuidador deram suporte ao modelo econômico proposto ao NICE na ocasião da avaliação da incorporação no nusinersena. Foi possível observar tais dados no relatório de avaliação citado, mas não foi possível acessar a fonte primária dos dados. A Figura 9 apresenta os valores de utilidade adotadas no modelo do demandante.

Tabela 49. Valores de utilidade adotados no modelo.

Estado de saúde	Utilidade do paciente	Utilidade do cuidador
Deambula	0,72	0,88
Não deambula	0,39	0,755

Fonte: dossiê do demandante

Figura 9. Valores de utilidade adotadas no modelo do demandante

7.1.3 Custos

Os custos considerados para os pacientes que utilizariam o nusinersena foram os custos de aquisição e administração do medicamento, conforme

Figura 10.

Tabela 48. Custos de aquisição e administração do nusinersena

Item	Custo (R$)
Spinraza® (nusinersena), frasco-ampola com solução injetável – 12 mg/5 mL	132.800,00
SIGTAP 02.01.01.063-1 - PUNÇÃO LOMBAR	7,04
SIGTAP 08.02.01.002-4 - DIARIA DE ACOMPANHANTE CRIANCA/ADOLESCENTE C/PERNOITE	8,00
SIGTAP 08.02.01.019-9 - DIÁRIA DE PERMANÊNCIA A MAIOR	20,06
Total	**132.835,10**

Fonte: dossiê do demandante

Figura 10. Custos considerados no modelo econômico para os pacientes que utilizariam o nusinersena

Considerou-se que incidiria como custo para os pacientes do cuidado padrão apenas o custo médio mensal de pacientes com AME, definido em microcusteio de Etges et al. (2021) em R$4.870,00[38].

7.1.4 Resultado

Nos três cenários o nusinersena apresentou um custo estimado em R$7.973.121,13 e o cuidado padrão um custo estimado em R$474.873,68 em horizonte de tempo de vida. O custo incremental foi estimado em R$7.498.247,45.

No cenário base, os QALY do nusinersena foram estimados em 13,72 e os do cuidado padrão em 11,04, o que representa uma efetividade incremental de 2,68 e uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$2.799.222,19 por QALY. No cenário alternativo 1, os QALY do nusinersena foram estimados em 29,66 e os do cuidado padrão em 26,03, o que representa uma efetividade incremental de 3,63 e uma RCEI de R$2.063.138,93 por QALY. Já no cenário alternativo 2, os QALY do nusinersena foram estimados em 108,79 e o do cuidado padrão em 88,79, o que resulta em uma efetividade incremental de 20,0 e uma RECI de R$374.960,61 por QALY. O Quadro 16 resume os resultados da ACU realizada pelo demandante.

Quadro 16. Resultados da ACU realizada pelo demandante

CENÁRIO BASE					
	Custos (R$)	Custo Incremental (R$)	QALYs	Efetividade Incremental	RCEI (R$)
Cuidado padrão	474.873,68	-	11,04		
Nusinersena	7.973.121,13	7.498.247,45	13,72	2,68	2.799.222,19
CENÁRIO ALTERNATIVO 1					
Cuidado padrão	474.873,68	-	26,03	-	-
Nusinersena	7.973.121,13	7.498.247,45	29,66	3,63	2.063.138,93
CENÁRIO ALTERNATIVO 2					
Cuidado padrão	474.873,68	-	88,79	-	-
Nusinersena	7.973.121,13	7.498.247,45	108,79	20	374.960,61

Fonte: adaptado do dossiê do demandante

Diante dos resultados, foram realizadas análises de sensibilidade determinística (ASD) univariada e probabilística (ASP) para cada um dos três cenários propostos.

Análises de sensibilidade para o cenário base

Segundo o demandante, todos os parâmetros do modelo foram incluídos nas duas análises de sensibilidade. Ainda segundo o demandante, na ASD, a taxa de desconto, a utilidade basal e o custo do nusinersena foram os parâmetros que mais afetaram a RCEI.

Figura 11. Resultado da análise de sensibilidade determinística para o cenário base

Figura 11 apresenta o resultado da ASD para o cenário base.

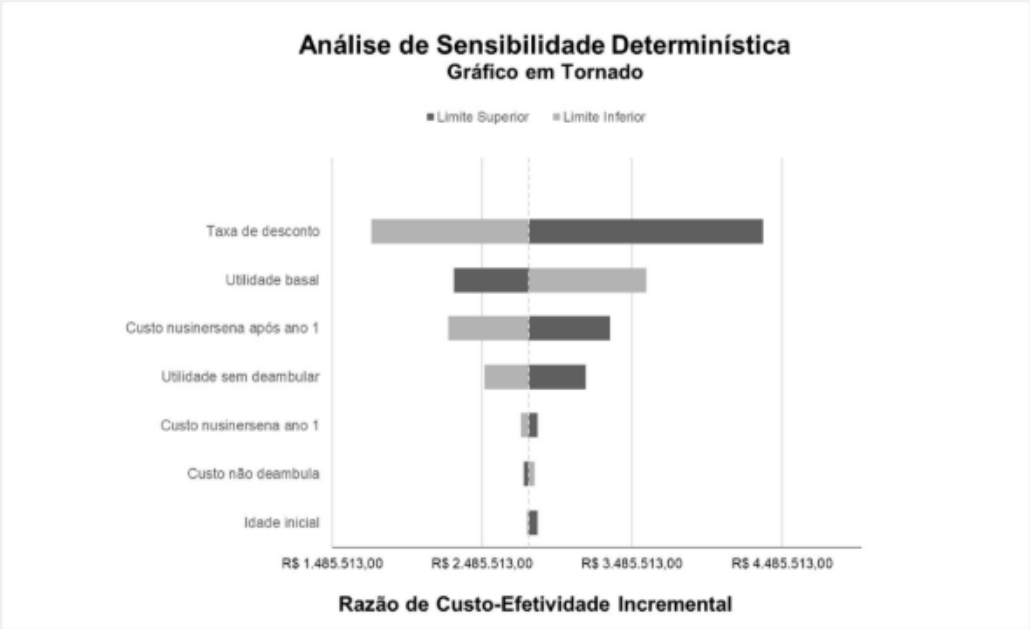


Figura 81. Análise de sensibilidade determinística (gráfico de tornado) para o tratamento de AME 3 com nusinersena no cenário base.

Fonte: dossiê do demandante

Figura 11. Resultado da análise de sensibilidade determinística para o cenário base

Na ASP foi adotada a distribuição de probabilidade beta para os parâmetros de probabilidade e distribuição gama para os parâmetros de custo. O demandante informou que os resultados das 1.000 simulações de Monte Carlo permaneceram no quadrante superior direito do plano de custo-efetividade. A

Figura 12 apresenta o resultado da ASP para o cenário base. Também para o cenário base a **Figura 13** apresenta a curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

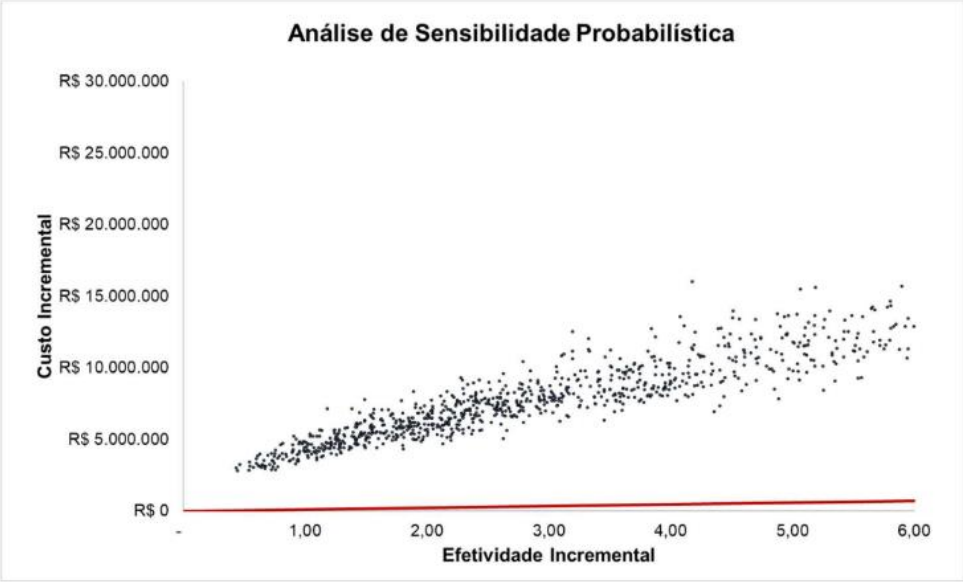


Figura 82. Análise de sensibilidade probabilística para o tratamento de AME 3 com nusinersena no cenário base.

Fonte: dossiê do demandante

Figura 12. Resultado da análise de sensibilidade probabilística para o cenário base

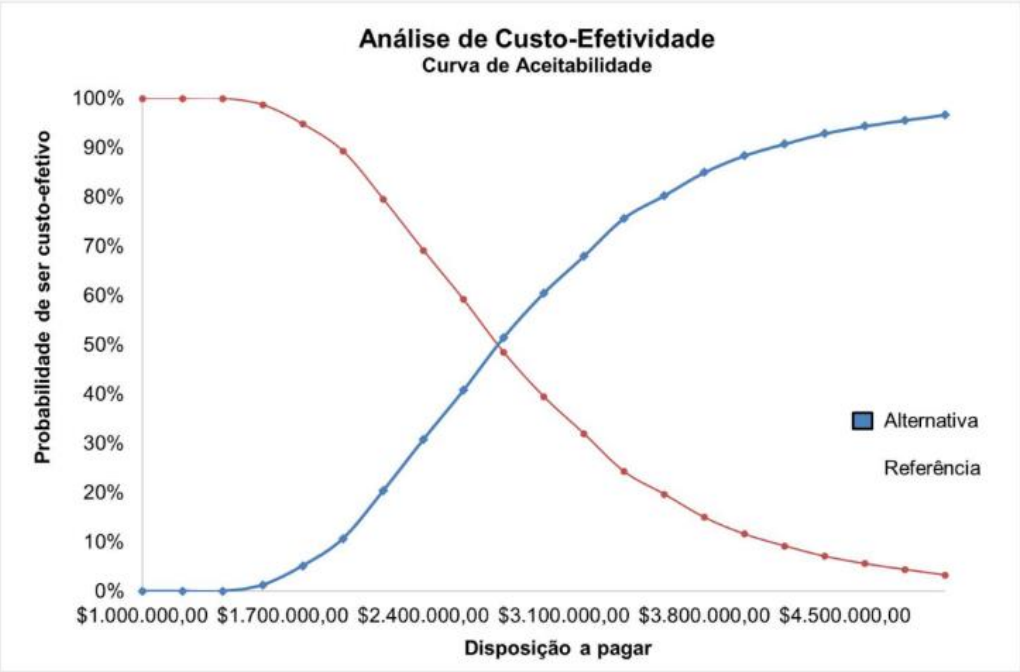


Figura 83. Curva de aceitabilidade custo-efetividade para o tratamento de AME 3 com nusinersena no cenário base.
Fonte: dossiê do demandante

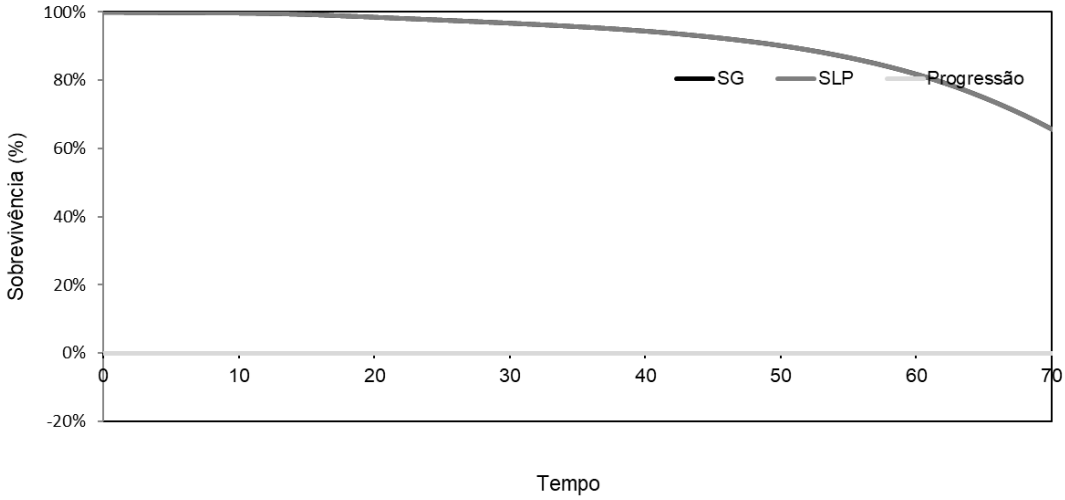
Figura 13. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para o cenário base

Também foram realizadas análises de sensibilidade para os cenários alternativos 1 e 2. Dada a inadequação dos cenários, eles não foram apresentados neste Relatório.

7.1.5 Considerações sobre o modelo do demandante

Segundo o demandante, o modelo de três estados para pacientes com AME tipo 3 foi baseado nos resultados do estudo CHERISH[14]. Não foram informados exatamente quais dados do estudo basearam a elaboração do modelo. Apesar disso, destacam-se alguns pontos que dificultam o uso do estudo citado para elaborar um modelo que reflita, de fato, a dinâmica de um paciente com AME tipo 3: 1) foram incluídos no estudo apenas pacientes que nunca alcançaram a capacidade de deambular sem assistência, o que não reflete a diversidade de pacientes com AME tipo 3 que abrange, inclusive, indivíduos que já alcançaram a capacidade de deambular sem assistência e que, eventualmente, perdem tal capacidade com o tempo 2) o estudo incluiu pacientes com AME tipos 2 e 3, sem estratificar resultados por tipo, o que configura uma evidência indireta; 3) o estudo acompanhou os pacientes durante apenas 15 meses, período muito aquém do horizonte temporal estabelecido.

O demandante adotou a premissa de que os pacientes em uso de nusinersena não perderiam a capacidade de deambular. Não existem evidências de longo prazo que sustentem esta afirmação. Além disso, há na literatura relatos que vão de encontro a esse pressuposto. Pechmann e colaboradores (2023)[29] relataram, em estudo observacional prospectivo de três anos, que dois (1,8%) pacientes com AME tipo 3 que deambulavam no início do estudo perderam a capacidade de caminhar sem assistência durante o tratamento com nusinersena. Outros estudos incluídos na nova busca de evidências realizadas pelo parecerista (subseção 6.3) não chegam a relatar perda da capacidade de deambular, mas relatam perda de pontos na escala HFMSE por parte de alguns pacientes que utilizavam nusinersena[25,33], o que levanta suspeitas sobre a manutenção da capacidade de deambular a longo prazo durante o tratamento com o medicamento. A FiguraFigura 14 apresenta especificamente a curva de sobrevida sem progressão dos pacientes em uso do nusinersena evidenciando que o demandante não considera a possibilidade de perda da capacidade de deambular, apenas morte.



Fonte: dossiê do demandante

Figura 14. Curva de sobrevida sem progressão dos pacientes em uso de nusinersena

Outra premissa que merece destaque é a de que os pacientes em uso de nusinersena permaneceriam utilizando o medicamento durante toda a vida. Nos estudos observacionais incluídos na nova busca de evidências clínicas, alguns autores como Arslan et al., 2023[27]; Li, et al., 2024[13] e Pechemann et al., 2023[29] afirmam que alguns pacientes descontinuaram o uso do nusinersena ao longo dos meses de acompanhamento. Além disso, observa-se em outros estudos importante parcela de perda de pacientes ao longo do acompanhamento. Apesar de, nestes estudos, as perdas de participantes não ser justificada, pode ser um pouco arriscado afirmar que não haveria descontinuação do tratamento com o nusinersena.

Com relação aos custos, o comparador, cuidado padrão, foi valorado com o resultado do microcusteio do uso de serviços ambulatoriais e hospitalares por parte dos pacientes com AME. O valor utilizado não é restrito apenas a pacientes com AME tipo 3, mas generalizado a todos os tipos de AME[38]. Considerando que o paciente com AME tipo 3 apresenta

menor gravidade que aqueles de tipos 1 e 2, apresentando menos repercussões pulmonares e gastrointestinais, por exemplo, é esperado que os pacientes com AME tipo 3 dependam menos de serviços de saúde quando comparados aos demais tipos e, assim, demandem menos recursos financeiros. Utilizar um custo generalizado para todos os pacientes com AME e não específico para o tipo 3 pode superestimar o custo do cuidado padrão.

Os pacientes com AME, mesmo que estejam sob tratamento com os medicamentos para a doença, necessitam, segundo o PCDT, de um cuidado multiprofissional[10]. Os custos com esse cuidado não foram incluídos aos custos do braço nusinersena. Considerando que no braço cuidado padrão tais custos foram considerados, o resultado do RCEI do nusinersena pode resultar em um valor subestimado.

Os dados de utilidade foram extraídos dos estudos de Lloyd et al. (2019)[36] e López-Bastida et al. (2017)[37], também utilizados na análise econômica avaliada pelo NICE. Observa-se que os parâmetros utilizados são os mesmos já previstos na população inglesa. As Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas, não recomendam o uso da utilidade do cuidador (somada à utilidade do paciente nos cenários alternativos), salvo em casos em que os pacientes são incapazes de descrever seu estado de saúde, como pessoas com déficit cognitivo ou crianças. Somente nestas situações, a utilidade do cuidador é considerada como uma *proxy* adequada[39]. Além disso, o fato de os pacientes com AME tipo 3 apresentarem menor gravidade de sintomas e alcançarem maior sobrevida também fazem diminuir a necessidade de considerar valores de utilidade do cuidador.

7.2 Análise de Impacto Orçamentário

7.2.1 Descrição do modelo do demandante

A análise de impacto orçamentário (AIO) levou em consideração a atual incorporação do nusinersena para o tratamento de pacientes com AME tipos 1 e tipo 2. A AIO teve o objetivo de estimar qual seria o desconto a ser aplicado sobre o preço atual do medicamento (R$160.000,00 por frasco) para que, ao incorporar o medicamento para os pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambular, não houvesse impacto orçamentário incremental.

Dessa forma, foram também considerados na AIO os pacientes com AME tipos 1 e 2 que já utilizam nusinersena pelo SUS. Foram considerados dois cenários: o cenário base e o cenário alternativo. A diferença entre os dois foi o *market share* utilizado especificamente para a determinação da população com AME tipo 2 elegível para o nusinersena. Para a população com AME tipo 3, consideraram-se apenas aqueles com a capacidade de deambular preservada. O horizonte temporal adotado de cinco anos compreendeu o período entre 2025 e 2029.

Cálculo do número de frascos necessários para tratar a população elegível

Inicialmente, foi calculada a prevalência de pacientes com AME tipos 1 e 2 em 2023. Segundo o demandante, os dados foram obtidos a partir de demanda aferida (anos 2020 e 2023) via SIA/SUS e aplicação (no ano de 2023) de um *market share* de 40%. Ao relato de aplicação do *market share* foram referenciados os Relatórios de Recomendação nº 449[11] e 595[12] da Conitec, que avaliaram o nusinersena em ocasiões diferentes, em 2019 e em 2021, respectivamente. A apresenta o resultado do demandante para o cálculo de pacientes com AME tipos 1 e 2.

Tabela 50. Demanda aferida: número de pacientes em tratamento.

	2020	2021	2022	2023
Total AME em tratamento	149	195	354	**566**
Total AME 1 e 2 prevalentes				**1.415**

Fonte: dossiê do demandante

Figura 15. Cálculo da prevalência de AME tipo 1 e tipo 2 no Brasil em 2023

Tendo calculado a quantidade de pacientes com AME tipos 1 e 2, o demandante se utilizou da proporção de casos de AME por tipo (1, 2 e 3) para determinar a prevalência de pacientes com AME tipo 3. Em seguida, estimou a quantidade de pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambular. A proporção de casos aplicada teve como referência o atual PCDT da AME. A taxa de pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambular teve como referência três estudos observacionais. A demonstra a estimativa obtida para o número de casos de AME tipo 3 com capacidade de deambular.

Fonte: dossiê do demandante

Tabela 51. Estimativa de casos de AME por tipo.

2023	AME 1	AME 2	AME 3	FONTE
Proporção de casos de AME por tipo	0,60	0,27	0,13	15
Número estimado de casos de AME 1			976	15
Número estimado de casos de AME 2			439	15
Número estimado de casos de AME 3			211	15
Número estimado de casos de AME 3 deambulantes 50%			**106**	16-18

Figura 16. Estimativa do número de pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambular no Brasil em 2023

Foi projetado o número de pacientes elegíveis, por tipo de AME, para os anos seguintes (a partir de 2024). De um modo geral, o número foi obtido a partir da soma da estimativa de casos incidentes (diagnosticados no ano base) e de pacientes prevalentes de AME (diagnosticados em anos anteriores).

A incidência foi calculada da seguinte forma: o número de nascidos vivos entre os anos de 2024 e 2029 foi projetado. Para se chegar à projeção, foi verificada no TabNet - DataSUS a variação entre o número de nascidos vivos entre 2021 e 2022 e entre 2022 e 2023. Foi aplicada uma média entre os dois valores de variação que resultou em -3,12%. Considerou-se que, ao longo dos anos seguintes, o número de nascidos vivos reduziria 3,12% a cada ano. A partir do número de nascidos vivos foi aplicada a taxa de incidência para cada tipo de AME, obtendo-se o número anual de pacientes incidentes. No caso da AME tipo 3, mantendo-se fiel ao objetivo inicial, foi obtido especificamente o número de pacientes com capacidade de deambular.

O número de casos incidentes foi somado ao número de pacientes prevalentes com AME no início do ano por tipo. Em seguida, foi aplicada uma taxa de *market share* e, finalmente, calculado o número de frascos necessários para tratar os pacientes com cada tipo específico de AME ao longo do horizonte temporal. A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresenta o número de frascos estimados no cenário base por tipo de AME. A apresenta o número de frascos estimado para o cenário alternativo, com aplicação de um *market share* diferente para os pacientes com AME tipo 2.

Tabela 52. Estimativa de frascos de nusinersena para tratamento de AME tipo 1.

Parâmetros/ano	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Nascidos vivos	2.404.421	2.329.340	2.256.603	2.186.137	2.117.872	2.051.738
Incidência 8 por 100 mil	192	186	181	175	169	164
AME 1 (60%) (15)	115	112	108	105	102	98
Incidentes	115	112	108	105	102	98
Prevalentes, início do ano	976	1.091	1.203	1.311	1.416	1.518
***Market share* nusinersena (164)**		32,5%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5%
Frascos necessários		1.637	1.502	1.322	1.255	1.166
Total						**6.882**

Tabela 53. Estimativa de frascos de nusinersena para tratamento de AME tipo 2.

Parâmetros/ano	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Nascidos vivos	2.404.421	2.329.340	2.256.603	2.186.137	2.117.872	2.051.738
Incidência 9,97 por 100 mil	192	232	225	218	211	205
AME 2 (27%) (15)	52	63	61	59	57	55
Incidentes	52	63	61	59	57	55
Prevalentes, início do ano	439	491	554	615	673	730
***Market share* nusinersena (165)**		20,0%	25,0%	30,0%	35,0%	45,0%
Frascos necessários		468	645	843	1.062	1.464
Total						**4.483**

Tabela 54. Estimativa de frascos de nusinersena para tratamento de AME tipo 3.

Parâmetros/ano	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Nascidos vivos	2.404.421	2.329.340	2.256.603	2.186.137	2.117.872	2.051.738
Incidência 8 por 100 mil	192	186	181	175	169	164
AME 3 (13%) (15)	25	24	23	23	22	21
Deambula (50%) (16-18)	13	12	12	11	11	11
Incidentes	13	12	12	11	11	11
Prevalentes, início do ano	**106**	118	130	142	153	164
***Market share* (166)**		40%	53%	65%	78%	90%
Frascos necessários		218	311	414	527	650
Total						**2.119**

Fonte: dossiê do demandante

Figura 17. Número de frascos estimados no cenário base por tipo de AME

Tabela 55. Estimativa de frascos de nusinersena para tratamento de AME tipo 2 no cenário alternativo.

Parâmetros/ano	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Nascidos vivos	2.329.340	2.256.603	2.186.137	2.117.872	2.051.738	2.329.340
Incidência 9,97 por 100 mil	232	225	218	211	205	232
AME 2 (29%)	63	61	59	57	55	63
Incidentes	63	61	59	57	55	63
Prevalentes, início do ano	495	558	618	677	734	495
Market share nursinsena[1]		50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Frascos necessários		1178	1297	1413	1525	1634
Total						**7.048**

Fonte: dossiê do demandante

Figura 18. Número de frascos estimados no cenário alternativo, especificamente para os pacientes com AME tipo 2

Resultado

Tendo-se, no cenário base, considerado a soma do número de frascos necessários de acordo com a **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, 13.483 (ou 13.484, soma correta dos valores) frascos de nusinersena, foi calculado o desconto necessário sobre o preço vigente para que não houvesse impacto orçamentário ao incorporar a tecnologia para o tratamento de pacientes com AME tipo 3 que deambulam. O desconto foi calculado em 15,7%.

No cenário alternativo, foram preservadas as quantidades de frascos necessários para o tratamento de pacientes com AME tipo 1 e tipo 3 com capacidade de deambulação (6.882 e 2.119, respectivamente), conforme **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, e, para o tipo 2, foi considerada a quantidade expressa na (7.048). O total de frascos necessários para tratar os pacientes com os três tipos de AME foi calculado em 16.049 frascos de nusinersena. Nesse caso, o desconto a ser aplicado sobre o preço atual do medicamento para que não houvesse impacto orçamentário ao incorporar a tecnologia foi calculado em 13,3%.

Foram realizadas duas análises de sensibilidade probabilística. Uma motivada pela incerteza relacionada à taxa de *market share* aplicada ao modelo e outra motivada pela taxa de desconto (objetivo desta AIO). A partir das simulações da segunda análise de sensibilidade, concluiu-se que um desconto de 17% seria suficiente para não haver impacto incremental após a incorporação do medicamento. Com a aplicação do desconto, o preço final do nusinersena reduziria de R$ 160.000,00 (preço atual) para R$ 132.800,00.

7.2.2 Considerações sobre a AIO do demandante e proposta de AIO do parecerista

A AIO elaborada pelo demandante teve o objetivo de calcular o desconto sobre o preço atual do nusinersena (já incorporado para o tratamento de AME tipos 1 e 2) que seria necessário para tratar adicionalmente os pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambular sem oferecer impacto orçamentário adicional ao SUS. Não ficou claro se o desconto de 17% seria mantido caso o número de pacientes elegíveis para o uso do medicamento ao longo dos anos divergisse da quantidade prevista no modelo.

Dada a falta de clareza quanto à manutenção do desconto e alinhando esta seção do Relatório à proposta da nova busca por evidências (subseção 6.3), foi realizada nova AIO pelo parecerista. A AIO teve o objetivo de estimar, na perspectiva do SUS, o impacto orçamentário da incorporação do nusinersena 12 mg/5mL solução injetável para pacientes com AME 5q tipo 3, sem distinção do status de deambulação. Considerando que o cuidado padrão seria adotado independentemente do uso do nusinersena, a AIO não adotou comparador. O horizonte temporal de 5 anos abrangeu o período entre 2026 e 2030. Dada a incerteza da participação do medicamento no mercado durante os próximos anos, os resultados da AIO foram calculados em dois cenários com dois padrões de *market share* diferentes.

Cálculo da população elegível

O cálculo da população elegível se baseou em dados de prevalência e incidência de AME tipo 3. O dado de prevalência foi obtido a partir do Registro Autorrelatado de AME no Brasil[22]. O registro apresentou uma prevalência de 160 pacientes com AME tipo 3 no Brasil no ano de 2021. O dado de incidência foi obtido a partir da publicação de Ogino et al. (2004)[40]. Esta publicação apresenta uma incidência de 1,2 casos de AME tipo 3 no mundo a cada 100.000 pessoas. O Quadro Quadro 17. Parâmetros para cálculo da população com AME tipo 3 elegível para nusinersenaapresenta os parâmetros utilizados para o cálculo da população elegível.

Quadro 17. Parâmetros para cálculo da população com AME tipo 3 elegível para nusinersena

Parâmetro	Valor	Referência
Prevalência de AME tipo 3 *(pessoas)*	160	Mendonça et al., 2024
Incidência de AME tipo 3 *(casos/100.000 pessoas)*	1,2	Ogino et al., 2004

Fonte: elaboração própria

Considerando o histórico da quantidade de nascidos vivos apresentada no Brasil nos últimos anos[41], foi realizada projeção da quantidade de nascidos vivos para os anos abrangidos pelo horizonte temporal da AIO. A partir disso, foi calculada a quantidade de casos novos de AME tipo 3 ano a ano, quantidade que foi somada à prevalência de casos no ano anterior (prevalência inicial) resultando na quantidade final de pacientes elegíveis (prevalência final) para uso do medicamento. O Quadro 18 apresenta a projeção de pacientes com AME tipo 3 durante o horizonte temporal.

Quadro 18. Parâmetros para cálculo da população com AME tipo 3 elegível para nusinersena na AIO do parecerista

Parâmetro	Horizonte temporal									
	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Quantidade de nascidos vivos no Brasil	2.677.101	2.561.922	2.537.576	2.452.675*	2.382.912*	2.313.150*	2.243.387*	2.173.625*	2.103.862*	2.034.100*
Prevalência inicial de AME tipo 3	160	160	191	221	251	279	307	334	360	385
Incidência de AME tipo 3	-	31	30	29	29	28	27	26	25	24
Prevalência final de AME tipo 3	160	191	221	251	279	307	334	360	385	410

Nota: (*)Dados projetados
Fonte: elaboração própria

Custos

Compôs o custo total do nusinersena custos com a aquisição (inicialmente, o preço proposto pelo demandante em sua ACU e AIO, com desconto) e com a administração do medicamento. Dadas as particularidades da posologia do nusinersena (uso de seis frascos durante o primeiro ano de tratamento e três frascos por ano a partir do segundo ano de tratamento) foram calculados o custo total para os pacientes durante o primeiro ano (incidentes) e o custo total para os pacientes que se encontram a partir do segundo ano de tratamento (prevalentes). O Quadro 1919 detalha os custos adotados na AIO do parecerista.

Quadro 19. Detalhes dos custos adotados na AIO do parecerista.

Parâmetro	Custo/dose/paciente (R$)	Custo anual/paciente (R$)	Fonte
Custo total do nusinersena (incidentes)	**132.807,04**	**796.842,24**	**-**
Aquisição	132.800,00	796.800,00	Dossiê do demandante
Administração: punção lombar	7,04	42,24	SIGTAP (Cód. 02.01.01.063-1)
Custo total do nusinersena (prevalentes)	**132.807,04**	**398.421,12**	**-**
Aquisição	132.800,00	398.400,00	Dossiê do demandante
Administração: punção lombar	7,04	21,12	SIGTAP (Cód. 02.01.01.063-1)

Fonte: elaboração própria

Resultados

Os resultados da AIO foram calculados considerando quatro cenários: um conservador e um moderado, baseados no preço com desconto do nusinersena, além de outro conservador e outro moderado baseado no preço atual do nusinersena. Nos cenários conservadores 40% dos pacientes com AME tipo 3 utilizariam o nusinersena no primeiro ano.

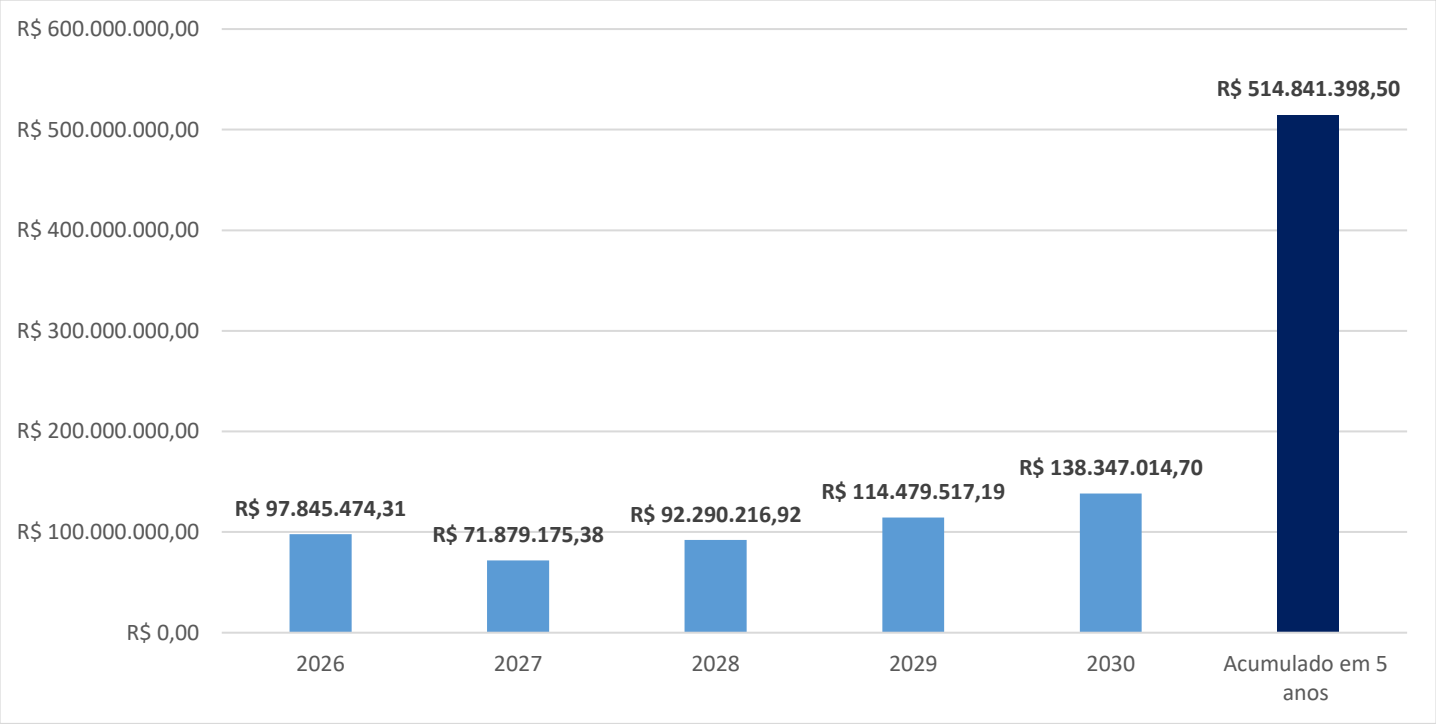
Nos cenários moderados 50% dos pacientes utilizariam o nusinersena no primeiro ano. Em ambos os cenários haveria um crescimento anual de 10% da participação do nusinersena no mercado a partir do segundo ano.

No cenário conservador com o desconto, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos com o nusinersena foi de R$514.841.398,50. O Quadro 20 e a apresentam os detalhes do impacto orçamentário do nusinersena considerando o cenário conservador – com o desconto.

Quadro 20. Detalhes do impacto orçamentário do nusinersena considerando o cenário conservador – preço com desconto

	2026	2027	2028	2029	2030	Acumulado em 5 anos
População elegível						
Incidentes	*307*	*27*	*26*	*25*	*24*	-
Prevalentes	-	*307*	*334*	*360*	*385*	-
Market share	40%	50%	60%	70%	80%	-
Custos						
Incidentes	R$97.845.474,31	R$10.725.753,93	R$12.470.658,83	R$14.082.148,43	R$15.560.222,73	-
Prevalentes	R$0,00	R$61.153.421,45	R$79.819.558,09	R$100.397.368,76	R$122.786.791,97	
Impacto orçamentário	**R$97.845.474,31**	**R$71.879.175,38**	**R$92.290.216,92**	**R$114.479.517,19**	**R$138.347.014,70**	**R$514.841.398,50**

Fonte: elaboração própria



Fonte: elaboração própria

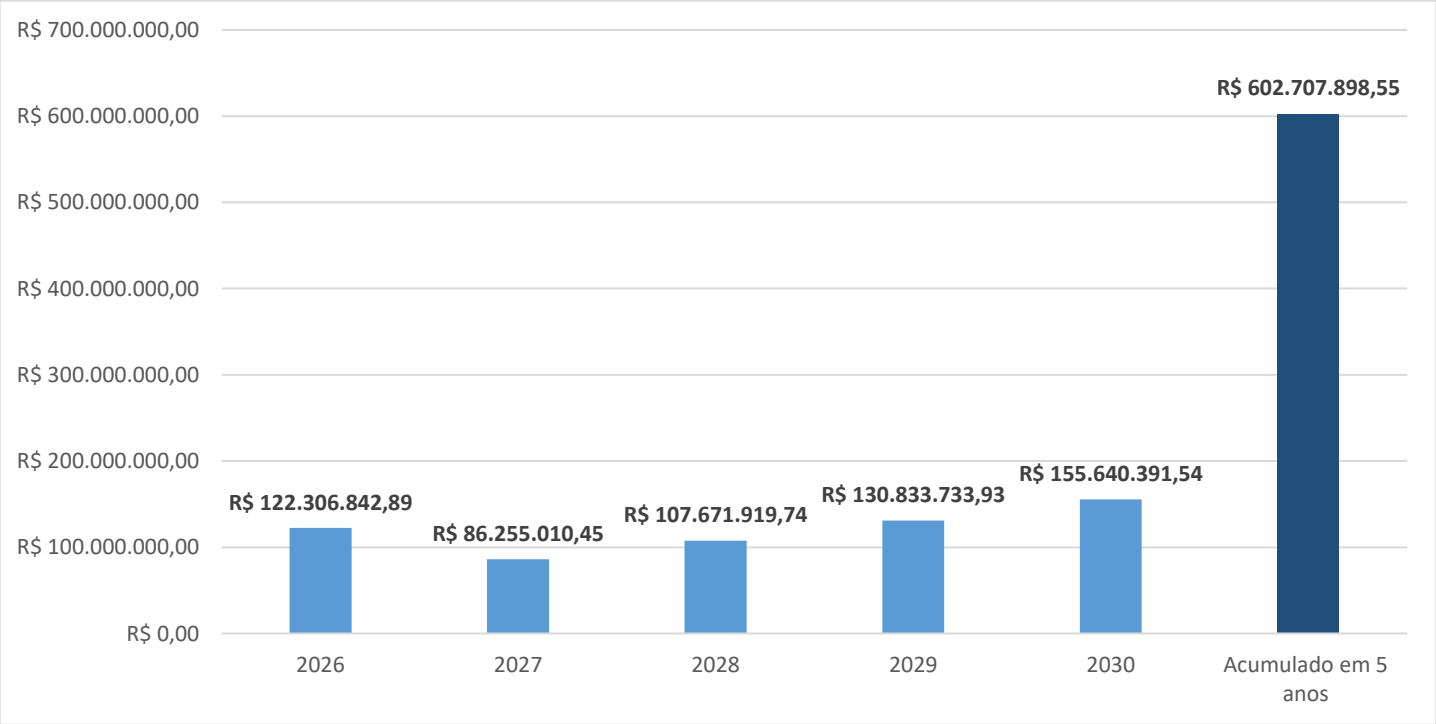
Figura 19. Detalhes do impacto orçamentário do nusinersena considerando o cenário conservador – preço com desconto

No cenário conservador com o desconto, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos com o nusinersena foi de R$ 602.707.898,55. O Quadro 21Quadro 21 e a apresentam os detalhes do impacto orçamentário do nusinersena considerando o cenário conservador – com desconto.

Quadro 21. Detalhes do impacto orçamentário do nusinersena considerando o cenário conservador – com desconto

	2026	2027	2028	2029	2030	Acumulado em 5 anos
População elegível						
Incidentes	*307*	*27*	*26*	*25*	*24*	-
Prevalentes	-	*307*	*334*	*360*	*385*	-
Market share	50%	60%	70%	80%	90%	-
Custos						
Incidentes	R$122.306.842,89	R$12.870.904,72	R$14.549.101,97	R$16.093.883,92	R$17.505.250,58	-
Prevalentes	R$0,00	R$73.384.105,73	R$93.122.817,77	R$114.739.850,01	R$138.135.140,96	
Impacto orçamentário	**R$122.306.842,89**	**R$86.255.010,45**	**R$107.671.919,74**	**R$130.833.733,93**	**R$155.640.391,54**	**R$602.707.898,55**

Fonte: elaboração própria



Fonte: elaboração própria

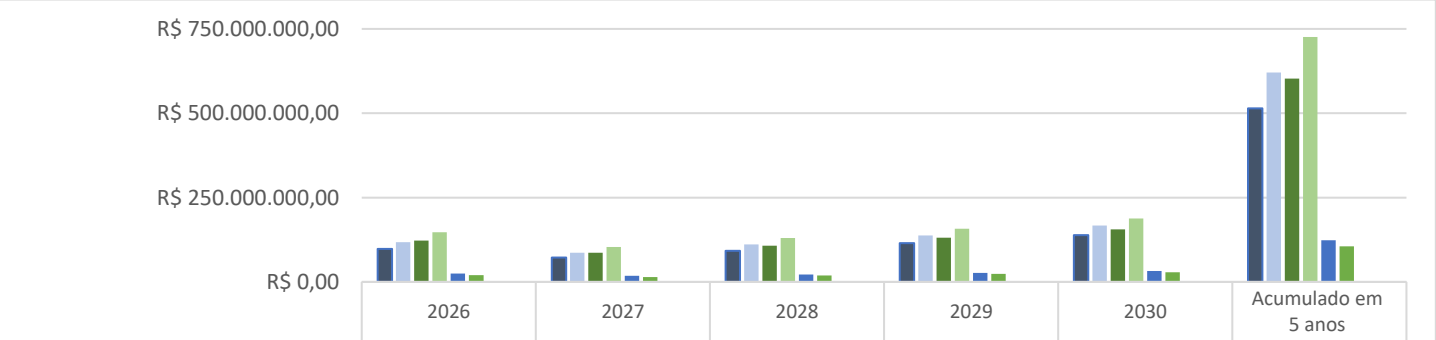
Figura 20. Detalhes do impacto orçamentário do nusinersena considerando o cenário moderado – com desconto

O parecerista também calculou o impacto orçamentário da tecnologia considerando uma possível não aplicação do desconto de 17% sobre preço do nusinersena. Nesse caso, todos os parâmetros apresentados foram mantidos, exceto o preço de aquisição do nusinersena que teve o valor de R$ 160.000,00 considerado. O preço representa o menor valor praticado nas compras públicas federais desde 16/04/2022, segundo o Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)[42]. Sem a aplicação do desconto, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de R$ 620.304.555,65 no cenário conservador e de R$ 726.169.781,96 no cenário moderado. O Quadro 22 e a apresentam mais detalhes dos valores de impacto orçamentário com e sem o desconto oferecido pelo demandante.

Quadro 22. Detalhes dos valores de impacto orçamentário com e sem o desconto oferecido pelo demandante

	2026	2027	2028	2029	2030	Acumulado em 5 anos
Cenário conservador						
Impacto orçamentário SEM desconto	117.885.051,29	86.603.877,40	111.196.261,58	137.931.208,19	166.688.157,00	620.304.555,46
Impacto orçamentário COM desconto	97.845.474,31	71.879.175,38	92.290.216,92	114.479.517,19	138.347.014,70	514.841.398,50
Diferença	20.039.576,98	14.724.702,02	18.906.044,66	23.451.691,00	28.341.142,30	105.463.156,96
Cenário moderado						
Impacto orçamentário SEM desconto	147.356.314,11	103.924.652,88	129.728.971,85	157.635.666,50	187.524.176,63	726.169.781,96
Impacto orçamentário COM desconto	122.306.842,89	86.255.010,45	107.671.919,74	130.833.733,93	155.640.391,54	602.707.898,55
Diferença	25.049.471,22	17.669.642,43	22.057.052,11	26.801.932,57	31.883.785,09	123.461.883,41

Fonte: elaboração própria



	2026	2027	2028	2029	2030	Acumulado em 5 anos
IO c/ desc. (cenário conservador)	R$ 97.845.474,31	R$ 71.879.175,38	R$ 92.290.216,92	R$ 114.479.517,19	R$ 138.347.014,70	R$ 514.841.398,50
IO s/ desc. (cenário conservador)	R$ 117.885.051,29	R$ 86.603.877,40	R$ 111.196.261,58	R$ 137.931.208,19	R$ 166.688.157,00	R$ 620.304.555,46
IO c/ desc. (cenário moderado)	R$ 122.306.842,89	R$ 86.255.010,45	R$ 107.671.919,74	R$ 130.833.733,93	R$ 155.640.391,54	R$ 602.707.898,55
IO s/ desc. (cenário moderado)	R$ 147.356.314,11	R$ 103.924.652,88	R$ 129.728.971,85	R$ 157.635.666,50	R$ 187.524.176,63	R$ 726.169.781,96
Diferença com e sem desconto	R$ 25.049.471,22	R$ 17.669.642,43	R$ 22.057.052,11	R$ 26.801.932,57	R$ 31.883.785,09	R$ 123.461.883,41
Diferença com e sem desconto	R$ 20.039.576,98	R$ 14.724.702,02	R$ 18.906.044,66	R$ 23.451.691,00	R$ 28.341.142,30	R$ 105.463.156,96
2026	2027	2028	2029	2030	0	
2026	2027	2028	2029	2030	0	

Fonte: elaboração própria

Figura 21. Detalhes dos valores de impacto orçamentário com e sem o desconto oferecido pelo demandante

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Canada's Drug Agency (CDA-AMC)

O Canadian Drug Expert Committee (CDEC) do CDA, recomendou em 2022, que o nusinersena não fosse reembolsado por planos públicos de medicamentos para o tratamento de pacientes com AME tipo 2 e tipo 3 5q, independente do seu estado ambulatorial, se iniciado em pacientes com mais de 18 anos. A decisão da agência foi pautada na ausência de ECR avaliando a eficácia ou segurança do medicamento em pacientes adultos sem tratamento prévio com AME tipos 2 ou 3. Foram realizadas análises de quatro estudos observacionais, que sugerem que o tratamento com nusinersena pode melhorar ou manter a capacidade física, no entanto, devido às limitações metodológicas, não foi possível concluir que a melhora ou manutenção da função física foi resultado do nusinersena[43].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em junho de 2021, o NICE estendeu o tratamento para AME tipo 3 em pacientes não deambulantes. O comitê excluiu pacientes que haviam adquirido a capacidade de deambulação independente, uma vez que não havia dados sobre aqueles que posteriormente perderam essa capacidade. Com base nas evidências disponíveis e na participação de especialistas clínicos do comitê, foram definidos critérios específicos para a elegibilidade ao tratamento. Entre eles, destacou-se a exigência de que pacientes que perderam a deambulação antes de 28 de julho de 2019 - data que antecede o acordo de incorporação do medicamento - não fossem considerados elegíveis, com exceção de pacientes pediátricos que perderam a capacidade de andar. Dessa forma, a recomendação do NICE visou garantir o uso do nusinersena em grupos com evidência de benefício clínico, mantendo restrições para casos sem suporte científico suficiente[44].

Scottish Medicines Consortium (SMC)

Em 2019, a agência escocesa aprovou o nusinersena para pacientes com AME tipo 2 e 3, sob via de medicamentos para doenças órfãs, para condições raras. Apesar da decisão sobre o uso de nusinersena para AME tipo 2 e 3 em 2019, nenhuma atualização posterior foi publicada pela agência[45].

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

O PBAC recomendou o medicamento nusinersena para o tratamento de pacientes com AME tipo 1, 2 e 3, com 18 anos ou menos, que tenham apresentado os sintomas de AME até o terceiro ano de vida[46].

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo 3, em pacientes com capacidade de deambulação. A busca foi realizada em maio de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 G12, fases de estudo 2,3,4[47]

(2) ClinicalTrials: Spinal Muscular Atrophy | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020[48]

(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)[49]

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[47,50,51].

Não foi considerada a tecnologia risdiplam, pois já foi avaliado pela Conitec para AME tipo 3, com recomendação desfavorável para incorporação.

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), CDA (Canada's Drug Agency) e BRISA da Redetsa[52–54].

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se quatro tecnologias para compor o esquema terapêutico da AME tipo 3 (QUADRO 23).

Quadro 23. Medicamentos potenciais para o tratamento da AME tipo 3

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência/ano)	Recomendação de agência de ATS
Onasemnogeno abeparvovec	Estimulador do gene SMN1	Intravenosa	Fase 3	-	-
Apitegromab	Antagosnista de GDF-8	Intravenosa	Fase 3	-	-
GC-101	Estimulador de linfócitos T	Intravenosa	Fase 2	-	-

NMD-670	Inibidor do canal de cloreto 1 dependente de voltagem	Oral	Fase 2	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em maio de 2025.
Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS avaliação de tecnologias em saúde.

Entre as tecnologias identificadas no horizonte, onasemnogeno abeparvovec possui registro na Anvisa, indicado para AME tipo 1 ou tipo 2 e tem preço CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), apresentando um custo anual do tratamento por paciente de R$ 7.984.889,20 (Tabela 1).

Tabela 1. Custo anual do tratamento por paciente dos medicamentos identificados no MHT com registro na Anvisa e preço CMED

Medicamento	Posologia	Apresentação	Preço CMED PMVG 18 %	Custo anual
Onasemnogeno abeparvovec	Aplicação única	Frascos contendo 5,5 mL ou 8,3 mL de suspensão para infusão intravenosa na concentração de 2,0 × 1013 gv/mL	R$7.984.889,20	R$7.984.889,20

Fonte: Anvisa, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED[55].
Legenda: MHT – monitoramento do horizonte tecnológico; CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG – preço máximo de venda ao Governo;

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AME 5q é caracterizada pela degeneração dos neurônios motores que consequentemente leva à paralisia com atrofia muscular[1–3]. Na AME tipo 3, os pacientes são clinicamente heterogêneos e podem atingir os principais marcos motores ainda na infância. Ao longo dos anos, estes pacientes podem apresentar fraqueza muscular, principalmente nos membros inferiores. Alguns necessitam de cadeira de rodas, enquanto outros podem caminhar, embora com limitações. A perda da capacidade de andar pode ocorrer antes ou depois dos 40 anos, com maior risco nos casos com início dos sintomas antes dos 3 anos de idade.

As evidências sobre a eficácia, efetividade e segurança do nusinersena no tratamento da AME tipo 3 apresentam algumas limitações. Não foram identificados ensaios clínicos randomizados com análise de subgrupo por AME tipo 3. As informações disponíveis resultam de estudos observacionais e, em sua maioria, sem braço comparador, o que pode indicar um alto risco de viés. Além disso, foi observada imprecisão relacionada ao pequeno tamanho amostral dos estudos e forma de apresentação dos resultados, muitas vezes sem apresentar intervalo de confiança e significância estatística, assim como inconsistências ligadas às diferenças elevadas nas estimativas dos desfechos de segurança dos estudos individuais, não justificadas por análises de subgrupo. Consequentemente, os desfechos foram avaliados com muito baixa certeza da evidência.

Os resultados de efetividade e segurança indicam que em geral, os pacientes apresentaram melhora na capacidade motora avaliada pela ferramenta HFMSE em relação à linha de base. Todavia, análises de subgrupo por idade

apontam incertezas sobre o uso do medicamento em populações adultas. Na coorte conduzida na população brasileira, foi observada a perda da capacidade motora dos pacientes avaliados nos grupos nusinersena e cuidado padrão. Os eventos adversos observados durante o acompanhamento dos estudos variaram de intensidade leve a grave. Foram relatados casos de meningite asséptica e hospitalização devido aos efeitos adversos graves relacionados ao medicamento. Não foram reportados eventos adversos fatais associados ao uso do medicamento. A descontinuação terapêutica/perda de pacientes foi identificada na maioria dos estudos e variou entre 17% e 55%, o que pode sugerir incertezas acerca dos riscos e benefícios associados ao tratamento[18–21,23,30]. As principais agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde recomendaram a incorporação/reembolso do nusinersena para o tratamento de AME tipo 3, apresentando critérios para o fornecimento relacionados principalmente à idade do paciente.

A avaliação econômica apresentada pelo demandante foi baseada em um modelo de sobrevida particionada de ACU, com o objetivo de estimar os custos e os benefícios, medidos em QALY, do tratamento com nusinersena em comparação ao cuidado padrão para pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambulação. Foram propostos três cenários: cenário base, cenário alternativo 1 e cenário alternativo 2. O custo do cuidado padrão foi estimado em R$474.873,68, enquanto o custo do tratamento com nusinersena foi estimado em R$7.973.121,13 em horizonte temporal *lifetime* (90 anos). No cenário base, que considerou exclusivamente o QALY do paciente com aplicação de taxa de desconto ao longo dos anos, obteve-se uma RCEI de R$2.799.222,19, com um ganho incremental de 2,68 QALY. O cenário alternativo 1 incluiu, além do QALY do paciente somou o QALY de um cuidador, mantendo a aplicação de desconto ao longo do tempo. Nesse cenário, a RCEI foi estimada em R$2.063.138,93, com um incremento de 3,63 QALY. Já o cenário alternativo 2, que também incorporou o QALY do cuidador, mas sem aplicação de desconto ao longo dos anos, foi considerado metodologicamente inadequado pelo parecerista.

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de calcular um desconto sobre o preço atual do nusinersena (já incorporado para o tratamento de AME tipos 1 e 2). Esse desconto seria necessário para tratar adicionalmente apenas os pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambular, sem oferecer impacto orçamentário adicional ao SUS. Foram propostos dois cenários, com descontos calculados de 15,7% e 13,3%, respectivamente. Uma análise de sensibilidade indicou que um desconto de 17% seria suficiente para garantir a neutralidade orçamentária — ou seja, permitir a incorporação do nusinersena para esse grupo sem gerar impacto incremental ao orçamento do SUS. Com esse desconto, o preço final do frasco do medicamento foi estimado em R$132.800,00.

Entretanto, caso o demandante realizasse o impacto orçamentário de acordo com o proposto na pergunta PICOs, estima-se que o número de pacientes elegíveis aumentaria de 142 para 284 (estimativa para dez/2026). No entanto, a AIO do demandante não esclarece se o desconto seria mantido caso o número real de pacientes se diferenciasse das

previsões do modelo ao longo do tempo. Diante dessa incerteza, o parecerista elaborou uma nova AIO, considerando como elegíveis todos os pacientes sintomáticos com AME tipo 3, independentemente da capacidade de deambular, tendo sido estimados 307 pacientes, com base no Registro Brasileiro Autorrelatado de AME. Nos cenários projetados pelo parecerista, o impacto para um período de cinco anos variou entre R$515 milhões (cenário conservador) e R$603 milhões (cenário moderado). Considerando cenários sem o desconto proposto pelo demandante e mantendo o preço atual de R$160.000,00 por frasco de nusinersena, o impacto orçamentário estimado para cinco anos varia entre R$620 milhões e R$726 milhões.

Em síntese, há incertezas quanto à real dimensão da população elegível. Caso esse número seja superior à estimativa apresentada pelo demandante, é inevitável que haja impacto orçamentário incremental. Por isso, é fundamental que o valor do desconto seja suficiente para garantir a neutralidade orçamentária. Nessa condição, a análise de custo-efetividade — ainda que apresente uma RCEI elevada — perde relevância no processo de tomada de decisão. Isso porque, na ausência de impacto orçamentário incremental, a avaliação sobre a incorporação do medicamento deve se basear prioritariamente na magnitude e na qualidade do benefício clínico demonstrado pelas evidências científicas disponíveis para essa população.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 37/2025 esteve aberta durante o período de 23 de abril de 2025 a 02 de maior de 2025 e recebeu dez inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O representante, que declara não possuir vínculos com a indústria farmacêutica, relata que apresenta sintomas da AME tipo 3 desde os primeiros anos de vida, com agravamento por volta dos nove anos, quando passou a cair com frequência durante brincadeiras. Na adolescência, precisou abandonar o futebol devido à progressão da doença, momento em que sua mãe passou a compreender melhor a gravidade da situação.

Aos 15 anos, começou a compreender a gravidade da condição. Enfrentou sentimentos de medo, desesperança e falta de perspectiva, agravados pelas dificuldades diárias, como não conseguir caminhar por longas distâncias, subir escadas ou usar transporte público. As quedas eram frequentes, havia fadiga intensa e dificuldades até para chegar à escola.

Até chegar ao diagnóstico correto, passou por diversos especialistas, como ortopedistas e neurologistas, relatando desconforto com os exames realizados ao longo desse processo. O diagnóstico definitivo foi confirmado apenas aos 21 anos, por meio de exame genético.

Em 2016, tomou conhecimento da chegada do nusinersena ao Brasil, o que lhe trouxe esperança, logo seguida por frustração ao descobrir o alto custo do tratamento, fora de seu alcance. Ao saber da possibilidade de obter o medicamento por via judicial, com o auxílio de advogados *pro bono*, iniciou a ação judicial em janeiro de 2021 e, com liminar favorável, recebeu a primeira dose em maio do mesmo ano.

Nessa época, seu quadro era crítico: dificuldade para se virar na cama, fadiga constante, quedas frequentes e iminente necessidade de cadeira de rodas. Considerou abandonar a faculdade e temia não conseguir continuar trabalhando. Com o início do tratamento, percebeu rápida melhora: voltou a caminhar trechos antes impossíveis sem apoio, passou a realizar tarefas básicas como escovar os dentes, e teve significativa melhora na autoestima e bem-estar emocional. Relata que não apresentou eventos adversos com o uso do medicamento.

Ressalta que, além dos comprometimentos motores, a AME afeta sistemas como o digestivo e urinário, aumentando o risco de infecções e exigindo apoio constante para atividades básicas, o que sobrecarrega familiares ou exige cuidadores, gerando custos e exposição da intimidade.

O representante destaca que o tratamento com nusinersena tem impacto não só fisiológico, mas também emocional, pois devolve aos pacientes a possibilidade de fazer planos de vida com mais segurança. Enfatiza, ainda, que a interrupção do tratamento poderia levar a uma piora progressiva do quadro. Sua principal preocupação é com a continuidade do tratamento, já que o acesso foi conquistado judicialmente. Defende que a incorporação do medicamento ao SUS transformaria positivamente a vida de muitos pacientes, oferecendo-lhes dignidade e autonomia.

O representante foi questionado sobre o tempo decorrido entre o diagnóstico e a obtenção do acesso ao medicamento, bem como se houve dificuldades nesse. Também foi indagado se possui contato com outras pessoas que compartilham da mesma condição e sobre como essas pessoas conseguiram o medicamento.

Em seguida, foi perguntado se o paciente utilizou os serviços da Defensoria Pública e se a decisão do STF sobre o Tema 1234, que trata da competência da Justiça Federal para pedidos de medicamentos não incorporados ao SUS e com custo elevado, teve algum impacto para os pacientes com AME tipo 3. Por fim, questionou-se sobre o tratamento recebido na rede municipal.

Em resposta, informou que foram nove anos entre o diagnóstico definitivo e o início do tratamento. Mencionou que outros pacientes enfrentam mais dificuldades, inclusive alguns que não conseguiram o medicamento nem mesmo por via judicial. Afirma, ainda, que a decisão do STF sobre o Tema 1234 prejudicou pacientes, levando à interrupção de tratamentos.

Questionou-se, ainda, sobre os tratamentos não medicamentosos. Aqui, o paciente relatou dificuldades em encontrar profissionais especializados no SUS e afirmou que atualmente arca com esses custos.

Aprofundando-se na questão do tratamento, foi perguntado sobre a frequência das sessões de fisioterapia e sobre o tempo dedicado ao cuidado diário. O paciente aponta que realiza diariamente terapias como fisioterapia e hidroterapia, o que compromete suas manhãs e impacta sua rotina profissional e pessoal.

Por fim, o paciente foi questionado se conhece outras pessoas com o mesmo diagnóstico e, em caso positivo, se essa pessoa também tem dificuldades na administração do medicamento. Questionou-se também se ele conhece pacientes que têm acesso a medicamentos orais.

O representante relata incômodos com a infusão do nusinersena, mas não os vê como obstáculos relevantes. Comentou, ainda, conhecer pacientes que fazem uso de medicamentos orais, mais comuns em regiões fora dos grandes centros, reconhecendo tanto sua eficácia quanto os desafios específicos desse tipo de tratamento.

12 DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Durante a 141ª Reunião Ordinária da Conitec, após a exposição do Relatório e fala do especialista na área e do paciente, os membros do Comitê de Medicamento discutiram os aspectos relacionados à eficácia do tratamento com nusinersena na população com e sem capacidade de deambular, a falta de ensaios clínicos com a população específica, a heterogeneidade dos estudos observacionais, assim como os resultados dos estudos econômicos. Foram ponderadas as incertezas sobre o impacto orçamentário, considerando a população elegível e o desconto oferecido pelo demandante. Além disso, foi colocada a necessidade da terapia multiprofissional de reabilitação por parte dos pacientes.

Alguns membros registraram a sensibilidade do Comitê para com os pacientes que não contam atualmente com tratamento medicamentoso no SUS. Outros membros se mostraram desconfortáveis em manifestar o voto, dada às incertezas da proposta comercial, e disseram aguardar o posicionamento da empresa demandante durante o período de consulta pública.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 06 de junho de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 141ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo 3, em pacientes com

capacidade de deambulação. Considerou-se as incertezas relacionadas com a população elegível, as evidências clínicas, a avaliação econômica, o impacto orçamentário e a proposta comercial apresentada.

14 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública (CP) nº 63/2025 foi realizada entre os dias 11 de julho de 2025 e 30 de julho de 2025. Ao todo, foram recebidas 2.660 contribuições, sendo 108 de cunho técnico-científico. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura completa; b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão. Desta forma, na sequência, será apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas.

7.3 Análise qualitativa das contribuições

Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 63/2025, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Análise

Das 2.660 contribuições recebidas na CP nº 63/2025, 2.630 (98,9%) posicionaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, logo, de forma contrária à recomendação inicial da Conitec. Vale destacar que dos 16 (0,6%) respondentes que se posicionaram desfavoravelmente à incorporação, dez na verdade apresentavam argumentos favoráveis. Dentre os seis (0,5%) que afirmaram não ter opinião formada, dois também expressaram argumentos favoráveis à incorporação.

A maioria das contribuições (59,1%, n = 1575) foi enviada por familiar, amigo ou cuidador de paciente. Entre os respondentes, predominou a participação de mulheres (61,3%, n = 1630) e de pessoas que se autodeclararam brancas (68,3%, n = 1817). Em relação à faixa etária, 44,8% (n = 1188) tinham entre 25 e 39 anos. Quanto à distribuição geográfica, a maior parte dos participantes era da região Sudeste (57%, n = 1512). Além disso, 22,7% (n = 604) relataram ter experiência prévia com a tecnologia avaliada (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 63/2025 - Nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo 3 em pacientes com capacidade de deambulação.

Variáveis	n (2660)	%
Sexo		
Homem cisgênero	977	36,8
Homem transgênero	4	0,1
Mulher cisgênero	1630	61,3
Mulher transgênero	7	0,3
Outros	37	1,3
Não informado	5	0,2
Cor ou Etnia		
Amarela	35	1,3
Branca	1817	68,3
Indígena	2	0,07
Parda	666	25
Preta	140	5,33
Faixa etária		
Menor de 18	28	1
18 a 24	204	7,6
25 a 39	1188	44,8
40 a 59	1008	37,9
60 ou mais	196	7,3
Não informado	36	1,4
Região		
Norte	36	1
Nordeste	293	11
Sul	710	27
Sudeste	1512	57
Centro-Oeste	109	4

Tipo de contribuição		
Paciente	115	4,3
Familiar, amigo ou cuidador	1575	59,1
Profissional de saúde	371	14
Interessado no tema	552	20,8
Empresa	6	0,2
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	2	0,07
Organização da Sociedade Civil	39	1,53
Experiência com a tecnologia		
Não	2056	77,3
Sim, como profissional de saúde	272	10,3
Sim, como paciente	57	2,1
Sim, como cuidador ou responsável	275	10,3

Fonte: CP nº 63/2025, Conitec.

Com base nas contribuições analisadas, diversos argumentos foram apresentados em defesa da incorporação do medicamento, destacando benefícios clínicos do tratamento, como o controle da progressão da doença, a redução das quedas e das sequelas. Também foram apontados ganhos motores, como maior mobilidade, resistência muscular e manutenção da deambulação, além de melhorias respiratórias (Quadro 24).

A dificuldade de acesso ao medicamento, seja pelo alto custo, pela indicação restrita ou pela indisponibilidade, também foi destacada como argumento favorável à incorporação. Nesse contexto, ressaltou-se a necessidade de ampliar o acesso, enfatizando a importância do direito à saúde, da universalização do acesso ao medicamento e da justiça social ao fornecer um medicamento de alto custo para populações menos favorecidas. A judicialização do fornecimento do nusinersena foi mencionada pelos respondentes como uma forma onerosa e demorada para o início do tratamento (Quadro 24).

A necessidade de avançar no tratamento da AME tipo 3 também foi enfatizada, assim como a incorporação do medicamento em outros países e a ausência de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AME tipo 3, que, segundo as contribuições, dificulta o acesso à fisioterapia e à hospitalização adequada (Quadro 24).

A independência e autonomia proporcionadas pelo medicamento foram destacadas como argumentos importantes para sua incorporação, assim como a melhora da qualidade de vida, a segurança do medicamento, a ausência

de eventos adversos, o comprometimento motor e de órgãos, a efetividade do nusinersena, a possibilidade de redução de custos ao SUS e o baixo impacto orçamentário (Quadro 24).

Quadro 24. Opiniões favoráveis à incorporação do nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo 3 em pacientes com capacidade de deambulação nas contribuições recebidas na CP nº 63/2025.

Categorias			Trechos
Dificuldade de acesso	Alto custo		**"A maioria dos pacientes não tem condições financeiras para adquirir o medicamento, por isto, deve ser financiado pelo SUS**" (Familiar, amigo ou cuidador)
	Indisponibilidade de tratamento medicamentoso no SUS		"**E é INJUSTO que pacientes com AME 3 não tenham NENHUM medicamento no SUS**." (Familiar, amigo ou cuidador)
Ampliação do acesso	Equidade		"**Os pacientes com AME tipo 1 e 2 já recebem a medicação e o mecanismo de ação da doença é o mesmo, por que esta distinção entre eles?**" (Familiar, amigo ou cuidador)
	Indicação de uso		
	Direito à saúde		"Eles já usam [nome comercial da tecnologia] **é muito importante ter acesso sem necessidade de ação judicial**, pois **é direito de todos acesso a saude**, minha amiga sofreu muito antes de ter acesso a medicação e garantir a mesma esperança para todos os pacientes é essencial" (Familiar, amigo ou cuidador)
Aprovação em outros países			**"O nusinersena, já aprovado pela Anvisa e por agências como o NICE (Reino Unido), CDA (Canadá) e PBAC (Austrália)**, segue, inexplicavelmente, i**nacessível a esses brasileiros pelo atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do SUS**." (Interessado no tema)
Ausência de PCDT de AME tipo 3			
Benefícios clínicos	Controle da progressão da doença		"O tratamento com nusinersena tem demonstrado benefícios clínicos significativos, incluindo **estabilização da função motora** e, em alguns casos, **melhora da mobilidade e da resistência muscular**." (Profissional de saúde)
	Ganhos motores	Maior mobilidade	
		Resistência muscular	
		Manutenção da deambulação	" (...) **manutenção da deambulação**, a redução ou remissão da fadiga(...)" (Profissional de saúde)
	Redução das quedas		"**As quedas cessaram**, o corpo respondeu, e sua fé pareceu ainda mais iluminada (...)" (Familiar, amigo ou cuidador)
	Minimização de sequelas da doença		"(...) a incorporação no SUS de Nursinesena para AME tipo III é fundamental, **visto ser um tratamento que minimiza sequelas permanente** (...)" (Profissional de saúde)
	Melhoras respiratórias		"**Foi percebido uma melhora na parte fisioterapia respíratória significativa**, desde que ela começou a fazer uso, **não teve mais crise de bronquites e nem pneumonias recorrentes**." (Familiar, amigo ou cuidador)
	Efetividade do medicamento		"**Pesquisas clínicas evidenciam que o nusinersena é capaz de estabilizar ou até mesmo aprimorar a função motora em pacientes com AME tipo 3 (...)**" (Familiar, amigo ou cuidador)
Independência/autonomia			"Além de ser uma medida de equidade, representa um investimento estratégico: ao tratar a doença precocemente, reduzimos a **demanda por cuidados caros no futuro** e capacitamos os indivíduos com AME tipo 3 a **viverem com mais qualidade e independência**." (Familiar, amigo ou cuidador)
Possível redução de custos para o SUS			
Melhora da qualidade de vida			
Baixa efetividade dos tratamentos			"**As terapias de suporte, como a fisioterapia, são limitadas quando não são complementadas pelo medicamento**. **Pacientes que dependem apenas dessas terapias continuam a perder funções motoras sendo necessário uso conjunto da medicação**." (Familiar, amigo ou cuidador)

Segurança do medicamento		"(...) Além disso, **o medicamento tem se mostrado seguro, sem efeitos colaterais** e recuperação tranquila após cada aplicação (...)" (Familiar, amigo ou cuidador)
Ausência de eventos adversos		
Impacto psicológico positivo		"(...) a **melhora nos aspectos emocionais e não só fisicos**, (...)" (Profissional de saúde)
Gravidade de doença	Comprometimento motores e de órgãos	"Vi uma criança de 4 anos **degenerar a pontos de se arrastar no chão** apesar de ter E tipo 3 , **Vi seu intestino não funcionar e passar semanalmente por lavagens** ." (Familiar, amigo ou cuidador)
	Avanço progressivo da doença	"**A cada semana, funções motoras são perdidas de forma irreversível**. Não tratar é condenar. Por isso, a incorporação do Nusinersena é urgente e moralmente necessária." (Interessado no tema)

Fonte: CP nº 63/2025, Conitec.

A experiência com o medicamento avaliado foi relatada por 22,7% (n = 604) dos participantes, sendo a maioria composta por cuidadores ou responsáveis (10,3%, n = 275), seguido por profissionais de saúde (10,3%, n = 272) e, por fim, por pacientes (2,1%, n = 157).

Os mesmos fatores previamente mencionados em relação à incorporação foram destacados como efeitos positivos e facilidades proporcionadas pela tecnologia. Além disso, outros aspectos foram acrescentados, como a facilidade de adesão e a boa tolerabilidade do tratamento pelos pacientes, a redução de internações e a estabilização da progressão da doença.

Entre os benefícios clínicos relatados, destacam-se o fortalecimento muscular, a estabilidade motora, a melhora da deglutição, da respiração, do sono, da escoliose e da mobilidade. Ademais, foram apontados impactos psicológicos positivos e redução da fadiga, complementando os benefícios clínicos observados. Por fim, também foi mencionada a mudança no fenótipo da doença (Quadro 25).

Quadro 25. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 63/2025 sobre efeitos positivos/facilidades relativos à tecnologia avaliada

Efeitos positivos ou facilidades da tecnologia avaliada		
Alta adesão		"A **adesão ao tratamento foi fácil e bem tolerada** desde o início." (Familiar, amigo ou cuidador)
Tratamento tolerável		
Efetividade		"trabalho no RARUS, em Pernambuco, centro de referência para AME e acompanho em torno de 120 pacientes de diferentes formas de AME, incluindo tipo 3, destes 19 fizeram tratamento com Nusinersena, por mais de 1 ano, com **bons resultados, tanto em eficácia, como em segurança** (...)" (Profissional de saúde)
Segurança do medicamento		
Independência/ autonomia		"Melhora de **qualidade de vida** e função motora e **independência no dia a dia** (...)" (Interessado no tema)
Benefícios clínicos	Fortalecimento muscular	"O mais notável foi o **aumento da força e resistência**, inclusive para andar e trabalhar." (Familiar, amigo ou cuidador)
	Estabilidade motora	"Observamos mudanças significativas: melhora no **controle de tronco**, **redução da fadiga**, **melhora na respiração e no sono**, **ausência de queixas relacionadas à deglutição**, **diminuição das crises de ansiedade** e maior independência funcional (...)" (Familiar, amigo ou cuidador)
	Melhora da deglutição	
	Melhoras respiratórias	

	Impacto psicológico positivo	
	Melhora do sono	
	Redução da fadiga	
	Melhora da escoliose	"(...) também não sente dores lombares, pois a **escoliose diminuiu 6 graus**." (Familiar, amigo ou cuidador)
	Permanência da capacidade de deambulação	"Todos os pacientes apresentaram e apresentam melhora funcional, sendo que os tipos 3 apresentam além de melhora motora com ganho de funcionalidade como **preservação do andar independente** (...)" (Profissional de saúde)
Mudança de fenótipo		"No caso da AME tipo 3, **a utilização do Nusinersena tem proporcionado mudança de fenótipo**." (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 63/2025, Conitec.

Já entre os efeitos negativos ou dificuldades, os respondentes voltaram a mencionar as barreiras de acesso, destacando o alto custo do medicamento, a ausência de PCDT para AME tipo 3 e, consequentemente, a indisponibilidade de centros especializados para a aplicação. Também foram apontados o alto custo do tratamento não medicamentoso, a indisponibilidade do nusinersena no SUS, a necessidade de judicialização para obtenção do medicamento e a indicação restrita aos pacientes com AME tipo 1 e 2.

A falta de profissionais qualificados, a dificuldade de aplicação - com foco na dor após a punção e na subsequente necessidade de repouso -, a natureza invasiva da forma de administração e a possível baixa adesão a ela associada também foram citadas nas contribuições. Por fim, a recorrência de eventos adversos, como cefaleia e agravamento da escoliose, além da necessidade de internação e da realização de exames foram apontadas pelos respondentes.

Quadro 26. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 63/2025 sobre efeitos negativos/dificuldades relativos à tecnologia avaliada

Efeitos negativos ou dificuldades da tecnologia avaliada		
Dificuldade de acesso	Alto custo do medicamento	"**Cada aplicação é uma operação cara** e complexa. Sem apoio do SUS (**Centros de referência para doenças raras não atendem porque não tem PCDT para AME tipo, 3**) temos que contratar equipe médica e hospital da rede privada." (Familiar, amigo ou cuidador)
	Ausência de PCDT	
	Indisponibilidade de centros especializados	
	Alto custo do tratamento	"Na nossa cidade, **ela precisa pagar a fisioterapeuta, a terapeuta ocupacional e a psicóloga**, mas não há médicos especialistas para acompanhá-la aqui. **Ela também tem gastos elevados**, **porque precisa fazer viagens muito longas, várias vezes no ano, para ser atendida na capital**, que fica a 250km." (Familiar, amigo ou cuidador)
	Indisponibilidade no SUS	"A dificuldade é o acesso a medicação, uma vez que **ela não está disponível no SUS** para os pacientes tipo 3. **Os casos que atendo são todos judicializados**." (Profissional de saúde)
	Judicialização	
Indicação restrita		"(...) e restrição da população alvo" (Profissional e saúde)
Falta de profissionais qualificados		"**É difícil encontrar profissionais de saúde que entendem sobre AME 3** e que aceitam atender minha filha. Essa dificuldade existe no SUS (que é muito precário em minha cidade) e na rede privada." (Familiar, amigo ou cuidador)

Administração do medicamento	Aplicação invasiva	"**As principais dificuldades observadas com o uso da nusinersena estão relacionadas à via de administração intratecal** e ao acesso desigual ao tratamento" (Profissional de saúde)
	Necessidade de exames	"EM PACIENTE COM AME TIPO 3 A MAIOR DIFICULDADE ESTÁ NAS COLUNAS COMPLEXAS QUE **PRECISAMOS REALIZAR TC COLUNA LOMBAR ANTES DA INFUSÃO**" (Profissional de saúde)
	Dificuldade na adesão	"A aplicação intratecal pode gerar desconforto e dor, além de riscos de **cefaleia pós-punção** e complicações locais, **o que pode comprometer temporariamente a adesão** às sessões de fisioterapia nos dias subsequentes." (Profissional de saúde)
Eventos adversos	Cefaleia	
	Agravamento da escoliose	"Citaria como resultados negativos a **evolução da escoliose** de alguns pacientes" (Profissional de saúde)
	Dor no local da aplicação	"De negativo, apenas a aplicação (punção lombar). **É muito dolorida e exige repouso absoluto depois**." (Paciente)
Necessidade de internação		"A única dificuldade é a **necessidade de internação para aplicação**, mas o benefício é compensatório" (Familiar, amigo ou cuidador)

Fonte: CP nº 63/2025, Conitec.

Para além da tecnologia avaliada, a fisioterapia motora, a hidroterapia e a órtese AFO foram as intervenções não medicamentosas mais citadas. Entre as opções medicamentosas, onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam foram as mais mencionadas.

Entre os benefícios e facilidades de outras tecnologias, destacaram-se os da fisioterapia, tais como a manutenção dos movimentos, o retardamento do atrofiamento muscular, a melhora da qualidade de vida dos pacientes, tanto físicas quanto psicológicas, assim como ganhos motores. A fisioterapia também auxilia na melhora a mobilidade, no fortalecimento muscular, no equilíbrio, reduzindo a fadiga e aprimorando a coordenação motora e promove a independência do paciente. Segundo os participantes, a eficiência do procedimento está condicionada à utilização do medicamento. Sobre a hidroterapia, foram apontadas a melhora cardiovascular e o aumento da resistência muscular (Quadro 27).

Em relação aos tratamentos medicamentosos, o uso do onasemnogeno abeparvoveque e do risdiplam foi associado à estabilização da doença, à mudança do fenótipo, aos ganhos motores e às melhorias respiratórias. Além disso, a efetividade dos medicamentose e a comodidade posológica de ambos foram enaltecidas. Nesse sentido, a possibilidade de remissão da doença com o onasemnogeno abeparvoveque também foi ressaltada pelos respondentes (Quadro 27).

Quadro 27. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 46/2024 sobre efeitos positivos/facilidades relacionados a outras tecnologias

Efeitos positivos e facilidades de outras tecnologias		
Categorias	**Tecnologia**	**Trechos**
Melhora da qualidade de vida	fisioterapia	"A **fisioterapia ainda promove benefícios psicológicos importantes**, pois o **ganho funcional**, se traduz em maior autoestima, motivação e sensação de autonomia." (Profissional de saúde)
Impacto psicológico positivo		

Ganhos motores		
Comodidade posológica	onasemnogeno abeparvoveque *e* ridisplam	"apenas estes dois possuem **melhor posologi**a, sendo a logistica de uso mais fácil na perspectiva de um serviço de saúde." (Profissional de saúde)
Efetividade		"Melhora da função motora e fisioterapia respíratória com **mudança de fenótipo**, ou mesmo **estabilização da doença sem progressão das perdas motoras**." (Profissional de saúde) "No caso do risdiplam um efeito semelhante de **estabilização ou melhora clinica**." (Profissional de saúde)
Ganhos motores		"Ambos não curam a doença, mas **aumentam a capacidade funcional** dos pacientes de uma forma impressionante. T**anto do ponto de vista motor quanto respiratório**." (Profissional de saúde)
Melhoras respiratórias		

Fonte: CP nº 63/2025, Conitec.

Os efeitos negativos e dificuldades associados às tecnologias foram amplamente relacionados à falta de profissionais qualificados, especialmente no que se refere à fisioterapia e à aplicação dos medicamentos onasemnogeno abeparvoveque e ridisplam.

Em relação a fisioterapia, a duração considerada insuficiente e a irregularidade das sessões foram mencionadas como dificuldades. Além disso, a fadiga pós-sessão, a ineficácia em estabilizar a doença e a ausência de ganhos motores também foram destacadas (Quadro 28).

Quanto ao onasemnogeno abeparvoveque e ao ridisplam, foram apontadas dificuldades de acesso, como o alto custo do medicamento e a indicação de uso restrito. Entre os eventos adversos, foram destacados episódios de náusea, refluxo e fadiga (Quadro 28).

Em relação ao onasemnogeno abeparvoveque, outros eventos adversos também foram destacados, como a hepatotoxicidade, a microangiopatia o perfil de segurança do medicamento. Já sobre o ridisplam, também foi mencionada a dificuldade de acesso, especialmente pela indisponibilidade no SUS e pela necessidade de judicialização, considerada um grande obstáculo. Além disso, a necessidade de refrigeração do produto foi levantada, assim como eventos adversos como náuseas, refluxo e fadiga (Quadro 28).

Quadro 28. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 46/2024 sobre efeitos positivos/facilidades relacionados a outras tecnologias

Efeitos negativos ou dificuldades de outras tecnologias		
Categorias	**Tecnologia**	**Trechos**
Falta de profissionais qualificados	fisioterapia	"No SUS, as **sessões são curtas**, **os profissionais não conhecem o que é ame**, como tratá-la, enfim, estão despreparados."(Familiar, amigo ou cuidador)
Duração das sessões		
Irregularidade das sessões		"Outras dificuldades incluíram o **acesso irregular a serviços especializados,** especialmente em regiões com menos estrutura (...)" (Empresa)

Fadiga			"Após as sessões de fisioterapia **sempre reclamava de cansaço e por anos só víamos perda de movimentos**." (Familiar, amigo ou cuidador)
Não impede a progressão da doença			
Sem ganhos motores			
Dificuldade de acesso	Alto custo	onasemnogeno abeparvoveque e ridisplam	"**Alto custo e dificuldade de acesso à medicação , restrição do público alv**o." (Profissional de saúde) "**Custo da medicação**" (Profissional de saúde)
	Indicação de uso restrita		
Eventos adversos	Náuseas		**"Enjoos e alteração de taxas."** (Familiar, amigo, cuidador) "Nos casos em que houve experiência com o risdiplam, os principais efeitos adversos observados incluíram distúrbios gastrointestinais leves, como **náuseas e refluxo, além de fadiga** em alguns momentos." (Empresa)
	Refluxo		
	Fadiga		
	Hepatotoxicidade	onasemnogeno abeparvoveque	"**Lesão hepática e microangiopatia**." (Profissional de saúde)
	Microangiopatia		
	Perfil de segurança baixo		"**No caso da terapia gênica, o perfil de segurança é pior,** os eventos adversos da terapia gênica são mais comuns e mais graves do que os da nusinersena." (Profissional de saúde)
Dificuldade de acesso	Indisponibilidade no SUS	ridisplam	"**Dificuldade de acesso já que não é uma medicação incorporada pelo sus**" (Profissional de saúde)
	Judicialização		"A **judicialização é algo negativo** pois precisamos implorar para receber os remédios, que agora são negados para AME 3." (Paciente)
Armazena-mento	Necessidade de refrigeração		"1 PACIENTE TEVE PROBLEMA EM PAGAR A CONTA DE LUZ E ACREDITAMOS QUE NO PERÍODO QUE FICOU SEM LUZ ELÉTRICA, **O ARMAZENAMENTO DA MEDICAÇÃO FICOU COMPROMETIDO** COM CONSEQUENTE COMPROMETIMENTO DO TRATAMENTO." (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 63/2025, Conitec.

As contribuições analisadas evidenciam percepção amplamente favorável à incorporação do nusinersena para o tratamento da AME tipo 3 em pacientes deambulantes, destacando benefícios como o controle da progressão da doença, ganhos motores e respiratórios, manutenção da deambulação, maior autonomia, qualidade de vida e segurança. A tecnologia também foi valorizada pelo potencial de reduzir internações, diminuir a judicialização e ampliar a equidade de acesso.

Embora tenham sido mencionados desafios, como o alto custo, a ausência de PCDT para o tipo 3, a necessidade de judicialização, a via de administração invasiva e alguns eventos adversos, esses fatores não foram considerados impeditivos. Além disso, os participantes ressaltaram limitações significativas nas outras tecnologias disponíveis no mercado, reforçando a percepção do nusinersena como alternativa mais eficaz e segura para pacientes com AME tipo 3.

As contribuições ajudam a compreender alguns questionamentos relativos ao acesso ao tratamento com nusinersena, sendo descrito principalmente por meio de judicialização, já que o medicamento não está incorporado ao SUS para AME tipo 3. Entre as dificuldades, destacaram-se a aplicação. Também houve referência a tratamentos não medicamentosos, como fisioterapia, hidroterapia e uso de órteses.

Os ganhos mais relatados com o nusinersena foram a melhora da mobilidade, da resistência muscular, da deambulação, da função respiratória, do fortalecimento corporal e da estabilidade motora, além da redução de quedas, da fadiga e da melhora da qualidade de vida. Por fim, os participantes apontaram que o tratamento contribuiu para maior independência funcional, melhor qualidade de vida e melhora da deglutição.

Por fim, é importante destacar que as contribuições não trouxeram esclarecimentos adicionais sobre a incerteza quanto ao tamanho da população, ou àquelas relacionadas às evidências científicas, à avaliação econômica e ao impacto orçamentário levantadas pelos membros na 141ª Reunião do Comitê de Medicamentos da Conitec.

7.4 Contribuições técnico-científicas

Das 2.660 contribuições realizadas por meio do formulário técnico-científico, parte se remetia a experiência ou opinião e não apresentavam evidências. Assim, foram consideradas 108 contribuições técnico-científicas. Dessas, 80 (74%) incluíram estudos de eficácia/segurança, avaliação econômica ou impacto orçamentário. As restantes 28 (26%) foram considerações sobre associações de tratamentos e diretrizes clínicas. Em análises de evidências, 20 dessas 80 contribuições mencionaram estudos que já haviam sido incluídos no Relatório. Em análise separada de 29 contribuições sem formulário preenchido, 24 foram consideradas técnico-científicas. Dessas 24, 19 incluem estudos, sendo que 17 mencionaram estudos que já haviam sido inclusos no Relatório.

Diversas contribuições mencionaram revisões sistemáticas de estudos observacionais, mas a maioria dos estudos pivotais já havia sido incluída na análise do parecerista. Os estudos que não foram incluídos não atendiam à pergunta PICOS. As considerações apontaram que a AME tipo 3 é a forma menos prevalente, o que dificulta obter amostras maiores, e que a baixa certeza da evidência é uma condição esperada em doenças raras. Além disso, ressaltou-se a necessidade de incluir medidas de desfecho centradas no paciente como a qualidade de vida[56,57].

Algumas contribuições apresentadas durante a consulta pública trouxeram diferentes perspectivas sobre a incorporação do nusinersena para AME tipo 3. De forma geral, os posicionamentos foram favoráveis à incorporação ampla, sem distinção pela capacidade de deambulação. As considerações encaminhadas por associações médicas e de pacientes destacam que a AME tipo 3 é a forma menos prevalente da doença, o que dificulta a obtenção de amostras maiores mesmo em estudos observacionais. Também foi apontado que o pequeno tamanho amostral, a ausência de ensaios clínicos especificamente conduzidos com essa população e a consequente baixa certeza da evidência são condições esperadas em se tratando de uma doença rara.

Houve ainda manifestações que enfatizaram aspectos clínicos, como a utilização do teste de caminhada de seis minutos para avaliação da função motora em pacientes deambulantes. Outro ponto salientado foi que as terapias

modificadoras da doença não possuem efeito regenerativo, não sendo capazes de recuperar neurônios já degenerados, mas sim de estabilizar ou retardar a progressão. Algumas contribuições sugeriram o estabelecimento de critérios claros de elegibilidade para uso da tecnologia, como idade, tipo da doença, especialmente a AME do tipo 3, e preservação das funções motoras. Também foi mencionada a necessidade de redução significativa do valor de aquisição do medicamento, de modo a favorecer uma melhor relação de custo-efetividade.

Um destaque importante foi a contribuição do INAME, que chamou atenção para a proposta de desconto apresentada pelo demandante. O instituto observou que a Conitec, ao discutir a análise de impacto orçamentário, não considerou plenamente a proposta de desconto inicial de 17%, alegando incertezas quanto à manutenção desse benefício em cenários de variação no número de pacientes elegíveis. Em vez disso, realizou uma nova análise abrangendo todos os pacientes com AME tipo 3, sem distinção pela capacidade de deambulação, o que naturalmente resultou em impacto orçamentário positivo. O INAME reconheceu a legitimidade da preocupação da Conitec com equidade e acesso, especialmente para evitar judicialização decorrente de restrições de elegibilidade, mas destacou que a solução encontrada privilegiava a necessidade dos pacientes em detrimento do impacto financeiro. Em contrapartida, registrou como positiva a decisão do demandante em ampliar o desconto oferecido de 17% para 24% reduzindo o valor unitário para R$ 121.600,00, condicionando esse novo patamar de preço à incorporação do nusinersena para os tipos 1, 2 e 3.

Por fim, conforme a conclusão do parecerista, ressalta-se que, embora pacientes com capacidade de deambular sejam classificados como tipos 3 ou 4, um indivíduo do tipo 3 pode evoluir para perda dessa capacidade. Dessa forma, excluir pacientes tipo 3 que não deambulam não seria coerente, uma vez que se trata do mesmo tipo da doença, em estágio mais avançado.

Benefícios clínicos do nusinersena

Diversas contribuições mencionaram revisões sistemáticas de estudos observacionais, em apoio à incorporação ampla do nusinersena para AME tipo 3, sem restrições de deambulação. As referências enviadas que deram suporte a essas contribuições já faziam parte do Relatório submetido à consulta pública. Algumas das referências enviadas não se adequavam à pergunta PICOS. Em geral, as considerações destacaram questões sobre qualidade de vida dos pacientes.

Dois artigos foram explicitamente citados nas contribuições para reforçar a perspectiva dos pacientes: 1) Rouault et al. (2017), que investigou a perspectiva de pacientes pediátricos e adultos jovens com AME tipos 2 e 3 sobre qualidade de vida e prioridades terapêuticas; e 2) PRISM-SMA (Mongiovi et al., 2018), que detalha o impacto de cada sintoma na vida diária de pacientes com AME tipos 2, 3 e 4. Ambos os estudos reforçaram a necessidade de incluir medidas de desfecho centradas no paciente como critérios-chave em pesquisas clínicas e na avaliação de novas terapias. Foi também sugerida a utilização de outras escalas além da HFMSE para mensuração do desfecho da função motora.

Análise de Impacto Orçamentário pós-consulta pública

A nova proposta comercial apresentada pelo demandante na Consulta Pública incluiu um novo desconto de 24% em relação ao preço atual do Ministério da Saúde de R$ 160.000,00 por frasco. Segundo a proposta inicial (desconto de 17%), o preço por frasco seria de R$ 132.800,00. Com a nova proposta de desconto feita pelo fabricante durante a CP, o valor passou a ser de R$ 121.600,00 por frasco. O desconto de 24% sobre o preço do frasco tem validade para os tipos 1, 2 e 3 de AME. Além disso, a condição é válida, segundo o demandante, "mesmo diante de possíveis variações no número de pacientes elegíveis ao longo do tempo, não sendo atrelado ao volume". O demandante incluiu em sua contribuição o **Quadro 29**, que apresenta os descontos necessários para não haver impacto orçamentário conforme as possíveis variações de *market share.*

Quadro 29. Descontos necessários conforme as variações de *market share*

Cenários	Variações de *market share*	Desconto necessário para não haver impacto orçamentário
Cenário 01	AME tipos 1 e 2: 54,4% (Mendonça et al, 2024) AME tipo 3: 40% a 80% (sugerido pelo parecerista)	13,5%
Cenário 02	AME tipos 1 e 2: 54,4% (Mendonça et al, 2024) AME tipo 3: 50% a 90% (sugerido pelo parecerista)	21,3%
Cenário 03	AME tipos 1 e 2: 20% e 45% (relatórios da Conitec) AME tipo 3: 40% a 80% (sugerido pelo parecerista)	23,3%
Cenário 04	AME tipos 1 e 2: 20% e 45% (relatórios da Conitec) AME tipo 3: 50% a 90% (sugerido pelo parecerista)	23,3%

Fonte: autoria do demandante. Retirado da contribuição do demandante.

Dessa forma, o desconto apresentado pelo demandante na CP, de 24%, indicaria a ausência de impacto orçamentário adicional, caso os cenários projetados viessem a se confirmar (Quadro 29). Essa estimativa, no entanto, depende fortemente da estabilidade das projeções de pacientes e da manutenção da política de desconto ao longo do tempo.

Nesse sentido, com base no desconto de 24% proposto após a CP e nas variações de *market share* projetados, o parecerista elaborou dois cenários para a avaliação do impacto orçamentário. Em cinco anos, o impacto orçamentário acumulado variaria entre R$ 471.423.341,27 (Quadro 30) a R$ 551.879.806,42 (Quadro 31), cenários conservador e moderado, respectivamente.

Quadro 30. Resultado da AIO do parecerista para nusinersena no cenário conservador, considerando o desconto de 24% e incorporação para todos os pacientes AME tipo 3

Cenário conservador (*market share* variando entre 40% e 80%)						
Parâmetro	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**Acumulado em 5 anos**
Pop. elegível (pacientes)	307	334	360	385	410	-
Pop. incidente (pacientes)	307	27	26	25	24	-
Pop. prevalente (pacientes)	0	307	334	360	385	-
***Market share* nusinersena**	40%	50%	60%	70%	80%	-
Custo pop. incidente (R$)	89.593.883,79	9.821.220,22	11.418.972,27	12.894.560,31	14.247.984,36	-
Custo pop. prevalente (R$)	0,00	55.996.177,37	73.088.144,98	91.930.569,63	112.431.828,33	-
Impacto Orçamentário (R$)	**89.593.883,79[a]**	**65.817.397,59**	**84.507.117,25**	**104.825.129,95**	**126.679.812,69**	**471.423.341,27**

NOTA:[a]No primeiro ano todos os pacientes seriam incidentes, o que resulta em um impacto orçamentário superior no primeiro ano.
Fonte: elaboração própria

Quadro 31. Resultado da AIO do parecerista para nusinersena no cenário moderado, considerando o desconto de 24% e incorporação para todos os pacientes AME tipo 3

Cenário moderado (*market share* variando entre 50% e 90%)						
Parâmetro	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**Acumulado em 5 anos**
Pop. elegível (pacientes)	307	334	360	385	410	-
Pop. incidente (pacientes)	307	27	26	25	24	-
Pop. prevalente (pacientes)	0	307	334	360	385	-
***Market share* nusinersena**	50%	60%	70%	80%	90%	-
Custo pop. incidente (R$)	111.992.354,74	11.785.464,27	13.322.134,31	14.736.640,36	16.028.982,40	-
Custo pop. prevalente (R$)	0,00	67.195.412,84	85.269.502,48	105.063.508,15	126.485.806,87	-
Impacto Orçamentário (R$)	**111.992.354,74[a]**	**78.980.877,11**	**98.591.636,79**	**119.800.148,51**	**142.514.789,27**	**551.879.806,42**

Fonte: elaboração própria
NOTA:[a]No primeiro ano todos os pacientes seriam incidentes, o que resulta em um impacto orçamentário superior no primeiro ano.

Avaliação global das contribuições

Em síntese, as contribuições técnico-científicas reforçaram os benefícios clínicos já reconhecidos do nusinersena no tratamento da AME tipo 3, sobretudo quanto à estabilização da função motora e à melhora da qualidade de vida. Entretanto, as evidências adicionais submetidas durante a consulta pública não alteraram substancialmente as conclusões anteriores sobre a magnitude dos benefícios e o nível de incerteza clínica. A incerteza associada à qualidade das evidências é considerada inerente ao contexto das doenças raras.

A ampla maioria das manifestações na consulta pública foi favorável à inclusão do nusinersena para todos os pacientes com AME, sem distinção pela capacidade de deambular. Do total de 2.660 contribuições recebidas, 2.630 (98,9%) foram favoráveis, enquanto apenas 16 (0,6%) se manifestaram contrárias e 14 (0,5%) não tinham opinião formada. As contribuições enfatizaram a importância de garantir acesso equitativo ao tratamento, inclusive para o tipo 3, e destacaram a relevância de desfechos centrados no paciente.

As contribuições relacionadas à evidência econômica incluíram novas análises de impacto orçamentário e propostas de redução de preço por parte do demandante. A proposta revisada, apresentada durante a consulta pública, incluiu desconto de 24% em relação ao preço de referência de R$ 160.000,00 por frasco, resultando em valor de R$ 121.600,00. Essa condição é aplicável aos tipos 1, 2 e 3 de AME, sem vínculo a volume mínimo de aquisição.

Os cenários de impacto orçamentário revisados indicaram que, com o desconto proposto, o nusinersena poderia alcançar neutralidade orçamentária em comparação aos custos previamente estimados, caso as projeções de pacientes e de *market share* se confirmassem.

As principais fontes de incerteza identificadas são: (i) a variação no número de pacientes elegíveis por tipo de AME; (ii) a manutenção do desconto proposto ao longo do período; e (iii) a efetiva aplicabilidade dos critérios clínicos e de acompanhamento no SUS. Tendo sido recomendado monitoramento contínuo dos resultados clínicos e econômicos em pacientes com AME tipo 3 e atualização periódica das análises conforme novos dados observacionais e preços praticados.

15 DISCUSÃO FINAL DA CONITEC

Durante a 144ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 3 de setembro de 2025, a empresa fabricante apresentou uma proposta para incorporação do nusinersena para todos os pacientes com AME tipo 3, sem distinção pela capacidade de deambular. Além disso, também foi enfatizado o novo desconto, de 17% para 24%, apresentado em consulta pública.

Após a apresentação das contribuições, os membros do Comitê de Medicamentos discutiram os aspectos de eficácia, efetividade e segurança dos estudos disponíveis. Foram também abordadas as limitações relacionadas à ausência de ensaios clínicos específicos para a população em questão e à heterogeneidade dos estudos observacionais identificados. Ressaltou-se que, por se tratar de um subgrupo de uma doença rara, a realização de ensaios clínicos randomizados com amostras representativas apresenta viabilidade limitada, tanto por restrições éticas quanto pela dificuldade de recrutamento. Nesse contexto, reconheceu-se que os estudos observacionais desempenham papel relevante na produção de evidências, fornecendo dados úteis e consistentes sobre a evolução clínica e os potenciais benefícios do tratamento em condições reais de uso, apesar das limitações metodológicas inerentes a esse tipo de delineamento. Também foi enfatizado que, dentre os estudos de mundo real apresentados, observou-se estudo realizado no Brasil com boa qualidade metodológica.

O Comitê discutiu a relevância dos benefícios clínicos a partir dos estudos de mundo real apresentados, em particular do estudo brasileiro, especialmente na redução da velocidade de perda funcional dos pacientes. Destacou-se ainda que, embora pacientes com capacidade de deambular sejam usualmente classificados como AME tipo 3 ou 4, indivíduos com AME tipo 3 podem evoluir para perda dessa capacidade ao longo do tempo. Assim, a exclusão de pacientes do tipo 3 não deambulantes foi considerada incoerente, por se tratar do mesmo tipo da doença em estágio mais avançado. Esse ponto já havia sido objeto de debate na discussão preliminar do Comitê, ocasião em que se reforçou a necessidade de abrangência dos critérios de elegibilidade para contemplar todo o espectro clínico da AME tipo 3. Como resultado, a empresa revisou sua proposta inicial, passando a incluir os pacientes não deambulantes no escopo da indicação submetida à avaliação.

Os membros do Comitê apontaram incertezas sobre a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) considerando o novo preço após o desconto de 24%. Na etapa de consulta pública, a empresa não apresentou nova análise de custo-efetividade, limitando-se a informar as premissas e parâmetros acerca do impacto orçamentário. Conforme apontado pelos membros do Comitê, persistiam incertezas significativas quanto às estimativas de utilidade (QALY), derivadas de fontes internacionais não adaptadas ao contexto brasileiro; à estrutura e validação do modelo econômico e à sustentabilidade financeira, diante do alto custo por paciente e da ausência de comprovação do teto de gastos.

Diante das limitações das evidências econômicas e da ausência de modelagem atualizada que contemplasse o cenário de desconto proposto, o Comitê entendeu que não havia elementos suficientes para deliberar sobre a incorporação do nusinersena para AME tipo 3. Dessa forma, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 144ª Reunião da Conitec decidiram adiar a deliberação, aguardando um novo posicionamento da empresa, com a apresentação de uma análise econômica atualizada que considerasse o preço com desconto. A documentação complementar enviada seria posteriormente analisada criticamente pelo parecerista, antes da retomada da etapa de deliberação.

16 INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Novo cálculo de RCEI proposto pelo demandante

Diante dos questionamentos gerados durante a 144ª Reunião Oridinária da Conitec e da solicitação de esclarecimentos por parte do DGITS, o demandante elaborou uma resposta apresentando o cálculo de RCEI do nusinersena considerando o desconto de 24% proposto durante a CP. O demandante chamou o seu novo cálculo de análise dinâmica e relacionou os parâmetros de QALY e custos considerados no cálculo de acordo com cada tipo de AME. A Figura 22 apresenta os parâmetros considerados pelo demandante em seu novo cálculo de RCEI.

Parâmetros	AME tipo 1[3]	AME tipo 2[4,5]	AME tipo 3
Custo no braço comparador	R$ 256.127,38	R$ 28.186,00	R$ 474.873,68
Custo no braço nusinersena	R$ 2.978.861,29	R$ 3.930.025,00	R$ 9.605.738,52
Custo no braço nusinersena com desconto de 24%	R$ 2.263.934,58	R$ 2.986.819,00	R$ 7.300.866,91
QALY comparador	- 0,74	0,93	11,04
QALY nusinersena	1,79	5,74	13,72

Fonte: autoria do demandante

Figura 22. Parâmetros considerados pelo demandante para o seu novo cálculo de ACE

De posse dos valores, a análise dinâmica comparou o cenário atual a um cenário proposto. O cenário atual combinou os custos e ganhos em QALY dos tipos 1 e 2 de AME tratados com nusinersena. O QALY nesse cenário somou 7,53 anos de vida ajustados pela qualidade e os custos somaram R$ 6.908.886,29. O cenário proposto combinou os custos e ganhos em QALY dos tipos 1, 2 e 3 de AME tratados com nusinersena. O QALY nesse cenário somou 21,25 anos de vida ajustados pela qualidade e os custos somaram R$ 12.551.620,59. Nesse sentido, foi calculada a RCEI do cenário proposto em R$ 411.281,92 por QALY. A Figura 23 detalha os cenários comparados e os novos cálculos da RCEI da análise dinâmica.

Cenários	QALY	Custos	Custo incremental (R$)	QALY incremental	RCEI (R$)
Cenário atual AME 1 e 2 comparador	0,19	284.313,38	-	-	-
Cenário atual AME 1 e 2 Nusinersena	7,53	6.908.886,29	6.624.572,91	7,34	902.530,37
Cenário Nusinersena para AME 1,2 e 3	21,25	12.551.620,49	5.642.734,20	13,72	411.281,92

Fonte: autoria do demandante

Figura 23. Resultado da nova RCEI apresentada pelo demandante

Análise crítica do novo modelo econômico proposto pelo demandante

O parecerista analisou o cálculo da RCEI desenvolvido pelo demandante, contudo identificou a necessidade de inclusão dos QALYs para pacientes tipo 3 sem tratamento. O parecerista entende que o cenário atual é também composto

pelos pacientes com AME tipo 3 tratados com o cuidado padrão (sem tratamento com nusinersena, comparador), com seus QALY e custos. O Quadro 32 detalha os cenários para um cálculo mais adequado de RCEI, com destaque para o cenário atual que seria mais condizente com a realidade corrente.

Quadro 32. Cenários desenvolvidos pelo parecerista em sua análise crítica do cálculo de RCEI feito pelo demandante

Cenários	Composição
Cenário atual	Pacientes com AME tipo 1 e 2 tratados com nusinersena sem desconto e Pacientes com AME tipo 3 tratados com cuidado padrão
Cenário proposto	Pacientes com AME tipo 1, 2 e 3 tratados com nusinersena com desconto de 24%

Fonte: elaboração própria

Somando os valores de QALY do cenário atual proposto pelo parecerista e utilizando como referência a Figura 22, obtem-se um QALY total de 18,57 anos de vida ajustados pela qualidade (1,79+5,74+11,04), uma diferença de 11,04 que corresponde exatamente ao QALY do paciente com AME tipo 3 tratado com o cuidado padrão, QALY este que não foi considerado no cálculo de RCEI desenvolvido pelo demandante. Considerando o cenário atual dessa forma, a RCEI obtida é R$ 1.928.306,16 com QALY incremental de 2,68. O Quadro 33. apresenta o cálculo da RCEI do parecerista, de acordo com um cenário atual mais condizente com a realidade corrente.

Quadro 33. Cálculo de RCEI adaptado pelo parecerista

Cenários	QALY	Custo	Custo incremental	QALY incremental	RCEI
Cenário atual proposto pelo parecerista: *Pacientes com AME tipos 1 e 2 tratados com nusinersena[a] e* *Pacientes com AME tipo 3 tratados com o cuidado padrão*	18,57	R$ 7.383.759,97	-	-	-
Cenário proposto pelo parecerista: *Pacientes com AME 1, 2 e 3 tratados com nusinersena[b]*	21,25	R$ 12.551.620,49	R$ 5.167.860,52	**2,68**	**R$ 1.928.306,16**

Notas: [a] Sem desconto; [b]Com desconto de 24%.
Fonte: elaboração própria.

Análise de Impacto Orçamentário

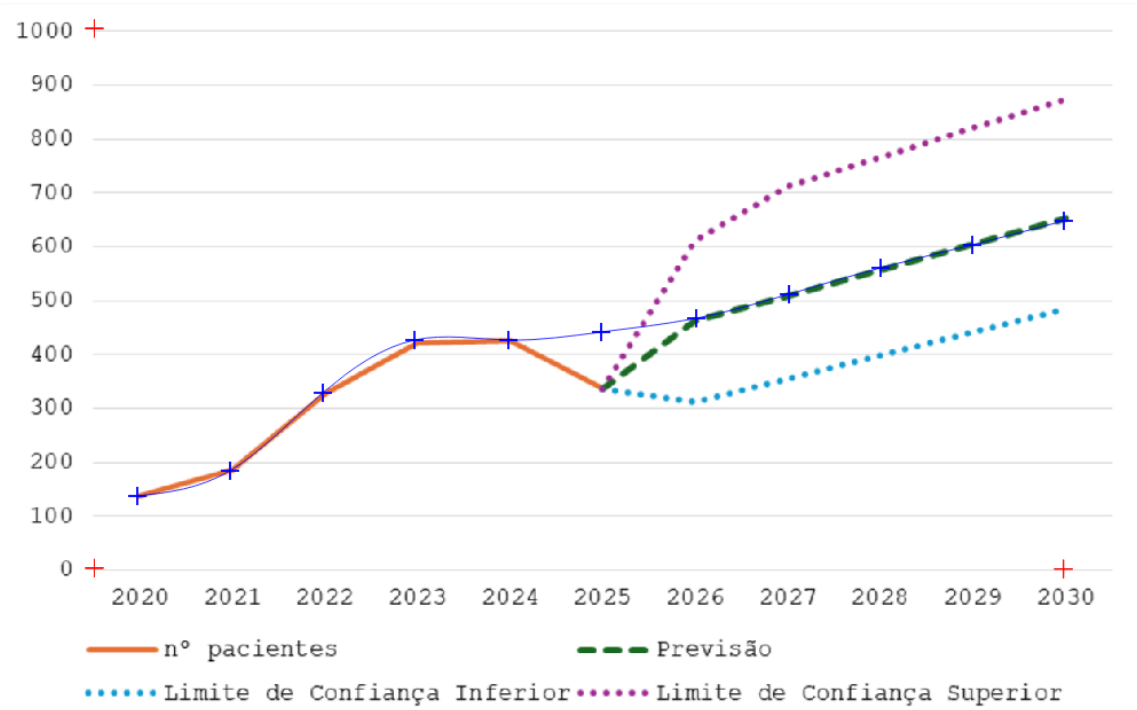
A pedido do DGTIS, foi elaborada uma nova AIO pelo parecerista, estruturada com horizonte temporal de cinco anos (2026 a 2030), na perspectiva do gestor federal do SUS, com o objetivo de estimar o impacto incremental da ampliação do uso de nusinersena para pacientes com AME tipo 3, considerando simultaneamente o tratamento dos tipos 1 e 2 com nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque. Esta AIO mais ampla é tão abrangente quanto o alcance da proposta comercial feita pelo demandante, 24% de desconto no preço do frasco de nusinersena extensivo ao

tratamento da AME tipos 1, 2 e 3. Para tanto, foram enviados relatórios contendo dados de mundo real provenientes da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Base Sabeis) e do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE/MS).

Cálculo de população elegível

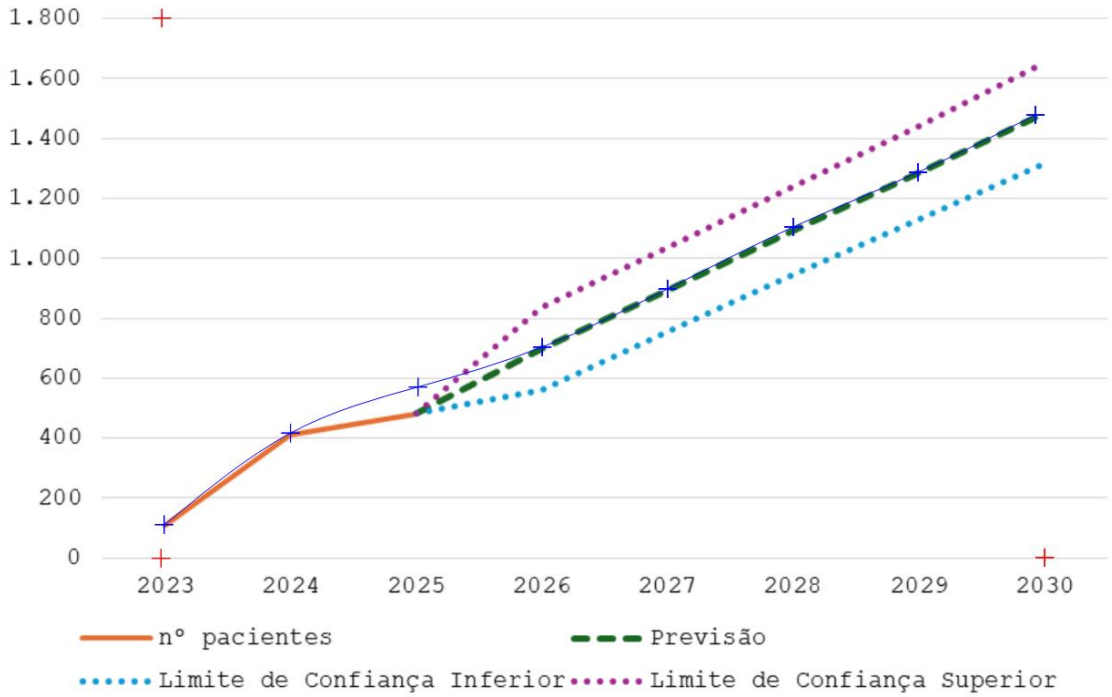
A população em tratamento para AME tipos 1 e 2 foi estimada a partir da integração de duas bases administrativas: (i) dados do DAF (Nota Técnica nº 614/2025-CGCEAF/DAF/SECTICS/MS), que fornecem séries históricas (2019 a setembro de 2025) e projeções de usuários em uso de nusinersena e risdiplam até 2030, sem estratificação por tipo de AME (1 e 2), por meio da ; e (ii) Base Sabeis (Relatório compartilhado em 08/10/2025 pela CMTS/DGITS/SECTICS/MS), com registros de 2019 a junho de 2025 estratificados por tipo (1 e 2). A abordagem adotada corresponde ao método de demanda aferida recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário[58], em que a população-alvo é estimada a partir dos indivíduos efetivamente em tratamento em sistemas de informação do gestor.

Utilizou-se a projeção de pacientes em uso de nusinersena e risdiplam calculada pelo DAF para o cálculo de população elegível durante o horizonte temporal. Como os dados do DAF estavam disponíveis na forma de séries temporais gráficas, sem exibir a íntegra da quantidade estimada, foi realizada digitalização e interpolação dos pontos que representavam a estimativa ano a ano utilizando a ferramenta Engauge Digitizer[58] (Figuras 24 e 25), de modo a se obter o número de pacientes em tratamento em dezembro de 2025 para nusinersena e risdiplam, bem como do número de pacientes para os próximos cinco anos. O valor de dezembro de 2025 foi usado como ponte entre as bases para garantir consistência entre a projeção do DAF e a distribuição por tipo observada na Base Sabeis.



Fonte: Nota Técnica nº 614/2025-CGCEAF/DAF/SECTICS/MS

Figura 24. Interpolação para estimar o número de pacientes em dezembro de 2025 em uso de nusineserna



Fonte: Nota Técnica nº 614/2025-CGCEAF/DAF/SECTICS/MS

Figura 25. Interpolação para estimar o número de pacientes em dezembro de 2025 em uso de risdiplam

De acordo com os resultados da Base Sabeis, a distribuição dos pacientes com AME em 2025 indicou aproximadamente 42% de casos tipo 1 (n = 309) e 58% de casos tipo 2 (n = 429) (Figuras 26 e 27).

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	2025
Nusinersena	14	138	186	220	246	215	140
Risdiplam	0	0	0	0	34	141	169

Fonte: Sabeis, 2025. Dados disponíveis até junho de 2025.

Fonte: Relatório da base Sabeis compartilhado pela CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Figura 26. Usuários em tratamento com nusinersena e risdiplam (AME tipo 1)

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	2025
Nusinersena	0	0	0	111	192	207	148
Risdiplam	0	0	0	0	75	253	281

Fonte: Sabeis, 2025. Dados disponíveis até junho de 2025.

Fonte: Relatório da base Sabeis compartilhado pela CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Figura 27. Usuários em tratamento com nusinersena e risdiplam (AME tipo 2)

Essa proporção foi assumida como estável e utilizada para estratificar, por tipo, a população total projetada pelo DAF para cada ano do horizonte de análise. Assim, o número de pacientes por tipo e ano foi estimado pela expressão:

$$N_{tipo,ano} = N_{total,ano}^{DAF} \times P_{tipo}^{SABeis}$$

em que $N_{(total\,ano)}^{DAF}$ representa o total de pacientes em tratamento (nusinersena ou risdiplam) projetado pelo DAF para cada ano, e P_{tipo}^{SABeis} é a proporção de pacientes com AME tipo 1 ou tipo 2 observada na Base Sabeis em 2025.

Para estimar a quantidade de pacientes com AME tipo 3, foi utilizada a mesma metodologia já descrita na subseção 7.2.2, da primeira AIO elaborada pelo parecerista, onde utilizaram-se o dado de prevalência de pacientes com AME tipo 3 em 2021 do Registro Brasileiro Autorrelatado de AME [22] e o dado de incidência de AME tipo 3 de Ogino e colaboradores (2004) [40] (Quadro 17). A incidência foi calculada sobre a estimativa de nascidos vivos do IBGE[59] para os próximos anos. Considerou-se que todos os pacientes tratados a partir de 2026 seriam casos incidentes, não havendo coorte prevalente previamente tratada com nusinersena para o tipo 3.

Foram comparados um cenário de referência sem a ampliação de uso de nusinersena para AME tipo 3 e sem desconto no preço a um cenário proposto com a incorporação de nusinersena para AME tipo 3 e aplicação de desconto de 24% no preço de nusinersena para todos os tipos, conforme Quadro 34. O custo de aquisição do frasco de nusinersena considerado na AIO foi de R$ 160.000,00 por frasco sem desconto e R$ 121.600,00 com desconto de 24%.

Quadro 34. Descrição dos cenários utilizados na AIO

Tipos	Cenário de referência	Cenário proposto
AME tipo 1	Nusinersena (**sem** desconto), risdiplam, onasemnogeno abeparvoveque	Nusinersena (**com** desconto), risdiplam, onasemnogeno abeparvoveque
AME tipo 2	Nusinersena (**sem** desconto) e risdiplam	Nusinersena (**com** desconto) e risdiplam
AME tipo 3	Nenhum medicamento incorporado	Nusinersena (**com** desconto)

Fonte: elaboração própria

Custos

Para o nusinersena, consideraram-se custos de aquisição e de administração (punção lombar). Para o risdiplam considerou-se apenas o custo de aquisição e para o onasemnogeno abeparvoveque foram considerados os custos de aquisição, de testes laboratoriais para monitoramento da função hepática e de infusão de terapia gênica.

Quadro 35. Custos considerados no modelo de AIO

Tratamento	Custo	Valor	Referência
Nusinersena	Aquisição	R$ 160.000,00[a] (sem desconto) R$ 121.600,00[a] (com desconto)	Contrato DAF n° 307/2024 e proposta comercial do demandante[60]
	Punção lombar	R$ 7,04	SIGTAP
Risdiplam	Aquisição	R$ 21.070,82[a]	Contrato DAF n° 99/2025[61]
Onasemnogeno abeparvoveque	Aquisição	R$ 6.203.205,89[a]	Contrato DAF n° 236/2025[62]
	Dosagem de TGO	R$ 2,01	SIGTAP
	Dosagem de TGP	R$ 2,01	SIGTAP
	Infusão de terapia gênica	R$ 293,90	SIGTAP

Notas: [a]: preço por frasco
Fonte: elaboração própria.

Premissas

A AIO incorporou premissas específicas para as demais tecnologias e para o comportamento de uso ao longo do tempo, em linha com as Diretrizes Metodológicas para AIO, que recomendam explicitar dinâmica de difusão e participação de mercado das alternativas terapêuticas.

Taxa de descontinuação de tratamento ou óbito: para AME tipos 1 e 2, as referidas taxas já estão embutidas nas séries de pacientes em tratamento derivadas do DAF/Sabeis (demanda aferida), não sendo modelada descontinuação adicional. Para a AME tipo 3, considerando a menor gravidade da doença, quando comparada aos dois primeiros tipos, as taxas não foram aplicadas.

Onasemnogeno abeparvoveque (terapia gênica):

- Pacientes incidentes com AME tipo 1 a partir de 2026.
- Assumiu-se ainda que não haveria descontinuação do pagamento das parcelas previstas em ACR por falha terapêutica, progressão ou óbito ao longo do horizonte temporal, por ausência de evidências que pudessem ser usadas para parametrizar estes desfechos.
- Participação de mercado de 90% da terapia gênica entre os casos incidentes de AME tipo 1 ao longo de todo o horizonte temporal.

Nusinersena em AME tipo 3: assumiu-se que, em 2026, todos os pacientes seriam incidentes e receberiam dose de ataque de 6 frascos no primeiro ano e 3 frascos anuais de manutenção nos anos subsequentes.

Para os pacientes prevalentes com AME tipos 1 e 2, o *market share* de nusinersena foi mantido conforme observado nas séries do DAF, uma vez que essas já refletem o uso combinado com risdiplam e, a partir de 2026, com onasemnogeno abeparvoveque.

Considerando a incerteza quanto à velocidade de difusão do uso de nusinersena na AME tipo 3, foram avaliados dois conjuntos de cenários de *market share* para essa população:

- **Cenário gradual (40% a 80%)** – assumindo que a participação de nusinersena entre os pacientes incidentes com AME tipo 3 seria de 40% em 2026, aumentando linearmente para 50%, 60%, 70% e 80% em 2027, 2028, 2029 e 2030, respectivamente.
- **Cenário máximo (100%)** – assumindo que 100% dos pacientes incidentes com AME tipo 3 receberiam nusinersena desde 2026, mantendo esse patamar até 2030. Este cenário foi construído uma vez que o nusinersna já está disponível em toda a rede nacional do SUS.

Para cada ano, o número de pacientes incidentes com AME tipo 3 foi multiplicado pela participação de mercado assumida em cada cenário, para se obter o número de tratados com nusinersena e, em seguida, o consumo anual de frascos, aplicando o regime de doses de ataque e manutenção.

Resultados

As Tabelas 3,Tabela 5 Tabela 5 e 5 apresentam por cada tipo de AME os resultados para a estimativa de população elegível de pacientes para os anos abrangidos pelo horizonte temporal.

Tabela 3. Estimativa de pacientes em tratamento para AME tipo 1

Medicamento	Tipo	2026	2027	2028	2029	2030
Nusinersena						
	Incidentes	3	5	5	5	5
	Prevalentes	168	176	196	222	242
Risdiplam						
	Incidentes	3	5	5	5	5
	Prevalentes	254	312	391	470	549
Onasemnogeno abeparvoveque	Incidentes	59	89	95	89	89

Fonte: elaboração própria

Tabela 4. Estimativa de pacientes em tratamento para AME tipo 2

Medicamento	Tipo	2026	2027	2028	2029	2030
Nusinersena						
	Incidentes	6	50	49	44	42
	Prevalentes	264	245	272	308	337
Risdiplam						
	Incidentes	9	88	98	93	95
	Prevalentes	399	433	543	653	762

Fonte: elaboração própria

Tabela 5. Estimativa de pacientes em tratamento para AME tipo 3

Medicamento	Tipo	2026	2027	2028	2029	2030
Nusinersena						
	Incidentes	307	27	26	25	24
	Prevalentes	0	307	334	360	385

Fonte: elaboração própria

Os custos do cenário de referência e do cenário proposto foram calculados a partir da soma dos custos de medicamentos por tipo de AME. O impacto orçamentário incremental foi obtido pela diferença entre o custo total do cenário proposto e o custo total do cenário de referência sem nusinersena para AME tipo 3. A Tabela 6 detalha os custos estimados com o tratamento de pacientes com AME tipos 1 e 2 durante o horizonte temporal no cenário de referência e a Tabela 7 detalha os custos estimados no cenário proposto. A Tabela 8 detalha os custos estimados com o tratamento de pacientes com AME tipo 3 durante o horizonte temporal no cenário proposto considerando um *market share* gradual entre 40% e 80% ao longo dos anos. A Tabela 9 detalha os custos estimados no cenário proposto considerando que todos os pacientes incidentes terão acesso imediato, uma vez que o produto já se encontra disponível no SUS em todo o Brasil.

Tabela 6. Custos do cenário de referência para tratamento da AME tipos 1 e 2 (sem desconto de 24%)

Custos tratamentos AME tipo 1					
	2026	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
Nusinersena (sem desconto)					
Incidentes	R$ 2.880.126,72	R$ 9.600.422,40	R$ 19.200.844,80	R$ 24.961.098,24	R$ 19.200.844,80
Prevalentes	R$ 80.643.548,16	R$ 82.083.611,52	R$ 86.883.822,72	R$ 96.484.245,12	R$ 108.964.794,24
Risdiplam					
Incidentes	R$ 308.403,06	R$ 514.005,09	R$ 514.005,09	R$ 514.005,09	R$ 514.005,09
Prevalentes	R$ 26.214.259,84	R$ 32.073.917,92	R$ 40.297.999,44	R$ 48.316.478,92	R$ 56.437.759,42
Onasenogeno abeparvoveque					
*Incidentes**	R$ 146.395.659,00	R$ 294.031.959,19	R$ 419.336.718,16	R$ 522.309.935,94	R$ 559.529.171,28
TOTAL AME tipo 1	**R$ 256.441.996,78**	**R$ 418.303.916,12**	**R$ 566.233.390,22**	**R$ 692.585.763,31**	**R$ 744.646.574,83**
Custos tratamentos AME tipo 2					
	2026	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
Nusinersena (sem desconto)					
Incidentes	R$ 5.760.253,44	R$ 48.002.112,00	R$ 47.042.069,76	R$ 42.241.858,56	R$ 40.321.774,08
Prevalentes	R$ 126.725.575,68	R$ 117.125.153,28	R$ 130.085.723,52	R$ 147.846.504,96	R$ 161.287.096,32
Risdiplam					
Incidentes	R$ 1.488.179,34	R$ 14.551.086,88	R$ 16.204.619,48	R$ 15.543.206,44	R$ 15.708.559,70
Prevalentes	R$ 65.975.950,72	R$ 71.597.961,56	R$ 89.786.820,15	R$ 107.975.678,75	R$ 125.999.184,08
TOTAL AME tipo 2	**R$ 199.949.959,18**	**R$ 251.276.313,71**	**R$ 283.119.232,91**	**R$ 313.607.248,70**	**R$ 343.316.614,18**

Fonte: elaboração própria

Tabela 7. Custos cenário proposto para tratamento da AME tipos 1 e 2 (com desconto de 24%)

Custos tratamentos AME tipo 1					
	2026	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
Nusinersena (com desconto)					
Incidentes	R$ 2.188.926,72	R$ 7.296.422,40	R$ 14.592.844,80	R$ 18.970.698,24	R$ 14.592.844,80
Prevalentes	R$ 61.289.948,16	R$ 62.384.411,52	R$ 66.032.622,72	R$ 73.329.045,12	R$ 82.814.394,24
Risdiplam					
Incidentes	R$ 308.403,06	R$ 514.005,09	R$ 514.005,09	R$ 514.005,09	R$ 514.005,09
Prevalentes	R$ 26.214.259,84	R$ 32.073.917,92	R$ 40.297.999,44	R$ 48.316.478,92	R$ 56.437.759,42
Onasenogeno abeparvoque					
*Incidentes**	R$146.395.659,00	R$ 294.031.959,19	R$ 419.336.718,16	R$ 522.309.935,94	R$ 559.529.171,28
TOTAL AME tipo 1	**R$ 236.397.196,78**	**R$ 396.300.716,12**	**R$ 540.774.190,22**	**R$ 663.440.163,31**	**R$ 713.888.174,83**
Custos tratamentos AME tipo 2					
	2026	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
Nusinersena (com desconto)					
Incidentes	R$ 4.377.853,44	R$ 36.482.112,00	R$ 35.752.469,76	R$ 32.104.258,56	R$ 30.644.974,08
Prevalentes	R$ 96.312.775,68	R$ 89.016.353,28	R$ 98.866.523,52	R$ 112.364.904,96	R$ 122.579.896,32
Risdiplam					
Incidentes	R$ 1.488.179,34	R$ 14.551.086,88	R$ 16.204.619,48	R$ 15.543.206,44	R$ 15.708.559,70
Prevalentes	R$ 65.975.950,72	R$ 71.597.961,56	R$ 89.786.820,15	R$ 107.975.678,75	R$ 125.999.184,08
TOTAL AME tipo 2	**R$ 168.154.759,18**	**R$ 211.647.513,71**	**R$ 240.610.432,91**	**R$ 267.988.048,70**	**R$ 294.932.614,18**

Fonte: elaboração própria

Tabela 8. Custos cenário proposto para tratamento AME tipo 3 (*market share* de 40% a 80%)

Custos tratamentos AME tipo 3					
	2026 (40%)	**2027 (50%)**	**2028 (60%)**	**2029 (70%)**	**2030 (80%)**
Nusinersena (com desconto)					
Incidentes	R$ 89.600.067,07	R$ 9.850.170,24	R$ 11.382.418,94	R$ 12.768.739,20	R$ 14.009.131,01
Prevalentes	R$ 0,00	R$ 56.000.041,92	R$ 73.110.152,45	R$ 91.934.922,24	R$ 112.364.904,96
TOTAL AME tipo 3	**R$ 89.600.067,07**	**R$ 65.850.212,16**	**R$ 84.492.571,39**	**R$ 104.703.661,44**	**R$ 126.374.035,97**

Fonte: elaboração própria.

Tabela 9. Custos cenário proposto para tratamento para tratamento AME tipo 3 (*market share* de 100%)

Custos tratamentos AME tipo 3					
	2026 (100%)	**2027 (100%)**	**2028 (100%)**	**2029 (100%)**	**2030 (100%)**
Nusinersena (com desconto)					
Incidentes	R$ 224.000.167,68	R$ 19.700.340,48	R$ 18.970.698,24	R$ 18.241.056,00	R$ 17.511.413,76
Prevalentes	R$ 0,00	R$ 112.000.083,84	R$ 121.850.254,08	R$ 131.335.603,20	R$ 140.456.131,20
TOTAL AME tipo 3	**R$ 224.000.167,68**	**R$ 131.700.424,32**	**R$ 140.820.952,32**	**R$ 149.576.659,20**	**R$ 157.967.544,96**

Fonte: elaboração própria

No cenário em que o *market share* de nusinersena para AME tipo 3 aumenta gradualmente de 40% (2026) a 80% (2030), o desconto de 24% no nusinersena para AME tipos 1 e 2 **geraria uma economia anual que variaria de R$ 51.840.000,00 em 2026 até R$ 79.142.400,00 em 2030, totalizando uma economia acumulada de R$ 335.347.200,00 em cinco anos (Tabela 10).** O custo adicional associado ao tratamento de AME tipo 3 com nusinersena (com desconto de 24%), considerando o aumento de market share de 40% a 80%, variaria de R$ 65.850.212,16 a R$ 126.374.035,97 por ano, acumulando R$ 471.020.548,03 em cinco anos (Tabela 8).

O impacto orçamentário incremental – a diferença entre o cenário proposto (com desconto de 24% para AME tipos 1 e 2 e incorporação para AME 3) e o cenário de referência – permanece positivo, mas é parcialmente compensado pela economia em AME tipos 1 e 2. O impacto incremental anual variaria de R$ 4.218.212,16 a R$ 47.231.635,97, com impacto acumulado em cinco anos de R$ 135.673.348,03 (Tabela 10).

Tabela 10. Impacto orçamentário incremental (market share de 40% a 80% em 2026-2030)

Cenário (*market share*)	2026 (40%)	2027 (50%)	2028 (60%)	2029 (70%)	2030 (80%)	Total
Cenário de referência **AME tipo 1***	R$ 256.441.996,78	R$ 418.303.916,12	R$ 566.233.390,22	R$ 692.585.763,31	R$ 744.646.574,83	R$ 2.678.211.641,26
Cenário proposto **AME tipos 1****	R$ 236.397.196,78	R$ 396.300.716,12	R$ 540.774.190,22	R$ 663.440.163,31	R$ 713.888.174,83	R$ 2.550.800.441,26
Economia para AME tipo 1	**-R$ 20.044.800,00**	**-R$ 22.003.200,00**	**-R$ 25.459.200,00**	**-R$ 29.145.600,00**	**-R$ 30.758.400,00**	**-R$ 127.411.200,00**
Cenário de referência **AME tipo 2***	R$ 199.949.959,18	R$ 251.276.313,71	R$ 283.119.232,91	R$ 313.607.248,70	R$ 343.316.614,18	R$ 1.391.269.368,68
Cenário proposto **AME tipos 2****	R$ 168.154.759,18	R$ 211.647.513,71	R$ 240.610.432,91	R$ 267.988.048,70	R$ 294.932.614,18	R$ 1.183.333.368,68
Economia para AME tipo 2	**-R$ 31.795.200,00**	**-R$ 39.628.800,00**	**-R$ 42.508.800,00**	**-R$ 45.619.200,00**	**-R$ 48.384.000,00**	**-R$ 207.936.000,00**
Economia total para AME tipos 1 e 2	**-R$ 51.840.000,00**	**-R$ 61.632.000,00**	**-R$ 67.968.000,00**	**-R$ 74.764.800,00**	**-R$ 79.142.400,00**	**-R$ 335.347.200,00**
Cenário proposto (incorporação do nusinersena para AME tipo 3)	**R$ 89.600.067,07**	**R$ 65.850.212,16**	**R$ 84.492.571,39**	**R$ 104.703.661,44**	**R$ 126.374.035,97**	**R$ 471.020.548,03**
Impacto orçamentário incremental (*market share* 40 a 80%)	**R$ 37.760.067,07**	**R$ 4.218.212,16**	**R$ 16.524.571,39**	**R$ 29.938.861,44**	**R$ 47.231.635,97**	**R$ 135.673.348,03**

Notas: *Sem desconto. **Com desconto de 24%.
Fonte: elaboração própria.

No cenário alternativo, em que se assume 100% de market share de nusinersena para AME tipo 3 a partir de 2026, a economia decorrente do desconto de 24% em nusinersena para AME tipos 1 e 2 não depende do *market share* assumido para AME tipo 3. Por isso, os valores de economia anual e acumulada são os mesmos observados no cenário de 40% a 80%, com economia acumulada de R$ 335.347.200,00 em cinco anos (Tabela 11). Com a suposição de que 100% dos pacientes incidentes com AME tipo 3 receberiam nusinersena, os custos anuais associados à incorporação de nusinersena para AME tipo 3 aumentariam, variando de R$ 131.700.424,32 a R$ 157.967.544,96, com custo acumulado de R$ 804.065.748,48 em cinco anos (Tabela 11).

Nesse cenário máximo de difusão, a economia com nusinersena para AME tipos 1 e 2 é compensada por um gasto adicional para a incorporação do tratamento para o tipo 3. O impacto incremental anual variaria de R$ 70.068.424,32 a R$ 172.160.167,68, resultando em um impacto acumulado em cinco anos de R$ 468.718.548,48 (Tabela 11).

Isso demonstra que o desconto de 24% sobre o preço do frasco do nusinersena, condicionado à incorporação do medicamento para AME tipo 3, ofereceria uma redução do custo com o tratamento da AME tipo 1 e tipo 2 e, de modo global, um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de até R$ 468.718.548,48 para incluir um grupo de pacientes que até o momento não conta com tratamento específico no SUS (AME tipo 3). Para não haver impacto orçamentário incremental da incorporação de nusinersena para o tipo 3, estimou-se que o desconto deveria ser da ordem de 30%.

Tabela 11. Impacto orçamentário incremental (market share de 100% em 2026-2030)

Cenário (*market share*)	2026 (100%)	2027 (100%)	2028 (100%)	2029 (100%)	2030 (100%)	Total
Cenário de referência **AME tipo 1***	R$ 256.441.996,78	R$ 418.303.916,12	R$ 566.233.390,22	R$ 692.585.763,31	R$ 744.646.574,83	R$ 2.678.211.641,26
Cenário proposto **AME tipos 1****	R$ 236.397.196,78	R$ 396.300.716,12	R$ 540.774.190,22	R$ 663.440.163,31	R$ 713.888.174,83	R$ 2.550.800.441,26
Economia para AME tipo 1	**-R$ 20.044.800,00**	**-R$ 22.003.200,00**	**-R$ 25.459.200,00**	**-R$ 29.145.600,00**	**-R$ 30.758.400,00**	**-R$ 127.411.200,00**
Cenário de referência **AME tipo 2***	R$ 199.949.959,18	R$ 251.276.313,71	R$ 283.119.232,91	R$ 313.607.248,70	R$ 343.316.614,18	R$ 1.391.269.368,68
Cenário proposto **AME tipos 2****	R$ 168.154.759,18	R$ 211.647.513,71	R$ 240.610.432,91	R$ 267.988.048,70	R$ 294.932.614,18	R$ 1.183.333.368,68
Economia para AME tipo 2	**-R$ 31.795.200,00**	**-R$ 39.628.800,00**	**-R$ 42.508.800,00**	**-R$ 45.619.200,00**	**-R$ 48.384.000,00**	**-R$ 207.936.000,00**
Economia total para AME tipos 1 e 2	**-R$ 51.840.000,00**	**-R$ 61.632.000,00**	**-R$ 67.968.000,00**	**-R$ 74.764.800,00**	**-R$ 79.142.400,00**	**-R$ 335.347.200,00**
Cenário proposto (incorporação do nusinersena para AME tipo 3)	**R$ 224.000.167,68**	**R$ 131.700.424,32**	**R$ 140.820.952,32**	**R$ 149.576.659,20**	**R$ 157.967.544,96**	**R$ 804.065.748,48**
Impacto orçamentário incremental (*market share* 100%)	**R$ 172.160.167,68**	**R$70.068.424,32**	**R$ 72.852.952,32**	**R$ 74.811.859,20**	**R$ 78.825.144,96**	**R$ 468.718.548,48**

*Sem desconto. **Com desconto de 24%.
Fonte: elaboração própria.

17 DISCUSSÃO DA CONITEC APÓS INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Na 147ª reunião, ocorrida em 08 de dezembro de 2025, foi analisada a proposta de incorporação do nusinersena para o tratamento de pacientes com AME 5q tipo 3. A estimativa populacional utilizada para os cenários de AIO foi referenciada nos relatórios contendo dados de mundo real provenientes da plataforma da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis) e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (DAF/SCTIE/MS).

Foram discutidos dois cenários de adoção: o primeiro, com entrada de 40% no ano de 2026, e o segundo, com 100% de entrada no mesmo período. Este último foi apresentado como análise de sensibilidade, considerando que o medicamento está disponível no SUS para outros tipos de AME, o que possibilita alcançar uma parcela do mercado mais rápido.

Em relação às evidências clínicas, foi discutida a escassez de estudos que avaliem exclusivamente a eficácia e a efetividade do nusinersena em pacientes com AME tipo 3. A maioria das publicações inclui análises conjuntas com outros tipos, o que limita a precisão da estimativa de benefício clínico específico para essa população e amplia a incerteza dos resultados em contexto real de uso.

A AIO indicou que a ampliação da cobertura para AME tipo 3 geraria aumento no gasto total previsto. De acordo com o modelo de impacto orçamentário apresentado, seria necessário um desconto de aproximadamente 30% no preço do medicamento para neutralizar o impacto financeiro. A representante da empresa fabricante e demandante foi questionada quanto à possibilidade de oferecer esse desconto adicional, o que foi negado.

Considerando as limitações de evidência clínica específica, o impacto orçamentário estimado e a ausência de proposta de ajuste de preço, alguns membros concluíram que a tecnologia ofereceria ao SUS pouca eficiência. Nesse sentido, os membros presentes deliberaram, por maioria simples, pela recomendação de não incorporação do nusinersena para o tratamento da AME tipo 3 no âmbito do SUS.

18 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 147ª Reunião Ordinária Conitec, realizada no dia 8 de dezembro de 2025, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo 3. Considerou-se a manutenção das incertezas nas evidências clínicas, o valor elevado da razão de custo-utilidade incremental e o impacto orçamentário significativo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.064/2025.

REFERÊNCIAS

1. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell. 1995 Jan;80(1):155–65.
2. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve. 2015 Feb 16;51(2):157–67.
3. Aldukain M, Aldukain A, Hobani A, Barakat A, Alsayyed L, Alomar M, et al. The Impact of Nusinersen Treatment on Respiratory Function in Patients with Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review. J Clin Med. 2024 Oct 22;13(21):6306.
4. Burr P RA. Spinal Muscle Atrophy. 2023.
5. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 2011 Dec 2;6(1):71.
6. 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. 2017 Dec 4;12(1):124.
7. Bertini E, Burghes A, Bushby K, Estournet-Mathiaud B, Finkel RS, Hughes RAC, et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy11–13 February 2005Naarden, The Netherlands. Neuromuscular Disorders. 2005 Nov;15(11):802–16.
8. Messina S, Pane M, De Rose P, Vasta I, Sorleti D, Aloysius A, et al. Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. Neuromuscular Disorders. 2008 May;18(5):389–93.
9. Han JJ, McDonald CM. Diagnosis and Clinical Management of Spinal Muscular Atrophy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2008 Aug;19(3):661–80.
10. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção Especializada à Saúde. Brasil. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS No 3, DE 20 DE MARÇO DE 2025. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2 [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt,
11. COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS. Relatório de recomendação n° 449 [Internet]. 2019. Available from: http://conitec.gov.br/
12. COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTI. Relatório de recomendação n° 595 [Internet]. 2021. Available from: http://conitec.gov.br/
13. Li Q. Nusinersen as a Therapeutic Agent for Spinal Muscular Atrophy. Yonsei Med J. 2020;61(4):273.
14. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. New England Journal of Medicine. 2018 Feb 15;378(7):625–35.
15. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. SPINRAZA ® nusinersena . Bula Profissional de saúde.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. SPINRAZA - Registro ANVISA. [cited 2025 Apr 1]; Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1201444?nomeProduto=spinraza

17. 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 Mar 29;n71.

18. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol. 2020 Apr;19(4):317–25.

19. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Nov;91(11):1166–74.

20. Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. European Journal of Paediatric Neurology. 2020 Jul;27:37–42.

21. Duong T, Wolford C, McDermott MP, Macpherson CE, Pasternak A, Glanzman AM, et al. Nusinersen Treatment in Adults With Spinal Muscular Atrophy. Neurol Clin Pract. 2021 Jun;11(3).

22. Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. J Neuromuscul Dis. 2020 Oct 13;8(1):101–8.

23. Pera MC, Coratti G, Bovis F, Pane M, Pasternak A, Montes J, et al. Nusinersen in pediatric and adult patients with type III spinal muscular atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2021 Aug 24;8(8):1622–34.

24. Pane M, Coratti G, Pera MC, Sansone VA, Messina S, d'Amico A, et al. Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2022 Mar 15;9(3):404–9.

25. Scheijmans FE V, Cuppen I, van Eijk RPA, Wijngaarde CA, Schoenmakers MAGC, van der Woude DR, et al. Population-based assessment of nusinersen efficacy in children with spinal muscular atrophy: a 3-year follow-up study. Brain Commun. 2022 Nov 2;4(6).

26. Tscherter A, Rüsch CT, Baumann D, Enzmann C, Hasselmann O, Jacquier D, et al. Evaluation of real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen in Switzerland. Neuromuscular Disorders. 2022 May;32(5):399–409.

27. Arslan D, Inan B, Kilinc M, Bekircan-Kurt CE, Erdem-Ozdamar S, Tan E. Nusinersen for adults with spinal muscular atrophy. Neurological Sciences. 2023 Jul 1;44(7):2393–400.

28. Belančić A, Strbad T, Kučan Štiglić M, Vitezić D. Effectiveness of Nusinersen in Type 1, 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy: Croatian Real-World Data. J Clin Med. 2023 Apr 13;12(8):2839.

29. Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, Tassoni A, Wenzel F, Stein S, et al. Improvements in Walking Distance during Nusinersen Treatment – A Prospective 3-year SMArtCARE Registry Study. J Neuromuscul Dis. 2023 Jan 3;10(1):29–40.

30. Günther R, Wurster CD, Brakemeier S, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S, et al. Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study. The Lancet Regional Health - Europe. 2024 Apr;39:100862.

31. Li D, Yang J, Wang X, Yang L, Luo R, Huang S. Analysis of the efficacy and adverse effects of nusinersen in the treatment of children with spinal muscular atrophy in China. Brain Behav. 2024 Jul 21;14(7).

32. van der Woude DR, Wadman RI, Asselman FL, Schoenmakers MAGC, Cuppen I, van der Pol WL, et al. Exploring functional strength changes during nusinersen treatment in symptomatic children with SMA types 2 and 3. Neuromuscular Disorders. 2024 Aug;41:1–7.

33. Yao X, Peng J, Luo R, Wang X, Lu X, Wu L, et al. Nusinersen effectiveness and safety in pediatric patients with 5q-spinal muscular atrophy: a multi-center disease registry in China. J Neurol. 2024 Aug 2;271(8):5378–91.

34. Aponte Ribero V, Martí Y, Batson S, Mitchell S, Gorni K, Gusset N, et al. Systematic Literature Review of the Natural History of Spinal Muscular Atrophy. Neurology. 2023 Nov 21;101(21).

35. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2ed ed. 2014. 132 p.

36. Lloyd AJ, Thompson R, Gallop K, Teynor M. Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy . ClinicoEconomics and Outcomes Research. 2019 Oct;Volume 11:615–22.

37. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. Orphanet J Rare Dis. 2017 Dec 18;12(1):141.

38. 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. Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. 2021 Aug 20;13(2):145–59.

39. Ministério da Saúde. Brasil. Diretrizes Metodologicas Qualidade de Vida em Analises Economicas. Diretrizes Metodologicas Qualidade de Vida em Analises Economicas - REBRATS. 2023;

40. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. European Journal of Human Genetics. 2004 Dec 6;12(12):1015–23.

41. Ministério da Saúde. Brasil. Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde. [cited 2025 Mar 3]; Available from: http://plataforma.saude.gov.br/

42. Ministério da Saúde. Brasil. Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG. [cited 2025 Mar 3]; Available from: https://www.gov.br/compras/pt-br/acesso-a-informacao/institucional/siasg

43. CADTH. Drug Reimbursement Recommendation - Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada Inc.) [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 1]. Available from: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf

44. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - NICE. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. Clinical criteria evidence review .

45. Scottish Medicines Consortium (SMC). Advising on new medicines for Scotland. [cited 2025 Mar 9]; Available from: https://scottishmedicines.org.uk/

46. Biogen Australia Pty Ltd. Spinraza® (NUSINERSEN) - Public Summary Document.

47. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Página Inicial da Anvisa [Internet] [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/

48. ClínicalTrials.gov. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet] [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://clinicaltrials.gov/

49. Clarivate Analytics C. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet] [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do

50. EMA - European Medicines Agency. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet] [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/homepage

51. FDA - Food and Drug Administration. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet] [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm

52. Nice - National Institute for Health and Care Excellence. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet] [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://www.nice.org.uk

53. CDA - Canada’s Drug Agency. Página Inicial da CDA - Canada’s Drug Agency [Internet] [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://www.cda-amc.ca/

54. BRISA - Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (RedETSA). Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – BRISA [Internet]. Washington, D.C.: Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); [Internet] [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://brisa.bvsalud.org/

55. CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Anvisa, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos

56. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. Neuromuscul Disord [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Dec 9];27(5):428–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237437/

57. Mongiovi P, Dilek N, Garland C, Hunter M, Kissel JT, Luebbe E, et al. Patient Reported Impact of Symptoms in Spinal Muscular Atrophy (PRISM-SMA). Neurology [Internet]. 2018 Sep 25 [cited 2025 Dec 9];91(13):E1206–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30143566/

58. Download Engauge Digitizer by Engauge Open Source Developers [Internet]. [cited 2025 Dec 9]. Available from: https://engauge-digitizer.software.informer.com/download/

59. Estimativas da população residente para os municípios e para as unidades da federação | IBGE [Internet]. [cited 2025 Dec 9]. Available from: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html

60. Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Departamento de Logística em Saúde, Coordenação-Geral de Licitações e Contratos de Insumos Estratégicos para Saúde, Divisão de Contratos de Insumos Estratégicos para Saúde. Contrato No 307/2024. Processo no 25000.171501/2023-03. CONTRATO ADMINISTRATIVO QUE FAZEM ENTRE SI A UNIÃO, VIA MINISTÉRIO DA SAÚDE, POR INTERMÉDIO DO DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAÚDE – DLOG E A EMPRESA BIOGEN INTERNATIONAL GMBH. Brasília; 2024.

61. Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Departamento de Logística em Saúde, Coordenação-Geral de Licitações e Contratos de Insumos Estratégicos para Saúde, Divisão de Contratos de Insumos Estratégicos para Saúde. Contrato No 99/2025. Processo no 25000.131689/2024-20. CONTRATO ADMINISTRATIVO QUE FAZEM ENTRE SI A UNIÃO, VIA MINISTÉRIO DA SAÚDE, POR INTERMÉDIO DO DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAÚDE – DLOG E A EMPRESA PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. Brasília; 2025.

62. Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Departamento de Logística em Saúde, Coordenação-Geral de Licitações e Contratos de Insumos Estratégicos para Saúde, Divisão de Contratos de Insumos Estratégicos para Saúde. Contrato No 236/2025. Processo no 25000.060857/2025-76. CONTRATO ADMINISTRATIVO QUE FAZEM ENTRE SI A UNIÃO, VIA MINISTÉRIO DA SAÚDE, POR INTERMÉDIO DO DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAÚDE – DLOG E A EMPRESA NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S/A. Brasília; 2025.

63. Horne JP, Flannery R, Usman S. Adolescent idiopathic scoliosis: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2014 Feb 1;89(3):193–8.

APÊNDICE 1 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 17 de fevereiro de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: [“Nusinersen OR spinraza”]

(2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.

(3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia nusinersena, foram identificados 2 (dois) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela abaixo.

Tabela 1. Patentes vigentes para a tecnologia nusinersena depositadas no INPI

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112018075667	Métodos para separar um oligonucleotídeo alvo de uma mistura contendo o oligonucleotídeo alvo e uma impureza relacionada com o produto	Biogen Ma, INC. (US)	13/06/2037	Formulação[(a)]
BR122024003572	Oligonucleotídeo Modificado, Composto Oligomérico, População de Oligonucleotídeos Modificados, População de Compostos Oligoméricos e Composição Farmacêutica	Ionis Pharmaceuticals, INC. (US)	26/02/2041	Produto (Macromolécula)[(b)]

Notas: (a)Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética. (b)Produto (Macromolécula) - Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. (Fonte: Cortellis Intelligence)

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido torne-se de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

Referências

1. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/login.do. Acesso em 17 de fev. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 17 de fev. de 2025.
3. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login. Acesso em 17 de fev. de 2025.
4. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 17 de fev. de 2025.
5. 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 17 de fev. de 2025.
6. ORANGE BOOK. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm. Acesso em 17 de fev. de 2025.
7. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf. Acesso em 17 de fev. de 2025.

APÊNDICE 2 – Busca estratégica do demandante

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
Lilacs	(tw:((tw:("MUSCULAR ATROPHY, SPINAL")) OR (tw:("MUSCULAR ATROPHY, SPINAL, INFANTILE")) OR (tw:("SPINAL AMYOTROPHY")) OR (tw:("HEREDITARY MOTOR NEURONOPATHY")) OR (tw:("SCAPULOPERONEAL FORM OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("AMYOTROPHY, NEUROGENIC SCAPULOPERONEAL, NEW ENGLAND TYPE")) OR (tw:("SCAPULOPERONEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("OCULOPHARYNGEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("SPINAL MUSCULAR ATROPHY, OCULOPHARYNGEAL")) OR (tw:("PROGRESSIVE MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("PROGRESSIVE MYELOPATHIC MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("BULBOSPINAL NEURONOPATHY")) OR (tw:("ADULTONSET SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("MUSCULAR ATROPHY, ADULT SPINAL")))) AND (tw:((tw:(Nusinersen)) OR (tw:(SPINRAZA))))	8
MedLine via PubMed	("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR "muscular atrophy spinal"[Text Word] OR "adult onset spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "adult spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "adult onset spinal muscular atrophy"[Text Word] OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields] OR "Amyotrophies"[All Fields] OR "Amyotrophy"[All Fields]) AND "Spinal"[Text Word]) OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields] OR "Amyotrophies"[All Fields] OR "Amyotrophy"[All Fields]) AND "Spinal"[Text Word]) OR (("atrophie"[All Fields] OR "Atrophy"[MeSH Terms] OR "Atrophy"[All Fields] OR "atrophied"[All Fields] OR "Atrophies"[All Fields] OR "atrophying"[All Fields]) AND "progressive muscular"[Text Word]) OR (("atrophie"[All Fields] OR "Atrophy"[MeSH Terms] OR "Atrophy"[All Fields] OR "atrophied"[All Fields] OR "Atrophies"[All Fields] OR "atrophying"[All Fields]) AND "progressive muscular"[Text Word]) OR (("atrophie"[All Fields] OR "Atrophy"[MeSH Terms] OR "Atrophy"[All Fields] OR "atrophied"[All Fields] OR "Atrophies"[All Fields] OR "atrophying"[All Fields]) AND "progressive muscular"[Text Word]) OR "atrophy spinal muscular"[Text Word] OR ("Bulbospinal"[All Fields] AND "Neuronopathies"[Text Word]) OR "bulbospinal neuronopathy"[Text Word] OR "distal spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "hereditary motor neuronopathies"[Text Word] OR "hereditary motor neuronopathy"[Text Word] OR ((("Motor"[All Fields] OR "motor s"[All Fields] OR "motoric"[All Fields] OR "motorically"[All Fields] OR "motorics"[All Fields] OR "motoring"[All Fields] OR "motorisation"[All Fields] OR "motorised"[All Fields] OR "motorization"[All Fields] OR "motorized"[All Fields] OR "motors"[All Fields]) AND ("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields])) AND "Hereditary"[Text Word]) OR ((("Motor"[All Fields] OR "motor s"[All Fields] OR "motoric"[All Fields] OR "motorically"[All Fields] OR "motorics"[All Fields] OR "motoring"[All Fields] OR "motorisation"[All Fields] OR "motorised"[All Fields] OR "motorization"[All Fields] OR "motorized"[All Fields] OR "motors"[All Fields]) AND ("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields])) AND "Hereditary"[Text Word]) OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophies"[All Fields]) OR "muscular atrophies"[All Fields]) AND "Progressive"[Text Word]) OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields]) AND "adult spinal"[Text Word]) OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields]) AND "Myelopathic"[Text Word]) OR "muscular atrophy progressive"[Text Word] OR "myelopathic muscular atrophy"[Text Word] OR (("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields]) AND "Bulbospinal"[Text Word]) OR (("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields]) AND "hereditary motor"[Text Word]) OR (("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields]) AND "Bulbospinal"[Text Word]) OR (("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields]) AND "hereditary motor"[Text Word]) OR ("Oculopharyngeal"[All Fields] AND "spinal muscular atrophy"[Text Word]) OR "progressive muscular atrophies"[Text Word] OR "progressive muscular atrophy"[Text Word] OR "progressive myelopathic muscular atrophy"[Text Word]	734
Embase	OR "progressive proximal myelopathic muscular atrophy"[Text Word] OR (("Scapuloperoneal"[All Fields] AND "Form"[All Fields]) AND "spinal muscular atrophy"[Text Word]) OR "scapuloperoneal spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "spinal amyotrophies"[Text Word] OR "spinal amyotrophy"[Text Word] OR "spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "spinal muscular atrophy distal"[Text Word] OR (("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("Spinal"[All Fields] AND "Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields])) AND "Oculopharyngeal"[Text Word]) OR "spinal muscular atrophy scapuloperoneal"[Text Word] OR "spinal muscular atrophies of childhood"[MeSH Terms] OR "spinal muscular atrophies of childhood"[Text Word] OR "infantile muscular atrophy"[Text Word] OR "infantile spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "juvenile muscular atrophy"[Text Word] OR "juvenile spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "kugelberg welander disease"[Text Word] OR "kugelberg welander syndrome"[Text Word] OR "kugelberg welander disease"[Text Word] OR "kugelberg welander syndrome"[Text Word] OR "muscular atrophy infantile"[Text Word] OR "muscular atrophy juvenile"[Text Word] OR (("spinal muscular atrophies of childhood"[MeSH Terms] OR ("Spinal"[All Fields] AND "Muscular"[All Fields] AND "Atrophies"[All Fields] AND "Childhood"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophies of childhood"[All Fields] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields] AND "Infantile"[All Fields])) AND "chronic form"[Text Word]) OR (("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "muscular atrophy spinal"[All Fields]) AND "intermediate type"[Text Word]) OR (("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "muscular atrophy spinal"[All Fields]) AND "type iii"[Text Word]) OR "spinal muscular atrophy type iii"[Text Word] OR "spinal muscular atrophy infantile"[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 "werdnig hoffman disease"[Text Word] OR "werdnig hoffmann disease"[Text Word] OR "werdnig hoffmann disease"[Text Word]) AND ("nusinersen"[Supplementary Concept] OR "nusinersen"[Text Word] OR "ASO-10-27"[Text Word] OR ("ISIS-SMN"[All Fields] AND "Rx"[Text Word]) OR "ISIS-SMNRx"[Text Word] OR "isis 396443"[Text Word] OR "Spinraza"[Text Word] OR "IONIS-SMNRx"[Text Word])	1461
	#1 'spinal muscular atrophy'/exp OR 'adult onset spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'adult spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'adult-onset spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'amyotrophies, spinal':ti,ab,kw OR 'amyotrophy, neurogenic scapuloperoneal, new england type':ti,ab,kw OR 'amyotrophy, spinal':ti,ab,kw OR 'atrophies, progressive muscular':ti,ab,kw OR 'atrophy, myelopathic muscular':ti,ab,kw OR 'atrophy, progressive muscular':ti,ab,kw OR 'atrophy, spinal muscular':ti,ab,kw OR 'bulbospinal neuronopathies':ti,ab,kw OR 'bulbospinal neuronopathy':ti,ab,kw OR 'distal spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'hereditary motor neuronopathies':ti,ab,kw OR 'hereditary motor neuronopathy':ti,ab,kw OR 'motor neuronopathies, hereditary':ti,ab,kw OR 'motor neuronopathy, hereditary':ti,ab,kw OR 'muscular atrophies, progressive':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, adult spinal':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, myelopathic':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, progressive':ti,ab,kw OR 'myelopathic muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'myelopathic muscular atrophy, progressive':ti,ab,kw OR 'neuronopathies, bulbospinal':ti,ab,kw OR 'neuronopathies, hereditary motor':ti,ab,kw OR 'neuronopathy, bulbospinal':ti,ab,kw OR 'neuronopathy, hereditary motor':ti,ab,kw OR 'oculopharyngeal spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'progressive muscular atrophies':ti,ab,kw OR 'progressive muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'progressive myelopathic muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'progressive proximal myelopathic muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'proximal myelopathic muscular atrophy, progressive':ti,ab,kw OR 'scapuloperoneal form of spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'scapuloperoneal spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'spinal amyotrophies':ti,ab,kw OR 'spinal amyotrophy':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, distal':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, oculopharyngeal':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, scapuloperoneal':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, scapuloperoneal form':ti,ab,kw OR 'hereditary spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular	

	atrophies of childhood':ti,ab,kw OR 'infantile muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'infantile spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'juvenile muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'juvenile spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'kugelberg welander disease':ti,ab,kw OR 'kugelberg welander syndrome':ti,ab,kw OR 'kugelberg-welander disease':ti,ab,kw OR 'kugelberg-welander syndrome':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, infantile':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, juvenile':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, spinal, infantile':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, spinal, infantile chronic form':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, spinal, intermediate type':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, spinal, type iii':ti,ab,kw OR 'sma, infantile acute form':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, infantile':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, juvenile':ti,ab,kw OR ('spinal muscular atrophy, mild childhood':ti,ab,kw AND 'adolescent form':ti,ab,kw) OR 'spinal muscular atrophy, type 3':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, type iii':ti,ab,kw OR 'type iii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'werdnig hoffman disease':ti,ab,kw OR 'werdnig hoffmann disease':ti,ab,kw OR 'werdnig-hoffmann disease':ti,ab,kw #2 nusinersen:ti,ab,kw OR 'aso 10 27':ti,ab,kw OR ('isis smn':ti,ab,kw AND rx:ti,ab,kw) OR 'isis smnrx':ti,ab,kw OR 'isis 396443':ti,ab,kw OR 'ionis smnrx':ti,ab,kw OR spinraza:ti,ab,kw #3 #1 AND #2		
	COCHRANE		
	ID	Search Hits	
	#1	MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees	
	#2	(Muscular Atrophy, Spinal):ti,ab,kw	
	#3	(Adult Onset Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw	
	#4	(Adult Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw	
	#5	(Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw	
	#6	(Amyotrophies, Spinal):ti,ab,kw	
	#7	(Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type):ti,ab,kw	
The	#8	(Amyotrophy, Spinal):ti,ab,kw	64 trials
Cochrane	#9	(Atrophies, Progressive Muscular):ti,ab,kw	2 RS
Library	#10	(Atrophy, Myelopathic Muscular):ti,ab,kw	1 clinical
(trials)	#11	(Atrophy, Progressive Muscular):ti,ab,kw	answer
	#12	(Atrophy, Spinal Muscular):ti,ab,kw	
	#13	(Bulbospinal Neuronopathies):ti,ab,kw	
	#14	(Bulbospinal Neuronopathy):ti,ab,kw	
	#15	(Distal Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw	
	#16	(Hereditary Motor Neuronopathies):ti,ab,kw	
	#17	(Hereditary Motor Neuronopathy):ti,ab,kw	
	#18	(Motor Neuronopathies, Hereditary):ti,ab,kw	
	#19	(Motor Neuronopathy, Hereditary):ti,ab,kw	
	#20	(Muscular Atrophies, Progressive):ti,ab,kw	

	#21	(Muscular Atrophy, Adult Spinal):ti,ab,kw
	#22	(Muscular Atrophy, Myelopathic):ti,ab,kw
	#23	(Muscular Atrophy, Progressive):ti,ab,kw
	#24	(Myelopathic Muscular Atrophy):ti,ab,kw
	#25	(Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive):ti,ab,kw
	#26	(Neuronopathies, Bulbospinal):ti,ab,kw
	#27	(Neuronopathies, Hereditary Motor):ti,ab,kw
	#28	(Neuronopathy, Bulbospinal):ti,ab,kw
	#29	(Neuronopathy, Hereditary Motor):ti,ab,kw
	#30	(Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw
	#31	(Progressive Muscular Atrophies):ti,ab,kw
	#32	(Progressive Muscular Atrophy):ti,ab,kw
	#33	(Progressive Myelopathic Muscular Atrophy):ti,ab,kw
	#34	(Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy):ti,ab,kw
	#35	(Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive):ti,ab,kw
	#36	(Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw
	#37	(Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw
	#38	(Spinal Amyotrophies):ti,ab,kw
	#39	(Spinal Amyotrophy):ti,ab,kw
	#40	(Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw
	#41	(Spinal Muscular Atrophy, Distal):ti,ab,kw
	#42	(Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal):ti,ab,kw
	#43	(Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal):ti,ab,kw
	#44	(Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form):ti,ab,kw
	#45	MeSH descriptor: [Spinal Muscular Atrophies of Childhood] explode all trees
	#46	(Spinal Muscular Atrophies of Childhood):ti,ab,kw
	#47	(Infantile Muscular Atrophy):ti,ab,kw 20
	#48	(Infantile Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw
	#49	(Juvenile Muscular Atrophy):ti,ab,kw
	#50	(Juvenile Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw
	#51	(Kugelberg Welander Disease):ti,ab,kw
	#52	(Kugelberg Welander Syndrome):ti,ab,kw
	#53	(Kugelberg-Welander Disease):ti,ab,kw
	#54	(Kugelberg-Welander Syndrome):ti,ab,kw
	#55	(Muscular Atrophy, Infantile):ti,ab,kw

#56	(Muscular Atrophy, Juvenile):ti,ab,kw
#57	(Muscular Atrophy, Spinal, Infantile):ti,ab,kw
#58	(Muscular Atrophy, Spinal, Infantile Chronic Form):ti,ab,kw
#59	(Muscular Atrophy, Spinal, Intermediate Type):ti,ab,kw
#60	(Muscular Atrophy, Spinal, Type III):ti,ab,kw
#61	(SMA, Infantile Acute Form):ti,ab,kw
#62	(Spinal Muscular Atrophy Type III):ti,ab,kw
#63	(Spinal Muscular Atrophy, Infantile):ti,ab,kw
#64	(Spinal Muscular Atrophy, Juvenile):ti,ab,kw
#65	(Spinal Muscular Atrophy, Mild Childhood and Adolescent Form):ti,ab,kw
#66	(Spinal Muscular Atrophy, Type 3):ti,ab,kw
#67	(Spinal Muscular Atrophy, Type III):ti,ab,kw
#68	(Type III Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw
#69	(Werdnig Hoffman Disease):ti,ab,kw
#70	(Werdnig Hoffmann Disease):ti,ab,kw
#71	(Werdnig-Hoffmann Disease):ti,ab,kw
#72	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71
#73	(nusinersen):ti,ab,kw
#74	(ISIS-SMN(Rx)):ti,ab,kw
#75	(ISIS-SMNRx):ti,ab,kw
#76	(ISIS 396443):ti,ab,kw
#77	(IONIS-SMNRx):ti,ab,kw
#78	(Spinraza):ti,ab,kw
#79	#73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78
#80	#72 AND #79 67

APÊNDICE 3 – Busca estratégica atualizada pelo parecerista

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado 20/02/2025
PubMed	("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR "muscular atrophy spinal"[Text Word] OR "adult onset spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "adult spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "adult onset spinal muscular atrophy"[Text Word] OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields] OR "Amyotrophies"[All Fields] OR "Amyotrophy"[All Fields]) AND "Spinal"[Text Word]) OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields] OR "Amyotrophies"[All Fields] OR "Amyotrophy"[All Fields]) AND "Spinal"[Text Word]) OR (("atrophie"[All Fields] OR "Atrophy"[MeSH Terms] OR "Atrophy"[All Fields] OR "atrophied"[All Fields] OR "Atrophies"[All Fields] OR "atrophying"[All Fields]) AND "progressive muscular"[Text Word]) OR (("atrophie"[All Fields] OR "Atrophy"[MeSH Terms] OR "Atrophy"[All Fields] OR "atrophied"[All Fields] OR "Atrophies"[All Fields] OR "atrophying"[All Fields]) AND "myelopathic muscular"[Text Word]) OR (("atrophie"[All Fields] OR "Atrophy"[MeSH Terms] OR "Atrophy"[All Fields] OR "atrophied"[All Fields] OR "Atrophies"[All Fields] OR "atrophying"[All Fields]) AND "progressive muscular"[Text Word]) OR "atrophy spinal muscular"[Text Word] OR ("Bulbospinal"[All Fields] AND "Neuronopathies"[Text Word]) OR "bulbospinal neuronopathy"[Text Word] OR "distal spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "hereditary motor neuronopathies"[Text Word] OR "hereditary motor neuronopathy"[Text Word] OR ((("Motor"[All Fields] OR "motor s"[All Fields] OR "motoric"[All Fields] OR "motorically"[All Fields] OR "motorics"[All Fields] OR "motoring"[All Fields] OR "motorisation"[All Fields] OR "motorised"[All Fields] OR "motorization"[All Fields] OR "motorized"[All Fields] OR "motors"[All Fields]) AND ("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields])) AND "Hereditary"[Text Word]) OR ((("Motor"[All Fields] OR "motor s"[All Fields] OR "motoric"[All Fields] OR "motorically"[All Fields] OR "motorics"[All Fields] OR "motoring"[All Fields] OR "motorisation"[All Fields] OR "motorised"[All Fields] OR "motorization"[All Fields] OR "motorized"[All Fields] OR "motors"[All Fields]) AND ("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields])) AND "Hereditary"[Text Word]) OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophies"[All Fields]) OR "muscular atrophies"[All Fields]) AND "Progressive"[Text Word]) OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields]) AND "adult spinal"[Text Word]) OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields]) AND "Myelopathic"[Text Word]) OR "muscular atrophy progressive"[Text Word] OR "myelopathic muscular atrophy"[Text Word] OR (("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields]) AND "Bulbospinal"[Text Word]) OR (("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields]) AND "hereditary motor"[Text Word]) OR (("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields]) AND "Bulbospinal"[Text Word]) OR (("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields]) AND "hereditary motor"[Text Word]) OR ("Oculopharyngeal"[All Fields] AND "spinal muscular atrophy"[Text Word]) OR "progressive muscular atrophies"[Text Word] OR "progressive muscular atrophy"[Text Word] OR "progressive myelopathic muscular atrophy"[Text Word] OR "progressive proximal myelopathic muscular atrophy"[Text Word] OR (("Scapuloperoneal"[All Fields] AND "Form"[All Fields]) AND "spinal muscular atrophy"[Text Word]) OR "scapuloperoneal spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "spinal amyotrophies"[Text Word] OR "spinal amyotrophy"[Text Word] OR "spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "spinal muscular atrophy distal"[Text Word] OR (("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("Spinal"[All Fields] AND "Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields])) AND "Oculopharyngeal"[Text Word]) OR "spinal muscular atrophy scapuloperoneal"[Text Word] OR "spinal muscular atrophies of childhood"[MeSH Terms] OR "spinal muscular atrophies of childhood"[Text Word] OR "infantile muscular atrophy"[Text Word] OR "infantile spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "juvenile muscular atrophy"[Text Word] OR "juvenile spinal muscular atrophy"[Text Word] OR "kugelberg welander disease"[Text Word] OR "kugelberg welander syndrome"[Text Word] OR "kugelberg welander disease"[Text Word] OR "kugelberg welander syndrome"[Text Word] OR "muscular atrophy infantile"[Text Word] OR "muscular atrophy juvenile"[Text Word] OR (("spinal muscular atrophies of childhood"[MeSH Terms] OR ("Spinal"[All Fields] AND "Muscular"[All Fields] AND "Atrophies"[All Fields] AND "Childhood"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophies of childhood"[All Fields] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields] AND "Infantile"[All Fields])) AND "chronic form"[Text Word]) OR (("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "muscular atrophy spinal"[All Fields]) AND "intermediate type"[Text Word]) OR (("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND	892

	"Spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "muscular atrophy spinal"[All Fields]) AND "type iii"[Text Word]) OR "spinal muscular atrophy type iii"[Text Word] OR "spinal muscular atrophy infantile"[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 "werdnig hoffman disease"[Text Word] OR "werdnig hoffmann disease"[Text Word] OR "werdnig hoffmann disease"[Text Word]) AND ("nusinersen"[Supplementary Concept] OR "nusinersen"[Text Word] OR "ASO-10-27"[Text Word] OR ("ISIS-SMN"[All Fields] AND "Rx"[Text Word]) OR "ISIS-SMNRx"[Text Word] OR "isis 396443"[Text Word] OR "Spinraza"[Text Word] OR "IONIS-SMNRx"[Text Word])	
Embase	#1 'spinal muscular atrophy'/exp OR 'adult onset spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'adult spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'adult-onset spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'amyotrophies, spinal':ti,ab,kw OR 'amyotrophy, neurogenic scapuloperoneal, new england type':ti,ab,kw OR 'amyotrophy, spinal':ti,ab,kw OR 'atrophies, progressive muscular':ti,ab,kw OR 'atrophy, myelopathic muscular':ti,ab,kw OR 'atrophy, progressive muscular':ti,ab,kw OR 'atrophy, spinal muscular':ti,ab,kw OR 'bulbospinal neuronopathies':ti,ab,kw OR 'bulbospinal neuronopathy':ti,ab,kw OR 'distal spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'hereditary motor neuronopathies':ti,ab,kw OR 'hereditary motor neuronopathy':ti,ab,kw OR 'motor neuronopathies, hereditary':ti,ab,kw OR 'motor neuronopathy, hereditary':ti,ab,kw OR 'muscular atrophies, progressive':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, adult spinal':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, myelopathic':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, progressive':ti,ab,kw OR 'myelopathic muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'myelopathic muscular atrophy, progressive':ti,ab,kw OR 'neuronopathies, bulbospinal':ti,ab,kw OR 'neuronopathies, hereditary motor':ti,ab,kw OR 'neuronopathy, bulbospinal':ti,ab,kw OR 'neuronopathy, hereditary motor':ti,ab,kw OR 'oculopharyngeal spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'progressive muscular atrophies':ti,ab,kw OR 'progressive muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'progressive myelopathic muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'progressive proximal myelopathic muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'proximal myelopathic muscular atrophy, progressive':ti,ab,kw OR 'scapuloperoneal form of spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'scapuloperoneal spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'spinal amyotrophies':ti,ab,kw OR 'spinal amyotrophy':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, distal':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, oculopharyngeal':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, scapuloperoneal':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, scapuloperoneal form':ti,ab,kw OR 'hereditary spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophies of childhood':ti,ab,kw OR 'infantile muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'infantile spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'juvenile muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'juvenile spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'kugelberg welander disease':ti,ab,kw OR 'kugelberg welander syndrome':ti,ab,kw OR 'kugelberg-welander disease':ti,ab,kw OR 'kugelberg-welander syndrome':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, infantile':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, juvenile':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, spinal, infantile':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, spinal, infantile chronic form':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, spinal, intermediate type':ti,ab,kw OR 'muscular atrophy, spinal, type iii':ti,ab,kw OR 'sma, infantile acute form':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, infantile':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, juvenile':ti,ab,kw OR ('spinal muscular atrophy, mild childhood':ti,ab,kw AND 'adolescent form':ti,ab,kw) OR 'spinal muscular atrophy, type 3':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, type iii':ti,ab,kw OR 'type iii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'werdnig hoffman disease':ti,ab,kw OR 'werdnig hoffmann disease':ti,ab,kw OR 'werdnig-hoffmann disease':ti,ab,kw #2 nusinersen:ti,ab,kw OR 'aso 10 27':ti,ab,kw OR ('isis smn':ti,ab,kw AND rx:ti,ab,kw) OR 'isis smnrx':ti,ab,kw OR 'isis 396443':ti,ab,kw OR 'ionis smnrx':ti,ab,kw OR spinraza:ti,ab,kw #1 AND #2	1.686
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees #2 (Muscular Atrophy, Spinal):ti,ab,kw #3 (Adult Onset Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw #4 (Adult Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw #5 (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw #6 (Amyotrophies, Spinal):ti,ab,kw #7 (Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type):ti,ab,kw #8 (Amyotrophy, Spinal):ti,ab,kw #9 (Atrophies, Progressive Muscular):ti,ab,kw #10 (Atrophy, Myelopathic Muscular):ti,ab,kw #11 (Atrophy, Progressive Muscular):ti,ab,kw #12 (Atrophy, Spinal Muscular):ti,ab,kw #13 (Bulbospinal Neuronopathies):ti,ab,kw	88

	#14 (Bulbospinal Neuronopathy):ti,ab,kw #15 (Distal Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw #16 (Hereditary Motor Neuronopathies):ti,ab,kw #17 (Hereditary Motor Neuronopathy):ti,ab,kw #18 (Motor Neuronopathies, Hereditary):ti,ab,kw #19 (Motor Neuronopathy, Hereditary):ti,ab,kw #20 (Muscular Atrophies, Progressive):ti,ab,kw #21 (Muscular Atrophy, Adult Spinal):ti,ab,kw #22 (Muscular Atrophy, Myelopathic):ti,ab,kw #23 (Muscular Atrophy, Progressive):ti,ab,kw #24 (Myelopathic Muscular Atrophy):ti,ab,kw #25 (Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive):ti,ab,kw #26 (Neuronopathies, Bulbospinal):ti,ab,kw #27 (Neuronopathies, Hereditary Motor):ti,ab,kw #28 (Neuronopathy, Bulbospinal):ti,ab,kw #29 (Neuronopathy, Hereditary Motor):ti,ab,kw #30 (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw #31 (Progressive Muscular Atrophies):ti,ab,kw #32 (Progressive Muscular Atrophy):ti,ab,kw #33 (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy):ti,ab,kw #34 (Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy):ti,ab,kw #35 (Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive):ti,ab,kw #36 (Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw #37 (Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw #38 (Spinal Amyotrophies):ti,ab,kw #39 (Spinal Amyotrophy):ti,ab,kw #40 (Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw #41 (Spinal Muscular Atrophy, Distal):ti,ab,kw #42 (Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal):ti,ab,kw #43 (Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal):ti,ab,kw #44 (Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form):ti,ab,kw #45 MeSH descriptor: [Spinal Muscular Atrophies of Childhood] explode all trees #46 (Spinal Muscular Atrophies of Childhood):ti,ab,kw #47 (Infantile Muscular Atrophy):ti,ab,kw 20 #48 (Infantile Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw #49 (Juvenile Muscular Atrophy):ti,ab,kw #50 (Juvenile Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw #51 (Kugelberg Welander Disease):ti,ab,kw #52 (Kugelberg Welander Syndrome):ti,ab,kw #53 (Kugelberg-Welander Disease):ti,ab,kw #54 (Kugelberg-Welander Syndrome):ti,ab,kw #55 (Muscular Atrophy, Infantile):ti,ab,kw #56 (Muscular Atrophy, Juvenile):ti,ab,kw #57 (Muscular Atrophy, Spinal, Infantile):ti,ab,kw #58 (Muscular Atrophy, Spinal, Infantile Chronic Form):ti,ab,kw #59 (Muscular Atrophy, Spinal, Intermediate Type):ti,ab,kw #60 (Muscular Atrophy, Spinal, Type III):ti,ab,kw #61 (SMA, Infantile Acute Form):ti,ab,kw #62 (Spinal Muscular Atrophy Type III):ti,ab,kw #63 (Spinal Muscular Atrophy, Infantile):ti,ab,kw #64 (Spinal Muscular Atrophy, Juvenile):ti,ab,kw #65 (Spinal Muscular Atrophy, Mild Childhood and Adolescent Form):ti,ab,kw #66 (Spinal Muscular Atrophy, Type 3):ti,ab,kw #67 (Spinal Muscular Atrophy, Type III):ti,ab,kw #68 (Type III Spinal Muscular Atrophy):ti,ab,kw #69 (Werdnig Hoffman Disease):ti,ab,kw #70 (Werdnig Hoffmann Disease):ti,ab,kw #71 (Werdnig-Hoffmann Disease):ti,ab,kw #72 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR	

	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 #73 (nusinersen):ti,ab,kw #74 (ISIS-SMN(Rx)):ti,ab,kw #75 (ISIS-SMNRx):ti,ab,kw #76 (ISIS 396443):ti,ab,kw #77 (IONIS-SMNRx):ti,ab,kw #78 (Spinraza):ti,ab,kw #79 #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 #80 #72 AND #79 67	
Lilacs	(tw:((tw:("MUSCULAR ATROPHY, SPINAL")) OR (tw:("MUSCULAR ATROPHY, SPINAL, INFANTILE")) OR (tw:("SPINAL AMYOTROPHY")) OR (tw:("HEREDITARY MOTOR NEURONOPATHY")) OR (tw:("SCAPULOPERONEAL FORM OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("AMYOTROPHY, NEUROGENIC SCAPULOPERONEAL, NEW ENGLAND TYPE")) OR (tw:("SCAPULOPERONEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("OCULOPHARYNGEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("SPINAL MUSCULAR ATROPHY, OCULOPHARYNGEAL")) OR (tw:("PROGRESSIVE MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("PROGRESSIVE MYELOPATHIC MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("BULBOSPINAL NEURONOPATHY")) OR (tw:("ADULTONSET SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("MUSCULAR ATROPHY, ADULT SPINAL")))) AND (tw:((tw:(Nusinersen)) OR (tw:(SPINRAZA))))	9

Data das buscas: 25 de fevereiro de 2025

APÊNDICE 4 – Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Çakar et al., 2022	Single Center Experience of Nusinersen Treatment in Spinal Muscular Atrophy Type 2 And Type 3 in Turkey	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Abbas et al., 2022	The Safety and Efficacy of Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Desenho do estudo: RS. Estudos pivotais foram incluídos.
Acsadi et al., 2021	Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: the EMBRACE study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Acsadi et al., 2018	Rapid therapeutic response to spinraza in SMA3 patients	Desenho do estudo: RS. Estudos pivotais foram incluídos.
Albamonte et al., 2017	Nusinersen for SMA1: The Italian expanded access program (EAP) experience	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Albrechtsen et al., 2020	Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: A systematic review	Desenho do estudo: RS. Estudos pivotais foram incluídos.
Aldukain et al., 2024	The Impact of Nusinersen Treatment on Respiratory Function in Patients with Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review	Desfecho incorreto: RS avalia apenas desfechos relacionados à função respiratória
AlTawari et al., 2024	Nusinersen Treatment for Spinal Muscular Atrophy: Retrospective Multicenter Study of Pediatric and Adult Patients in Kuwait	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes.
Alvarez et al., 2023	Real-world adherence patterns for a nusinersentreated spinal muscular atrophy population by race and ethnicity	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Ameri et al., 2017	Spinal muscular atrophy (SMA): Antisense oligonucleotide nusinersen approved for the treatment of SMA	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Arnold et al., 2021	Persistent neuromuscular junction transmission defects in adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen	Desfecho incorreto: Avalia outros tipos de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo
Ashrafi et al., 2024	Comparative efficacy of risdiplam and nusinersen in Type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients: A cohort study using real-world data.	Desfecho incorreto: Avalia AME tipo 2 e 3 em conjunto, não possui análise de subgrupo para AME tipo 3.
Audic et al., 2024	Effect of nusinersen after 3 years of treatment in 57 young children with SMA in terms of SMN2 copy number or type	População incorreta: Não avalia AME tipo 3.
Axente et al., 2022	Clinical and Electrophysiological Changes in Pediatric Spinal Muscular Atrophy after 2 Years of Nusinersen Treatment	Desfecho incorreto: Não avalia benefício clínico pela escala HFMSE.
Öz Yıldız et al., 2023	Real-life outcome data of paediatric patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen: Experience from a tertiary referral center in Turkey	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Şimşek Erdem et al., 2024	Effect of nusinersen treatment on quality of life and motor function in adult patients with spinal muscular atrophy	Desfecho incorreto: Avalia AME tipo 2 e 3 em conjunto, não possui análise de subgrupo
Bahadır Şenol et al., 2025	Safety and Efficacy of Nusinersen Focusing on Renal and Hematological Parameters in Spinal Muscular Atrophy	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes.
Bekircan-Kurt et al., 2025	Transitioning From Nusinersen to Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy in Clinical Practice: A Single-Center Experience	Desfecho incorreto: Estudo não avalia os resultados do tratamento com nusinersena.
Belančić‡ et al., 2024	Switching from Nusinersen to Risdiplam: A Croatian Real-World Experience on Effectiveness and Safety	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Berglund et al., 2022	Survival in patients diagnosed with SMA at less than 24 months of age in a population-based setting before, during and after introduction of nusinersen therapy. Experience from Sweden	População incorreta: Estudo avalia participantes com AME de diagnóstico precoce (até 24 meses). Não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Bertini et al., 2019	The importance of early treatment: New NURTURE data	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Bertini et al., 2016	Phase 2 study design of antisense oligonucleotide nusinersen in presymptomatic infants with spinal muscular atrophy	Desenho do estudo: Estudo de fase 2
Bieniaszewska et al., 2023	Examination of Upper Limb Function and the Relationship with Gross Motor Functional and Structural Parameters in Patients with Spinal Muscular Atrophy.	População incorreta: Número de participantes menor que 10.

Binz et al., 2021	An observational cohort study on impact, dimensions and outcome of perceived fatigue in adult 5q-spinal muscular atrophy patients receiving nusinersen treatment	Desfecho incorreto: Avalia outros tipos de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo para AME tipo 3.
Bishop et al., 2018	Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Examâ€"Part 2: Experience from a nusinersen clinical study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Bjelica et al., 2023	An observational cohort study on pulmonary function in adult patients with 5q-spinal muscular atrophy under nusinersen therapy	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes (n = 2).
Borget et al., 2024	RWD134 Healthcare Pathways and Therapeutic Outcomes of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Results From the 12-Year Real-World Study EPI-SMA Based on the French National Healthcare Database (SNDS)	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Brener et al., 2020	The endocrine manifestations of spinal muscular atrophy, a real-life observational study	Desenho do estudo: Estudo transversal
Côté et al., 2025	A Real-World Study of Nusinersen Effects in Adults with Spinal Muscular Atrophy Type 2 and 3.	Desfecho incorreto: Avalia outros tipos de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo
Carrera et al., 2021	Usefulness of natural history trajectories in the interpretation of nusinersen treatment effect in SMA patients	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Castellana et al., 2024	Switching from Nusinersen to Risdiplam in Spinal Muscular Atrophy: A Comparative Analysis of Safety, Efficacy, and Economic Impact.	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Castiglioni et al., 2020	SMA - "THERAPY: P.276 Monitoring Chilean SMA patients treated with nusinersen. A single-center experience	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Caumo et al., 2019	Longitudinal functional changes in a cohort of adult nusinersen-treated spinal muscular atrophy patients at the Padova Neuromuscular Center	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Cavaloiu et al., 2024	Nusinersen Improves Motor Function in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients across Time.	Desfecho incorreto: Avalia outros tipos de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo. Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
Chacko et al., 2020	Nusinersen stabilises respiratory function in paediatric spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Chacko et al., 2020	Stabilization of respiratory function in pediatric spinal muscular atrophy treated with nusinersen	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Chacko et al., 2020	Stabilisation of Respiratory Function in Paediatric Spinal Muscular Atrophy Treated with Nusinersen	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Chacko et al., 2022	Paediatric spinal muscular atrophy: Longterm nusinersen treatment and respiratory function	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Chacko et al., 2020	Limited assessment of respiratory muscle response to nusinersen treatment in infants with spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Chacko et al., 2022	Effect of nusinersen on respiratory function in paediatric spinal muscular atrophy types 1-3	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes.
Chen et al., 2024	The Impact of Nusinersen and Risdiplam on Motor Function for Spinal Muscular Atrophy Type 2 and 3: A Meta-Analysis.	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Chen et al., 2023	Study on the efficacy, safety, and biomarkers of nusinersen in type II and III spinal muscular atrophy in children	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes (n = 6).
Chen et al., 2024	Effects of nusinersen on motor function in children with spinal muscular atrophy: a retrospective study	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes.
Chiriboga et al., 2021	SMA - TREATMENT: EP.279 JEWELFISH: Safety, pharmacodynamic and exploratory efficacy data in non-naÃ¯ve patients with spinal muscular atrophy (SMA) receiving risdiplam	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Chiriboga et al., 2017	A series of case reports from JEWELFISH, an open-label study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics/ pharmacodynamics of RG7916 in adult and pediatric patients with spinal muscular atrophy who previously participated in a study with another SMN2-targeting therapy	Desenho do estudo: Série de casos
Chiriboga et al., 2014	Results of a Phase 2 Study of ISIS-SMNRx in children with spinal muscular atrophy	Desenho do estudo: Estudo de fase 2

Chiriboga et al., 2019	SMN2 splicing modulator Treatment of spinal muscular atrophy	Desenho do estudo: Revisão de literatura
Chiriboga et al., 2016	Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN Rx) in children with spinal muscular atrophy	Desenho do estudo: Estudo de fase 1
Ciftci et al., 2024	Scoliosis Development in Spinal Muscular Atrophy: The Influences of Genetic Severity, Functional Level, and Disease-Modifying Treatments	Intervenção incorreta: Estudo avalia outros medicamentos em conunto, não faz análise de subgrupo para nusinersena para AME tipo 3
Claborn et al., 2019	Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy	Desenho do estudo: RS. Revisão inclui estudos de fase 1 e 2.
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud et al., 2019	Nusinersen en atrofia muscular espinal	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Cooper et al., 2024	Systematic Review of Presymptomatic Treatment for Spinal Muscular Atrophy	População incorreta: Não avalia AME tipo 3.
Coratti et al., 2021	Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis	Desenho do estudo: RS. Estudos pivotais foram incluídos.
Cornell et al., 2023	THE EVOLVED LANDSCAPE of SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA) TREATMENTS: INNOVATIONS in AN ARRAY of DISEASE MODIFYING TREATMENTS	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Crawford et al., 2021	Relationship of pharmacokinetics and pharmacodynamics to apitegromab efficacy in patients with later-onset spinal muscular atrophy (Types 2 and 3 SMA): results from the TOPAZ study	Intervenção incorreta: O estudo avalia o medicamento apitegromab em pacientes previamente tratados com nusinersena.
Crawford et al., 2023	Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study	Desenho do estudo: Estudo de fase 2
Crawford et al., 2024	Safety and Efficacy of Apitegromab in Patients With Spinal Muscular Atrophy Types 2 and 3: the Phase 2 TOPAZ Study	Desenho do estudo: Estudo de fase 2
Crone et al., 2024	The Canadian Neuromuscular Disease Registry: using real-world evidence to further spinal muscular atrophy research in Canada	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Daimee et al., 2020	Nusinersen initiation in adults with spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Darras et al., 2019	Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies.	Desenho do estudo: Ensaio clínico de fase 1/2
Darras et al., 2014	Results of a phase 2 study of ISIS-SMNRx in children with spinal muscular atrophy	Desenho do estudo: Estudo de fase 2
Darras et al., 2013	Results of a first-in-human phase I study to assess the safety, tolerability, and dose range finding of a single intrathecal dose of ISIS-SMNRx in patients with spinal muscular atrophy	Desenho do estudo: Estudo de fase 1
Darras et al., 2020	Safety profile of nusinersen in presymptomatic and infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the nurture and endear-shine studies	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Darras et al., 2019	An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials	Desenho do estudo: Inclui ensaio clínico de fase 1/2
Day et al., 2020	Longer-term experience with nusinersen in teenagers and young adults with spinal muscular atrophy: Results from the CS2/CS12 and shine studies	Tipo de publicação: Resumo de congresso
de Albuquerque et al., 2025	Clinicogenetic characterization and response to disease-modifying therapies in spinal muscular atrophy: real-world experience from a reference center in Southern Brazil	Desfecho incorreto: Não avalia benefício clínico pela escala HFMSE.
De Vivo et al., 2019	Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study	Desenho do estudo: Estudo de fase 2.
De Wel et al., 2020	SMA - " THERAPY: P.279 Efficacy and safety of nusinersen treated adult patients with spinal muscular atrophy (SMA) types 2-3-4	Tipo de publicação: Resumo de congresso

De Wel et al., 2021	SMA - TREATMENT: EP.287 Evaluation of biomarkers and clinical outcome measures during 22 months of nusinersen treatment in 16 adult SMA 3-4 patients	Tipo de publicação: Resumo de congresso
De Wel et al., 2021	Twenty-two months of nusinersen treatment in 16 adult patients with spinal muscular atrophy types 3-4	Tipo de publicação: Resumo de congresso
De Wel et al., 2021	Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4	Desfecho incorreto: Não possui análise por subgrupo para tipo 3.
Deconinck et al., 2019	Nusinersen experience in teenagers and young adults with spinal muscular atrophy (SMA): Results from CS2/CS12 and SHINE	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Deutsch et al., 2021	Spinal muscular atrophy after nusinersen therapy: Improved physiology in pediatric patients with no significant change in urine, serum, and liquor 1h-nmr metabolomes in comparison to an age-matched, healthy cohort	Desfecho incorreto: Não avalia benefício clínico pela escala HFMSE.
Diaconu et al., 2020	Respiratory outcomes pre and post nusinersen in children with spinal muscular atrophy (SMA) in a tertiary UK paediatric respiratory and neurology centre	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Diaconu et al., 2021	Respiratory outcomes pre and post nusinersen in children with spinal muscular atrophy (SMA) in a tertiary UK paediatric respiratory and neurology centre	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Diener et al., 2024	Spinal muscular atrophy: Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q-SMA	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Diener et al., 2018	Spinal muscular atrophy: Nusinersen compared to placebo in children with disease onset after the 6th month of life	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Dosi et al., 2024	The impact of three SMN2 gene copies on clinical characteristics and effect of disease-modifying treatment in patients with spinal muscular atrophy: a systematic literature review	Desenho do estudo: Revisão de literatura
Drory et al., 2019	Nusinersen treatment in adults with SMA - The first year experience at a large center	Tipo de publicação: Resumo de congresso
D'Silva et al., 2022	Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy.	Intervenção incorreta: O estudo avalia o medicamento onasemnogene abeparvovec em pacientes previamente tratados com nusinersena.
Duan et al., 2022	Assessment of health-related quality of life in patients with spina muscular atrophy in China	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. Estudo avalia qualidade de vida.
Dunaway Young et al., 2023	Nusinersen Treatment of Children with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy and Scoliosis Is Associated with Improvements or Stabilization of Motor Function †	Desfecho incorreto: Não possui análise por subgrupo para tipo 3.
Elman et al., 2021	Real-World patterns of nusinersen use in adult patients with spinal muscular atrophy (SMA) in the US: A multi-site chart review study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Elsheikh et al., 2018	Reliability of spinal muscular atrophy functional rating scale (SMAFRS) in ambulatory adults with spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Elsheikh et al., 2018	Reliability of spinal muscular atrophy functional rating scale (SMAFRS) in ambulatory adults with spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Elsheikh et al., 2018	The Ohio State University Wexner Medical Center (OSUWMC) experience in treating adults with spinal muscular atrophy with nusinersen	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Elsheikh et al., 2021	Safety, Tolerability, and Effect of Nusinersen Treatment in Ambulatory Adults With 5q-SMA	Desfecho incorreto: Avalia outros tipos de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo
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	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Ergenekon et al., 2019	Respiratory follow-up of patients treated with nusinersen	Tipo de publicação: Resumo de congresso

EUCTR2015-001870-16-GB et al., 2015	A study for participants with Spinal Muscular Atrophy (SMA) who previously participated in nusinersen (ISIS 396443) investigational studies	Tipo de publicação: Resumo de congresso
EUCTR2021-003474-31-DK et al., 2021	Safety and efficacy of Intrathecal OAV101 in Pediatric Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA) (STEER)	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Elsheikh et al., 2021	Safety, Tolerability, and Effect of Nusinersen in Non-ambulatory Adults With Spinal Muscular Atrophy	Desfecho incorreto: Não possui análise por subgrupo para tipo 3.
Faravelli et al., 2023	Multi-omics profiling of CSF from spinal muscular atrophy type 3 patients after nusinersen treatment: a 2-year follow-up multicenter retrospective study.	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
Farrar et al., 2020	Treating adults with spinal muscular atrophy with nusinersen	Tipo de publicação: Comentário
Finkel et al., 2016	Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study.	Desenho do estudo: Estudo de fase 2
Finkel et al., 2020	SMA â€“ THERAPY: P.266 Nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy: results from longer-term treatment from the open-label SHINE extension study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Finkel et al., 2021	Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study	Desenho do estudo: Estudo de fase 2
Finkel et al., 2016	Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study	Desenho do estudo: Estudo de fase 2
Finkel et al., 2016	Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study	Desenho do estudo: Estudo de fase 2
Freigang et al., 2023	Impaired diaphragmatic motility in treatment-naive adult patients with spinal muscular atrophy improved during nusinersen treatment	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. Estudo avalia motilidade diafragmática.
Friese et al., 2021	Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Abeparvovec -A Single Centre Experience	Intervenção incorreta: O estudo avalia o medicamento onasemnogene abeparvovec em pacientes previamente tratados com nusinersena.
Funato et al., 2024	Later efficacy of nusinersen treatment in adult patients with spinal muscular atrophy: A retrospective case study with a median 4-year follow-up	Desenho do estudo: Série de casos
Fyfe et al., 2019	Long-term benefits of nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Fainmesser et al., 2022	Longer-term follow-up of nusinersen efficacy and safety in adult patients with spinal muscular atrophy types 2 and 3	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
Gaboli et al., 2024	Effect of Nusinersen on Respiratory and Bulbar Function in Children with Spinal Muscular Atrophy: Real-World Experience from a Single Center	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Gaume et al., 2021	Minimally Invasive Fusionless Surgery for Scoliosis in Spinal Muscular Atrophy: Long-term Follow-up Results in a Series of 59 Patients	População incorreta: Número de participantes menor que 10.
Gauthier-Loiselle et al., 2021	Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy in the United States: Findings From a Retrospective Claims Database Analysis	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
Gavriilaki et al., 2022	Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis	Desenho do estudo: RS. Estudos pivotais foram incluídos.
Gavriilaki et al., 2021	Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis	Tipo de publicação: Resumo de congresso
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	Desenho do estudo: RS. Estudos pivotais foram incluídos.
Glanzman et al., 2017	Rmeliability of functional outcome measures in spinal muscular atrophy: Results from multi-centered, global, phase 3 clinical trials	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Goedeker et al., 2024	Outcomes of early-treated infants with spinal muscular atrophy: A multicenter, retrospective cohort study	População incorreta: Estudo avalia nusinersena em participantes com início precoce da AME.

Gonski et al., 2023	Respiratory and sleep outcomes in children with SMA treated with nusinersen - real world experience.	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE para 10 participantes (n = 8)
Gonski et al., 2022	Respiratory outcomes before and after the introduction of nusinersen in patients with spinal muscular atrophy (Types 1-3)	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Guo et al., 2024	[Clinical efficacy of nusinersen sodium in the treatment of children with spinal muscular atrophy].	Idioma incorreto: Artigo em chinês
Hagenacker et al., 2024	Effectiveness of Nusinersen in Adolescents and Adults with Spinal Muscular Atrophy: Systematic Review and Meta-analysis	Desenho do estudo: RS. Estudos pivotais foram incluídos.
Hagenacker et al., 2022	Gene-based treatment in spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Heitschmidt et al., 2021	Nusinersen does not improve lung function in a cohort of children with spinal muscular atrophy – A single-center retrospective study	População incorreta: Número de participantes menor que 10.
Huang et al., 2025	Longitudinal Efficacy of Nusinersen Treatment on Health-Related Quality of Life and Independence in Children With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy	Desfecho incorreto: Avalia AME tipo 2 e 3 em conjunto, não possui análise de subgrupo
Inan et al., 2020	The effect and challenges of nusinersen treatment in adult spinal muscular atrophy patients-preliminary results	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Jiang et al., 2024	Unveiling the adverse events of Nusinersen in spinal muscular atrophy management based on FAERS database	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. Estudo avalia desfechos de segurança relacionados aos eventos adversos
Jiang et al., 2024	A Post-Marketing Surveillance Study of Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy in Routine Medical Practice in China: Interim Results	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
Hepkaya et al., 2022	The effects of nusinersen treatment on respiratory status of children with spinal muscular atrophy	Desenho do estudo: Ensaio clínico não randomizado
Köhler et al., 2023	Gene specific Therapy of Spinal Muscular Atrophy (SMA)	Idioma incorreto: Artigo em alemão
Kant-Smits et al., 2025	The Effect of Disease-Modifying Therapies on Lung Function and Respiratory Muscle Strength in Spinal Muscular Atrophy: Systematic Review and Meta-Analysis.	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. RS avalia desfechos relacionados à função respiratório.
Kariyawasam et al., 2021	Motor unit changes in children with symptomatic spinal muscular atrophy treated with nusinersen	População incorreta: Número de participantes menor que 10.
Kariyawasam et al., 2020	7. Motor unit changes in children with spinal muscular atrophy treated with nusinersen	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Karkkainen et al., 2024	UK real-world longitudinal data collection and analysis in adult SMA: the Adult SMA REACH Data collection study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Kichula et al., 2019	The avexis, inc. Managed access program (MAP): Single-patient investigational new drug (IND) requests for gene-replacement therapy (GRT) onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy (SMA)	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Kiernan et al., 2018	Motor neuron disease in 2017: Progress towards therapy in motor neuron disease.	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Jochmann et al., 2020	Experiences from treating seven adult 5q spinal muscular atrophy patients with Nusinersen	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes. Tempo de acompanhamento menor que 12 meses. Não possui análise por subgrupo para tipo 3.
Kizina et al., 2020	Fatigue in adults with spinal muscular atrophy under treatment with nusinersen	Tempo de tratamento incorreto: Tempo de acompanhamento menor que 12 meses
Konersman et al., 2021	Nusinersen treatment of older children and adults with spinal muscular atrophy	Desfecho incorreto: Avalia outros tipos de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo
Kozon et al., 2023	SPINAL MUSCULAR ATROPHY â€“ THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT AND NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES FOR SELECTED GROUPS OF PATIENTS IN POLAND	Desenho do estudo: Revisão de literatura
Kotulska et al., 2022	Safety, tolerability, and efficacy of a widely available nusinersen program for Polish children with Spinal Muscular Atrophy	Desfecho incorreto: Avalia outros tipos de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo. Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.

Kuntz et al., 2017	Efficacy and safety of nusinersen in children with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): end of study results from the phase 3 CHERISH study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Krupa D et al., 2023	Real World Evidence on the Effectiveness of Nusinersen within the National Program to Treat Spinal Muscular Atrophy in Poland.	Desfecho incorreto: Avalia outros tipo de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo para tipo 3.
Langton et al., 2019	Safety and efficacy of nusinersen in adult and adolescent patients with spinal muscular atrophy: A retrospective case series	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Landfeldt et al., 2023	Health-related quality of life of children with spinal muscular atrophy in Sweden: A prospective cohort study in the era of disease-modifying therapy	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
Leibrock et al., 2023	Areas of improvement in the medical care of SMA: evidence from a nationwide patient registry in Germany	Desenho do estudo: Estudo transversal
Lemska et al., 2024	Efficacy of Nusinersen Treatment in Type 1, 2, and 3 Spinal Muscular Atrophy: Real-World Data from a Single-Center Study	Desfecho incorreto: Avalia outros tipos de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo
Leon Astudillo et al., 2024	Swallowing Safety and Efficiency in Infants With Spinal Muscular Atrophy at the Time of Diagnosis	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Leonardis et al., 2020	Treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscle atrophy in Slovenia	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Leon-Astudillo et al., 2024	Longitudinal changes of swallowing safety and efficiency in infants with spinal muscular atrophy who received disease modifying therapies	Desenho do estudo: Série de casos
Leslie et al., 2024	Real-world case series study of pediatric patients with spinal muscular atrophy treated with onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Levin et al., 2019	Treating Disease at the RNA Level with Oligonucleotides.	Tipo de publicação: Carta ao editor
Lefeuvre et al., 2022	Nusinersen treatment in adults with severe spinal muscular atrophy: A real-life retrospective observational cohort study	Tempo de tratamento incorreto: Tempo de acompanhamento menor que 12 meses
Li et al., 2024	Disproportionality Analysis of Nusinersen in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System: A Real-World Postmarketing Pharmacovigilance Assessment	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. Estudo avalia apenas desfechos relacionados à segurança (eventos adversos).
Lusakowska et al., 2022	Nusinersen treatment in a wide severity spectrum of SMA in long-term observation - real-world experiences	Desfecho incorreto: Avalia AME tipo 2 e 3 em conjunto, não possui análise de subgrupo
Łusakowska et al., 2023	Long-term nusinersen treatment across a wide spectrum of spinal muscular atrophy severity: a real-world experience	Desfecho incorreto: Não possui análise por subgrupo para tipo 3.
Machetanz et al., 2023	Symptomatic intracranial hypertension in an adult patient with spinal muscular atrophy and arachnoid cysts receiving nusinersen	Desenho do estudo: Relato de caso
Madan et al., 2022	Nusinersen for Patients With Spinal Muscular Atrophy: 1415 Doses via an Interdisciplinary Institutional Approach.	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
Magen et al., 2022	Muscle microRNAs in the cerebrospinal fluid predict clinical response to nusinersen therapy in type II and type III spinal muscular atrophy patients	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
Magyar et al., 2020	The rough road to the first successful Hungarian gene therapy in Bethesda Children's Hospital of the Hungarian Reformed Church	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Mao et al., 2022	Clinical follow-up analysis of nusinersen in the disease-modifying treatment of pediatric spinal muscular atrophy	Idioma incorreto: Artigo em chinês
Matesanz et al., 2024	Preemptive dual therapy for children at risk for infantile-onset spinal muscular atrophy	População incorreta: Avalia apenas AME tipo 1.
McGrattan et al., 2024	Systematic literature review of the impact of spinal muscular atrophy therapies on bulbar function.	Tipo de publicação: Resumo de congresso
McMillan et al., 2023	Safety and efficacy of intravenous onasemnogene abeparvovec in patients with spinal muscular atrophy: interim findings from the phase 3 SMART study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Mendell et al., 2021	SMA - TREATMENT: EP.273 Long-term follow-up (LTFU) of onasemnogene abeparvovec gene therapy in spinal muscular atrophy (SMA)	Tipo de publicação: Resumo de congresso

Mercuri et al., 2020	SMA â€“ THERAPY: P.257 Longer-term treatment with nusinersen: results in later-onset spinal muscular atrophy from the SHINE study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Mercuri et al., 2017	Infants and children with spinal muscular atrophy (sma) treated with nusinersen in clinical trials: An integrated safety analysis	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Mercuri et al., 2020	Nusinersen in adults with spinal muscular atrophy: new challenges	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Meylemans et al., 2019	Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review.	Desenho do estudo: RS incluiu estudos de fase 1 e 2.
Milella et al., 2020	Role of routine Cerebrospinal Fluid (CSF) and serum parameters in adult 5q- SMA type 2/3 treated with Nusinersen: A prospective observational study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Montes et al., 2021	SMA CLINICAL DATA: EP.253 The international spinal muscular atrophy registry (ISMAR): baseline characteristics	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Moshe-Lilie et al., 2020	Possible recurrent aseptic meningitis associated with nusinersen therapy	Desenho do estudo: Relato de caso
Motohashi et al., 2019	Safety and effectiveness of nusinersen in SMA type 2 and 3: Assessment of the real world data	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Mueller-Felber et al., 2020	Longer-term nusinersen treatment according to age at first dose: Results from the shine study in later-onset spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Muntoni et al., 2022	Swallowing Function in Children with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Treated with Nusinersen: CHERISH-SHINE Results	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Muntoni et al., 2020	Longer-term experience with nusinersen in teenagers and young adults with spinal muscular atrophy: Phosphorylated neurofilament heavy chain (pNF-H) and efficacy results from the CS2-12/SHINE studies	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Musso et al., 2024	Neurofilament light chain and profilin-1 dynamics in 30 spinal muscular atrophy type 3 patients treated with nusinersen	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
NCT02292537 et al., 2014	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA)	Tipo de publicação: Resumo de congresso
NCT04089566 et al.,	Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy	Tipo de publicação: Clinical Trial
Niguidula et al., 2021	Longer-term treatment with nusinersen: Results in later-onset spinal muscular atrophy from the SHINE study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Niguidula et al., 2021	Predictive factors of nusinersen treatment response in infantile-onset SMA: Results from the endear/shine studies	Tipo de publicação: Resumo de congresso
?	Respiratory muscle training in patients with Spinal Muscular Atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Novikov et al., 2023	First Use of Non-Invasive Spinal Cord Stimulation in Motor Rehabilitation of Children with Spinal Muscular Atrophy.	Desenho do estudo: Série de casos
Ogawa et al., 2019	Respiratory assessment in a spinal muscular atrophy infant treated with nusinersen	Desenho do estudo: Relato de caso
Mercuri et al., 2018	Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy	Desfecho incorreto: Não possui análise por subgrupo para tipo 3.
Osmanovic et al., 2020	Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy	Tempo de tratamento incorreto: Tempo médio de acompanhamento menor que 12 meses
Özütemiz et al., 2020	Nusinersen injections in adults and children with spinal muscular atrophy: A single-center experience	Desenho do estudo: Estudo transversal
Palomino et al., 2018	Respiratory care in spinal muscular atrophy in the new therapeutic era	Desenho do estudo: Revisão de literatura
Panagiotou et al., 2022	Changes in Ventilatory Support Requirements of Spinal Muscular Atrophy (SMA) Patients Post Gene-Based Therapies	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Pandey et al., 2025	Efficacy and safety of Nusinersen among children with spinal muscular atrophy from North India: A prospective cohort study (NICE-SMA study)	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
Osmanovic et al., 2021	Nusinersen wearing-off in adult 5q-spinal muscular atrophy patients	Tempo de tratamento incorreto: Tempo de acompanhamento menor que 12 meses
Panteleeva et al., 2022	Experience of Nusinersen in children with proximal spinal muscular atrophy 5q in Moscow region	Idioma incorreto: Artigo em russo

Pascual et al., 2021	Real experience of long-term treatment of late-onset SMA (2/3) with nusinersen. Madrid, n=24	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Pashin et al., 2023	Treating neurodegenerative disease: Nusinersen and other therapeutic strategies for improved motor function	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Paton et al., 2017	Nusinersen: Antisense oligonucleotide to increase SMN protein production in spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Correspondência
Pechmann et al., 2022	VP.17 Long-term effect of nusinersen treatment on motor, respiratory and bulbar function in children with SMA type 1 - a 3-year SMArtCARE registry study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Pechmann et al., 2023	Effect of nusinersen on motor, respiratory and bulbar function in early-onset spinal muscular atrophy	População incorreta: Não avalia AME tipo 3. Início precoce, não se enquadra nos critérios de elegibilidade.
Osredkar et al., 2021	Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. Estudo utiliza várias escalas motoras e apresenta resultado como médias geométricas dos escores.
Pechmann et al., 2018	Smartcare: longitudinal data collection of patients with spinal muscular atrophy in german-speaking countries	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Peng et al., 2025	Motor function and compound muscle action potential amplitude in children with spinal muscular atrophy treated with nusinersen	População incorreta: Número de participantes menor que 10.
Krosschell et al., 2023	Longitudinal Assessment of Timed Function Tests in Ambulatory Individuals with SMA Treated with Nusinersen	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
Qiao et al., 2023	Safety and Efficacy of Nusinersen and Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Desfecho incorreto: RS. Estudos incluídos não atendem aos critérios de elegibilidade relacionados aos desfechos.
Richelme et al., 2019	[Nusinersen in SMA children: evolution or revolution? - Clinical use of innovative, repurposed or off-label therapies: a real life experience (2)].	Desenho do estudo: Revisão de literatura
Ryan et al., 2021	SMA - TREATMENT: EP.269 Scientific rationale for a higher dose of nusinersen	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Sahashi et al., 2022	The Japan Registry for Adult Subjects of Spinal Muscular Atrophy (jREACT-SMA): Protocol for a Longitudinal Observational Study.	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Saito et al., 2022	VP.56a Real-world assessment of onasemnogene abeparvovec treatment in patients with spinal muscular atrophy: RESTORE/post-marketing surveillance in Japan	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Sansone et al., 2021	Sometimes they come back: New and old spinal muscular atrophy adults in the era of nusinersen	Desenho do estudo: Estudo transversal
Sarlkaya Uzan et al., 2022	The Effect of Nusinersen Therapy on Laboratory Parameters of Patients with Spinal Muscular Atrophy	Desfecho incorreto: Avalia AME tipo 2 em conjunto, não possui análise de subgrupo.
Pechmann et al., 2022	Improved upper limb function in non-ambulant children with SMA type 2 and 3 during nusinersen treatment: a prospective 3-years SMArtCARE registry study	Desfecho incorreto: Não possui análise de subgrupo para tipo 3.
Schneider et al., 2017	Nusinersen in symptomatic children with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): design of the phase 3 CHERISH study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Schreiber-Katz et al., 2023	Improvement of muscle strength in specific muscular regions in nusinersen-treated adult patients with 5q-spinal muscular atrophy	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico pela escala HFMSE.
Serrão et al., 2024	Nusinersen in adults with type 3 spinal muscular atrophy: long-term outcomes on motor and respiratory function	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes.
Servais et al., 2022	Safety and Effectiveness of Onasemnogene Abeparvovec Alone or with Other Disease-Modifying Therapies: Findings from RESTORE	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Servais et al., 2021	SMA - TREATMENT: EP.291 Real-world treatment patterns and outcomes in patients with spinal muscular atrophy (SMA): Updated findings from the RESTORE Registry	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Servais et al., 2021	Real-world treatment patterns and outcomes in patients with spinal muscular atrophy collected from the RESTORE registry	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Servais et al., 2020	Preliminary real-world treatment patterns and outcomes in patients with spinal muscular atrophy (SMA) collected from the RESTORE registry	Tipo de publicação: Resumo de congresso

Servais et al., 2022	The RESTORE Registry: Real-world assessments of interventions and long-term outcomes in patients with spinal muscular atrophy (SMA)	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Servais et al., 2021	SMA - TREATMENT: EP.289 Routine practices in use of onasemnogene abeparvovec (OA) in older patients with spinal muscular atrophy (SMA): Early findings from RESTORE	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Shieh et al., 2018	Safety and efficacy of nusinersen in infants/children with Spinal Muscular Atrophy (SMA): part 1 of the phase 2 EMBRACE study	Desenho do estudo: Estudo de fase 2
Shieh et al., 2018	Safety and efficacy of nusinersen in infants/children with spinal muscular atrophy (SMA): part 1 of the phase 2 EMBRACE study	Desenho do estudo: Estudo de fase 2
Shimizu-Motohashi et al., 2023	Muscle impairment in MRI affect variability in treatment response to nusinersen in patients with spinal muscular atrophy type 2 and 3: A retrospective cohort study	População incorreta: Número de participantes menor que 10.
Simek et al., 2024	The impact of nusinersen on respiratory function in adult patients with spinal muscular atrophy after 1.5 years of treatment.	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Singh et al., 2019	More is needed to complement the available therapies of spinal muscular atrophy	Desenho do estudo: Revisão de literatura
Sobey et al., 2023	The Canadian neuromuscular disease registry: a national spinal muscular atrophy registry for real world evidence	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Stauber et al., 2018	Nusinersen treatment in longstanding adult SMA type 3 patients	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Stettner et al., 2022	Treatment of Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Abeparvovec in Switzerland	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Stewart et al., 2023	The changing landscape in the management of spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Stolte et al., 2021	Nusinersen treatment in adult patients with spinal muscular atrophy: a safety analysis of laboratory parameters	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Stolte et al., 2018	Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. Estudo avalia viabilidade e segurança da injeção intratecal.
Stull et al., 2019	Minimal clinically important differences in motor function in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: results from the phase 3 endear trial	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Sumner et al., 2023	Longitudinal changes in compound muscle action potential and their association with motor function in infantile-onset SMA children in ENDEAR/SHINE	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Swoboda et al., 2014	Phase 2 study of isis-smnrx in children with spinal muscular atrophy	Desenho do estudo: Estudo de fase 2
Tachibana et al., 2024	Safety and effectiveness of nusinersen, a treatment for spinal muscular atrophy, in 524 patients: results from an interim analysis of post-marketing surveillance in Japan	Artigo não disponível: Não foi possível acessar o artigo na íntegra
Tachibana et al., 2024	Real-world safety and effectiveness of nusinersen, a treatment for spinal muscular atrophy, in 401 Japanese patients: results from an interim analysis of post-marketing surveillance	Artigo não disponível: Não foi possível acessar o artigo na íntegra
Shin et al., 2023	Nusinersen for spinal muscular atrophy types II and III: a retrospective single-center study in South Korea	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes.
Tokunaga et al., 2020	Analysis of the therapeutic effect of nusinersen in patients with spinal muscular atrophy using a motor function scale and questionnaire	Idioma incorreto: Artigo em japonês
Topaloglu et al., 2021	RNA-based treatments in spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Trucco et al., 2021	Respiratory Trajectories in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy in the iSMAC Cohort Study	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
Trucco et al., 2024	Therapeutic Role of Nusinersen on Respiratory Progression in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 2 and Nonambulant Type 3	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE.
Trucco et al., 2022	Role of Nusinersen on pulmonary function in paediatric patients with spinal muscular atrophy type 2 and nonambulant type 3	Tipo de publicação: Resumo de congresso

Trucco et al., 2020	Respiratory function in SMA type 2 and nonambulant SMA type 3: Longitudinal data from the international SMA consortium (iSMAc)	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Tulinius et al., 2021	Longer-term improved/maintained motor function in nusinersen-treated children with later-onset SMA in CS2/CS12 and SHINE	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Umutbaev et al., 2023	Experience with nusinersen as a pathogenetic therapy in adult patients with spinal muscular atrophy 5q in the Republic of Bashkortostan	Idioma incorreto: Artigo em russo
Vázquez Costa et al., 2021	Nusinersen treatment in adult patients with 5q spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Thimm et al., 2022	Assessment of Health-Related Quality of Life in Adult Spinal Muscular Atrophy Under Nusinersen Treatmentâ€"A Pilot Study	Desfecho incorreto: Avalia outros tipos de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo
Vidovic et al., 2023	Cognitive performance of adult patients with SMA before and after treatment initiation with nusinersen	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. Estudo avalia desfechos relacionados à benefício cognitivo.
Walter et al., 2019	[Treatment evaluation in patients with 5q-associated spinal muscular atrophy : Real-world experience].	Idioma incorreto: Artigo em alemão
Walter et al., 2019	P.354Treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 - a prospective observational study over 10 months	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Walter et al., 2019	Treatment evaluation in patients with 5q-associated spinal muscular atrophy: Real-world experience	Idioma incorreto: Artigo em alemão
Wang et al., 2024	Long-term impact of nusinersen on motor and electrophysiological outcomes in adolescent and adult spinal muscular atrophy: insights from a multicenter retrospective study	Desfecho incorreto: Avalia outros tipos de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo
Weber et al., 2024	'Reading the palm' – A pilot study of grip and finger flexion strength as an outcome measure in 5q spinal muscular atrophy.	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. Avalia desfechos relacionados à força de preensão voluntária máxima e à força de flexão dos dedos.
Weber et al., 2023	Handgrip and finger flexion strength in children: A cross-sectional assessment of age-related normative data and application as a clinical functional marker in paediatric neuromuscular disorders	Desenho do estudo: Estudo transversal
Westbury et al., 2023	The Canadian Neuromuscular Disease Registry: a national spinal muscular atrophy registry for real world evidence	Desenho do estudo: Estudo transversal
Williams et al., 2019	Minimal clinically important differences of the expanded hammersmith functional motor scale in later-onset spinal muscular atrophy: results from the phase 3 cherish trial	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Wood et al., 2018	Motor neuron disease: Benefits of nusinersen extend to later-onset SMA.	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Wood et al., 2018	Benefits of nusinersen extend to later-onset SMA	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Wurster et al., 2020	Neurofilament light chain in serum of adolescent and adult SMA patients under treatment with nusinersen	Desenho do estudo: Estudo transversal
Wurster et al., 2024	Respiratory function in adult patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen – a monocenter observational study	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. Apresenta apenas resultados de desfechos relacionados à função respiratória (capacidade vital forçada - FVC).
Yan et al., 2024	Safety of risdiplam in spinal muscular atrophy patients after short-term treatment with nusinersen	Artigo não disponível: Artigo não encontrado na íntegra
Vázquez-Costa JF et al., 2022	Nusinersen in adult patients with 5q spinal muscular atrophy: A multicenter observational cohorts' study.	Desfecho incorreto: Avalia outros tipos de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo
Yang et al., 2022	Systematic Literature Review of Clinical and Economic Evidence for Spinal Muscular Atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Zaidman et al., 2020	Preliminary results of the spinraza in adults with spinal muscular atrophy (SAS) study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Zaidman et al., 2023	Spinraza in Adults with Spinal Muscular Atrophy (SAS) -14 month results	Tipo de publicação: Resumo de congresso

Zaidman et al., 2021	Six month results of spinraza in adults with spinal muscular atrophy (SAS) study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Zanoteli et al., 2024	Safety and tolerability of onasemnogene abeparvovec for patients with spinal muscular atrophy weighing â‰¤17 kg and â‰¤24 months old: phase 4 OFELIA study	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Zhang et al., 2024	Adverse events of nusinersen: a real-world drug safety surveillance study based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database.	Artigo não disponível: Artigo não encontrado na íntegra
Zhao et al., 2025	Motor Function and Safety of Nusinersen and Risdiplam in Asian Patients with Types 2-4 Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Systematic Review and Meta-Analysis.	Artigo não disponível: Artigo não encontrado na íntegra
Veerapandiyan et al., 2020	Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes.
Zhu et al., 2025	Effect of nusinersen on pulmonary function in children with spinal muscular atrophy in the plateau region: A pilot study.	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes.
Zhuang et al., 2023	Safety Concerns with Nusinersen, Risdiplam, and Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy: A Real-World Pharmacovigilance Study	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. Estudo avalia apenas desfechos relacionados à segurança
Wadman et al., 2020	Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III	Desfecho incorreto: RS. Avalia outros tipos de AME em conjunto, não possui análise de subgrupo.
Não identificado	Nusinersen (Spinraza) for spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Não identificado	Nusinersen treatment for adults with spinal muscular atrophy	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Não identificado	Routine Practices in use of Onasemnogene Abeparvovec (OA) in Older Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA): Early Findings from RESTORE	Intervenção incorreta: Estudo avalia onasemnogene aberparvovec.
Não identificado	SMA - " THERAPY: P.265 Escalating dose and randomized, controlled study of high-dose nusinersen in SMA	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Walter et al., 2019	Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 â€" A prospective observational study	Tempo de tratamento incorreto: Tempo de acompanhamento menor que 12 meses
Wataya et al., 2023	Real-world safety of nusinersen in Japan: results from an interim analysis of a post-marketing surveillance and safety database	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. Avalia apenas desfechos relacionados à segurança (eventos adversos).
Yang et al., 2023	Assessment of motor function and nutritional status in children with spinal muscular atrophy treated with nusinersen after loading period in Western China: a retrospective study	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes. Tempo de acompanhamento menor que 12 meses
Yeo et al., 2020	Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy	População incorreta: Número de participantes AME tipo 3 menor que 10 participantes.
Zhong et al., 2023	Adverse events in the treatment of spinal muscular atrophy in children and adolescents with nusinersen: A systematic review and meta-analysis	Desfecho incorreto: Não apresenta dados de benefício clínico avaliados pela escala HFMSE. Avalia apenas desfechos relacionados à segurança (eventos adversos).